



THÈSE DE DOCTORAT DE
SORBONNE UNIVERSITÉ

spécialités
Épidémiologie et Biostatistiques

École doctorale «Pierre Louis» de santé publique à Paris
Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

présentée par
M. Julien Riou
pour obtenir le grade de
Docteur de Sorbonne Université

Sujet de la thèse :

Épidémiologie comparée et prédictive des épidémies de maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* : application aux virus Zika et chikungunya

soutenue le

devant le jury composé de :

M. le Professeur Pierre-Yves Boëlle
M. le Professeur Bernard Cazelles
M. le Professeur Rodolphe Thiébaut
Mme. le Professeur Elizabeta Vergu

Directeur de thèse
Examinateur
Rapporteur
Rapporteur

Sorbonne Université
Bureau d'accueil, inscription des
doctorants et base de données
Esc G, 2ème étage
15 rue de l'école de médecine
75270 PARIS CEDEX 06

Tél. Secrétariat : 01 42 34 68 35
Fax : 01 42 34 68 40
Tél. pour les étudiants de A à EL : 01 42 34 69 54
Tél. pour les étudiants de EM à MON : 01 42 34 68 41
Tél. pour les étudiants de MOO à Z : 01 42 34 68 51
E-mail : scolarite.doctorat@upmc.fr

Thèse préparée dans le cadre du réseau doctoral en santé publique
animé par l'EHESP

Laboratoire de rattachement

Sorbonne Université, INSERM
Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
Directrice : Mme Dominique Costagliola

Équipe 1 – Surveillance et modélisation des maladies transmissibles
Responsable : M. Pierre-Yves Boëlle

Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, site Saint-Antoine
27, rue de Chaligny
75571 Paris cedex 12
France

Remerciements

Lorem ipsum

Résumé de la thèse

Lorem ipsum

Thesis summary

Lorem ipsum

Productions scientifiques

Publications

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission. *Epidemics*, 19 :43–52, 2017. doi : 10.1016/j.epidem.2017.01.001

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. Improving early epidemiological assessment of emerging *Aedes*-transmitted epidemics using historical data. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(6) :e0006526, 2018. doi :10.1371/journal.pntd.0006526

Posters

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. Analyse comparative de la transmission du chikungunya et du Zika. *Séminaire annuel de l'école doctorale Pierre Louis de santé publique*, Saint-Malo, octobre 2016 (prix du meilleur poster).

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. Améliorer l'évaluation précoce des épidémies émergentes de maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* grâce aux données historiques. *Séminaire annuel de l'école doctorale Pierre Louis de santé publique*, Saint-Malo, octobre 2017.

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission. *Epidemics*⁶, Sitges, Espagne, novembre 2017.

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. Improving early epidemiological assessment of emerging *Aedes*-transmitted epidemics using historical data. *Epidemics*⁶, Sitges, Espagne, novembre 2017.

Julien Riou, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle. A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission. *Stan-Con*, Monterey, Californie, janvier 2018.

Table des matières

Introduction	1
1 L'invasion mondiale des moustiques du genre <i>Aedes</i> et ses conséquences	3
1.1 Origines, adaptations & invasions	3
1.1.1 Les moustiques du genre <i>Aedes</i> : éléments entomologiques	3
1.1.2 La domestication d' <i>Aedes aegypti</i>	7
1.1.3 L'invasion d' <i>Aedes albopictus</i>	12
1.2 Émergences & réémergences	14
1.2.1 Virus de la fièvre jaune	15
1.2.2 Virus de la dengue	17
1.2.3 Virus du chikungunya	18
1.2.4 Virus Zika	21
1.3 Virus émergents du futur	25
1.4 Prévention & contrôle	27
2 Modèles de maladies vectorielles	31
2.1 Ross, Macdonald & le paludisme	31
2.2 Applications aux maladies transmises par <i>Aedes</i>	40
2.3 Modèles vecteur-implicites	48
2.3.1 Le modèle SIR	49
2.3.2 Le modèle SIR délayé	53
2.3.3 Approches basées sur l'intervalle de génération	54
3 Épidémiologie comparée du chikungunya et du Zika	65
3.1 Présentation de l'étude	66
3.1.1 Données utilisées et justifications	66
3.1.2 Objectifs et stratégie d'analyse	68
3.1.3 Implémentation et validation du modèle	69
3.2 Article 1	72
3.3 Principaux résultats	83
3.4 Commentaires et perspectives	85
4 Épidémiologie prédictive	87
4.1 Présentation de l'étude	88
4.1.1 Objectifs et stratégie d'analyse	88
4.2 Article 2	91
4.3 Principaux résultats	110
4.4 Commentaires et perspectives	110

Conclusions	113
Annexes	127
Annexe A : Informations complémentaires à l'article 1	129
Annexe B : Informations complémentaires à l'article 2	147

Table des figures

1.1	<i>Aedes aegypti</i> femelle (source : A.J.E. Verzi, Wellcome collection)	4
1.2	Cycle de vie d' <i>Aedes aegypti</i> (source : CDC)	6
1.3	Oeufs d' <i>Ochlerotatus japonicus</i> déposés au bord d'un récipient (source : Omar Fahmy, 2006).	7
1.4	Probabilité de présence d' <i>Ae. aegypti</i> dans le monde (source : Kraemer et coll., 2015)	8
1.5	Scène du film <i>Yellow jack</i> (1938) racontant l'histoire de la découverte du rôle d' <i>Ae. aegypti</i> dans la transmission de la fièvre jaune (source : MGM)	9
1.6	Analyse du polymorphisme génétique d' <i>Ae. aegypti</i> (source : Brown et coll., 2014)	11
1.7	Probabilité de présence d' <i>Ae. albopictus</i> dans le monde (source : Kraemer et coll., 2015)	12
1.8	Exemple de site de développement larvaire naturel (A) ou artificiel (B) d' <i>Aedes albopictus</i> (source : Didier Fontenille, IRD)	14
1.9	Distribution spatiale du risque individuel de fièvre jaune (source : Shearer et coll., 2018)	16
1.10	Cartogramme du nombre de cas de dengue dans le monde (source : Bhatt et coll., 2013)	18
1.11	Évolution du fardeau de la dengue (mesuré en espérance de vie corrigée de l'incapacité) entre 1990 et 2013 (source : Stanaway et coll., 2016) . .	19
1.12	Courbe épidémique en deux vagues successives du chikungunya à la Réunion (source : Renault et coll., 2007)	20
1.13	Origine, extension et distribution du virus du chikungunya et de ses vecteurs (source : Weaver et coll., 2015)	21
1.14	Courbe épidémique du Zika sur l'île de Yap en 2007 (source : Duffy et coll., 2009)	22
1.15	Propagation mondiale du virus Zika déduite à partir d'analyses phylogénétiques ou de cas d'importations identifiés (source : Gatherer et Kohl, 2016)	23
1.16	Exemples de différents cycles locaux de transmission du virus Zika (source : Lessler et coll., 2016)	24
1.17	Méthodes de lutte antivectorielles visant <i>Ae. aegypti</i> et <i>Ae. albopictus</i> existantes (zone verte) ou méthodes en développement (zone jaune) selon leur mode d'action (source : Achee et coll., 2015).	29

2.1	Prévalences à l'équilibre endémique chez les humains (w_{EE}) et les moustiques (z_{EE}) en fonction de \mathcal{R}_0 selon le modèle de Ross-Macdonald (source : Koella, 1991)	38
2.2	Diminution relative de \mathcal{R}_0 consécutive à la diminution de la densité de moustiques (m), à la diminution du nombre de piqûres par moustique et par unité de temps (a) ou à l'augmentation de la mortalité des moustiques (g) d'un facteur 1 à 5 (source : Koella, 1991)	39
2.3	Evolution du nombre de modèles de maladies vectorielles publiés entre 1970 et 2010 selon la maladie (source : Reiner et coll., 2013)	41
2.4	Estimations de \mathcal{R}_0 lors de l'épidémie de chikungunya d'Italie de 2007 selon la valeur choisie pour le nombre de site de reproduction des moustiques (source : Poletti et coll., 2011)	44
2.5	Ajustement d'un modèle de transmission du chikungunya à la Réunion (barres) aux données d'incidence (cercles) collectées en 2005-2006 (source : Yakob et Clements, 2013)	45
2.6	Ajustement du modèle aux données d'incidence pour six épidémies de Zika en Polynésie française en 2013-2014 (source : Kucharski et coll., 2016)	47
2.7	Ajustement du modèle <i>vecteur-explicite</i> aux données d'incidence pour quatre épidémies de Zika à Yap (a), à Mo'orea (b), à Tahiti (c) et en Nouvelle-Calédonie (d) (source : Champagne et coll., 2016)	48
2.8	Ajustement aux données d'incidence cumulée de dengue hémorragique en Thaïlande en 1984-1985 (cercles) du modèle VE (ligne noire, graphique de gauche) et du modèle SIR (ligne noire, graphique de droite), les courbes colorées correspondent à 20 trajectoires simulées d'après les distributions postérieures (source : Pandey et coll., 2013)	51
2.9	Courbes épidémiques du SARS en 2003 dans quatre zones (a-d) et estimations de \mathcal{R}_t correspondantes (e-h) (source : Wallinga et Teunis, 2004)	55
2.10	Cadre de détermination de la distribution de l'intervalle de génération dans le cas d'une maladie vectorielle (source : Boëlle et coll., 2008)	56
2.11	(A) Courbe épidémie du chikungunya à la Réunion en 2005-2006, et (B) estimations correspondantes de \mathcal{R}_t selon plusieurs hypothèses concernant la période d'incubation extrinsèque et la mortalité des moustiques (source : Boëlle et coll., 2008)	57
2.12	(A) Courbes épidémiques initiales pour le Zika en Guadeloupe, Martinique et Saint-Martin ; (B) estimations de \mathcal{R} selon les portions de courbes utilisées, la boîte à moustaches représentant la variabilité des estimations (source : Cauchemez et coll., 2014)	58
2.13	Représentation schématique du calcul de l'exposition dans le modèle TSIR (source : Perkins et coll., 2015)	61
2.14	Influence des conditions de température et de précipitation sur le paramètre de transmission (source : Perkins et coll., 2015)	63
3.1	Profils d'incidence des épidémies de chikungunya (en rouge) et de Zika (en bleu) dans six îles de Polynésie française et trois îles des Antilles françaises entre 2013 et 2016 (sources : Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie française et CIRE Antille-Guyane)	67

3.2 Capacité d'identification de paramètres utilisés pour simuler des épidémies à partir des données d'incidence observée par le modèle hiérarchique de type TSIR développé pour ce travail. Le losange montre la valeur choisie pour le paramètre (\mathcal{R}_0 dans le panneau A et ρ dans le panneau B), et la boîte à moustaches montre les moyennes de distribution postérieures obtenues pour chacune des cent simulations.	71
4.1 Incidence hebdomadaire lors des épidémies de Zika dans trois îles des Antilles françaises entre 2015 et 2017. Les lettres S et E désignent le début et la fin de la période de circulation autochtone intense (selon les définitions locales), et la lettre P désigne la date du pic d'incidence (sources : <i>CIRE Antille-Guyane</i>).	89

Liste des tableaux

1.1	Principaux virus à risque d'émergence future.	26
2.1	Significations des symboles utilisés dans les formules présentées dans le chapitre 2.	40
2.2	Distributions postérieures (moyenne et intervalle de crédibilité à 95%) du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 et du taux de report pour six épidémies de Zika en Polynésie française entre 2013 et 2014 (source : Kucharski et coll., 2016).	46
2.3	Distributions postérieures (moyenne et intervalle de crédibilité à 95%) du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , du taux de report et du taux d'implication de la population pour quatre épidémies de Zika en Océanie entre 2007 et 2014 (source : Champagne et coll., 2016).	49
2.4	Distributions postérieures des paramètres (médiane et intervalle de crédibilité à 90%) et comparaison des modèles <i>vecteur-explicite</i> (VE) et SIR par le critère d'information d'Akaike (AIC) (source : Pandey et coll., 2013).	52
3.1	Paramètres utilisés pour les simulations.	70

Introduction

Chapitre 1

L'invasion mondiale des moustiques du genre *Aedes* et ses conséquences

La situation actuelle d'ubiquité et d'abondance des moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, moustiques capables de transmettre de nombreuses maladies humaines, constitue un véritable problème de santé globale. En effet, ces vecteurs sont liés à la résurgence ou à l'émergence de nombreuses maladies, avec une accélération significative en ce début de XXI^{ème} siècle. Nous proposons dans ce premier chapitre un état des connaissances actuelles sur les origines de cette situation, en prenant en compte les aspects entomologiques, historiques et démographiques. Nous passerons aussi en revue l'épidémiologie des principales maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*, ainsi que les moyens de lutte disponibles.

1.1 Origines, adaptations et invasions

1.1.1 Les moustiques du genre *Aedes* : éléments entomologiques

Aedes est un genre appartenant à l'ordre des *Diptera* (mouches), à la famille des *Culicidae* (moustiques) et à la sous-famille des *Culicinae* (par opposition aux *Anophelineae* ou anophèles). Le nom vient du grec ancien $\alpha\eta\delta\eta\varsigma$ (aedes), signifiant «déplaisant»

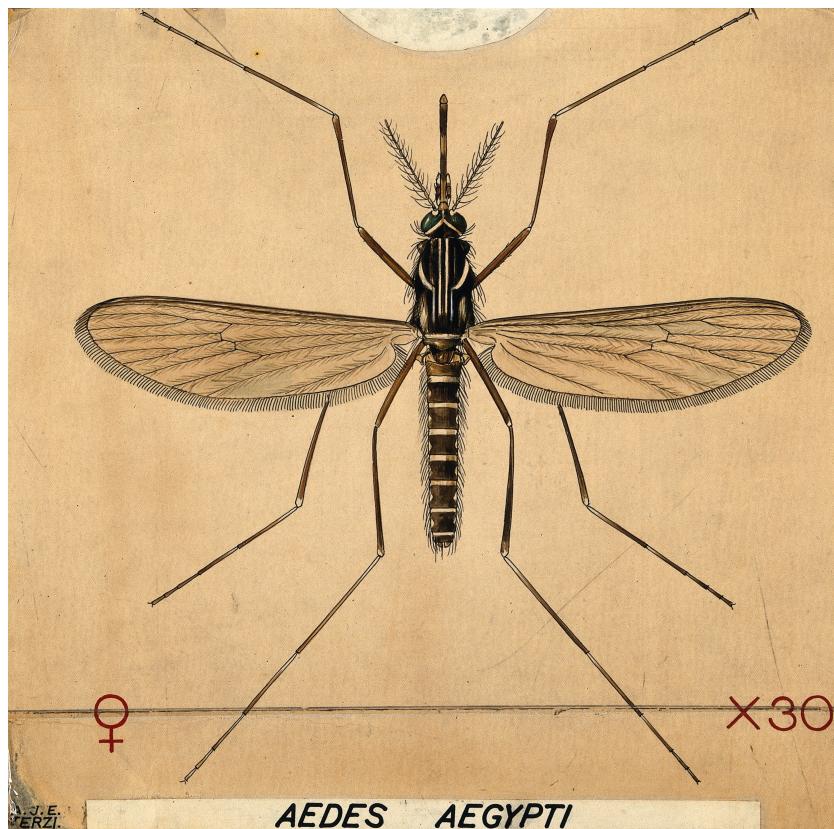


FIGURE 1.1 – *Aedes aegypti* femelle (source : A.J.E. Verzi, Wellcome collection)

ou «dégoûtant». Ce genre a été décrit brièvement pour la première fois par l’entomologiste allemand Johann Wilhelm Meigen en 1818 [1]. Par la suite, de nombreuses espèces très diverses ont été attribuées à ce genre, ce qui a engendré une grande hétérogénéité. En 2000, John Reinert a proposé une reclassification basée sur les caractéristiques des organes sexuels masculins et féminins, déplaçant de nombreuses espèces du genre *Aedes* au genre *Ochlerotatus*, tous deux regroupés dans la tribu *Aedini* [2]. Selon cette classification, le genre *Aedes* regroupe 23 sous-genres et 263 espèces. Plus récemment, d’autres classifications ont été proposées prenant en compte les résultats d’études phylogénétiques et qui, en particulier, amèneraient à considérer les espèces *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* comme faisant partie du genre *Stegomyia* (devenant ainsi respectivement *Stg. aegypti* et *Stg. albopictus*) [3]. Toutefois, cette nouvelle dénomination ne faisant pas consensus au sein des entomologistes [4] et n’étant pas d’usage courant dans le domaine médical, nous continuerons dans ce travail à utiliser les noms classiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*.

Morphologie et cycle de vie

Les *Aedes* adultes se distinguent des autres moustiques par leur abdomen long et étroit et par différents motifs noir et blanc sur le thorax, l'abdomen et les pattes (Fig. 1.1). Comme les autres mouches, les *Aedes* possèdent un cycle de vie passant par quatre stades de développement : œuf, larve, pupe et adulte (Fig. 1.2) [5]. Contrairement à d'autres espèces de moustiques, les femelles adultes déposent leurs œufs non pas directement dans l'eau mais sur un support susceptible d'être inondé, à proximité du bord d'une réserve d'eau naturelle ou artificielle, comme les rivages de marais, les arbres creux, les pots de fleurs, les récipients en plastique, ou encore les pneus usagés (Fig. 1.3). Les œufs sont typiquement noirs, gluants, et mesurent environ 0.5 mm. Ils peuvent survivre plusieurs mois dans un environnement froid ou sec (et résistent donc à la dessication). La submersion des œufs à l'occasion de précipitations ou d'un remplissage artificiel déclenche ensuite l'éclosion. Les larves vivent dans l'eau, juste sous la surface car elles doivent respirer à l'air libre par de courtes trompes, et se nourrissent de micro-organismes. Dans des conditions adaptées de qualité de l'eau, de température, de présence de nourriture et d'absence de prédateurs, elles se développent en passant par quatre stades appelés *instars* jusqu'à leur transformation en pupes. Au stade pupal, le moustique ne se nourrit pas et achève seulement sa transformation en adulte. Ce processus de développement peut être complété en quelques jours à quelques mois suivant l'espèce et les conditions environnementales, en particulier la température.

Hématophagie

Dans les premiers jours suivant leur émergence, les moustiques adultes s'accouplent, puis les femelles prennent leur premier repas de sang. La recherche d'un hôte par l'adulte femelle se déroule préférentiellement durant la journée, et s'appuie sur de nombreux sens dont la vision, l'audition, l'odorat et le toucher. Les comportements, les cibles préférentielles humaines ou animales, ainsi que le degré de spécialisation dans la piqûre d'un hôte en particulier varient selon les espèces et les environnements [6].

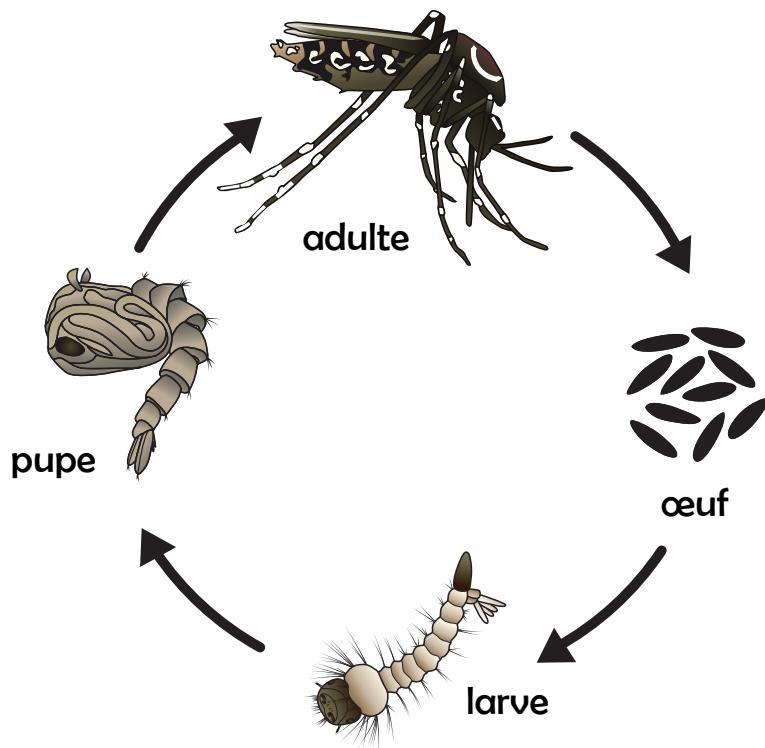


FIGURE 1.2 – Cycle de vie d'*Aedes aegypti* (source : CDC)

Lors de la piqûre, la salive du moustique est injectée dans l'hôte afin de fluidifier le sang. C'est à cette étape qu'un pathogène peut être transmis si il est présent en quantité suffisante dans la salive. Ainsi, la compétence vectorielle, c'est à dire la capacité à transmettre un virus, dépend largement de la capacité de ce virus à se reproduire dans les glandes salivaires du moustique, et donc de l'adaptation du virus à une espèce particulière. Ces repas de sang sont seulement nécessaire pour la maturation des œufs, et le reste du temps les moustiques se nourrissent de nectars et de fruits. Les femelles entrent ainsi dès leur émergence dans un *cycle gonotrophique* qui fait se succéder (1) recherche et piqûre d'un ou plusieurs hôtes par la femelle à jeun, (2) digestion du sang et maturation des œufs, et (3) recherche d'un lieu de ponte et oviposition. Là encore, la durée des différentes étapes de ce cycle varie selon l'espèce et la température.

Compétence vectorielle

Certaines espèces d'*Aedes* sont des vecteurs de maladies humaines très importantes comme la dengue, la fièvre jaune, le chikungunya et le Zika, mais aussi de très nom-



FIGURE 1.3 – Oeufs d'*Ochlerotatus japonicus* déposés au bord d'un récipient (source : Omar Fahmy, 2006).

breuses autres maladies moins fréquentes incluant la fièvre du Nil occidental, la fièvre de la vallée du Rift, l'encéphalite équine de l'Est, la filariose lymphatique, ou encore les fièvres dites Mayaro, Usutu et Ross River. Pour une large part de ces maladies, particulièrement les plus importantes, *Ae. aegypti* est le vecteur principal dans les zones où il est présent, c'est à dire la plupart des zones tropicales et subtropicales. D'autres espèces d'*Aedes* sont parfois aussi capables d'agir comme vecteur de certaines de ces maladies, seules ou en complément d'*Ae. aegypti*, comme *Ae. albopictus*, originaire d'Asie et présent dans les zones plus tempérées d'Europe et d'Amérique du Nord, mais aussi d'autres espèces comme *Ae. polynesiensis* en Polynésie française et *Ae. scutellaris* en Asie du Sud-Est.

1.1.2 La domestication d'*Aedes aegypti*

De nos jours, *Ae. aegypti* est présent dans la plupart des zones tropicales et subtropicales du monde : en Afrique Subsaharienne, du nord de l'Argentine à la moitié sud des États-Unis, en Océanie, en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent Indien (Fig. 1.4) [7]. Il s'agit en grande majorité d'une espèce dite *domestique*, particulièrement active en milieu urbain. Dans ce contexte, la domestication désigne l'adaptation d'un moustique sauvage à la vie à proximité des humains dans une relation commensale : piqûre préférentielle des humains par rapport aux animaux, survie et reproduction

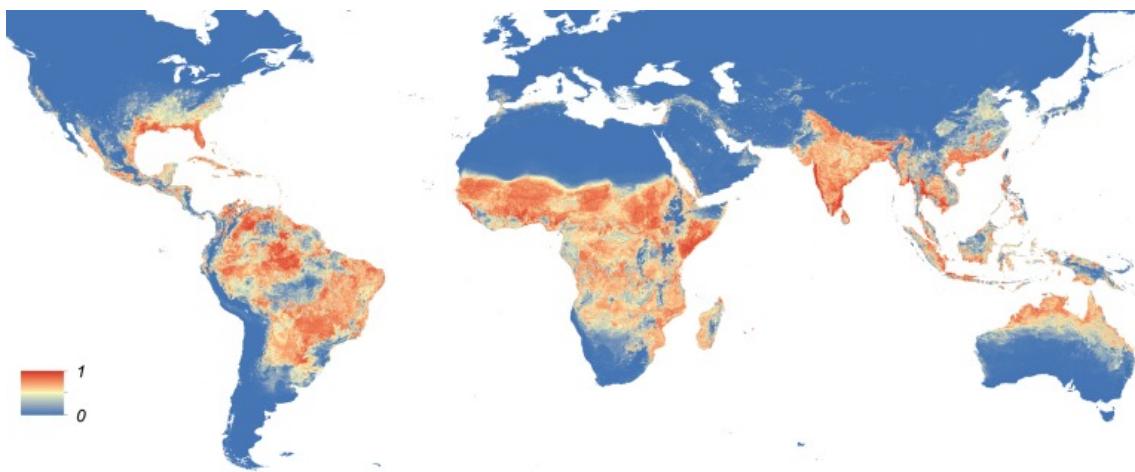


FIGURE 1.4 – Probabilité de présence d'*Ae. aegypti* dans le monde (source : Kraemer et coll., 2015)

dans les installations humaines, avec une oviposition pouvant avoir lieu dans des récipients artificiels comme les pots de plantes, réservoirs d'eau, fosses septiques, pneus usagers ou autres déchets pouvant recueillir l'eau de pluie [5]. Cette adaptation procure des avantages majeurs à l'espèce, lui permettant d'avoir accès à un nombre d'hôtes important et de ne plus dépendre entièrement de la pluie pour sa reproduction.

Premières descriptions et identification comme vecteur de maladies humaines

Ae. aegypti a été décrit pour la première fois en 1757 par les naturalistes suédois Fredric Hasselquist et Carl von Linné lors d'un voyage au Proche-Orient [8] (d'où le mot *Linnaeus* ou l'abréviation *L.* qui figure parfois après le nom de l'espèce). Il fut d'abord nommé *Culex aegypti*, *Culex* étant le nom générique donné aux moustiques avant la formalisation des classifications. Il a ensuite été identifié comme vecteur de la fièvre jaune à Cuba en 1900 par Carlos Finlay, Walter Reed et James Carroll suite à une expérience consistant à faire piquer des volontaires humains (y compris eux-mêmes) par des moustiques ayant préalablement piqué des cas sévères de fièvre jaune (Fig. 1.5) [9]. De cette période est resté son nom commun en anglais de «yellow fever mosquito». Dans les années suivantes, le rôle d'*Ae. aegypti* dans la transmission de la dengue fut mise en évidence en Australie, là aussi grâce à des expériences d'inoculation



FIGURE 1.5 – Scène du film *Yellow jack* (1938) racontant l'histoire de la découverte du rôle d'*Ae. aegypti* dans la transmission de la fièvre jaune (source : MGM)

de volontaires. Ces avancées, suivant de près la découverte du rôle des anophèles dans la transmission du paludisme par Ronald Ross en 1897, ont été le prélude à un vaste effort de recherche sur la physiologie des vecteurs de maladies, qui a donné naissance au champ de l'entomologie médicale. Par la suite a été mise en évidence la compétence vectorielle d'*Ae. aegypti* pour d'autres arboviroses importantes pour la santé publique mondiale comme le virus Zika et le virus du chikungunya.

Extension et domestication

L'ubiquité de distribution, le nombre de maladies transmises et donc l'ampleur de l'impact sur la santé publique mondiale d'*Ae. aegypti* peut paraître surprenant, mais cet état de fait peut être relié à la relation particulière qui existe entre ce moustique et l'espèce humaine. Il faut pour cela revenir à l'ancêtre commun aux *Ae. aegypti* aujourd'hui répartis sur toute la planète, qui vivait probablement dans les forêts d'Afrique aux environs de 6000 AEC (Fig. 1.6) [10]. Une forme ancestrale du moustique a subsisté jusqu'à aujourd'hui dans certaines forêts d'Afrique subsaharienne, généralement

classée comme une sous-espèce nommée *Ae. aegypti formosus* (abrégé en *Aaf*). Selon cette classification, la sous-espèce correspondant à la forme domestiquée est alors nommée *Ae. aegypti aegypti* (abrégé en *Aaa*) [11]. Il est intéressant de constater que les moustiques de type *Aaf* présentent un comportement radicalement différent des moustiques de type *Aaa*, adapté à un milieu de vie sylvestre : la femelle dépose ses œufs dans les souches et les trous des arbres et pique préférentiellement les hôtes non-humains. D'autre part, l'analyse comparative du polymorphisme génétique des individus actuels suggère qu'*Ae. aegypti* a atteint les Amériques depuis la côte ouest de l'Afrique entre le XVI^{ème} et le XVII^{ème} siècle, probablement sur les bateaux des européens pratiquant la traite des esclaves [12]. Cette hypothèse est cohérente avec les données historiques qui datent la première épidémie de fièvre jaune dans le nouveau monde à 1648, dans la péninsule du Yucatan. L'extension s'est ensuite poursuivie vers l'ouest, des Amériques vers l'Océanie puis l'Asie, et non pas directement depuis l'Afrique vers l'Asie. A partir du milieu du XX^{ème} siècle, la croissance des populations humaines et l'urbanisation massive ont favorisé la poursuite de l'extension et la prolifération de la sous-espèce *Aaa*, aujourd'hui largement majoritaire en particulier dans les zones urbaines et péri-urbaines. Ce scénario, appuyé par des éléments de nature historique, génétique et écologique, implique la domestication de *Aaa* s'est produite en Afrique avant le XVII^{ème} siècle, car la survie au long cours sur les bateaux humains n'aurait pas été possible sans cette adaptation. Certains auteurs ont fait l'hypothèse d'un lien entre cette domestication et l'avènement du néolithique en Afrique du Nord entre 6000 et 4000 AEC [9].

Une double adaptation

Les différences entre les sous-espèces *Aaa* et *Aaf* ne s'arrêtent pas aux comportements, mais concernent aussi la compétence vectorielle. Ainsi, il a été démontré que la capacité à transmettre la fièvre jaune et la dengue est plus faible dans les populations *Aaf* que les populations *Aaa* [13]. A l'inverse, une autre étude indique que la compétence vectorielle de *Aaa* est plus faible pour une souche sylvatique «sauvage»

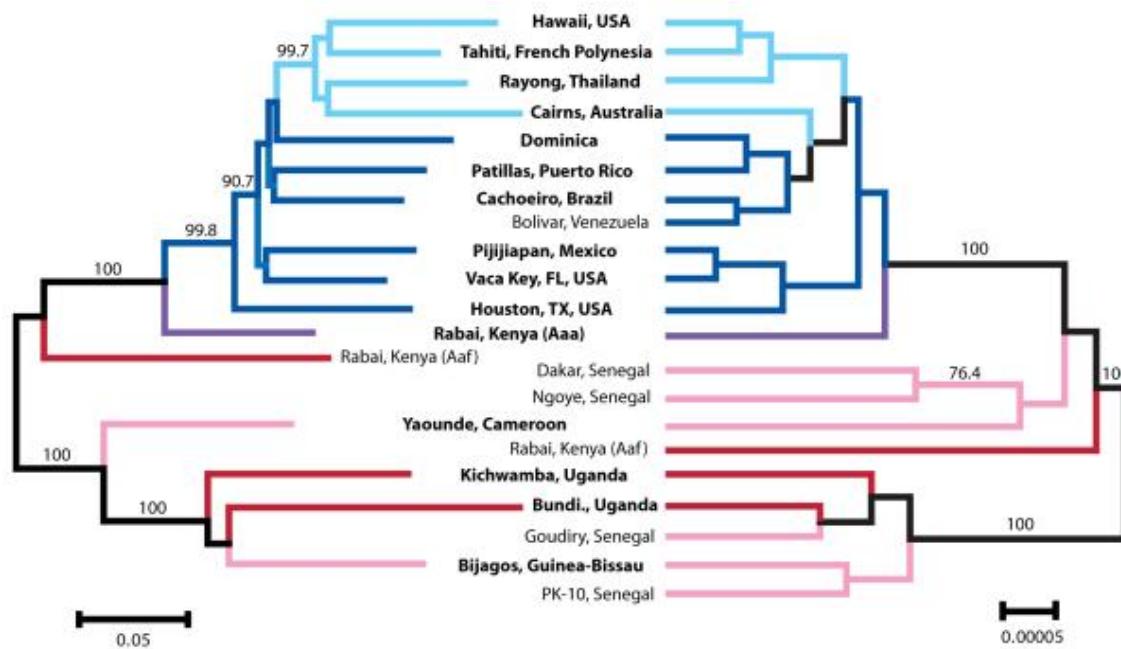


FIGURE 1.6 – Analyse du polymorphisme génétique (SNP) de spécimens contemporains d’*Ae. aegypti* selon deux méthodes («neighbor-joining» à gauche et «Bayesian population tree» à droite). La couleur correspond à l’origine des spécimens : en rouge l’Afrique de l’Est, en rose d’Afrique de l’Ouest, en bleu des Amériques, et bleu clair d’Asie-Pacifique (source : Brown et coll., 2014)

de dengue que pour une souche causant des épidémies parmi les populations humaines [14]. Ce résultat suggère que ce phénomène de domestication d’*Ae. aegypti* a été accompagné par une augmentation de la capacité à transmettre certains virus humains. Cela pourrait s’expliquer par une pression de sélection favorisant l’adaptation d’un virus à ceux des moustiques qui ont une intense activité de piqûre d’hôtes humains, augmentant les chances de transmission inter-humaine [11]. On est donc en présence d’une double adaptation avec d’une part des moustiques adaptant leur comportement à la présence humaine et multipliant les contacts potentiellement infectieux, et d’autre part des virus qui s’adaptent pour être plus facilement transmis. Cela forme un ensemble particulièrement puissant, exerçant une intense pression en faveur de l’émergence ou de la réémergence de maladies épidémiques humaines, et avec pour effets les récentes épidémies mondiales de chikungunya et de Zika.

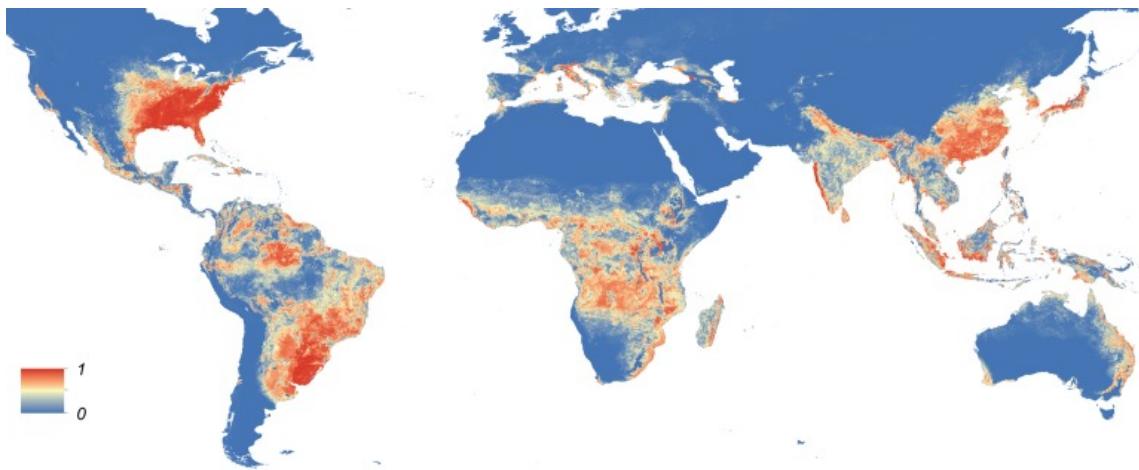


FIGURE 1.7 – Probabilité de présence d'*Ae. albopictus* dans le monde (source : Kraemer et coll., 2015)

1.1.3 L'invasion d'*Aedes albopictus*

Ae. albopictus, communément appelé «moustique tigre», est une des espèces les plus invasives de l'histoire mondiale. Originaire d'Asie du Sud-Est, il est aujourd'hui présent dans de nombreuses zones tempérées et subtropicales du monde (Fig. 1.7). Une des différences majeures avec *Ae. aegypti* est qu'il est capable de s'adapter à des températures plus froides. Si sa morphologie est très proche de celle d'*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* se différencie par une teinte générale plus sombre et une unique bande blanche dorsale longitudinale. L'extension d'*Ae. albopictus* et ses potentielles répercussions sur la santé publique ont été longtemps minimisées, de nombreux spécialistes considérant qu'il avait une faible capacité de transmission de maladies humaines [15]. Il a été démontré par la suite qu'*Ae. albopictus* est en fait capable de transmettre 26 virus humains, et joue un rôle important dans la transmission de la dengue et du chikungunya.

Écologie et avantages compétitifs

L'espèce a été décrite pour la première fois en 1894 par Frederick Arthur Askew Skuse dans le golfe du Bengale sous le nom de *Culex albopictus* avant d'être classée dans le genre *Aedes* (là encore, son nom est parfois suivi du nom de son découvreur, Skuse) [16]. De façon générale, *Ae. albopictus* est remarquable par sa plasticité. Il est

ainsi capable de se reproduire et de survivre à des températures bien plus basses qu'*Ae. aegypti*, jusqu'à 10°C au Japon et à la Réunion, et jusqu'à -5°C aux États-Unis [15]. En dessous de ces limites, les œufs sont capables d'entrer en hibernation pour des périodes prolongées. Originellement sylvestre, *Ae. albopictus* s'est progressivement adapté aux modifications de l'environnement induites par les humains, mais, contrairement à la forme domestiquée d'*Ae. aegypti*, n'a pas développé de dépendance à la vie à proximité des humains. Son oviposition se fait préférentiellement dans des lieux naturels, mais il est aussi capable comme *Ae. aegypti* d'utiliser des récipients artificiels (Fig. 1.8). *Ae. albopictus* a aussi un comportement opportuniste vis à vis des hôtes et peut piquer aussi bien les humains, les autres mammifères, les oiseaux ou même certains reptiles et amphibiens. Il peut être retrouvé aussi bien dans les zones péri-urbaines que rurales ou forestières, mais n'est abondant que dans certaines centres urbains très boisés comme Singapour, Tokyo ou Rome [15]. Dans les zones où *Ae. albopictus* et *Ae. aegypti* cohabitent, on observe une compétition entre les deux espèces, qui tourne d'ailleurs généralement à l'avantage du premier. En effet, *Ae. albopictus* présente des caractéristiques qui lui donnent un avantage compétitif sur d'autres espèces concurrentes sous certaines conditions. Les mécanismes en jeu sont principalement la compétition pour les ressources nécessaires au développement larvaire, mais d'autres ont été suggérés comme l'apport de parasites, les interférences chimiques (les déjections des larves d'*Ae. albopictus* limiteraient le développement ultérieur des larves d'*Ae. aegypti*), et les interférences d'accouplement (les mâles *Ae. albopictus* recherchant plus agressivement l'accouplement avec des femelles *Ae. aegypti* que l'inverse, causant une baisse de la fécondité) [17]. L'installation d'*Ae. albopictus* a ainsi été associée au déclin des populations d'*Ae. aegypti* en Amérique du Nord et au Brésil [15].

L'extension fulgurante d'*Ae. albopictus*

Les avantages compétitifs d'*Ae. albopictus* permettent d'expliquer sa prééminence sur les espèces locales lorsqu'il est introduit dans un nouveau milieu présentant des conditions favorables. De fait, de multiples introductions ont eu lieu dans le monde



FIGURE 1.8 – Exemple de site de développement larvaire naturel (A) ou artificiel (B) d'*Aedes albopictus* (source : Didier Fontenille, IRD)

entier à partir des années 1960 avec la multiplication des échanges commerciaux. En particulier, la dispersion d'œufs ou de larves par le commerce international de pneus usagers semble avoir joué un rôle prépondérant [18]. Originaire d'Asie, *Ae. albopictus* a ainsi été introduit et est devenu prédominant dans de très nombreuses zones du monde en quelques dizaines d'années seulement. Il est aujourd'hui établit sur le continent Américain des États-Unis à l'Argentine, dans de nombreuses îles d'Océanie, en Afrique australe et centrale, en Europe méditerranéenne et poursuit sa progression vers le nord de la France, la Suisse, l'Allemagne et les Pays-Bas) (Fig. 1.7) [7]. Cette extension fulgurante peut être mise en parallèle avec celle, plus ancienne et plus lente d'*Ae. aegypti*, suivant les navigateurs de l'époque moderne.

1.2 Émergences et réémergences

La population humaine ainsi que les échanges internationaux ont connu une croissance sans précédent au cours du XX^{ème} siècle. Alors que l'urbanisation est associée à l'augmentation des populations d'*Ae. aegypti*, l'augmentation des échanges a favorisé l'extension des zones d'activité d'*Ae. albopictus*. Ces phénomènes ont entraîné une multiplication des contacts entre vecteurs et populations humaines, qui s'est traduite par la résurgence d'épidémies de maladies anciennes comme la dengue et la fièvre jaune, mais aussi par la dissémination de virus initialement circonscrits à des zones

géographiques limitées, comme les virus du chikungunya ou du Zika. Dans cette partie, nous passerons en revue l'épidémiologie des principales maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*.

1.2.1 Virus de la fièvre jaune

La fièvre jaune est causée par un virus à ARN du genre *Flavivirus*. Il s'agit d'une maladie très ancienne, originaire d'Afrique et introduite aux Amériques au XVI^{ème} ou au XVII^{ème} siècle, probablement durant la traite des esclaves [12]. La maladie a été longtemps très redoutée à cause des épidémies dévastatrices qu'elle occasionnait dans les villes portuaires d'Afrique et des Amériques. Par ce fait, cette maladie a contribué à façonner l'extension coloniale des pays européens à cette période. La découverte du rôle d'*Ae. aegypti* dans la transmission de la fièvre jaune en 1900 a permis la mise en place de premières mesures de contrôle vectoriel, qui ont en particulier été appliquées lors du creusement du canal de Panama. Le développement par Max Theiler d'un vaccin vivant atténué très efficace en 1937 (le vaccin 17D, efficace à 99% et encore utilisé aujourd'hui) et sa large diffusion ont entraîné un franc déclin de la maladie, malgré la persistance de résurgences régulières dans certaines régions d'Afrique et d'Amérique centrale et du sud.

En 2015, une épidémie importante a eu lieu à Luanda, en Angola puis s'est étendue au reste du pays et à la République Démocratique du Congo, causant plus de 7000 cas rapportés et près de 400 décès [19]. L'exportation de cas dans de nombreux pays du monde a fortement inquiété les autorités sanitaires et épuisé les stocks de vaccins [20]. En 2016-2017, une épidémie d'ampleur inhabituelle a touché le Brésil, avec plus de 3500 cas rapportés et plusieurs centaines de décès [21]. Les raisons de ces résurgences restent floues, les diminutions de couverture vaccinale ne permettant pas de les expliquer entièrement. Plusieurs explications ont été avancées, dont l'augmentation de la densité et de l'activité des vecteurs, et des modifications génétiques du virus [22]. La maladie reste ainsi très présente dans les zones d'activité historiques d'Afrique et d'Amérique centrale et du sud (Fig. 1.9) [23]. De façon surprenante, aucune transmis-

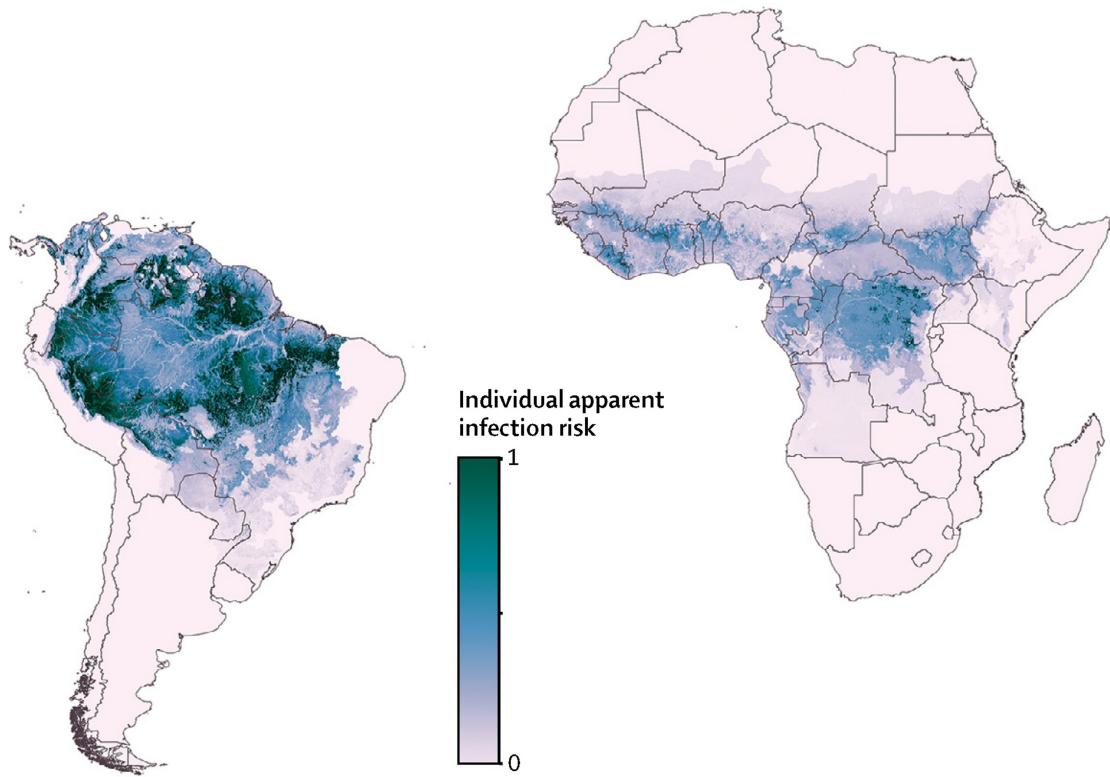


FIGURE 1.9 – Distribution spatiale du risque individuel de fièvre jaune (source : Shearer et coll., 2018)

sion autochtone de fièvre jaune n'a jamais pu être observée sur le continent asiatique, et ce malgré la présence du vecteur *Ae. aegypti*, et l'importation de nombreux cas infectieux lors de l'épidémie angolaise de 2015-2016 [24].

Il existe deux formes de transmission, la première en lien avec un cycle sylvatique de la maladie comprenant des primates non-humains et des moustiques forestiers, atteignant sporadiquement des humains à proximité (appelée en anglais «jungle yellow fever») ; la seconde consiste en une transmission inter-humaine plus intense due à *Ae. aegypti* appelée «urban yellow fever»[22]. Chez les humains, l'infection par le virus de la fièvre jaune se traduit par une fièvre intense accompagnée de nausées, de vomissements, de céphalées et myalgies, ce après une période d'incubation de 3 à 6 jours. Ces symptômes durent 3 à 4 jours. Dans environ 15% des cas, une seconde phase toxique apparaît ensuite, caractérisée par un ictère lié à une insuffisance hépatique, des hémorragies oculaires et gastro-intestinales, parfois compliquées d'insuffisance rénale et de syndrome de choc. Dans ce cas, le décès dans 20 à 60% des cas [22]. La morta-

lité est plus faible en Afrique qu'en Amérique du sud, ce qui pourrait s'expliquer par des adaptations génétiques («co-évolution») à cette maladie originaire du continent Africain. L'infection confère une immunité à vie.

1.2.2 Virus de la dengue

Le virus de la dengue (généralement abrégé en DENV) est un virus à ARN appartenant au genre *Flavivirus* et qui comprend cinq sérotypes différents (le dernier, DENV-5, ayant été identifié en 2013). Il semble que les différents sérotypes de dengue aient divergé il y a environ mille ans, mais n'aient établi de transmission endémique chez l'humain que depuis quelques centaines d'années [25]. Auparavant, une forme sylvatique du virus circulait dans les populations de primates non-humains d'Afrique et d'Asie. Les premières épidémies de maladies cliniquement semblables à la dengue ont été décrites vers la fin du XVIII^{ème} siècle en Asie et aux Amériques. A la fin du XIX^{ème} siècle, la dengue était présente dans de nombreuses zones tropicales et subtropicales, et le virus a pu être isolé pour la première fois au Japon en 1943 (DENV-1) et à Hawaï en 1945 (DENV-2). Par la suite, la maladie est devenue endémique dans les pays d'Asie du sud et du sud-est et d'Amérique centrale du sud (Fig. 1.10), avec une augmentation importante du nombre global de cas rapportés à partir des années 1990 pour atteindre 60 millions d'infections symptomatiques et 10 000 décès par an en 2013 (Fig. 1.11) [26, 27, 28].

L'infection par DENV est asymptomatique dans 75 à 90% des cas, mais peut aussi se traduire après une période d'incubation de trois à sept jours par une période symptomatique en trois phases [29]. Une première phase est dominée par une fièvre indifférenciée $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, parfois accompagnée de myalgies, d'arthralgies et d'éruptions cutanées. Ces symptômes durent pendant trois à sept jours. Vers la fin de cette période, l'infection peut dans certains cas causer un syndrome de fièvre hémorragique, caractérisé par une hémocoagulation avec thrombocytopénie, une hypoprotéinémie, des épanchements pleuraux et péritonéaux, et parfois des manifestations hémorragiques. L'hypotension signe la complication en syndrome de choc, qui doit être recherché acti-

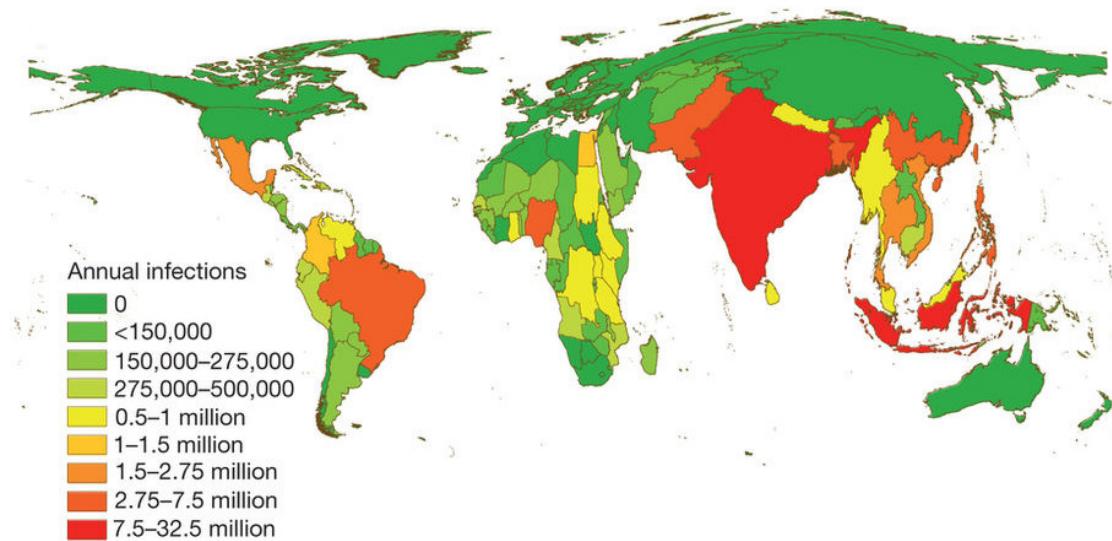


FIGURE 1.10 – Cartogramme du nombre de cas de dengue dans le monde (source : Bhatt et coll., 2013)

vement, et constitue le principal danger de la maladie, qui est fatale dans moins de 1% des cas. Ces troubles, liés à une altération de la perméabilité vasculaire, sont généralement spontanément résolutifs en deux ou trois jours sous traitement symptomatique. Un asthénie peut persister pendant plusieurs semaines.

L'infection par un sérotype donné confère une immunité temporaire contre tous les sérotypes, et une immunité à long terme contre ce sérotype seulement. La survenue de cas graves est plus fréquente si le sujet a été infecté par un autre sérotype dans le passé, en particulier chez les enfants, un phénomène appelé *antibody-dependent enhancement* [30]. Cette caractéristique a fortement compliqué la mise au point d'un vaccin, par crainte qu'il ne favorise l'apparition de formes graves. Un premier vaccin nommé Dengvaxia a été mis sur le marché en 2016. Une campagne de vaccination de masse dans les écoles, lancée aux Philippines, a toutefois été suspendue fin 2017 après des suspicions de décès en lien avec des formes sévères de la dengue après vaccination [31].

1.2.3 Virus du chikungunya

Contrairement aux virus de la dengue et de la fièvre jaune, le virus du chikungunya ne fait pas partie du groupe des *Flavivirus* mais de celui des *Alphavirus*. Son

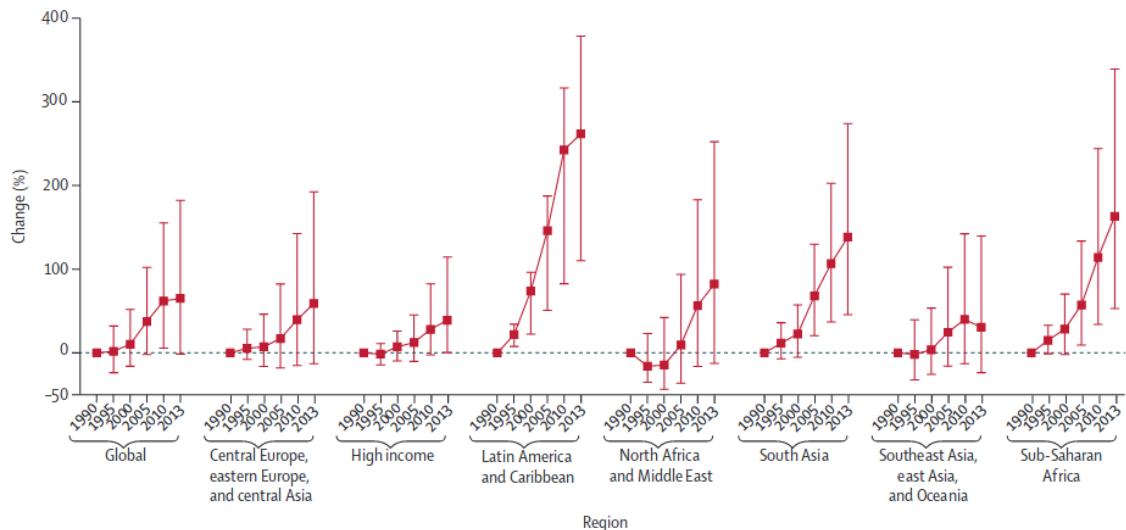


FIGURE 1.11 – Évolution du fardeau de la dengue (mesuré en espérance de vie corrigée de l’incapacité) entre 1990 et 2013 (source : Stanaway et coll., 2016)

nom provient de la langue Makonde (parlée en Tanzanie et au Mozambique) et signifie «maladie de l’homme courbé», en lien avec l’arthralgie caractéristique de la maladie. Il a été isolé pour la première fois durant une épidémie en Tanzanie en 1953 [32]. Le virus est originaire des forêts d’Afrique subsaharienne, où il suit un cycle ancestral de type enzootique, incluant des primates non-humains et des moustiques sylvestres [33]. On distingue deux types de souches enzootiques, une souche ouest-africaine et une souche présente dans le reste de l’Afrique subsaharienne nommée *ECSA* (pour «Eastern, Central and Southern Africa»). Des études phylogénétiques suggèrent l’existence de multiples transitions entre l’état enzootique et un état épidémique incluant une transmission interhumaine plus soutenue par *Aedes aegypti*. On retrouve ainsi les traces de nombreuses épidémies dès le XVII^{ème} siècle, au Caire et aux Indes Néerlandaises (1779), à Zanzibar (1823 et 1870), en Inde (1823, 1824–1825 et 1871–1872), à Hong Kong et à Madras (1901–1902) [34].

Une transition de ce type a donné naissance à une souche asiatique, depuis une souche de type *ECSA*, probablement au début du XX^{ème} siècle [35]. Cette souche asiatique a été à l’origine d’épidémies régulières en Inde et en Asie du sud-est dans les années 1960 et 1970. Un deuxième évènement similaire s’est produit en 2004 au Kenya, donnant naissance à la souche dite *IOL* (pour «Indian Ocean Lineage») [36]. Le virus

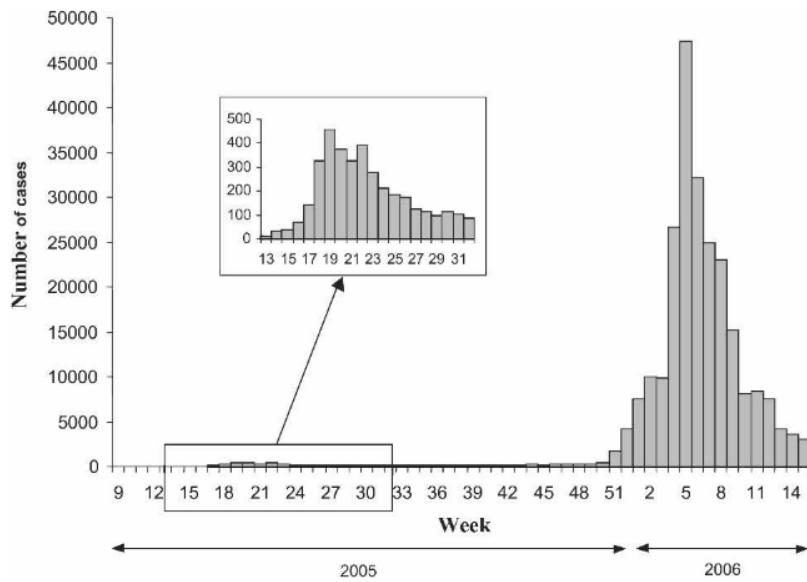


FIGURE 1.12 – Courbe épidémique en deux vagues successives du chikungunya à la Réunion (source : Renault et coll., 2007)

s'est propagé à plusieurs îles de l'océan Indien, dont la Réunion où l'épidémie été particulièrement bien observée, grâce à un système de surveillance efficace. Au total, entre janvier 2005 et avril 2006, le nombre d'infections a été estimé à 244 000 cas, en deux vagues d'ampleurs très différentes (Fig. 1.12) [37]. La même souche est ensuite retrouvée en Inde et en Asie du sud-est, menant à des épidémies massives causant plusieurs millions de cas au total [38]. Ces épidémies ont occasionné de nombreux cas d'importation dans le monde entier, qui ont en particulier donné lieu à des épisodes de transmission autochtone du virus en Europe, dans des zones où la présence d'*Ae. albopictus* est connue. Un premier épisode de ce type est survenu en 2007 dans deux villages de la région d'Émilie-Romagne, en Italie, avec 161 cas confirmés et un taux d'attaque estimé à 10,2% [39]. Un deuxième épisode a eu lieu en 2010 à Fréjus, en France, avec deux cas autochtones confirmés [40]. Une adaptation génétique de la souche IOL vers une plus grande infectivité de *Ae. albopictus* peut expliquer en partie l'explosivité de ces épidémies, survenant subitement alors que la souche asiatique circulait dans ces zones depuis au moins plusieurs dizaines d'années [38, 41, 42].

En 2013, la souche asiatique du virus a été introduite sur l'île de Saint-Martin, aux Antilles françaises, et s'est propagée à toutes les zones tropicales et semi-tropicales du

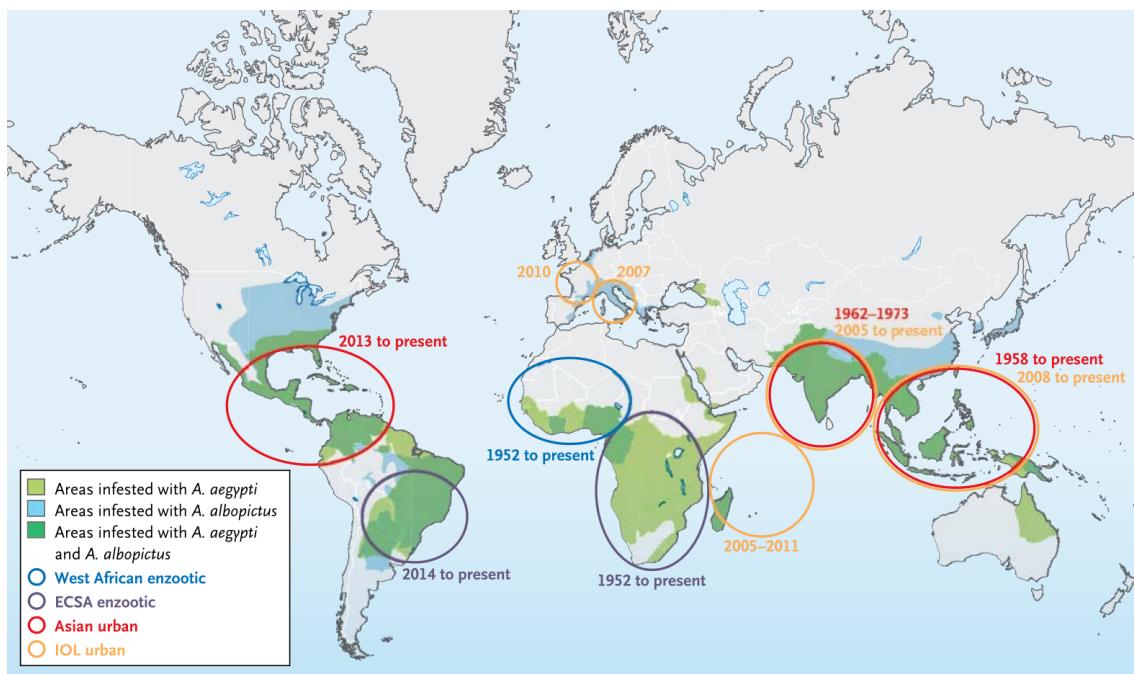


FIGURE 1.13 – Origine, extension et distribution du virus du chikungunya et de ses vecteurs (source : Weaver et coll., 2015)

continent américain, puis vers les îles de l'océan Pacifique [43]. Parallèlement en 2014, un virus appartenant à la souche ECSA a été isolée au Brésil [44]. Entre 2013 et 2016, 1,9 millions le nombre de cas suspects ont été rapportés à l'Organisation Panaméricaine de la Santé (PAHO). L'histoire de l'extension du virus est résumée dans la figure 1.13.

Les symptômes de l'infection par le virus du chikungunya comprennent une fièvre élevée, une asthénie, des arthralgies et myalgies, et une éruption cutanée [33]. Ces signes sont présents chez environ 85% des sujets infectés, surviennent après une période d'incubation de 3 jours et durent entre 7 et 10 jours. Les complications graves sont rares, et concernent le plus souvent des sujets à risque comme les patients âgés, nouveaux-nés, ou porteurs d'autres pathologies. L'asthénie et les douleurs articulaires persistent parfois plusieurs mois chez près de 60% des sujets atteints [45]. L'infection confère une immunité à long terme.

1.2.4 Virus Zika

Le virus Zika appartient au genre *Flavivirus*, comme ceux de la dengue et de la fièvre jaune. Il a été isolé pour la première fois en 1947 chez un singe rhésus senti-

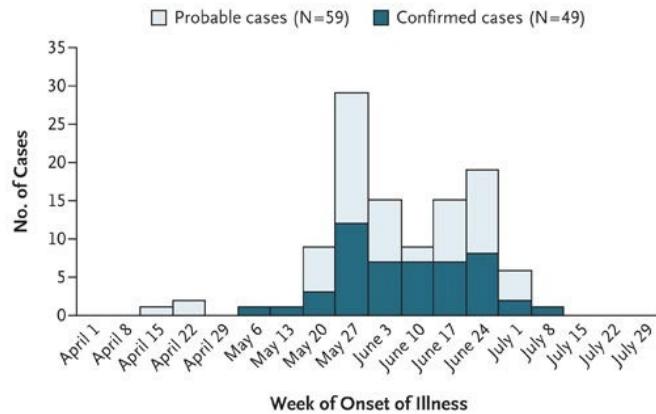


FIGURE 1.14 – Courbe épidémique du Zika sur l’île de Yap en 2007 (source : Duffy et coll., 2009)

nelle placé dans la forêt Zika, en Ouganda, pour la surveillance virologique de la fièvre jaune [46]. L’année suivante, le virus est aussi isolé chez un moustique *Aedes africanus* de la même forêt. En 1954, le premier cas humain est rapporté au Nigéria, mais des études ultérieures montrent qu’il s’agit en fait d’un autre virus proche, nommé Spondweni [47]. Le premier cas humain est ainsi rapporté en 1964 par Simpson, qui décrit sa propre infection [48]. Des études ont par la suite montré la présence du virus en Afrique subsaharienne, en Egypte, en Inde et en Asie du sud-est (Fig. 1.15). Toutefois, seulement 13 cas humains ont pu être identifiés avant l’année 2007, probablement en lien avec une circulation sylvatique impliquant des primates non-humains et occasionnant sporadiquement des cas humains à proximité. En 2007 survient la première épidémie importante de Zika sur l’île de Yap (Micronésie) avec 108 cas confirmés ou suspects (Fig. 1.14) [49]. De 2010 à 2013, plusieurs cas isolés sont identifiés en Asie du sud-est, ou chez des voyageurs revenant de cette région, probablement en lien avec des épidémies à bas bruit [47]. A partir d’octobre 2013, des épidémies sont rapportées dans plusieurs îles de Polynésie française, puis à Vanuatu, aux îles Cook, en Nouvelle-Calédonie et à l’île de Pâques [50, 47]. Les analyses virologiques montrent une proximité génétique entre les virus circulant en Polynésie et ceux circulant à Yap et en Asie du sud-est. Puis, en mars 2015, des cas de Zika ont été rapportés dans les états de Bahia et de Rio Grande do Norte (Brésil), montrant là aussi une proximité avec les virus circulant en Polynésie. L’introduction du virus dans ce pays a pu être reliée à l’organisation de

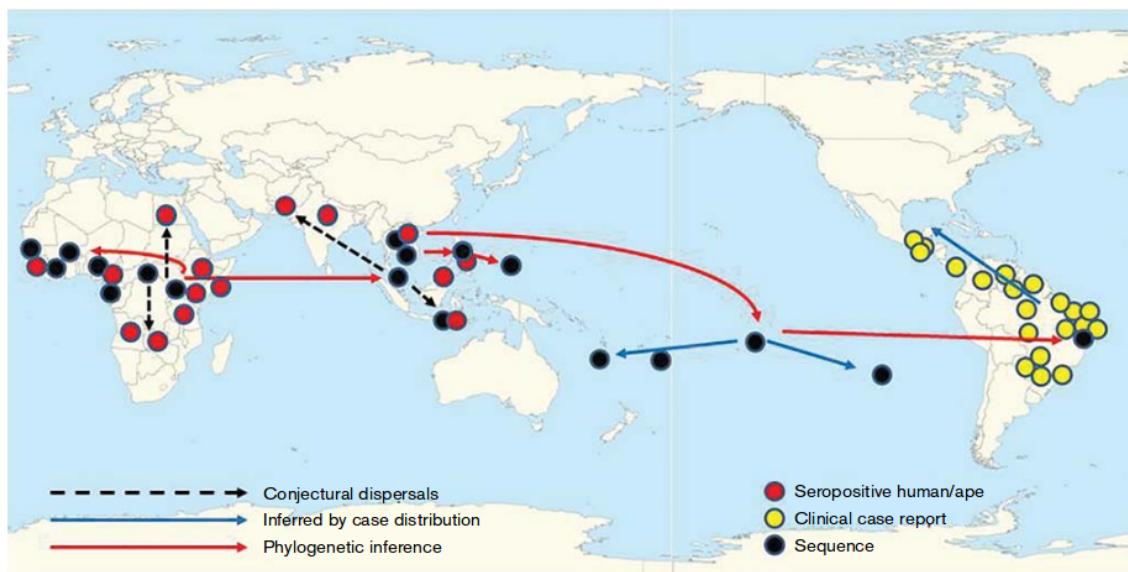


FIGURE 1.15 – Propagation mondiale du virus Zika déduite à partir d'analyses phylogénétiques ou de cas d'importations identifiés (source : Gatherer et Kohl, 2016)

la coupe du monde de football en juin 2014 ou d'une compétition internationale de canoë en août 2014 [51]. Du Brésil, l'épidémie s'est propagée à toute l'Amérique du sud et à l'Amérique centrale, occasionnant plusieurs millions de cas, ce qui a conduit l'OMS à déclarer un état d'urgence sanitaire en février 2016. L'adaptation génétique du virus Zika vers une plus grande infectivité de *Ae. aegypti* a pu jouer un rôle dans cette extension [52].

Le principal mode d'infection par le virus Zika est la piqûre par un moustique infecté du genre *Aedes*, dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* [53, 54]. La transmission est aussi possible par voie sexuelle, comme l'ont montré plusieurs cas survenus chez des conjoints de cas importés en Europe et aux États-Unis d'Amérique. Toutefois, même si l'incertitude demeure, il semble que cette voie de transmission soit peu efficace et ne contribue que marginalement aux épidémies de Zika [55]. L'infection par le virus cause des symptômes dans environ 20% des cas, après une période d'incubation d'environ 6 jours [56]. L'infection confère une immunité à long terme. Les symptômes se limitent généralement à une fièvre avec éruption maculo-papuleuse et arthralgies, parfois accompagnées de myalgies, de céphalées et de conjonctivite, et durent une à deux semaines [57]. Les décès sont très rares, mais peuvent survenir chez des sujets atteints de comorbidités ou d'immunodépression. Des complications neurologiques peuvent sub-

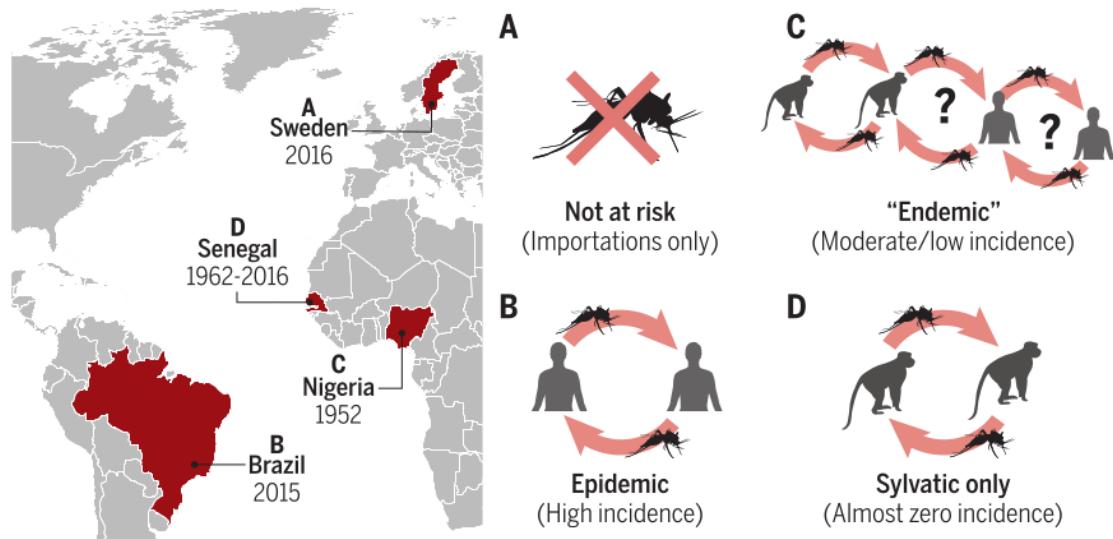


FIGURE 1.16 – Exemples de différents cycles locaux de transmission du virus Zika : (A) en Suède, la transmission vectorielle du virus n'est pas possible, et le seul risque est lié à l'importation de cas infectés (avec une possible transmission secondaire limitée par voie sexuelle) ; (B) au Brésil, où les vecteurs capables de transmettre efficacement le virus d'humain à humain (*Ae. aegypti*) sont abondants, l'importation de cas infectés peut entraîner des épidémies importantes ; (C) au Nigéria, des cas humains sont régulièrement identifiés, sans qu'on sache avec certitude si une transmission inter-humaine existe ou s'il s'agit de cas répétés de débordement depuis un cycle enzootique (*effet spillover*) ; (D) au Sénégal, le virus semble se maintenir dans un cycle enzootique sylvatique incluant des moustiques forestiers et des primates non-humains (source : Lessler et coll., 2016).

venir, dont un risque de syndrome de Guillain-Barré estimé en Polynésie française à 24 pour 100 000 infections [58], mais aussi un lien suspecté avec la méningo-encéphalite et avec la myélite transverse [57]. Toutefois, l'aspect le plus inquiétant des épidémies massives de Zika réside dans le lien entre l'infection de femmes enceintes et la survenue de malformations congénitales chez l'enfant à naître, en particulier la microcéphalie, mais aussi des calcifications intracrâniennes, des anomalies oculaires, ou encore une ventriculomégalie. L'analyse de cas de microcéphalie identifiés en Polynésie française suggère un risque d'environ 1% pour les femmes enceintes infectées durant le premier semestre de grossesse [59].

1.3 Les virus émergents du futur

Ces émergences de maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* sont les conséquences de processus complexes, où toutefois un schéma général se dessine. On retrouve un virus circulant originellement dans un cycle enzootique, souvent en milieu forestier, impliquant des moustiques spécifiques et un réservoir animal (des primates non-humains pour chacun des virus décrits précédemment). Dans un tel cycle, des cas humains surviennent sporadiquement dans les communautés humaines vivant à proximité à l'occasion de piqûres par ces moustiques forestiers, dans un phénomène appelé *effet spillover*. Toutefois, ces infections sont généralement sans suite, les moustiques concernés ne piquant les humains que de façon occasionnelle, et les moustiques plus spécifiques des humains n'ayant pas de compétence vectorielle pour ces virus. Ce type de schéma, existant depuis des temps reculés pour la fièvre jaune en Afrique par exemple, mène à l'observation de cas sporadiques dans des populations rurales sur de longues durées (Fig. 1.15C et D). La situation est modifiée par la présence de fortes densités de moustiques adaptés à la vie à proximité des habitats humains, en particulier *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. La multiplication des contacts entre ces vecteurs et des humains transitoirement infectés par des virus crée une pression de sélection, favorisant l'adaptation génétique des virus «sauvages» à la transmission par les moustiques «domestiques», et *in fine* à l'apparition d'une transmission inter-humaine efficace et donc à des épidémies (Fig. 1.15B). L'extension géographique de la maladie nouvelle est alors fonction des échanges internationaux et de la présence ou non du vecteur compétent. Cette suite d'événements semble s'être produite anciennement pour la fièvre jaune et la dengue, beaucoup plus récemment et rapidement pour le Zika et le chikungunya. Elle a pu être mise en évidence plus formellement pour la souche IOL de chikungunya [42] et pour le Zika [52].

La situation actuelle de répartition et d'abondance des moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* rend probable que d'autres virus suivent la même voie. L'émergence de virus nouveaux dans des populations entièrement susceptibles pourrait causer des épidémies massives, avec des conséquences difficile à prévoir. Cela constitue un véri-

TABLE 1.1 – Principaux virus à risque d'émergence future.

Virus	Genre	Zone	Réservoir	Vecteur principal	Commentaires
Mayaro	A*	Amérique du sud, Amérique centrale	Primates non-humains	<i>Haemagogus spp.</i>	possible transmission inter-humaine par <i>Ae. aegypti</i> [60, 61]
Usutu	F†	Afrique, Europe	Oiseaux	<i>Culex pipiens</i>	circulation parmi les humains en Europe, isolé chez <i>Ae. albopictus</i> [62, 63]
Ross-River	A	Océanie	Kangourous, autres mammifères	<i>Culex spp., Aedes spp.</i>	compétence vectorielle expérimentale d' <i>Ae. aegypti</i> et d' <i>Ae. albopictus</i> [64, 65, 66]
Encéphalite équine de l'est	A	Amérique du nord	Oiseaux	<i>Culiseta melanura</i>	épidémies régulières chez les chevaux, isolé chez <i>Ae. albopictus</i> [67, 68]
Nil occidental	F	Afrique, Europe, Asie, Océanie, Amérique du nord	Oiseaux	<i>Culex spp.</i>	épidémies en Amérique du nord (1999-2000), isolé chez <i>Ae. aegypti</i> [69, 70, 71]
Encéphalite japonaise	F	Asie, Océanie	Cochons, oiseaux	<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	30 à 50 000 cas annuels identifiés, isolé chez <i>Ae. albopictus</i> [72, 73, 70]
Encéphalite de Saint Louis	F	Amérique du nord	Oiseaux	<i>Culex spp.</i>	isolé chez <i>Ae. albopictus</i> [74]
Encéphalite de La Crosse	B‡	Amérique du nord	Écureuils	<i>Ae. triseriatus</i>	isolé chez <i>Ae. albopictus</i> [75, 76]

* *Alphavirus*; † *Flavivirus*; ‡ *Bunyavirus*

table problème de santé globale, qui concerne déjà la plupart des zones tropicales du monde, et qui pourrait, compte-tenu du changement climatique, toucher à son tour des régions plus tempérées. On s'attend en effet à une extension de la zone d'activité d'*Ae. albopictus* et d'*Ae. aegypti*, en particulier en Europe centrale et occidentale et en Amérique du nord [77, 78, 79]. Dans ce contexte, il est important d'améliorer l'état des connaissances d'une part sur les maladies susceptibles d'émergence future, et d'autre part sur les caractéristiques générales des dynamiques épidémiques de ces infections, afin d'améliorer la préparation des acteurs de santé publique. Nous proposons dans le tableau 1.1 un bref inventaire des principaux virus connus présentant ces caractéristiques.

1.4 Prévention et contrôle

L'importance pour la santé globale des maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* appelle à une réponse coordonnée des acteurs de santé publique du monde entier. Toutefois, l'efficacité des mesures de prévention et de contrôle est limitée [80]. Le traitement des personnes infectées se limite à une prise en charge symptomatique, aucun traitement spécifique n'étant disponible. Un vaccin préventif existe contre la fièvre jaune, mais les stocks mondiaux ont été affectés par les récentes épidémies d'Angola et du Brésil [20]. Quant au vaccin récemment introduit contre la dengue, il a récemment subit des déboires [31]. Historiquement, le principal moyen de contrôle a été la lutte antivectorielle, basée sur la surveillance des sites larvaires et leur inactivation l'utilisation d'huile et la pulvérisation d'insecticides très puissants (en particulier le DDT, interdit dans de nombreux pays à partir des années 1970 pour des raisons environnementales). Ces actions ont notamment permis l'élimination pratiquement totale de la fièvre jaune en Amérique du sud dans les années 1960, ainsi que de la dengue en Asie du sud-est et aux Caraïbes dans les années 1970 et 1980 [81]. Malheureusement, ces mesures se sont révélées insuffisantes à contenir la résurgence des maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* à partir des années 1990 [82]. Cet échec est lié à la diminution des efforts de contrôle, alors même que l'urbanisation croissante

et l'augmentation des échanges internationaux favorisait l'extension et la prolifération des moustiques et qu'apparaissait le problème de la résistance aux insecticides [83].

De nos jours, il existe une grande diversité dans les mesures antivectorielles en application suivant les régions, sans que les actions soient toujours concertées ou basées sur des preuves suffisantes (Fig. 1.17) [84]. On peut distinguer les mesures visant les moustiques au stade aquatique :

- éviction ou nettoyage des conteneurs artificiels susceptible de servir à la reproduction des moustiques (gestion des déchets, nettoyage à l'eau de javel, mise en place de couvercles) ;
- surveillance et traitement spécifiques dans les sites larvaires irréductibles (insecticides spécifiques et écologiquement viables, agents biologiques se nourrissant de larves) ;
- campagnes d'information dans les populations exposées ;
- aspects législatifs : gestion de l'environnement urbain, normes de construction ;

de celles visant les moustiques adultes :

- pulvérisations aériennes d'insecticides visant à éliminer les moustiques adultes ;
- pulvérisation des surfaces de repos des moustiques à l'intérieur des habitations ;
- utilisation de moustiquaires ou de répulsifs (DEET) visant à réduire les piqûres.

De nouvelles méthodes sont aussi en développement, comme par exemple la relâche de mâles génétiquement modifiés pour transmettre un gène létal à leur descendance (RIDL pour *Release of Insects carrying a Dominant Lethal*), l'utilisation d'agents biologiques infectant les moustiques du genre *Aedes* (en particulier les bactéries du genre *Wolbachia*), la dispersion de leurres sucrés empoisonnés et la création d'insecticides plus spécifiques et moins susceptibles de favoriser la survenue de résistances.

L'Organisation Mondiale de la Santé a dès 2012 proposé une stratégie globale de prévention et de contrôle de la dengue sur la période 2012-2020 [85], élargie à toutes les maladies transmises par des vecteurs en 2017 [86]. Les objectifs visés sont la réduction de la mortalité globale de 75% et la réduction de la morbidité globale de 60% d'ici à 2030. La stratégie s'articule autour de cinq éléments :

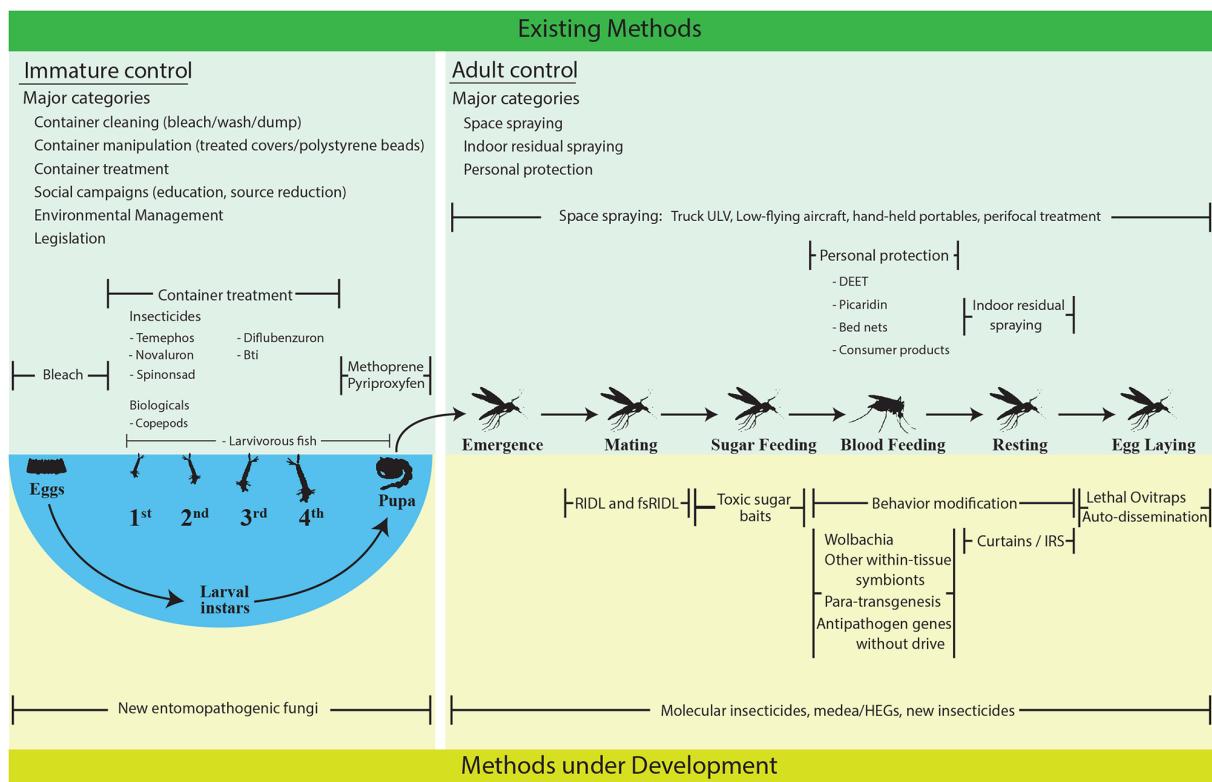


FIGURE 1.17 – Méthodes de lutte antivectorielles visant *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* existantes (zone verte) ou méthodes en développement (zone jaune) selon leur mode d'action (source : Achee et coll., 2015).

- améliorer le diagnostic et la prise en charge des cas, avec pour objectif de réduire les conséquences de l'infection, en particulier la mortalité de la dengue ;
- généraliser les systèmes de surveillance épidémiologique nationaux afin d'améliorer la préparation des acteurs de santé publique, de permettre des interventions précoces en cas d'épidémie et d'évaluer l'efficacité des programmes ;
- instaurer sur le long terme des mesures de lutte antivectorielle adaptées et validées visant *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, afin de diminuer le nombre et l'activité des vecteurs et de contenir la survenue de résistance aux insecticides ;
- augmenter la couverture vaccinale pour la dengue et la fièvre jaune ;
- donner plus de moyens à la recherche fondamentale et opérationnelle.

Chapitre 2

Modèles de maladies vectorielles

Les modèles de maladies vectorielles trouvent leur origine dans les travaux de Ronald Ross sur le paludisme, qui développa une approche mathématique incluant le cycle complet de transmission d'un pathogène entre populations d'hôtes et populations de vecteurs, ainsi que les relations entre ces entités. Cette approche, étendue et formalisée par George Macdonald, est toujours très influente aujourd'hui, et constitue l'aboutissement d'une théorie plus générale des dynamiques épidémiques et du contrôle des maladies transmises par les moustiques qui se développe à partir de la fin du XIX^{ème} siècle [87]. D'autres types de modèles ont par la suite été développés pour modéliser les maladies vectorielles, qui se différencient par la manière de prendre en compte les populations de vecteurs. Dans ce chapitre, nous nous attacherons à retracer les avancées conceptuelles et techniques qui ont conduit aux différents types de modèles utilisés de nos jours. Nous présenterons aussi un tour d'horizon des principales applications de ces modèles, avec une attention spéciale pour le chikungunya et le Zika.

2.1 Ross, Macdonald et le développement des modèles de transmission du paludisme

Au cœur de la révolution microbiologique, Patrick Manson isole en 1877 le pathogène responsable de la filariose lymphatique dans des moustiques ayant piqué des

malades en Chine, mettant en lumière le rôle possible d'invertébrés en tant que vecteurs de maladies humaines. A la suite d'Alphonse Laveran, qui décrit ses observations du parasite du paludisme, l'hypothèse de la transmission de ce pathogène par les moustiques est formulée à plusieurs reprises dès les années 1880 [88]. En 1887, Ronald Ross démontre que cette maladie est transmise par les anophèles femelles [89]. Ross est le premier à faire le lien entre l'épidémiologie du paludisme dans les populations humaines et les relations complexes entre parasites, hôtes et vecteurs, et entreprend de synthétiser ces relations en utilisant des outils mathématiques. Dès 1908, il conçoit un premier modèle de transmission du paludisme [90]. Ce modèle initial est réexprimé par Alfred James Lotka sous la forme d'une suite récurrente reliant le nombre d'humains infectés au temps $t + 1$, noté I_{t+1} , au nombre d'infectés au temps t selon

$$I_{t+1} = \hat{V} \frac{I_t}{N} (N - I_t) - r I_t \quad (2.1)$$

où N est le nombre total d'humains, r le taux de guérison et \hat{V} est une mesure similaire à la capacité vectorielle, qui résume à la fois le nombre et l'activité des moustiques [91]. Ce modèle met en évidence la relation non-linéaire qui existe entre le nombre de vecteurs et l'intensité de la transmission. Ross suggère ainsi qu'il n'est pas nécessaire d'éliminer tous les moustiques pour contrôler la maladie, mais qu'il existe une population limite en dessous de laquelle la transmission soutenue du paludisme n'est plus possible, ce qui a des conséquences importantes pour les stratégies de lutte antivectorielles qui commencent à se développer à cette époque. Les travaux de Ross furent vite reconnus, et ont largement contribué au développement de l'épidémiologie quantitative, notamment influençant directement William Kermack et Anderson Mackendrick qui publient en 1927 leur théorie mathématique des épidémies, qui mènera au modèle SIR [92].

Ces recherches furent poursuivies dans les années 1950 par George Macdonald, dans le contexte du lancement du programme d'éradication globale du paludisme par l'Organisation Mondiale de la Santé. S'appuyant sur les travaux de Ross, Macdonald aboutit à la formulation d'un modèle reflétant directement le cycle biologique du pa-

rasite [93, 94]. Considérons d'abord la transmission du parasite des vecteurs vers les hôtes : si chaque anophèle femelle pique un humain a fois par jour, et qu'il existe une densité de m anophèles femelles par humain, chaque humain est piqué ma fois par jour (les notations de l'ensemble des équations du chapitre sont résumées dans le tableau 2.1). Si le parasite est présent dans les glandes salivaires d'une fraction z des vecteurs, et que chaque piqûre a une probabilité b de transmettre le parasite, on exprime le nombre de piqûres infectieuses par hôte et par jour par $mabz$. Si, enfin, on fait l'hypothèse qu'une infection ne peut se produire que chez un hôte non-encore infecté, et que la proportion d'hôtes infectés au temps t est $w(t)$, alors $w(t)$ augmente chaque jour de $mabz(t)(1 - w(t))$. D'autre part, une fois infectés, les humains guérissent à un taux r , c'est à dire que la durée moyenne de l'infection est de $1/r$ jours. La variation de la proportion d'infectés parmi les hôtes dans le temps peut être exprimée par l'équation différentielle :

$$\frac{dw(t)}{dt} = mabz(t)[1 - w(t)] - rw(t) \quad (2.2)$$

Considérons maintenant la transmission du parasite des hôtes vers les vecteurs. La population des vecteurs peut être divisée en deux catégories : $y(t)$ la proportion de vecteurs infectés mais latents au temps t , c'est à dire chez qui le parasite n'a pas encore atteint les glandes salivaires et $z(t)$ la proportion de vecteurs dont les glandes salivaires sont infectées par le parasite. Suivant un raisonnement similaire, les moustiques susceptibles piquent chacun a hôtes par jour, une proportion w de ces hôtes sont porteurs du parasite, et une proportion c des piqûres potentiellement infectieuses causent effectivement une infection, ce qui fait que la proportion de vecteurs latents $y(t)$ augmente chaque jour de $acw(t)[1 - y(t) - z(t)]$. Ces vecteurs nouvellement infectés deviennent à leur tour infectieux en une durée v , le temps que le parasite complète son cycle et atteigne les glandes salivaires (aussi nommée *durée d'incubation extrinsèque*), s'ils survivent jusque là. Si g est la mortalité des moustiques, alors une proportion e^{-vg} des moustiques latents survivent assez longtemps pour devenir infectieux. On prend aussi en compte la mortalité des moustiques aux stades latents et infectieux. Les variations de $y(t)$ et de $z(t)$ dans le temps peuvent donc être résumées par les équations

suivantes :

$$\frac{dy(t)}{dt} = acw(t)[1 - y(t) - z(t)] - acw(t - v)[1 - y(t - v) - z(t - v)]e^{-vg} - gy(t) \quad (2.3)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = acw(t - v)[1 - y(t - v) - z(t - v)]e^{-vg} - gz(t) \quad (2.4)$$

Ce système de trois équations différentielles (2.2), (2.3) et (2.4) permet une description assez complète des dynamiques du paludisme en population, incluant la transmission d'hôte à vecteur et de vecteur à hôte, l'incubation du parasite chez le moustique, la mortalité des vecteurs et la récupération des hôtes.

L'analyse de ce système à l'équilibre (où $\frac{dw}{dt} = \frac{dy}{dt} = \frac{dz}{dt} = 0$) conduit à deux solutions, un premier point d'équilibre où la maladie est absente du système (classiquement appelé *disease-free equilibrium*, DFE) :

$$w_{DFE} = 0 \quad (2.5)$$

$$y_{DFE} = 0$$

$$z_{DFE} = 0$$

et un deuxième point d'équilibre où la maladie est endémique (*endemic equilibrium*, EE), et où les prévalences respectives de chaque état sont :

$$\begin{aligned} w_{EE} &= \frac{ma^2bce^{-vg} - rg}{ma^2bce^{-vg} + acr} \\ y_{EE} &= \left(\frac{1 - e^{-vg}}{e^{-vg}} \right) \left(\frac{ma^2bce^{-vg} - rg}{ma^2bc + mabg} \right) \\ z_{EE} &= \frac{ma^2bce^{-vg} - rg}{ma^2bc + mabg} \end{aligned} \quad (2.6)$$

Si on ignore le délai et si on considère que le rapport y/z est à l'équilibre, on peut remarquer que :

$$y(t) = \left(\frac{1 - e^{-vg}}{e^{-vg}} \right) z(t) \quad (2.7)$$

et ainsi réécrire le système de manière équivalente par :

$$\frac{dw}{dt} = mabz(1 - w) - rw \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= acw \left[1 - \left(\frac{1 - e^{-vg}}{e^{-vg}} \right) z - z \right] e^{-vg} - gz \\ &= acw(e^{-vg} - z) - gz \end{aligned} \quad (2.9)$$

Ce système d'équations différentielles, sans délai, a les même points d'équilibre que le précédent, et rend plus aisée l'obtention du *nombre de reproduction de base* \mathcal{R}_0 . Ce concept, emprunté à la démographie, a été adapté par Macdonald d'après les travaux de Lotka. \mathcal{R}_0 est défini comme le nombre attendu de cas secondaires infectés par un cas index dans une population entièrement susceptible, et représente donc une mesure de l'intensité de la transmission. Sa mesure prendra une importance centrale en modélisation des maladies infectieuses.

Le système (2.8), (2.9) peut être analysé par la méthode de la *matrice de génération suivante* [95]. Pour cela, on réexprime le système avec une matrice d'incidence F , calculée comme la matrice Jacobienne des termes $\mathcal{F}_1 = mabz(1-w)$ et $\mathcal{F}_2 = acw(e^{-vg} - z)$, qui décrivent les arrivées de nouvelles infections dans les compartiments w et z au point d'équilibre sans maladie :

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial w} & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial z} \\ \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial w} & \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & mab \\ ace^{-vg} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

et une matrice de migration V , la matrice Jacobienne des termes $\mathcal{V}_1 = rw$ et $\mathcal{V}_2 = gz$, qui décrivent les sorties des compartiments w et z :

$$V = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial w} & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial z} \\ \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial w} & \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r & 0 \\ 0 & g \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

On chercher ensuite la plus grande valeur propre de

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & mab \\ ace^{-vg} & 0 \end{bmatrix} \frac{1}{rg} \begin{bmatrix} g & 0 \\ 0 & r \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{mab}{g} \\ \frac{ace^{-vg}}{r} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

c'est à dire la plus grande solution pour p de l'équation suivante (I est la matrice identité) :

$$\det(FV^{-1} - pI) = 0 \quad (2.13)$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -p & \frac{mab}{g} \\ \frac{ace^{-vg}}{r} & -p \end{bmatrix} \right) = 0 \quad (2.14)$$

$$p^2 - \frac{ma^2bce^{-vg}}{gr} = 0 \quad (2.15)$$

$$p = \pm \sqrt{\frac{ma^2bce^{-vg}}{gr}} \quad (2.16)$$

La plus grande valeur de p correspond à une expression du nombre de reproduction de base $\hat{\mathcal{R}}_0$ pour ce modèle particulier :

$$\hat{\mathcal{R}}_0 = \sqrt{\frac{ma^2bce^{-vg}}{gr}} \quad (2.17)$$

Il faut noter que $\hat{\mathcal{R}}_0$ correspond dans ce cas au nombre de nouvelles infections dans la génération suivante de moustiques causés par un humain infectieux (ou dans la génération suivante d'humains causés un moustique infectieux). Par parallélisme avec les maladies transmises directement d'humain à humain et considérant donc un seul type de population, il est courant d'utiliser une définition alternative du nombre de reproduction de base, correspondant au nombre de nouvelles infections dans la génération suivante d'humains causés par un humain infectieux (ou dans la génération suivante de moustiques causés par un moustique infectieux). Cette définition alternative, parfois appelée *nombre de reproduction de base type* [96], correspond au carré de l'expression obtenue par la méthode de la matrice de génération suivante sur un système à deux

populations :

$$\mathcal{R}_0 = \hat{\mathcal{R}}_0^2 = \frac{ma^2bce^{-vg}}{gr} \quad (2.18)$$

Cette différence est parfois source de confusion dans les travaux scientifiques, et il convient de toujours vérifier quelle définition est utilisée¹. Toutefois, le lien entre la mesure et l'instabilité de l'équilibre sans maladie reste identique quelque soit la définition choisie, puisque si $\hat{\mathcal{R}}_0 = 1$ alors $\mathcal{R}_0 = \hat{\mathcal{R}}_0^2 = 1$. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, le niveau de transmission de la maladie n'est pas suffisant pour assurer sa perpétuation, ce qui correspond au point d'équilibre sans maladie. $\mathcal{R}_0 > 1$ est la condition nécessaire pour que l'équilibre sans maladie soit déstabilisé, et pour que la prévalence chez les humains puisse tendre vers une valeur positive, correspondant à l'équilibre endémique :

$$w_{EE} = \frac{ma^2bce^{-vg} - rg}{ma^2bce^{-vg} + acr} = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 + \frac{ac}{g}} \quad (2.19)$$

Cela renvoie à l'affirmation de Ross selon laquelle il existe une limite en dessous de laquelle la transmission soutenue du paludisme n'est plus possible (Fig. 2.1).

De plus, l'interprétation intuitive des formules (2.18) et (2.17) reste identique : la transmission du paludisme est favorisée par une densité élevée de moustiques (m élevé) qui piquent fréquemment (a élevé) et une grande susceptibilité à l'infection des vecteurs (c élevé) et des hôtes (b élevé). Au contraire, la transmission est affaiblie par une guérison plus rapide des hôtes (r élevé) et une plus haute mortalité des vecteurs (g élevé). Le modèle permet en plus de mieux comprendre l'importance relative de chacun de ces paramètres sur la transmissibilité, et donc d'avoir des indications sur les cibles d'interventions qui pourraient s'avérer les plus efficaces (Fig. 2.2). Par exemple, puisque deux piqûres sont nécessaires pour compléter le cycle de transmission du parasite, le terme a intervient élevé au carré, et constitue donc une cible privilégiée d'intervention : diviser la densité de moustiques m par deux, par exemple par la dispersion de larvicides, réduit théoriquement \mathcal{R}_0 d'un facteur deux, mais diviser le

1. Dans ce travail, nous avons par souci de cohérence transformé les valeurs indiquées dans les travaux suivant la première définition (équation 2.17) en les élévant au carré pour se conformer à la seconde définition (équation 2.18), et en utilisant systématiquement la notation \mathcal{R}_0 .

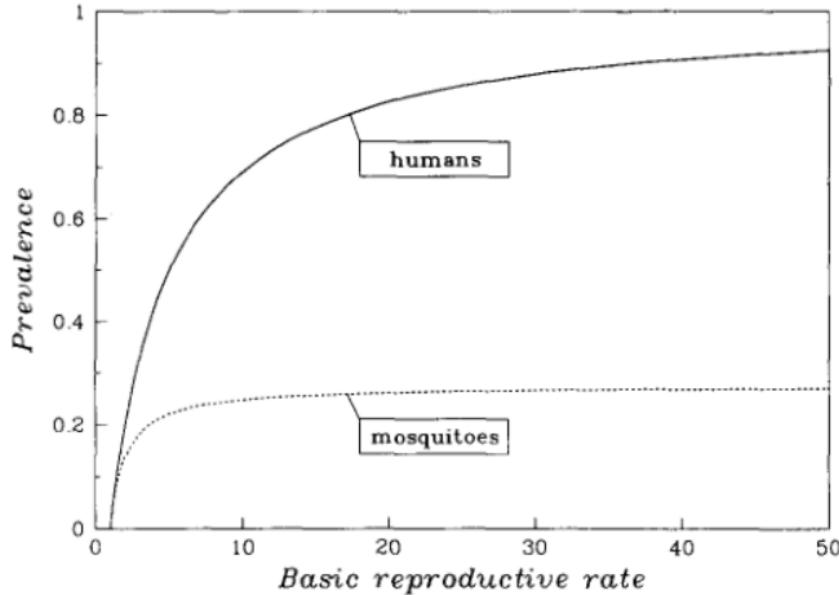


FIGURE 2.1 – Prévalences à l'équilibre endémique chez les humains (w_{EE}) et les moustiques (z_{EE}) en fonction de \mathcal{R}_0 selon le modèle de Ross-Macdonald (source : Koella, 1991).

nombre de piqûres par deux, par exemple au moyen de moustiquaires, réduit \mathcal{R}_0 d'un facteur quatre.

Macdonald proposa aussi des méthodes de mesure entomologique de la transmission qui mèneront au concept de *capacité vectorielle*, défini comme le nombre attendu de piqûres potentiellement infectieuses découlant de l'existence d'un seul cas humain infectieux en contact avec une population de vecteurs

$$V = \frac{ma^2}{g} e^{-gv} \quad (2.20)$$

Pendant de nombreuses années, le risque de paludisme dans une région donnée sera évalué suivant cette approche basée uniquement sur la mesure sur le terrain des différents paramètres permettant de calculer la capacité vectorielle.

On retrouve avec ce premier exemple la base des modèles de type Ross-Macdonald, dont il n'existe pas une formulation fixe, mais plutôt un ensemble de modèles suivant un certain nombre d'hypothèses simplificatrices [87] :

- on considère un seul type de pathogène, un seul type d'hôte et un seul type de

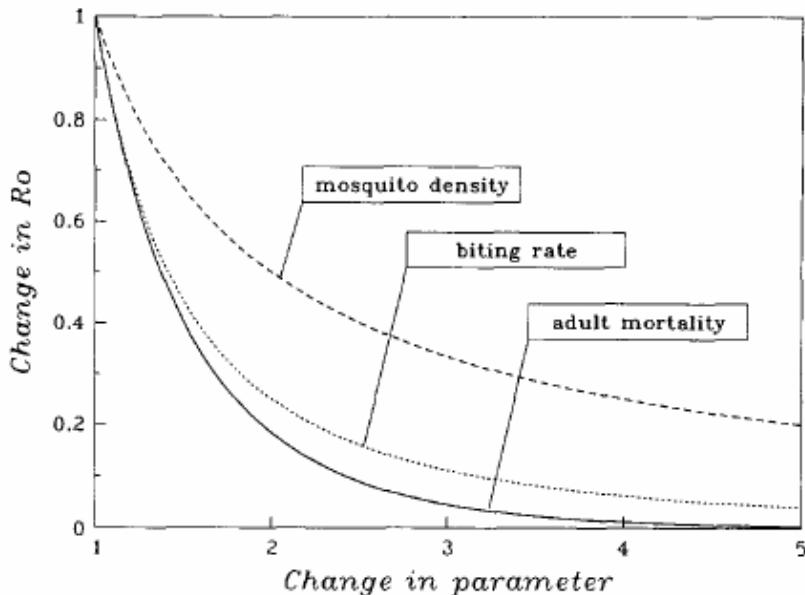


FIGURE 2.2 – Diminution relative de \mathcal{R}_0 consécutive à la diminution de la densité de moustiques (m), à la diminution du nombre de piqûres par moustique et par unité de temps (a) ou à l'augmentation de la mortalité des moustiques (g) d'un facteur 1 à 5 (source : Koella, 1991).

- vecteur, dont les populations sont modélisées explicitement ;
- la valeur des paramètres est constante au cours du temps, les durées ont une distribution exponentielle ;
 - la distribution des piqûres parmi les hôtes est homogène ;
 - les populations d'hôtes et de vecteurs sont homogènes.

Des adaptations ont été apportées au modèle par la suite, suivant l'évolution des besoins et des connaissances biologiques et entomologiques. Pour autant, les hypothèses et la structure des modèles de type Ross-Macdonald restent largement d'actualité. Une revue systématiques a ainsi rapporté que plus de la moitié des modèles de maladies vectorielles publiés entre 1970 et 2010 ne déviaient pratiquement pas de cette approche [97]. C'est surtout dans l'utilisation qui est faite des méthodes de modélisation qu'une évolution a été visible, en lien avec le développement des systèmes de surveillance épidémiologique. Initialement, les modèles étaient surtout utilisés comme des outils théoriques, avec pour objectif de mieux comprendre la transmission et de cibler les mesures de prévention et de contrôle, ou bien pour une estimation de type qualitatif d'un risque d'épidémie en se basant sur des mesures entomologiques. L'abondance et

TABLE 2.1 – Significations des symboles utilisés dans les formules présentées dans le chapitre 2.

Notation	Signification
N	Nombre total d'hôtes (taille de la population)
S	Nombre d'hôtes susceptibles
E	Nombre d'hôtes exposés
I	Nombre d'hôtes infectieux (aussi, proportion $w = I/N$)
R	Nombre d'hôtes résistants
M	Nombre total de vecteurs
X	Nombre de vecteurs susceptibles (aussi, proportion $x = X/M$)
Y	Nombre de vecteurs exposés (aussi, proportion $y = Y/M$)
Z	Nombre de vecteurs infectieux (aussi, proportion $z = Z/M$)
m	Rapport du nombre de vecteurs sur le nombre d'hôtes, $m = M/N$
a	Nombre de piqûres par moustique par unité de temps
b	Probabilité de transmission de vecteur à hôte par piqûre
c	Probabilité de transmission d'hôte à vecteur par piqûre
u	Durée d'incubation chez l'hôte (incubation intrinsèque)
v	Durée d'incubation chez le vecteur (incubation extrinsèque)
h	Taux de naissance parmi les vecteurs par unité de temps
f	Taux de décès parmi les hôtes par unité de temps
g	Taux de décès parmi les vecteurs par unité de temps
r	Taux de guérison parmi les hôtes par unité de temps
ρ	Probabilité de signalement d'un hôte infecté

la relative fiabilité des données d'incidence ou de séroprévalence dans les populations humaines, contrastant avec la difficulté des mesures entomologiques, ont entraîné une modification des pratiques, avec pour objectifs premiers l'estimation directe des dynamiques épidémiques, en particulier par la mesure du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , la quantification des facteurs influençant ces dynamiques, et dans certains cas la prédiction ou la simulation d'épidémies en population.

2.2 Applications des modèles de Ross-Macdonald aux maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*

Les théories attachées aux modèles de Ross-Macdonald furent progressivement appliquées à d'autres maladies que le paludisme (Fig. 2.3) [97]. Sur le sujet des maladies

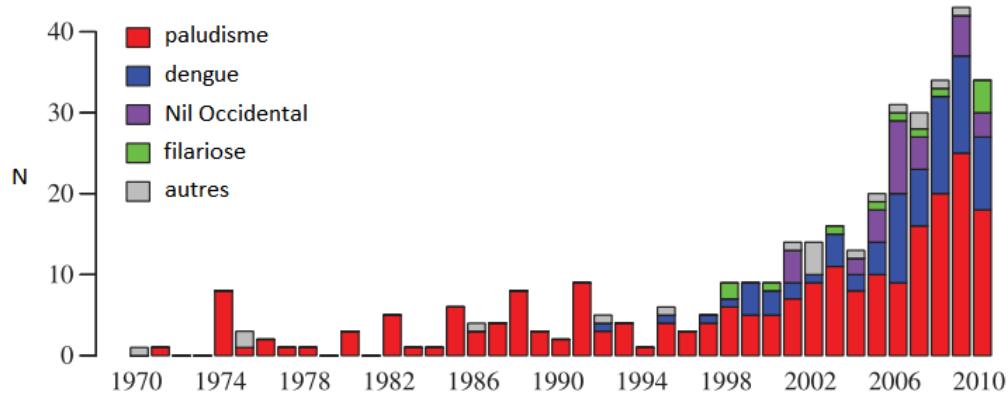


FIGURE 2.3 – Evolution du nombre de modèles de maladies vectorielles publiés entre 1970 et 2010 selon la maladie (source : Reiner et coll., 2013)

transmises par les moustiques du genre *Aedes*, une première tentative d'adaptation du modèle de Ross-Macdonald à la transmission d'un seul sérototype de dengue fut proposée par Bailey [98, 99]. La formulation de ce modèle reste proche, la principale adaptation consistant en la prise en compte d'une immunité acquise à long terme chez l'hôte après infection, qui n'existe pas pour le paludisme. On observe aussi des différences liées à l'influence des modèles de type SIR développés pour les maladies transmises directement d'hôte à hôte. On considère le nombre d'hôtes ou de vecteurs dans chaque compartiment plutôt que la proportion : la population d'hôtes de taille N est divisée en trois compartiments (nombre de susceptibles S , d'infectieux I et d'immunisés ou résistants R) et la population de vecteurs de taille M est divisée en deux compartiments (nombre de susceptibles X et d'infectieux Z). De ce fait, plutôt que le taux d'augmentation de la proportion d'hôtes infectés $mabz(1 - w)$ apparaissant dans l'équation (2.2), on considère le taux d'augmentation du nombre d'hôtes infectés, qui peut être reformulé selon :

$$mabz(1 - w)N = \frac{M}{N}ab\frac{Z}{M}(1 - \frac{I}{N})N = ab\frac{SZ}{N}. \quad (2.21)$$

On peut remarquer que cette formule n'est pas sans rappeler le terme $\beta\frac{SI}{N}$ intervenant dans la formulation dépendante de la densité du modèle SIR. Le modèle de Bailey est

décrit par le système suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= fN - ab\frac{SZ}{N} - fS \\ \frac{dI}{dt} &= ab\frac{SZ}{N} - rI - fI \\ \frac{dR}{dt} &= rI - fR \\ \frac{dX}{dt} &= A - ac\frac{XI}{N} - gX \\ \frac{dZ}{dt} &= ac\frac{XI}{N} - gZ\end{aligned}\tag{2.22}$$

où f désigne à la fois le taux de mortalité et de natalité des hôtes, et A le taux (constant) de recrutement de nouveaux moustiques adultes (voir Table 2.1 pour la signification des autres symboles). Ce modèle fut utilisé pour étudier l'efficacité des pulvérisations d'insecticides dans l'air en « ultra-bas volume» à l'aide de simulations informatiques.

Le modèle de Bailey a à son tour été la base d'un certain nombre de modèles de transmission de la dengue et d'autres maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*, dont le chikungunya et le Zika qui nous intéressent ici. Concernant le chikungunya, les premiers travaux de modélisation inspirés de Bailey ont été publiés à la suite à l'épidémie en deux vagues de la Réunion en 2005 et 2006. Bacaër (2007) propose une première analyse de l'épidémie de la Réunion en utilisant un modèle proche de celui de Bailey, apportant deux principales adaptations : prise en compte des périodes d'incubation extrinsèque et intrinsèques, et introduction d'un cycle saisonnal du nombre total de vecteurs par une fonction sinusoïdale [100]. Il obtient une estimation de \mathcal{R}_0 de 3,4. Dumont et coll. (2008) utilise un modèle différent, prenant en compte le stade aquatique du vecteur, introduisant ainsi la notion de *capacité porteuse*, c'est à dire la taille maximale de la population de vecteurs pouvant être supportée par le milieu [101]. Cette approche aboutit à des estimations de \mathcal{R}_0 dans différentes villes de la Réunion variant entre 0,89 et 2,12. Toutefois, ces deux articles se concentrent principalement sur des considérations théoriques générales, explorant les caractéristiques des modèles choisis, et les estimations de \mathcal{R}_0 sont obtenues en faisant varier les valeurs des différents

paramètres.

D'autres travaux utilisant des modèles similaires se sont attachés un peu plus tard à analyser de manière plus empirique les dynamiques de certaines épidémies de chikungunya. Poletti et coll. (2011) analyse l'épidémie italienne à l'aide d'un modèle incluant quatre stades de développement du moustique (œuf, larve, pupe et adulte) ainsi que l'effet de la température sur chaque étape de maturation, et aussi la possibilité pour un humain d'être infecté mais asymptomatique [39]. Cette fois, le modèle est ajusté aux données d'incidence par la minimisation d'une fonction de distance entre données observées et données simulées, faisant intervenir le taux de déclaration des cas symptomatiques. Il s'agit donc d'un modèle ayant pour objectif premier l'*inférence* des dynamiques d'une épidémie spécifiques à partir de données de surveillance humaine en l'absence de mesures entomologiques, c'est à dire l'estimation des valeurs de paramètres inconnus et de leur incertitude. Cette approche permet l'estimation du nombre de piqûres par moustique et par unité de temps (noté a dans les modèles précédents) selon différentes hypothèses concernant le nombre de sites de croissance disponibles pour les larves B (qui influence le nombre de moustiques femelles adultes par humain m), seul paramètre complètement inconnu puisque la littérature fournit des fourchettes de valeurs pour les autres paramètres : le taux de mortalité des vecteurs adultes $g(T)$ (dépendant de la température T), les probabilités d'infection après piqûre dans les deux sens (b et c), la période d'incubation externe v et le taux de guérison r . Une valeur de \mathcal{R}_0 est alors calculée selon une formule liée à la structure du modèle choisi :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ma^2bc}{rg} \frac{v}{v + g(T)} \quad (2.23)$$

Quelque soit la valeur de B choisie (entre 50 et 200 sites de croissance larvaire par hectare), l'estimation de a s'équilibre et fait que l'estimation moyenne de \mathcal{R}_0 est proche de 3,3 (intervalle de confiance à 95% : 1,8-6,0 ; Fig. 2.4).

Yakob et coll. (2013) s'intéresse à l'épidémie de la Réunion avec un modèle similaire, qui considère explicitement la maturation des moustiques et différencie les cas asymptomatiques et symptomatiques, ainsi que la probabilité et la durée avec la-

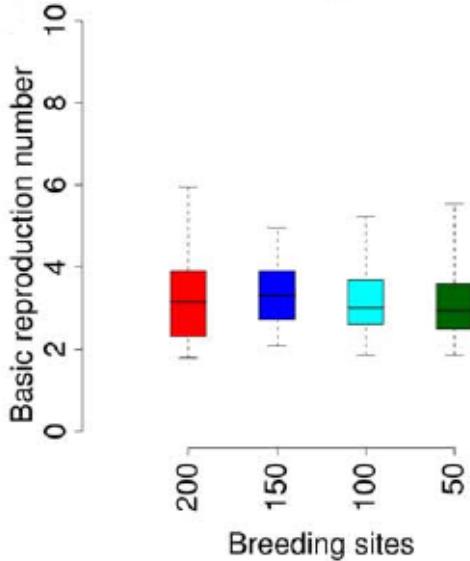


FIGURE 2.4 – Estimations de \mathcal{R}_0 lors de l'épidémie de chikungunya d'Italie de 2007 selon la valeur choisie pour le nombre de site de reproduction des moustiques (source : Poletti et coll., 2011)

quelle un cas symptomatique est identifié et notifié, ce qui correspond directement aux données d'incidence disponibles [102]. L'ajustement du modèle aux données selon la méthode des moindres carrés (Fig. 2.5) permet l'estimation des paramètres inconnus.

Les auteurs obtiennent alors une estimation de \mathcal{R}_0 de 4,1 en utilisant la formule :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta_H \beta_V}{rg} \frac{v}{v+g} \quad (2.24)$$

qui est en fait identique à l'équation (2.23) si on réorganise les paramètres de transmission en $\beta_H = mab$, représentant la transmission des moustiques vers les humains et $\beta_V = ac$, représentant la transmission des humains vers les moustiques. La sensibilité des résultats aux valeurs trouvées pour les paramètre est aussi évaluée, et retrouve que les paramètres les plus influents sur l'incidence maximale sont les paramètres de transmission β_1 et β_2 , et que les paramètres plus influents sur la taille finale de l'épidémie sont la durée d'incubation chez les humains et la proportion de cas asymptomatiques.

Concernant le Zika, plusieurs travaux de modélisation utilisant un modèle proche de celui Bailey ont été publiés à la suite de la première épidémie de ce pathogène sur l'île de Yap en 2007 [103], puis de l'extension du virus vers la Polynésie française à

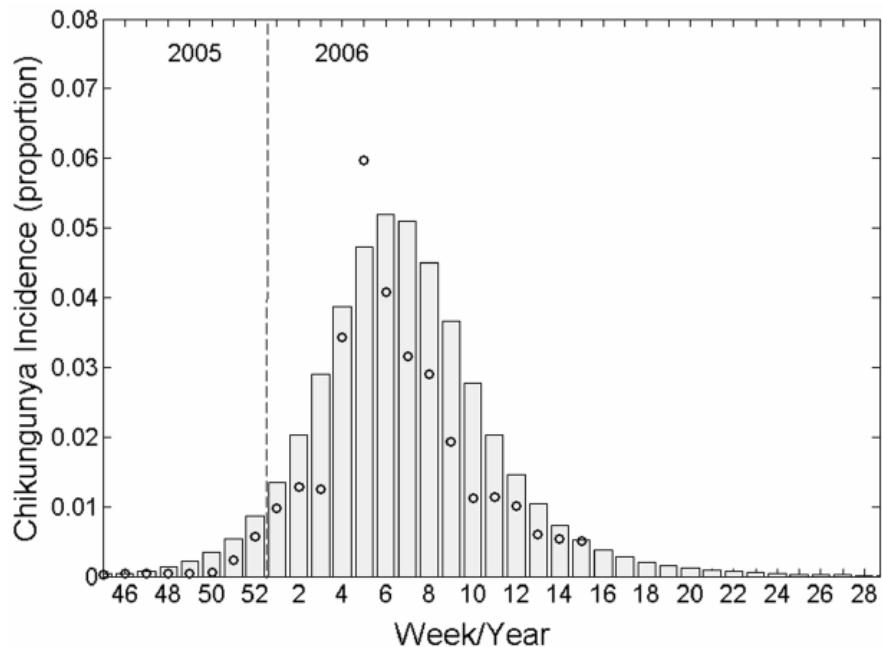


FIGURE 2.5 – Ajustement d'un modèle de transmission du chikungunya à la Réunion (barres) aux données d'incidence (cercles) collectées en 2005-2006 (source : Yakob et Clements, 2013)

partir de 2013 [104, 105], puis vers l'Amérique centrale à partir de 2015 [106, 107]. Sans rentrer dans le détail de chacun de ces articles, nous nous bornerons à la description de deux d'entre eux, particulièrement pertinents pour notre sujet. Kucharski et coll. (2016) [104] analyse les épidémies de Zika dans six îles de Polynésie française à partir des données d'incidence grâce au modèle suivant :

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta_H z S & (2.25) \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta_H z S - u E \\
 \frac{dI}{dt} &= u E - r I \\
 \frac{dR}{dt} &= r I \\
 \frac{dx}{dt} &= g - \frac{\beta_V I}{N} x - g x \\
 \frac{dy}{dt} &= \frac{\beta_V I}{N} x - v y - g y \\
 \frac{dz}{dt} &= v y - g z
 \end{aligned}$$

Les principales différences avec le modèle de Bailey sont : (1) la population humaine est

TABLE 2.2 – Distributions postérieures (moyenne et intervalle de crédibilité à 95%) du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 et du taux de report pour six épidémies de Zika en Polynésie française entre 2013 et 2014 (source : Kucharski et coll., 2016).

Île	\mathcal{R}_0	Taux de report
Tahiti	3,5 (2,6–5,3)	11,0% (5,5–20,0)
Mo’orea	4,8 (3,2–8,4)	7,0% (3,6–12,0)
Sous-le-vent	4,1 (3,1–5,7)	11,0% (7,6–15,0)
Tuamotus	3,0 (2,2–6,1)	6,9% (3,0–13,0)
Marquises	2,6 (1,7–5,3)	9,5% (2,7–23,0)
Australes	3,1 (2,2–4,6)	17,0% (8,2–30,0)

considérée comme stable (disparition de la mortalité et de la natalité) ; (2) les durées d’incubation intrinsèques (u) et extrinsèques (v) sont prises en compte en introduisant deux compartiments (E pour le nombre d’hôtes exposés et non-encore infectieux, y pour la proportion de vecteurs exposés et non-encore infectieux) ; (3) on considère les proportions de vecteurs dans chaque compartiment x , y et z (pour susceptible, exposés et infectieux, respectivement) ; et (4) comme dans [102], on regroupe certains paramètres en $\beta_H = mab$ et $\beta_V = ac$. Le modèle est considéré avec une approche déterministe, et son ajustement se fait grâce à l’utilisation d’un compartiment spécial qui enregistre le nombre cumulé de cas incidents selon :

$$\frac{dC}{dt} = uE, \quad (2.26)$$

dont la différence de semaine en semaine est reliée aux données observées d’incidence hebdomadaire dans chaque île, noté O_t , par :

$$O_t \sim \text{NegBin}(\rho\kappa_t(C_t - C_{t-1}), \phi) \quad (2.27)$$

Sont ainsi introduits ρ , le taux de report, κ_t , proportion de sites médicaux participant au système de surveillance la semaine t , et ϕ , un paramètre de surdispersion. L’estimation se fait dans un cadre Bayésien, par des méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC), et séparément pour chaque île. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 2.2, et l’ajustement aux données dans la Fig. 2.7.

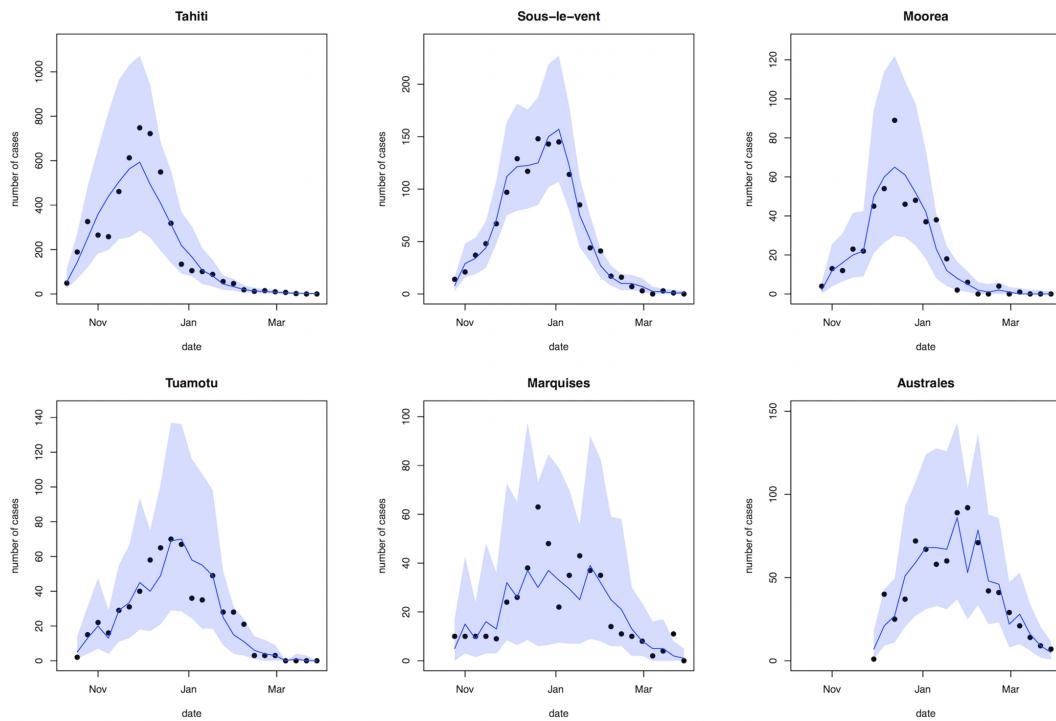


FIGURE 2.6 – Ajustement du modèle aux données d’incidence pour six épidémies de Zika en Polynésie française en 2013-2014 (source : Kucharski et coll., 2016)

Par ailleurs, Champagne et coll. (2016) [105] s’intéresse aux épidémies de Zika dans les îles de Yap, Mo’orea, Tahiti et Nouvelle-Calédonie en utilisant deux modèles, dont le premier, ici appelé *vecteur-explicite* ou VE², peut aussi être décrit par l’équation (2.25). Il existe toutefois plusieurs différences d’approche : (1) seule une fraction de la population totale de chaque île est considérée comme étant impliquée dans l’épidémie ; (2) les données de séroprévalence finale sont utilisées en plus des données d’incidence ; et (3) les auteurs suivent une approche stochastique et non déterministe, l’estimation des paramètres reposant sur une méthode avancée de *particle MCMC* qui attribue un poids à chacune des simulations selon sa vraisemblance et permet l’inférence des paramètres. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 2.3. Les différences entre Champagne et coll. et Kucharski et coll. dans les estimations de \mathcal{R}_0 , malgré l’utilisation de modèles identiques, est à relier au taux d’implication de la population prenant en compte l’existence possible de «poches» de population isolées, hors d’atteinte de l’épidémie.

². appelé *Pandey* dans l’article original, par opposition au modèle dit *vecteur-implicite* et appelé *Laneri* dans l’article original, décrit plus bas

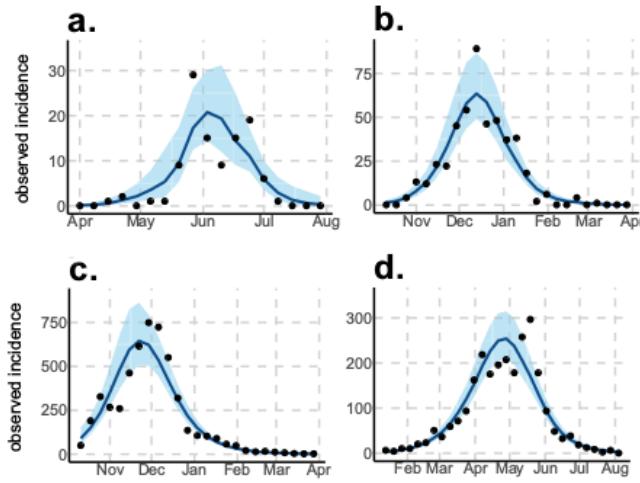


FIGURE 2.7 – Ajustement du modèle *vecteur-explicite* aux données d’incidence pour quatre épidémies de Zika à Yap (a), à Mo’orea (b), à Tahiti (c) et en Nouvelle-Calédonie (d) (source : Champagne et coll., 2016)

2.3 Les modèles considérant les vecteurs de façon implicite

Si influents que furent les travaux de Ross et Macdonald, d’autres types de méthodes ont pu être utilisées pour étudier la transmission des maladies vectorielles. Nous laisserons ici de côté les approches non-spécifiques à la modélisation des maladies infectieuses et n’intégrant le concept de contagion, comme par exemple les techniques d’autorégression de type ARIMA [108] ou les réseaux de neurones [109], qui considèrent les données d’incidence comme une série temporelle quelconque. Ces techniques, si elles peuvent s’avérer très utiles dans certains contextes, ne permettent pas de progresser dans la compréhension des mécanismes de transmission des maladies vectorielles, ce qui est l’un des objectifs de ce travail. Nous discuterons plus en détail des différents types d’approches s’inspirant des modèles utilisés communément pour étudier les dynamiques épidémiques de pathogènes transmis directement d’hôte à hôte. Ces modèles intègrent donc le concept de contagion, mais se distinguent des modèles de Ross-Macdonald par l’absence de modélisation explicite des populations de vecteurs. Seule la transmission d’hôte infectieux à hôte susceptible est considérée, le vecteur n’étant que le support de cette transmission et pouvant l’accélérer, la retar-

TABLE 2.3 – Distributions postérieures (moyenne et intervalle de crédibilité à 95%) du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , du taux de report et du taux d’implication de la population pour quatre épidémies de Zika en Océanie entre 2007 et 2014 (source : Champagne et coll., 2016).

Modèle	Île	\mathcal{R}_0 †	Taux de report	Taux d’implication de la population
VE	Tahiti	5,8 (4,0-10,2)	6,0% (5,0-7,3)	50% (46-54)
	Mo’orea	6,8 (4,8-10,9)	5,8% (4,8-7,3)	50% (48-54)
	Yap	9,6 (6,3 -18,5)	2,4% (1,9-3,2)	74% (69-81)
	Nouvelle-Calédonie	4,0 (3,2-4,8)	2,4% (1,0-11,1)	40% (9-96)
VI	Tahiti	2,6 (2,3 - 2,9)	5,7% (4,9-6,9)	54% (49-59)
	Mo’orea	3,2 (2,6 - 4,0)	5,7% (4,7-7,0)	51% (47-55)
	Yap	4,8 (3,6 - 6,8)	2,4% (1,9-3,3)	73% (69-78)
	Nouvelle-Calédonie	2,6 (2,3 - 2,9)	1,4% (1,0-3,7)	71% (27-98)

†. correspond à \mathcal{R}_0^2 dans l’article original

der ou l’interrompre. L’avantage principal de ce type d’approche est qu’il se soustrait à la nécessité de faire certaines hypothèses sur les caractéristiques des vecteurs (par exemple sur la taille de la population de moustiques ou la fréquence des piqûres). Cette simplification est donc particulièrement adaptée aux situations où les seules données disponibles concernent l’incidence de la maladie parmi les humains.

2.3.1 Le modèle SIR

Un premier type d’approche consiste à utiliser directement des modèles de type SIR, qui trouvent leur origine dans les travaux de Kermack et McKendrick [92]. Cette méthode a été en particulier utilisée pour étudier la transmission des différents sérotypes de dengue [110, 111]. Pandey et coll. (2013) [112] fournit une comparaison directe des performances d’un modèle de type Ross-Macdonald (nommé ici *vecteur-explicite*,

VE) :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= fN - \beta_H \frac{Z}{M} S - fS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_H \frac{Z}{M} S - rI - fI \\ \frac{dR}{dt} &= rI - fR \\ \frac{dX}{dt} &= gM - \beta_V \frac{I}{N} X - gX \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta_V \frac{I}{N} X - gZ,\end{aligned}\tag{2.28}$$

où on retrouve une formulation très proche de celui de Bailey présenté à l'équation (2.22), avec les performances d'un modèle de type SIR :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= fN - \beta \frac{I}{N} S - fS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{I}{N} S - rI - fI \\ \frac{dR}{dt} &= rI - fR\end{aligned}\tag{2.29}$$

où β est un paramètre composite de transmission d'humain à humain. La comparaison des équilibres des deux modèles permet de montrer que :

$$\beta = \frac{\beta_H \beta_V}{g}\tag{2.30}$$

(les notations ont été changées pour correspondre au tableau 2.1). Les deux modèles sont ajustés aux mêmes données d'incidence mensuelle de cas de dengue hémorragique en Thaïlande entre janvier 1984 et mars 1985 (Fig. 2.8). De façon similaire à [104], l'estimation des paramètres r , g , β_H et β_V (ou alternativement r et β dans le modèle SIR) et des conditions initiales dans les compartiments R et Z (ou alternativement seulement R) repose sur un compartiment additionnel correspondant au nombre cumulé de cas de dengue hémorragiques prédits par le modèle, selon

$$\frac{dC}{dt} = pI\tag{2.31}$$

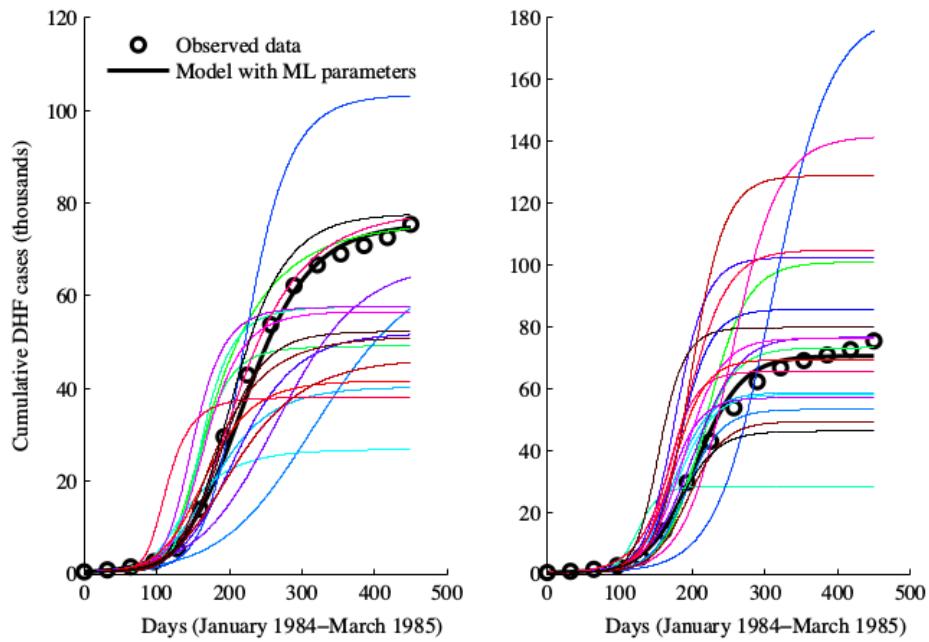


FIGURE 2.8 – Ajustement aux données d’incidence cumulée de dengue hémorragique en Thaïlande en 1984-1985 (cercles) du modèle VE (ligne noire, graphique de gauche) et du modèle SIR (ligne noire, graphique de droite), les courbes colorées correspondent à 20 trajectoires simulées d’après les distributions postérieures (source : Pandey et coll., 2013)

où le paramètre p représente la proportion des cas incidents de dengue diagnostiqués comme cas de dengue hémorragique. L’estimation se fait dans un cadre Bayésien par des méthodes de MCMC. Les résultats obtenus par les deux modèles diffèrent sensiblement, le modèle SIR retrouvant des niveaux de transmission plus faibles et une probabilité de syndrome hémorragique après infection plus élevée (Table 2.4). La comparaison des deux modèles par le critère d’information d’Akaike est fortement en faveur du modèle SIR. Les auteurs en concluent que dans cette situation, intégrer les populations de moustiques de façon explicite ne semble pas être nécessaire.

De façon un peu différente, Roche et coll. (2016) propose une approche composite de l’analyse de l’épidémie de chikungunya en Martinique basée sur un modèle SEIR, ne modélisant donc pas les populations de vecteurs de façon explicite, mais intégrant l’influence de l’abondance de moustiques sur le paramètre de transmission. Le modèle

TABLE 2.4 – Distributions postérieures des paramètres (médiane et intervalle de crédibilité à 90%) et comparaison des modèles *vecteur-explicite* (VE) et SIR par le critère d’information d’Akaike (AIC) (source : Pandey et coll., 2013).

Par.	Signification	Modèle VE	Modèle SIR
β_H	Taux de transmission de vecteur à hôte	0,05 (0,01-0,22)	–
β_V	Taux de transmission d’hôte à vecteur	0,49 (0,13-1,68)	–
β	Taux de transmission composite d’hôte à hôte	0,49 (0,28-0,94)	0,32 (0,19-0,58)
p	Probabilité de syndrome hémorragique	0,3% (0,1-0,9)	0,6% (0,2-3,5)
r	Taux de guérison chez les hôtes	0,25 (0,15-0,44)	0,27 (0,13-0,53)
g	Taux de mortalité chez les vecteurs	0,05 (0,04-0,08)	–
$R(0)$	Nombre initial d’hôtes immuns	0,2% (0-13,2)	0,2 (0-13,6)
$Z(0)$	Nombre initial de vecteurs infectieux	0,05% (0-0,6)	–
\mathcal{R}_0	Nombre de reproduction de base	1,97 (1,4-3,2)	1,20 (1,05-1,52)
AIC	Critère d’information d’Akaike	14,2	8,2

SEIR est décrit comme :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= fN - \beta(t)SI - fS & (2.32) \\ \frac{dE}{dt} &= \beta(t)SI - uE - fE \\ \frac{dI}{dt} &= uE - rI - fI \\ \frac{dR}{dt} &= rI - fR \end{aligned}$$

où la contribution de plusieurs facteurs potentiels est intégrée dans le paramètre de transmission :

$$\beta(t) = \beta_0 [\beta_1 M(t)] [1 + \beta_2 T(t)] [1 + \beta_3 Q(t)] \quad (2.33)$$

Ici, β_0 représente la transmission moyenne, β_1 l’effet de l’abondance de moustiques $M(t)$, β_2 l’effet d’une demande de protection mesurée par l’analyse textuelle du réseau social Twitter $T(t + \tau)$, et β_3 l’effet de la sensibilisation de la population mesurée par l’activité sur le réseau social Twitter $Q(t)$. Les résultats soulignent l’importance de l’abondance de moustiques et de l’expression d’une demande de protection.

2.3.2 Le modèle SIR délayé

Toutefois, les modèles de type SIR présentés ci-dessus ne permettent pas de prendre en compte un élément central du cycle de transmission : le délai induit par le rôle du vecteur dans la transmission inter-humaine. Laneri (2010) [113] propose une solution intermédiaire avec un modèle n'incluant toujours pas les populations de vecteurs de façon explicite, mais seulement le délai introduit par les vecteurs. Ce modèle, conçu pour le paludisme, a été appliqué au Zika et comparé à un modèle de type Ross-Macdonald dans Champagne et coll. (2016) [105]. Le modèle, nommé ici *vecteur-implicite* ou VI³, peut être exprimé par le système suivant :

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda S \quad (2.34)$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda S - uE \quad (2.35)$$

$$\frac{dI}{dt} = uE - rI \quad (2.36)$$

$$\frac{dR}{dt} = rI \quad (2.37)$$

$$\frac{d\kappa}{dt} = \frac{2\beta I\tau}{N} - 2\tau\kappa \quad (2.38)$$

$$\frac{d\lambda}{dt} = 2\tau\kappa - 2\tau\lambda \quad (2.39)$$

La force d'infection des hôtes infectieux vers les hôtes susceptibles est représentée par deux compartiments, κ et λ . La période de latence entre κ , la force d'infection émanant des hôtes infectieux, et λ , la force d'infection appliquée aux hôtes susceptibles, est représenté par le paramètre τ , interprété comme la période d'incubation extrinsèque. Les résultats obtenus concernant \mathcal{R}_0 avec ce modèle VI sont systématiquement plus faibles et moins variables qu'avec le modèle VE (Table 2.3). Les auteurs soulignent ces différences, et attribuent la plus grande incertitude sur les résultats obtenus avec le modèle VE au plus grand nombre de paramètres intervenant dans ce modèle. Toutefois, ils ne concluent pas sur la question de quel modèle est le plus adapté.

3. appelé *Laneri* dans l'article original

2.3.3 Approches basées sur l'intervalle de génération

Une autre façon d'aborder la modélisation des maladies transmissibles, non-basée sur l'étude de systèmes d'équations différentielles, dérive des travaux de Wallinga et Teunis sur les liens entre nombres de reproduction et intervalles de génération [114]. Le principe est le suivant : formellement, le nombre moyen de cas secondaires issus de chaque cas index peut être mesuré directement à partir de l'arbre complet des liens de contamination entre chaque cas d'une épidémie. Toutefois, cette information n'est pratiquement jamais disponible, en particulier dans le cas des maladies vectorielles, et les données se limitent généralement à des comptages du nombre de cas identifiés par le système de surveillance ayant présenté des symptômes par unité de temps, jour, semaine ou mois selon les cas. L'approche de Wallinga et Teunis revient à imputer l'arbre de contamination à partir des seules données d'incidence, en attribuant à chaque cas secondaire un cas index de manière probabiliste. Pour cela, on utilise la densité de probabilité de l'*intervalle de génération*, défini comme la période de temps entre la date de survenue de symptômes chez le cas index et chez le cas secondaire [115]. La probabilité p_{ij} que le cas i ait été infecté par le cas j , sachant que l'intervalle de temps entre leurs dates de survenue de symptômes est $t_i - t_j$, peut être exprimée selon la fonction de densité de probabilité de l'intervalle de génération (notée $w(t)$). Plus spécifiquement, p_{ij} correspond au rapport entre la vraisemblance de l'événement « i a été infecté par j » et la vraisemblance de l'événement « i a été infecté par n'importe quel autre cas k » :

$$p_{ij} = \frac{w(t_i - t_j)}{\sum_{j \neq k} w(t_i - t_k)} \quad (2.40)$$

Le nombre de cas issus du cas j peut alors être obtenu par :

$$r_j = \sum_i p_{ij} \quad (2.41)$$

La moyenne des r_j de tous les cas dont la date de survenue des symptômes est le même jour t donne l'estimation du nombre de reproduction *effectif* \mathcal{R}_t , c'est à dire du nombre de cas secondaires attendus par cas index dans les conditions de susceptibilité

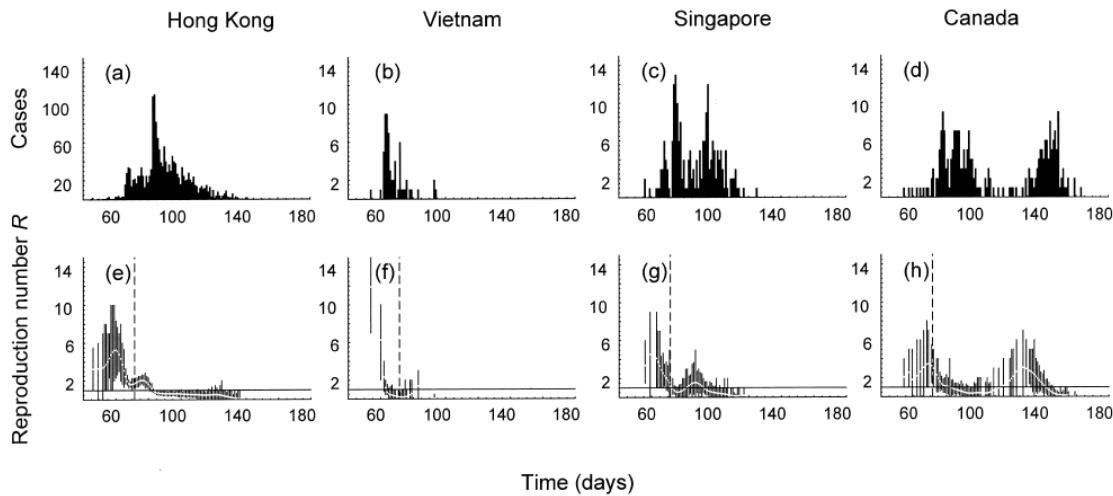


FIGURE 2.9 – Courbes épidémiques du SARS en 2003 dans quatre zones (a-d) et estimations de \mathcal{R}_t correspondantes (e-h) (source : Wallinga et Teunis, 2004)

de la population à l'instant t (Fig. 2.9). La valeur de \mathcal{R}_t est typiquement inférieure à celle de \mathcal{R}_0 , c'est à dire au nombre de cas secondaires attendus par cas index dans une population entièrement susceptible, reflétant l'effet des mesures de contrôle et la déplétion des individus susceptibles. Pour stopper une épidémie, \mathcal{R}_t doit être amené en dessous de 1. Si on se place au début d'une épidémie, et qu'on peut donc raisonnablement faire l'hypothèse que la population est entièrement susceptible et que l'effet des interventions est encore négligeable, \mathcal{R}_0 est approximativement la moyenne des \mathcal{R}_t de la phase précoce.

Cette approche permet donc d'obtenir de nombreuses informations sur l'intensité de la transmission au cours d'une épidémie, si la distribution de l'intervalle de génération est connue. Elle a été appliquée entre autres à l'épidémie de SARS de 2003 en Asie [114, 116], l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'ouest de 2014 [117] et, en lien avec notre propos, l'épidémie de chikungunya en deux vagues successives à la Réunion en 2006 [118]. La première étape consiste à obtenir la distribution de l'intervalle de génération. Dans le cas des maladies directement transmissibles, une des méthodes les plus directes pour obtenir cette information consiste à utiliser les données de recherche des contacts chez une partie de la population (ou dans une autre population similaire) pour reconstruire un arbre de transmission et mesurer l'intervalle entre les dates de symptômes des cas index et secondaires. Toutefois, cette information est souvent indisponible, en

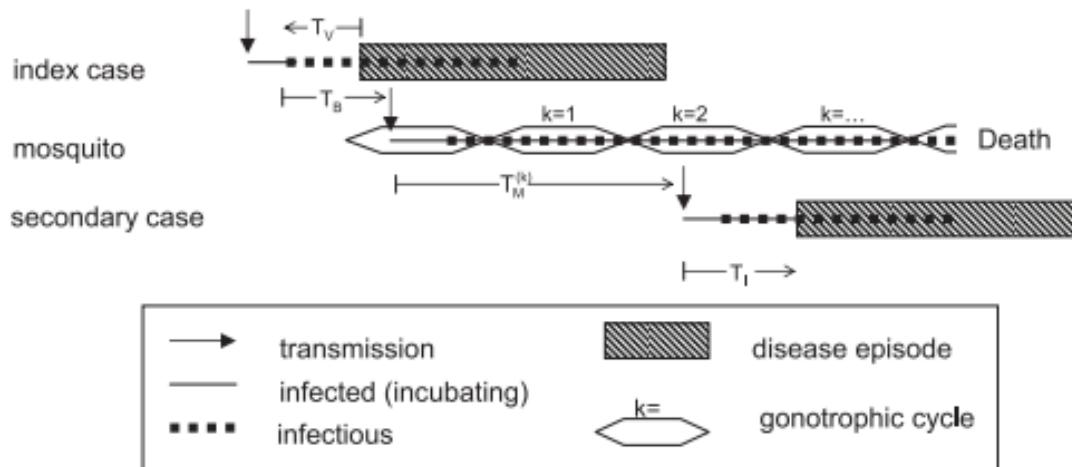


FIGURE 2.10 – Cadre de détermination de la distribution de l'intervalle de génération dans le cas d'une maladie vectorielle (source : Boëlle et coll., 2008)

particulier pour les maladies vectorielles (et dans ce dernier cas restera indisponible jusqu'à ce que la technologie permette de suivre les déplacements des moustiques entre deux piqûres infectieuses). Ici, les auteurs adaptent une méthode de reconstruction mécaniste de cet intervalle basée sur le cycle entier de transmission du pathogène (Fig. 2.10) [119]. L'intervalle de génération T est divisé en quatre composants :

- T_V est la durée entre le début des symptômes et le début de la période infectieuse chez le cas index ;
- T_B est la durée entre le début de la période infectieuse et la piqûre menant à l'infection du moustique ;
- $T_M^{(k)}$ est la durée entre l'infection du moustique et la piqûre menant à l'infection du cas secondaire (tenant donc en compte la période d'incubation extrinsèque, la durée de chaque cycle gonotrophique, et la mortalité des moustiques interrompant la transmission après k cycles gonotrophiques) ;
- T_I est la durée entre l'infection et le début des symptômes chez le cas secondaire (période d'incubation intrinsèque).

Les informations sur les distributions de la durée de chacun des composants sont retrouvées dans la littérature ou supposées, ce qui permet de calculer la distribution

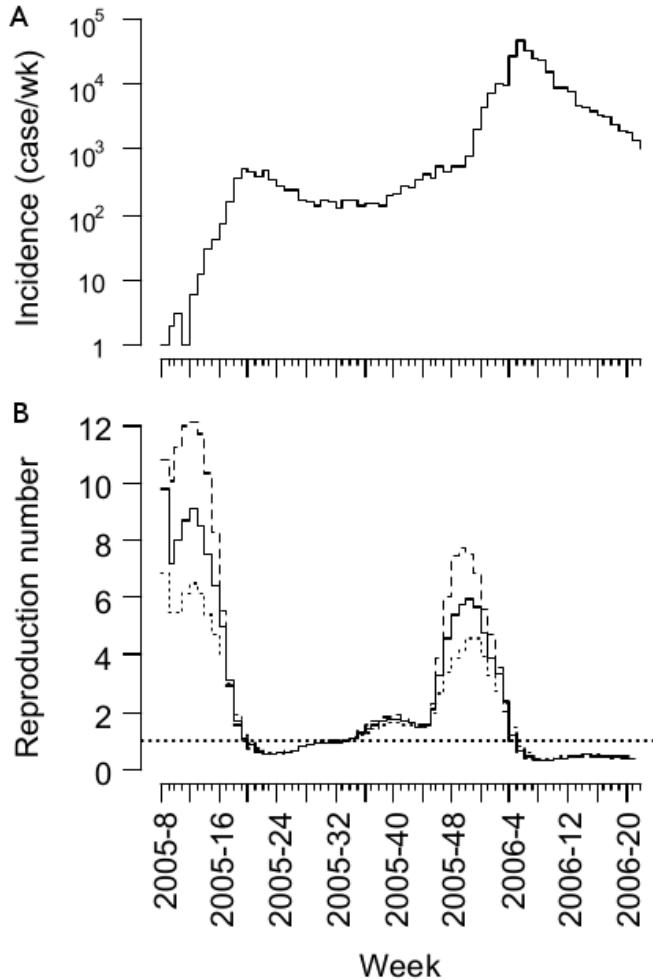


FIGURE 2.11 – (A) Courbe épidémie du chikungunya à la Réunion en 2005-2006, et (B) estimations correspondantes de \mathcal{R}_t selon plusieurs hypothèses concernant la période d’incubation extrinsèque et la mortalité des moustiques (source : Boëlle et coll., 2008)

de l’intervalle de génération :

$$T = -T_V + T_B + T_M^{(k)} + T_I \quad (2.42)$$

Connaissant T , il est possible d’obtenir une estimation \mathcal{R}_t pour chaque semaine de l’épidémie (Fig. 2.11) et une estimation de \mathcal{R}_0 de 3,7.

Croissance exponentielle

D’autres travaux basés sur des concepts similaires se sont attachés à examiner les liens entre intervalle de génération, nombres de reproduction et taux de croissance initiale [120]. En effet, lors de la phase initiale d’une épidémie, les comptages de cas

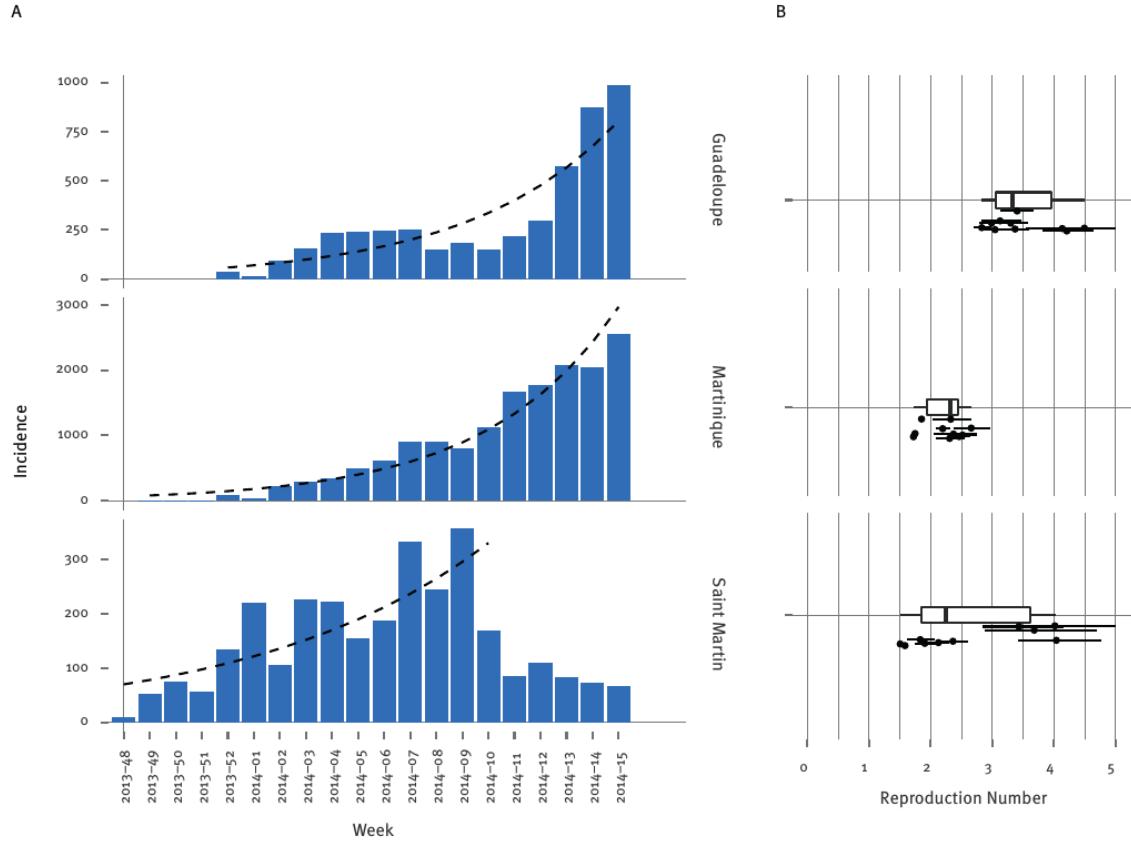


FIGURE 2.12 – (A) Courbes épidémiques initiales pour le Zika en Guadeloupe, Martinique et Saint-Martin ; (B) estimations de \mathcal{R} selon les portions de courbes utilisées, la boîte à moustaches représentant la variabilité des estimations (source : Cauchemez et coll., 2014)

incidents suivent généralement une croissance de type exponentielle, dont le taux de croissance r peut être estimé par diverses méthodes (par exemple un modèle de régression de Poisson). L'équation de Lotka-Euler est un concept démographique fondamental décrivant la croissance d'une population [121]. L'adaptation de cette formule au cas spécifique de la phase initiale d'une épidémie permet de relier \mathcal{R} au taux de croissance r par :

$$\mathcal{R} = \frac{1}{\mathcal{M}(-r)} \quad (2.43)$$

où \mathcal{M} est la fonction génératrice des moments de la distribution de l'intervalle de génération discréétisée, c'est à dire que :

$$\mathcal{R} = \frac{1}{\int_{t=0}^{\infty} e^{-rt} g(t) dt} \quad (2.44)$$

Cette approche a été en particulier utilisée pour étudier les phases initiales des épidémies de chikungunya aux Antilles françaises [122]. Suivant les portions de courbe épidémique utilisées, les estimations de \mathcal{R} en Martinique, en Guadeloupe et à Saint-Martin étaient comprises entre 2 et 4 (Fig. 2.12). Une méthode similaire a aussi été appliquée aux épidémies de Zika sur l'île de Yap et en Polynésie française, retrouvant des estimations de \mathcal{R} de 4,3 à 5,8 pour Yap et de 1,8 à 2,0 pour la Polynésie française [123], ; et à l'épidémie de Zika en Colombie, avec une estimation de \mathcal{R} de 3,0-6,6 [124].

Croissance subexponentielle

De nombreuses extensions ont été proposées prenant en compte la possibilité d'une croissance initiale subexponentielle, ce qui peut arriver si on ne peut ignorer la déplétion des individus susceptibles ou si plusieurs épidémies indépendantes se produisent simultanément. Ces approches reposent généralement sur l'ajout d'un paramètre limitant la croissance exponentielle sans pour autant que ce paramètre soit basé sur un mécanisme biologique. Les principales approches sont :

- le modèle de *croissance logistique* revient à ajouter une borne supérieure K au nombre cumulé de cas C_t durant une épidémie :

$$\frac{dC_t}{dt} = rC_t \left(1 - \frac{C_t}{K}\right) \quad (2.45)$$

- le modèle de *croissance généralisée*, basé sur un paramètre de «décélération» q , variant entre 0 et 1, et modulant les dynamiques épidémiques entre une incidence constante ($q = 0$), une croissance polynomiale ($0 < q < 1$) et une croissance exponentielle ($q = 1$) [125] :

$$\frac{dC_t}{dt} = rC_t^q \quad (2.46)$$

- le modèle de *Richards* généralisé, qui est basé sur les deux précédents [126] :

$$\frac{dC_t}{dt} = rC_t \left[1 - \left(\frac{C_t}{K}\right)^q\right] \quad (2.47)$$

Le modèle de Richards généralisé a en particulier été appliqué à l'épidémie de Zika dans la ville d'Antioquia, en Colombie, en 2016, retrouvant des estimations de \mathcal{R} entre 1,6 et 2,2 suivant la portion de courbe épidémique utilisée [127].

Le modèle SIR pour séries temporelles (TSIR)

Un dernier type de modèle que nous allons présenter est la classe des modèles SIR pour séries temporelles (*time-series susceptible-infectious-recovered* en anglais, abrégé en TSIR). Il s'agit d'un type de modèle initialement développé par Finkenstädt et Grenfell afin de modéliser des données d'incidence de rougeole sur des longues durées [128]. En effet, les auteurs étaient gênés par l'écart entre les données disponibles (nombre de cas incidents par unité de temps, donc en temps discret) et les modèles de maladies infectieuses généralement utilisés (de type SEIR, donc comportant quatre compartiments dont un seul correspond à l'observation, et en temps continu). En réponse, ils proposent le modèle TSIR qui est un modèle de régression, en temps discret, et génératif, adapté à l'analyse de données d'incidence agrégées.

Nous nous concentrons ici sur une adaptation du modèle TSIR aux maladies vectorielles émergentes. Considérons une épidémie émergente dans une population close et stable de taille N , sans naissance ni mortalité, n'ayant jamais rencontré la maladie auparavant, et étant donc entièrement susceptible. Les seules données disponibles sont l'incidence observée hebdomadaire durant les K semaines que dure l'épidémie, notée $O_{t=1,\dots,K}$. À un premier niveau, on modélise O_t , c'est à dire le nombre de cas ayant présenté des symptômes durant la semaine t , puis ayant consulté un médecin, et enfin ayant été diagnostiqués et déclarés au système de surveillance, comme une fraction de la vraie incidence I_t , ce que nous pouvons exprimer comme :

$$O_t | \rho \sim \text{Binom}(I_t, \rho) \quad (2.48)$$

où ρ est un premier paramètre représentant la probabilité qu'un cas d'infection se traduise par un cas déclaré. À un second niveau, on modélise la génération de I_t selon une approche basée sur l'intervalle de génération. Ignorant les cas importés, on

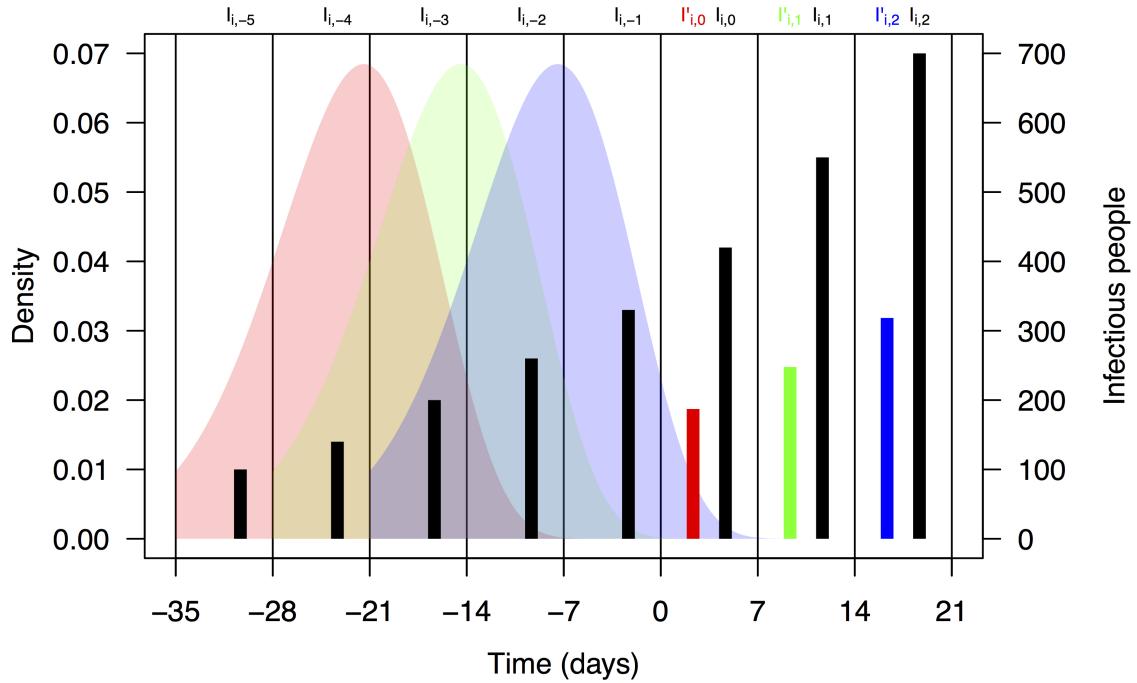


FIGURE 2.13 – Représentation schématique du calcul de l’exposition dans le modèle TSIR. Les barres noires montrent l’incidence par semaine, les barres bleues, vertes et rouges montrent l’exposition pour les semaines 0, 1 et 2, correspondant aux incidences précédentes pondérées par la fonction de densité de probabilité de l’intervalle de génération calées sur chaque semaine, représentées par les formes colorées (source : Perkins et coll., 2015).

considère ainsi que l’incidence vraie I_t est entièrement composée de cas secondaires qui ont été infectés par des cas index dans la même population. Le nombre de ces cas index, représenté par l’exposition I'_t , est estimé à partir de l’incidence dans les $t - 1$ semaines précédentes et de la fonction de densité de probabilité de l’intervalle de génération $w(t)$ après discrétisation en semaines :

$$I'_t = \sum_{u=1}^{t-1} w(u) I_{t-u} \quad (2.49)$$

ce qui revient approximativement à

$$I'_t = \sum_{u=1}^{t-1} w(u) \frac{O_{t-u}}{\rho} \quad (2.50)$$

Une description schématique de ce principe est montrée dans la figure 2.13 . Le modèle

de génération de I_t et I'_t est ensuite donné par :

$$I_t | \rho, \beta \sim \text{Binom} \left(S_t, \frac{\beta I'_t}{N} \right) \quad (2.51)$$

où S_t est le nombre d'individus susceptibles dans la population au début de la semaine t , obtenu par :

$$S_t = N - \sum_{u=1}^{t-1} \frac{O_u}{\rho} \quad (2.52)$$

et où β est un deuxième paramètre de transmission qui correspond dans ce cas spécifique à \mathcal{R}_0 . On observe que les équations (2.48) et (2.51) peuvent se simplifier en une seule distribution binomiale :

$$O_t | \rho, \beta \sim \text{Binom} \left(S_t, \frac{\beta}{N} \sum_{u=1}^{t-1} w(u) O_{t-u} \right) \quad (2.53)$$

Dans une dernière étape, on prend en compte la possibilité d'une surdispersion des données en utilisant une distribution binomiale négative :

$$O_t | \rho, \beta, \phi \sim \text{Binom-Neg} \left(S_t \frac{\beta}{N} \sum_{u=1}^{t-1} w(u) O_{t-u}, \phi \right) \quad (2.54)$$

introduisant ainsi un troisième paramètre ϕ .

Dans ce modèle, l'incidence observée durant une épidémie est donc déterminée par trois paramètres : ρ , β et ϕ . Chacun de ces paramètres peut être facilement modifié pour intégrer l'influence de covariables. Par exemple, une adaptation du modèle TSIR a été utilisée pour étudier les facteurs influençant la transmission du chikungunya dans 53 pays du continent américain [129]. Dans ce travail, le paramètre de transmission intégrait, pour chaque pays i à chaque temps t , l'influence des moyennes mobiles de température $T_{i,t}$ et de précipitation $P_{i,t}$ dans les cinq dernières semaines :

$$\ln(\beta_{i,t}) = a_0 + a_1 T_{i,t} + a_2 T_{i,t}^2 + a_3 P_{i,t}^2 \quad (2.55)$$

permettant l'estimation des paramètres $a_{0,\dots,4}$, mesurant l'association entre transmis-

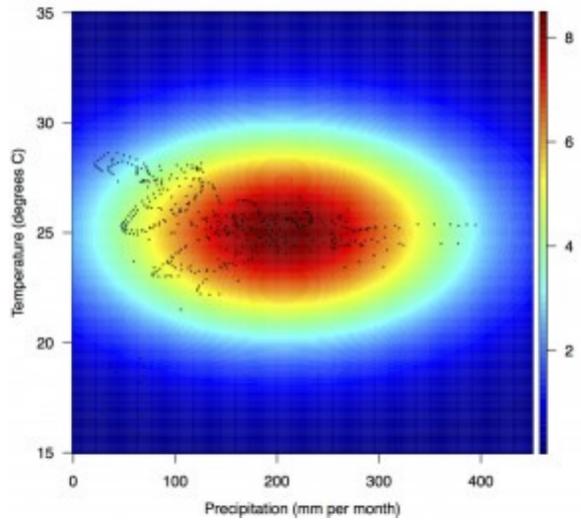


FIGURE 2.14 – Influence des conditions de température et de précipitation sur le paramètre de transmission (source : Perkins et coll., 2015)

sibilité et conditions météorologiques. Les résultats indiquent que le paramètre de transmission, et donc \mathcal{R}_0 , devrait être le plus élevé lorsque la température moyenne est de 25°C et les précipitations de 206 mm par mois (Fig. 2.14).

Chapitre 3

Épidémiologie comparée du chikungunya et du Zika

Les maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* ont pris une importance grandissante depuis le début du XXI^{ème} siècle, en particulier avec les émergences explosives du chikungunya et du Zika, et la résurgence de la dengue et de la fièvre jaune. Les trajectoires récentes du chikungunya et du Zika présentent de nombreuses similitudes. Cela suggère que le mode de transmission commun à ces deux maladies joue un rôle fondamental dans leur propagation locale et internationale. Toutefois, si la survenue d'une épidémie tient largement à la présence conjointe d'un virus adapté, d'hôtes susceptibles et de vecteurs compétents, de nombreux facteurs sont impliqués dans les dynamiques locales de transmission des maladies vectorielles. Ces facteurs intriqués peuvent être en lien avec des caractéristiques du virus (comme la probabilité de transmission par piqûre ou les durées d'incubation chez l'hôte et le vecteur), des hôtes (comme la densité, la répartition spatiale ou la structure socio-économique de la population touchée), et des vecteurs (comme le types d'espèces présentes et leur compétences vectorielles respectives ou l'abondance des moustiques en relation avec les conditions environnementales locales).

Dans ce contexte, il est primordial d'améliorer les connaissances scientifiques générales sur les dynamiques épidémiques des maladies transmises par les moustiques du

genre *Aedes*. Mieux comprendre l'importance relative de ces facteurs, et distinguer ce qui relève de particularités locales et de principes plus généraux pourrait permettre d'améliorer la préparation des systèmes de surveillance, de prévention et de soin en cas de nouvelle émergence. L'analyse comparée d'épidémies successives de maladies partageant le même mode de transmission, et survenant au sein des mêmes populations dans les mêmes zones permet de répondre à ces questions. Avec cet objectif, nous présentons dans ce chapitre un travail d'*épidémiologie comparée* des dynamiques épidémiques du chikungunya et du Zika dans neuf territoires de Polynésie française et des Antilles françaises.

3.1 Présentation de l'étude

3.1.1 Données utilisées et justifications

Dans ce travail, nous avons choisi de nous concentrer sur les données d'incidence hebdomadaire concernant les épidémies successives de chikungunya et de Zika s'étant produites à un ou deux ans d'intervalle dans six îles ou petits archipels de Polynésie française et trois îles des Antilles françaises entre 2013 et 2016 (Fig. 3.1). Plusieurs raisons justifient ce choix. D'abord, ces épidémies partagent de nombreuses caractéristiques. Il s'agit de maladies émergentes, circulant pour la première fois dans les zones étudiées, ce qui permet de faire l'hypothèse que les populations touchées étaient dans les deux cas entièrement susceptibles au début de la période épidémique. Ces épidémies sont survenues successivement en un court laps de temps dans les mêmes territoires, ce qui permet de faire l'hypothèse de la stabilité d'une épidémie à l'autre de nombreuses caractéristiques non-observées liées à ces territoires, relevant de la population, des vecteurs et de l'environnement. On peut aussi faire l'hypothèse de la stabilité des systèmes de surveillance, d'autant plus que ces deux maladies causent le même type de symptomatologie. Le chikungunya et le Zika partagent surtout le même mode de transmission, si on néglige la transmission sexuelle du Zika qui est considérée comme faible [55]. Malgré le fait que des données sur les cas rapportés de dengue soient dispo-

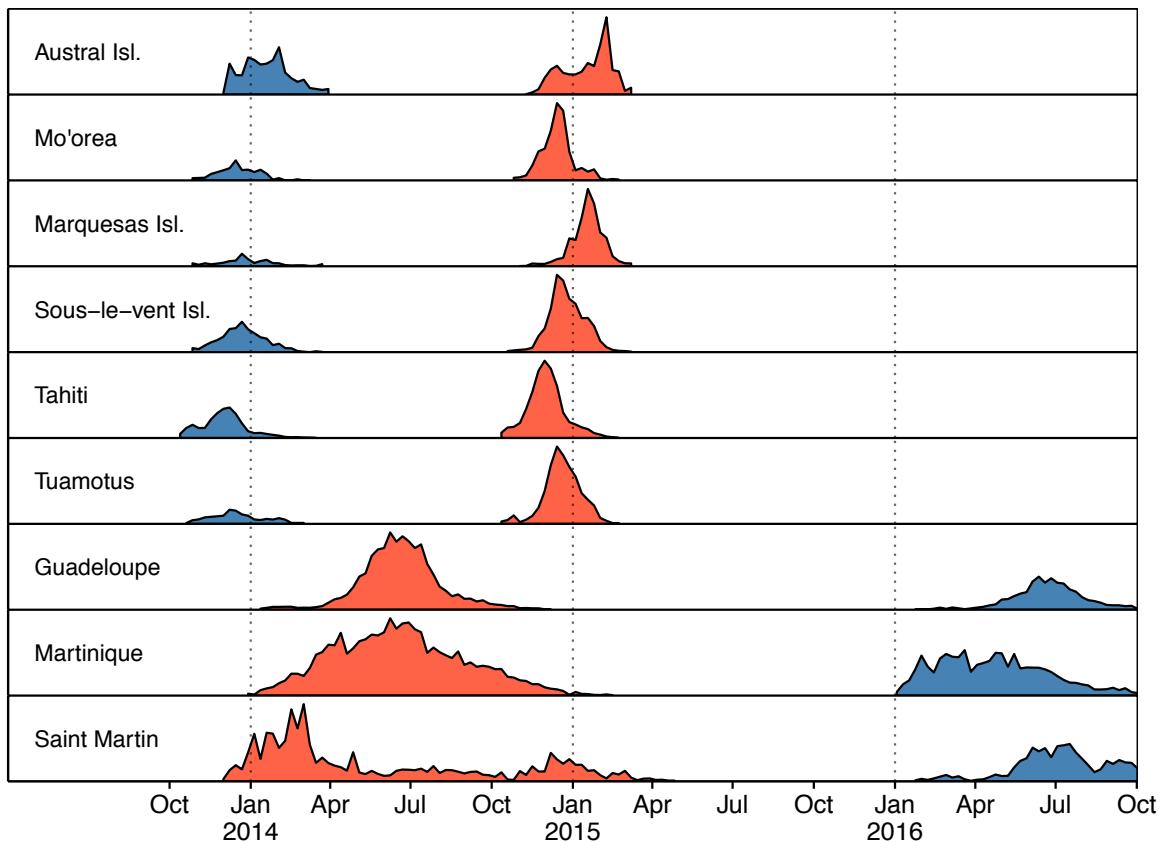


FIGURE 3.1 – Profils d'incidence des épidémies de chikungunya (en rouge) et de Zika (en bleu) dans six îles de Polynésie française et trois îles des Antilles françaises entre 2013 et 2016 (sources : *Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie française* et *CIRE Antille-Guyane*).

nibles dans ces zones, nous n'avons pas inclus cette maladie du fait de sa circulation ancienne, modifiant la susceptibilité des populations et donc les dynamiques épidémiques. De plus, la complexité immunologique de la dengue, avec l'interaction entre ses différents sérotypes, complexifierait l'analyse. Il faut aussi noter que malgré la large propagation de ces maladies dans les zones tropicales d'une grande partie du monde à partir de 2005, peu d'épidémies ont fait l'objet d'une surveillance par un système établi et fiable. Enfin, le fait que ces épidémies surviennent dans des îles de taille relativement faible facilite l'analyse, car cela rend plus acceptable l'hypothèse que les données d'incidence obtenues concernent une seule épidémie circonscrite à une population donnée. Au contraire, lorsque des épidémies sont observées dans un territoire plus large, la question de l'échelle d'analyse la plus adaptée est toujours délicate.

3.1.2 Objectifs et stratégie d'analyse

Nous proposons une analyse comparée d'épidémies de chikungunya et de Zika dans différents territoires ayant pour objectifs de distinguer l'influence exercée sur les dynamiques épidémiques

- (1) par les caractéristiques propres à chaque virus, généralisables à d'autres situations ;
- (2) par des conditions météorologiques variant au cours et entre les épidémies ;
- (3) et par des facteurs dépendants des propriétés du contexte local où l'épidémie se produit, et qui peuvent être considérées comme stables sur la durée qui sépare la survenue des deux épidémies.

L'analyse repose sur l'ajustement d'un modèle conjoint *hiérarchique* à l'ensemble des données d'incidence disponibles pour les dix-huit épidémies retenues. On considère deux éléments principaux.

Premièrement, la reconstruction mécaniste de la distribution de l'intervalle de génération pour les deux maladies, prenant en compte l'influence de la température locale sur l'activité des vecteurs (plus spécifiquement l'association entre d'une part la température et d'autre part la durée de la période d'incubation extrinsèque et la durée d'un cycle gonotrophique, cf. annexe A).

Deuxièmement, le développement d'une extension au modèle TSIR. Ce modèle, déjà présenté au paragraphe 2.3.3, envisage la génération du nombre cas secondaires observés par semaine O_t lors d'une épidémie selon trois paramètres : un paramètre de taux de signalement ρ , un paramètre de transmission β et un paramètre de surdispersion ϕ . Ainsi, pour rappel, une épidémie émergente dans une population donnée est décrite par :

$$O_t | \rho, \beta, \phi \sim \text{Binom-Neg} \left(S_t \frac{\beta}{N} \sum_{u=1}^{t-1} w(u, T_t) O_{t-u}, \phi \right) \quad (3.1)$$

où la fonction de densité discrétisée de probabilité de l'intervalle de génération $w(u, T_t)$ est maintenant dépendante de la température locale T_t . Ce modèle a été étendu afin de correspondre aux données utilisées (dix-huit épidémies et non une seule) et aux

objectifs de l'étude. Considérons maintenant l'épidémie du virus j dans l'île i . Le taux de signalement ρ_{ij} est maintenant modélisé par :

$$\ln \frac{\rho_{ij}}{1 - \rho_{ij}} = r_i + V_j \ln \omega \quad (3.2)$$

où $r_i \sim N(\mu_\rho, \sigma_\rho^2)$ permet d'introduire un effet aléatoire par île, où V_j est égal à 1 pour ZIKV et à 0 pour CHIKV, et où ω est l'odds-ratio entre le taux de signalement d'un cas de ZIKV et le taux de signalement d'un cas de CHIKV durant l'épidémie. De façon similaire, le paramètre de transmission β_{ijt} suit :

$$\ln \beta_{ijt} = b_i + V_j \ln \beta_D + \sum_{l=0}^8 T_{t-l} \ln \beta_{T,l} + \sum_{l=0}^8 P_{t-l} \ln \beta_{P,l} \quad (3.3)$$

où $b_i \sim \mathcal{N}(\mu_B, \sigma_B^2)$ est l'effet aléatoire par île, β_D est le ratio entre le paramètre de transmission de ZIKV et le taux de transmission de CHIKV, et les deux derniers termes capturent l'influence de la température T et des précipitations dans les huit semaines précédentes sur la transmissibilité grâce à aux paramètres $\beta_{T,0..8}$ et $\beta_{P,0..8}$.

On retrouve dans cette paramétrisation le miroir des objectifs énumérés en début de paragraphe : les paramètres β_D et de ω permettent l'évaluation de l'effet relatif du virus sur la transmissibilité et le taux de signalement dans un même territoire (objectif 1), les paramètres $\beta_{T,0..8}$ et $\beta_{P,0..8}$ permettent d'estimer l'effet des conditions météorologiques locales (objectif 2), et les paramètres de variance σ_B^2 et σ_ρ^2 donnent une mesure de l'hétérogénéité résiduelle, en lien avec par les caractéristiques propres de chaque territoire (objectif 3).

3.1.3 Implémentation et validation du modèle

Ce modèle a été implémenté sous **Stan** 2.9.0, une plateforme de programmation axée sur l'inférence Bayésienne [130]. Nous avons utilisé des distributions *a priori* à queues épaisses, faiblement informatives pour tous les paramètres, et exploré les distributions jointes postérieures grâce à une méthode de chaînes de Markov Monte Carlo Hamiltoniennes (intégrée dans **Stan** sous la forme de l'algorithme NUTS).

Le modèle a ensuite été validé sur des données simulées de manière stochastique, afin de vérifier la capacité du modèle à identifier les paramètres. Pour cela, des épidémies de deux maladies X et Z ont été simulées dans cinq territoires, avec des différences de transmissibilité entre maladie et entre territoire. Dans chaque territoire i , chaque

TABLE 3.1 – Paramètres utilisés pour les simulations.

Paramètre	Signification	Valeurs
b_{0i}	Part dépendant du territoire pour la transmission de la maladie X	{0.60; 0.40; 0.50; 0.55; 0.70}
b_1	Transmission relative de la maladie Z comparativement à la maladie X	0.4
ψ_i	Taux couverture du système de surveillance de chaque territoire	{0.3; 0.5; 0.6; 0.4; 0.3}
η_X	Taux de survenue de symptôme spécifique de la maladie X	0.7
η_Z	Taux de survenue de symptôme spécifique de la maladie Z	0.3
σ_ϵ^2	Variance du terme d'erreur dans la transmission	0.3
N_i	Population des cinq territoires	{10000; 20000; 40000; 80000; 160000}
μ_{SIj}	Moyenne de l'intervalle de génération pour les deux maladies	{1.5; 2.5}
σ_{SIj}^2	Variance de l'intervalle de génération pour les deux maladies	{0.6; 0.6}

épidémie était initiée avec l'introduction de 10 cas, répartis dans les cinq premières semaines. Ensuite, le nombre de cas secondaires I_{ijt} générés à chaque pas de temps par I'_{ijt} cas index était tiré dans une distribution binomiale avec $n = S_{ijt}$, le nombre d'individus susceptibles, et $p = \lambda_{ijt}$, la force d'infection. Cette dernière est donnée par

$$\lambda_{ijt} = \frac{\beta_{ij} I_{ijt}^*}{N_i} \quad (3.4)$$

où N_i est la taille de la population et β_{ij} est un paramètre de transmission, donné par

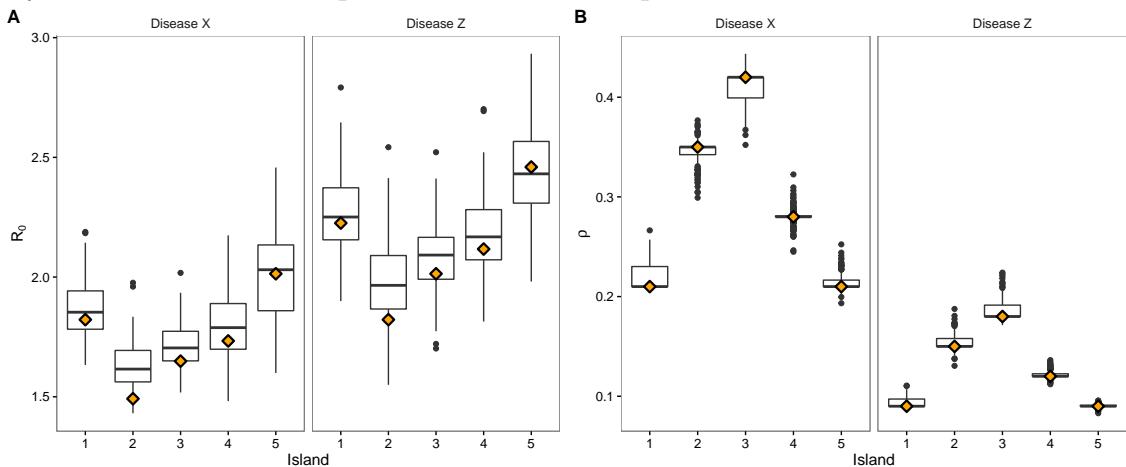
$$\ln \beta_{ij} = b_{0i} + b_1 V_j + \epsilon_{ij} \quad (3.5)$$

avec b_{0i} le terme représentant la part dépendant du territoire pour la transmission de la maladie X , b_1 un paramètre fixé pour la transmission relative de la maladie Z

comparativement à la maladie X , V_j est 1 pour la maladie Z et 0 pour la maladie X , et ϵ est un terme d'erreur, tiré à chaque pas de temps dans une distribution normale de moyenne 0 et de variance σ_ϵ^2 . Les nouvelles infections sont ensuite distribuées dans les semaines suivant le temps t selon une fonction de densité de probabilité de l'intervalle de génération, avec une distribution de type gamma choisie pour chaque maladie. Le processus de signalement était ensuite surajouté, l'incidence observée étant tirée dans une distribution binomiale à partir de l'incidence théorique et d'une probabilité ρ_{ij} , définie comme le produit du taux couverture du système de surveillance de chaque territoire ψ_i et d'un taux de survenue de symptôme spécifique de la maladie η_j .

Les épidémies ont été simulées 100 fois avec un ensemble de valeurs fixes pour chaque paramètre (tableau 3.1), puis le modèle a été aux données simulées afin d'estimer les distributions postérieures des paramètres, et de les comparer aux valeurs initiales. Les résultats montrent que tous les paramètres sont identifiables. La figure 3.2 montre que les paramètres spécifiques des îles (avec $\mathcal{R}_{0i} = e^{b_{0i}}$ pour la maladie X et $\mathcal{R}_{0i} = e^{b_{0i}+b_1}$ pour la maladie Z) et les taux de signalement choisis pour la simulation pouvaient être estimés par le modèle avec une bonne précision.

FIGURE 3.2 – Capacité d'identification de paramètres utilisés pour simuler des épidémies à partir des données d'incidence observée par le modèle hiérarchique de type TSIR développé pour ce travail. Le losange montre la valeur choisie pour le paramètre (\mathcal{R}_0 dans le panneau A et ρ dans le panneau B), et la boîte à moustaches montre les moyennes de distribution postérieure obtenues pour chacune des cent simulations.



3.2 Article 1 : «A comparative analysis of chikungunya and Zika transmission»



A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission

Julien Riou*, Chiara Poletto, Pierre-Yves Boëlle

Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESUPMRS 1136), 75012 Paris, France



ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 September 2016

Received in revised form

23 December 2016

Accepted 3 January 2017

Available online 18 January 2017

Keywords:

Zika virus

Chikungunya virus

Outbreak analysis

Multilevel analysis

Weather

ABSTRACT

The recent global dissemination of Chikungunya and Zika has fostered public health concern worldwide. To better understand the drivers of transmission of these two arboviral diseases, we propose a joint analysis of Chikungunya and Zika epidemics in the same territories, taking into account the common epidemiological features of the epidemics: transmitted by the same vector, in the same environments, and observed by the same surveillance systems. We analyse eighteen outbreaks in French Polynesia and the French West Indies using a hierarchical time-dependent SIR model accounting for the effect of virus, location and weather on transmission, and based on a disease specific serial interval. We show that Chikungunya and Zika have similar transmission potential in the same territories (transmissibility ratio between Zika and Chikungunya of 1.04 [95% credible interval: 0.97; 1.13]), but that detection and reporting rates were different (around 19% for Zika and 40% for Chikungunya). Temperature variations between 22 °C and 29 °C did not alter transmission, but increased precipitation showed a dual effect, first reducing transmission after a two-week delay, then increasing it around five weeks later. The present study provides valuable information for risk assessment and introduces a modelling framework for the comparative analysis of arboviral infections that can be extended to other viruses and territories.

© 2017 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Arboviral infections are increasingly becoming a global health problem (WHO, 2016). Dengue fever and yellow fever viruses have been re-emerging in many tropical areas since the 1980s (Gubler, 2004), but new epidemic waves have recently been caused by lesser known arboviruses: the Chikungunya virus (CHIKV) since 2005 (Renault et al., 2007), and the Zika virus (ZIKV) since 2007 (Duffy et al., 2009). Interestingly, the spread of ZIKV and CHIKV have shared many epidemiological characteristics. While discovered in the 1940–50s, the global spread of these viruses to previously unaffected areas has only begun in recent years, and large outbreaks have affected the immunologically naive populations of the Indian and Pacific oceans and of the Americas (Weaver and Lecuit, 2015; Musso et al., 2015; Zhang et al., 2016). Case identification and counting has been an issue for epidemiological surveillance since symptoms caused by ZIKV and CHIKV infection are most of the times mild and not specific. Finally, both diseases can be transmitted by the same mosquitoes of the *Aedes* genus (Richard et al., 2016; Li et al., 2012). The most common vector, *Ae. aegypti*, is well adapted to the human habitat (Brown et al., 2011), is resistant to many insecticides (Lima et al., 2011), and bites during the day so that

prevention by bed nets, for example, is ineffective (Christophers et al., 1960).

Obviously, transmission of the disease has been facilitated due to the joint occurrence of large susceptible human populations and competent vectors. However, other aspects are involved in the transmission of arboviruses, since vector abundance and behavior change with the environment. A joint analysis of CHIKV and ZIKV epidemics may provide a better understanding of the commonalities and differences among these two *Aedes*-transmitted diseases. Up to now, these diseases have been studied separately, with a special focus on the reproduction ratio of CHIKV (Boëlle et al., 2008; Poletti et al., 2011; Yakob and Clements, 2013; Robinson et al., 2014) or ZIKV (Kucharski et al., 2016; Champagne et al., 2016; Nishiura et al., 2010; Chowell et al., 2016). The uncertainty regarding several parameters, such as the under-reporting ratio and the rate of asymptomatic individuals, have made it difficult to assess the attack rates in naive populations, the relative transmissibility of the viruses, and whether meteorological conditions may alter these parameters.

Here, building on common aspects in location and vectorial transmission, we study in detail the main factors that impacted disease spread. With this objective, we propose a joint model of Chikungunya and Zika transmission based on the time-dependent susceptible-infectious-recovered (TSIR) framework (Perkins et al., 2015), using data from nine distinct territories in French Polynesia and the French West Indies, where both diseases circulated

* Corresponding author.

E-mail address: julien.riou@iplesp.upmc.fr (J. Riou).

for the first time and caused outbreaks between 2013 and 2016. We also consider the influence of meteorological conditions during the outbreaks. This approach allows to discriminate the respective influence on transmissibility of: (i) properties of each virus itself in a typical situation, (ii) factors that depend on the characteristics of a given area that may be considered as stable over time (e.g. human population density and organization, mobility of humans and vectors, environmental composition), and (iii) weather conditions.

2. Materials and methods

We analysed the Zika and Chikungunya epidemics occurring between 2013 and 2016 in six islands or small archipelagoes of French Polynesia and three islands of the French West Indies by fitting weekly incidence data with a common hierarchical transmission model. The two main components of this analysis were: (1) a mechanistic reconstruction of the distribution of the serial interval of the diseases (the time interval between disease onset in a primary and secondary case), including the influence of temperature; and (2) a TSIR model for the generation of observed secondary cases, that included coefficients depending on the territory, the disease and the local weather conditions. The analysis allowed for the identification of the parameters of interest, such as the reporting rate, the reproduction ratio and the attack rate of each outbreak.

2.1. Data

Incidence of clinical disease was available from local sentinel networks of health practitioners. Weekly data were collected for the whole duration of the outbreaks, except for the Zika epidemics in the French West Indies that were still ongoing at the time of writing (the period before October 2nd, 2016 was considered for the analysis in that case). In French Polynesia, both Zika and Chikungunya epidemics were monitored by the *Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie Française* for six islands and archipelagoes of French Polynesia: the Austral Islands (abbreviated AUS), the Marquesas Islands (MRQ), Mo'orea Island (MOO), the Sous-le-vent Islands (SLV, also named Leeward Islands), Tahiti (TAH), and the Tuamotus (TUA) ([Direction de la santé, Bureau de veille sanitaire, 2015](#); [Centre d'hygiène et de salubrité publique de Polynésie française, 2014](#)). In the French West Indies, the two epidemics were monitored by the *CIRE Antilles-Guyane* for Guadeloupe (GUA), Martinique (MRT), and Saint-Martin (STM) ([CIRE Antilles Guyane, 2015, 2016](#)).

For each disease, we obtained aggregated numbers of suspected cases by week of disease onset for each area. In the case of Saint-Martin, where CHIKV circulated at low intensity for several months after an initial peak, we only considered the first wave of the outbreak (25 weeks). Suspected cases of ZIKV infection were defined as a rash with or without fever and at least two signs among conjunctivitis, arthralgia, or oedema. Suspected cases of CHIKV infection were defined as a fever with arthralgia. As the number of active sentinel centres changed from week to week, we used the projected numbers of cases extrapolated from the number of reporting health practitioners in the area provided by the local authorities ([Kucharski et al., 2016](#)). Weather data were collected for each location and outbreak period from the nearest weather station available in the *Weather Underground* website ([Weather underground website, 2016](#)). Daily reports of mean temperature (in °C) and total precipitation (in cm) were aggregated by week on the same grid as incidence data.

2.2. Serial interval distribution

We extended the approach used in [Boëlle et al. \(2008\)](#) to obtain the distribution of the serial interval between onset of disease in a primary and secondary case for Zika and Chikungunya. In this framework, the serial interval is split in four parts: (i) the infectious period before symptoms in the primary case; (ii) the time from infectiousness in the primary case to an infectious mosquito bite; (iii) the time from the initial contaminating bite to a transmitting bite in the mosquito – that depends on the extrinsic incubation period (EIP) and the mosquito gonotrophic cycle –; and (iv) the incubation period in the secondary case.

The characteristics of each part are well informed in the literature and puts forward the importance of temperature in three respects. First, the duration of the EIP shortens as temperature increases. Following [Johansson et al. \(2014\)](#), [Alex Perkins et al. \(2016\)](#), we computed the mean EIP duration at temperature T as $\kappa(T) = \kappa_{28} \times \exp(-0.21(T - 28))$ ([Chan and Johansson, 2012](#)), with base value κ_{28} measured at 28 °C fixed at 3 days for Chikungunya ([Dubrulle et al., 2009](#); [Dupont-Rouzevrol et al., 2012](#)) and at 6 days for Zika ([Boorman and Porterfield, 1956](#); [Li et al., 2012](#)). Second, the mean duration of one gonotrophic cycle also decreases with temperature, from about 5 days at 22 °C to 2 days at 28 °C ([Carrington et al., 2013](#)) but increases again at higher temperatures. This association was described using the function $\gamma(T) = 56.64 - 3.736 \times T + 0.064 \times T^2$ ([Carrington et al., 2013](#)). Third, mosquito mortality rate is affected by temperature, but the effect measured in field studies is very limited within the range of values relevant in this study. Hence, the daily mortality rate was fixed to 0.29 ([Brady et al., 2013](#)).

Taking all information into account, we computed the serial interval distributions as a function of temperature T . These were characterized by their mean $\mu_{SI}(T)$, standard deviation $\sigma_{SI}(T)$ and cumulative distribution function $G(t, T)$. Further details are available in the Supplementary Information.

2.3. Transmission model

The Bayesian model for analysing outbreaks was based on the model presented by [Perkins et al. \(2015\)](#). Here, we first describe analysis for one disease in one location, then extend the framework to a hierarchical model encompassing CHIKV and ZIKV in all locations.

2.3.1. One island, one disease

We are interested in modelling the time series $O = \{O_t\}_t = 1, \dots, K$ of the weekly number of incident cases reported to the surveillance systems, where K is the duration of the epidemic in weeks. O consists of the cases who sought clinical advice and were diagnosed, a fraction of the (unobserved) incident infected cases $I = \{I_t\}_t = 1, \dots, K$. We therefore write, in the “observation” level of the model, that O_t is a proportion ρ of all cases I_t according to:

$$O_t | I_t, \rho \sim \text{Binom}(I_t, \rho), \quad (1)$$

where ρ is the probability that an infected case consulted with a health professional, was diagnosed and reported.

In the “transmission” level, we link incidence I_t with past observed incidences $O_t^- = \{O_1, \dots, O_{t-1}\}$ as:

$$I_t | O_t^-, \beta, \rho \sim \text{Binom}\left(S_t, \frac{\beta_t}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,n} \frac{O_{t-n}}{\rho}\right), \quad (2)$$

where N the total population of the island and β_t is a time-dependent transmission parameter. The term $\sum_{n=1}^5 w_{t,n} O_{t-n} / \rho$ summarizes exposure to infectious mosquitoes at time t : it is an

average of past incidence with weights defined by the serial interval distribution $w_{t,n} = G(n + 0.5; \bar{T}_t) - G(n - 0.5; \bar{T}_t)$ computed at the mean temperature \bar{T}_t over the 5 weeks preceding t . The number of susceptible individuals $S_t = N - \sum_{u=1}^{t-1} I_u$ at the beginning of period t is computed as $N - \sum_{u=1}^{t-1} O_u / \rho$, noting that O_u / ρ is a first order approximation to I_u .

To avoid data augmentation with the unobserved I during estimation, we collapse the “observation” and “transmission” levels into a single binomial distribution:

$$O_t | O_t^-, \beta, \rho \sim \text{Binom} \left(S_t, \frac{\beta_t}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,n} O_{t-n} \right). \quad (3)$$

In a final step, we account for the imprecise nature of the O data, since observed cases O have been extrapolated from limited information provided by a network of local health practitioners. We therefore allow for over-dispersion using a negative binomial distribution instead of the binomial, as:

$$O_t | O_t^-, \rho, \beta \sim \text{Neg-Binom} \left(S_t, \frac{\beta_t}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,n} O_{t-n}, \phi \right), \quad (4)$$

where variance is computed as the mean divided by ϕ .

The joint probability of data and parameters is finally

$$\begin{aligned} \Pr(O, \beta, \rho) &= \left\{ \prod_t \Pr(O_t | O_t^-, \beta_t, \rho) \right\} \Pr(\rho) \Pr(\beta) \\ &= \Pr(O | O^-, \rho, \beta) \Pr(\rho) \Pr(\beta), \end{aligned} \quad (5)$$

where $\Pr(\beta)$ and $\Pr(\rho)$ are prior distributions described later.

2.3.2. Several islands, several diseases

We introduced a hierarchical structure in the model for reporting rates and transmission. Reporting rates ρ_{ij} in island i for disease j were modelled using a logistic-normal model

$$\ln \frac{\rho_{ij}}{1 - \rho_{ij}} = r_i + V_j \ln \omega, \quad (6)$$

where $r_i \sim N(\mu_\rho, \sigma_\rho^2)$ is a random island effect, V_j is 1 for ZIKV and 0 for CHIKV and ω is the odds-ratio of reporting ZIKV cases relative to CHIKV cases during an epidemic. Three parameters $\theta_\rho = \{\mu_\rho, \sigma_\rho, \omega\}$ define the model.

Likewise, we allowed for a random island coefficient in the transmission term and fixed effects for disease and weather covariates, as follows:

$$\ln \beta_{ijt} = b_i + V_j \ln \beta_D + \sum_{l=0}^8 T_{t-l} \ln \beta_{T,l} + \sum_{l=0}^8 P_{t-l} \ln \beta_{P,l} \quad (7)$$

where $b_i \sim N(\mu_B, \sigma_B^2)$ is an island-specific random parameter, β_D is the relative transmission of ZIKV compared to CHIKV, and the last two terms capture the influence of temperature T and precipitation P for the last nine weeks on transmission with nine transmission effects each, $\beta_{T,l}$ and $\beta_{P,l}$ – we chose to consider a time lag up to eight weeks based on previous knowledge on dengue ecology (Barrera et al., 2011). Transmission thus depends on parameters $\theta_\beta = \{\mu_B, \sigma_B, \beta_D, \beta_{T,0}, \beta_{T,1}, \dots, \beta_{T,8}, \beta_{P,0}, \beta_{P,1}, \dots, \beta_{P,8}\}$.

Writing $O_{ij} = \{O_{ijt}\}$ the observed incidence in the outbreak in island i and disease j , and O the whole dataset, we have:

$$\begin{aligned} \Pr(O, \theta) &= \left\{ \prod_{i,j} \Pr(O_{ij} | O_{ij}^-, \beta_{ijt}, \rho_{ij}) \Pr(\rho_{ij} | \theta_\rho) \Pr(\beta_{ijt} | \theta_\beta) \right\} \Pr(\theta_\rho) \Pr(\theta_\beta). \end{aligned} \quad (8)$$

Table 1
Prior distributions.

Parameter	Meaning	Prior distribution
μ_ρ	Island-averaged reporting parameter	$\mu_\rho \sim \text{Normal}(\mu = 0, \sigma = 1)$
σ_ρ	Between-islands SD in reporting	$\sigma_\rho \sim \text{Inv-Gamma}(\alpha = 10, \beta = 10)$
ω	Odds-ratio of reporting for ZIKV relative to CHIKV	$\ln \omega \sim \text{Normal}(\mu = 0, \sigma = 1)$
μ_B	Island-averaged baseline transmission parameter	$\mu_B \sim \text{Student}(v = 5, \mu = 0, \sigma = 2.5)$
σ_B	Between-islands SD for transmission	$\sigma_B \sim \text{half-Cauchy}(x_0 = 0, \gamma = 2.5)$
β_D	Relative transmission of ZIKV with respect to CHIKV	$\ln \beta_D \sim \text{Student}(v = 5, \mu = 0, \sigma = 2.5)$
$\beta_{T,l}$	Relative transmission according to temperature (with time lag l)	$\ln \beta_{T,l} \sim \text{Student}(v = 5, \mu = 0, \sigma = 2.5)$
$\beta_{P,l}$	Relative precipitation according to temperature (with time lag l)	$\ln \beta_{P,l} \sim \text{Student}(v = 5, \mu = 0, \sigma = 2.5)$
ϕ	Overdispersion in reported cases	$\phi \sim \text{half-Cauchy}(x_0 = 0, \gamma = 2.5)$

where $\theta = \{\theta_\rho, \theta_\beta\}$ is the whole set of parameters to be estimated.

2.3.3. Models and outcomes

We defined a set of models to structure our investigation of the effect of disease and weather covariates on transmission:

- the *baseline* model considered a single transmission rate for the entirety of each outbreak irrespective of weather conditions (i.e. parameters $\beta_{T,l}$ and $\beta_{P,l}$ were set to 1);
- the *free* model, with the same hypotheses as the *baseline* model, but with independent random terms b_{ij} for each disease instead of the combination $b_i + \ln \beta_D V_j$ in the transmission term, dropping the assumption of dependence between two outbreaks occurring in the same area (see Supplementary Information for more details);
- the *weather* models built on the *baseline* model by including a dependence of transmission on weather conditions. We considered 3 possibilities: temperature alone (*weather T*), precipitation alone (*weather P*), and both at the same time (*weather T & P*).

Model fits were compared using the leave-one-out information criterion (LOOCIC), a Bayesian information criterion especially adapted to hierarchical models (Vehtari et al., 2015). To summarize the intensity of transmission, we computed reproduction ratios based on the general formula $R(i, j, t) = \sum_{n=1}^5 w_{t,n} \beta_{i,j,t+n}$ (Perkins et al., 2015). In particular, we computed for each disease an island-averaged basic reproduction ratio $\bar{R}_0(j) = \exp(\mu_B + V_j \ln \beta_D)$, and for each island a disease-specific basic reproductive ratio $R_0(i, j) = \exp(b_i + V_j \ln \beta_D)$.

2.3.4. Prior information & estimation

We used thick-tailed, weakly informative prior distributions as shown in Table 1 and in Supplementary Information (Gelman et al., 2014, 2006). The joint posterior distributions of the parameters were explored with the Hamiltonian Monte Carlo NUTS algorithm, as implemented in Stan 2.9.0 (Carpenter et al., 2015). We used eight chains with 10,000 iterations each and discarded the first 25% as burn-in. Each chain was sampled every 10-th iteration to reduce autocorrelation. Convergence of the chains was assessed both visually and by inspecting the Gelman-Rubin ratio \hat{R} for every estimated parameter. The posterior distributions were summarised by their means and 95% credible intervals (95%CI).

We checked that all parameters were identifiable using simulated datasets (see Supplementary Information). Importantly, we

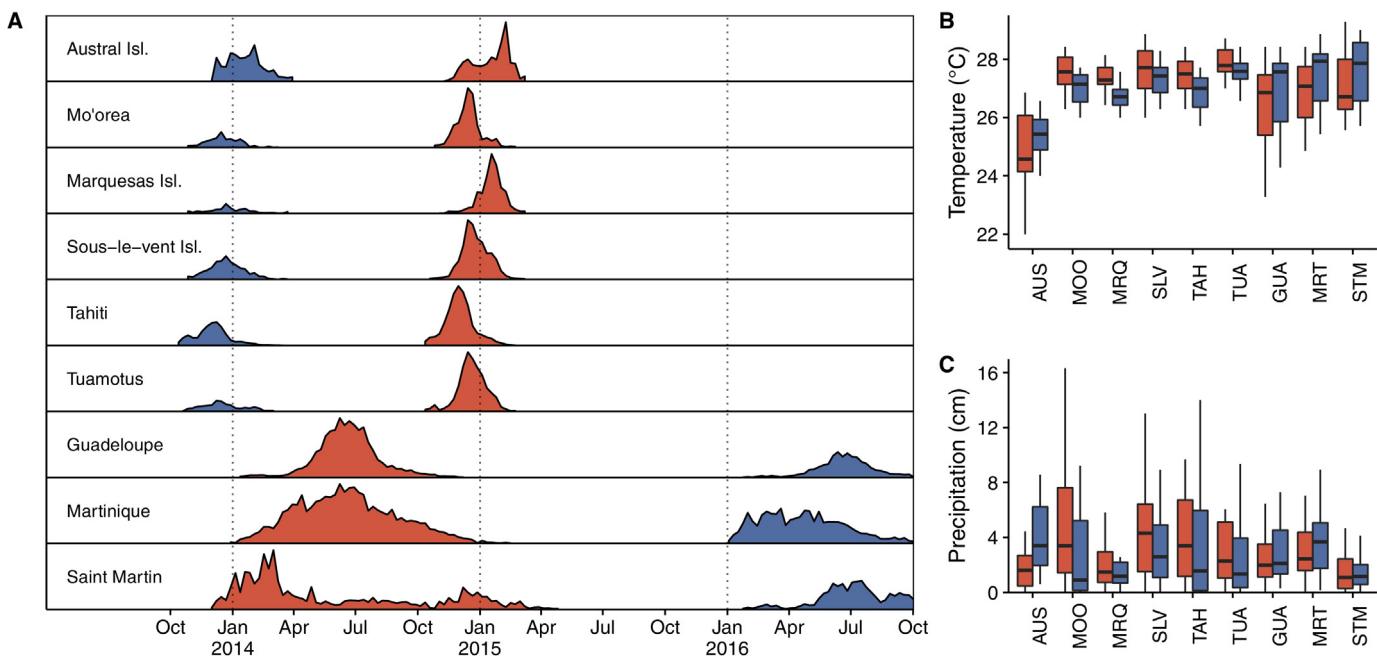


Fig. 1. (A) Pro files of CHIKV (red) and ZIKV (blue) outbreaks in the nine territories under study (each row is scaled independently to its maximum). (B) and (C) Distributions of weekly mean temperatures (in °C) and precipitation (in cm) during the corresponding epidemic periods. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

Table 2

Territories included in the 2013–2016 ZIKV and CHIKV outbreaks in French Polynesia and the French West Indies, with the observed cumulated incidence.

Territory	Territory code	Population	ZIKV cases		CHIKV cases	
			Number	%	Number	%
<i>Polynesia</i>						
Austral Islands	AUS	7,000	1,208	17%	1,321	19%
Mo'orea Island	MOO	16,000	1,235	8%	3,830	24%
Marquesas Islands	MRQ	9,000	994	11%	4,762	53%
Sous-le-vent Islands	SLV	33,000	3,912	12%	8,046	24%
Tahiti	TAH	184,000	21,406	12%	45,722	25%
Tuamotus	TUA	16,000	1,211	8%	5,017	31%
<i>West Indies</i>						
Guadeloupe	GLP	400,000	30,454 ^a	8%	81,321	20%
Martinique	MTQ	385,000	37,295 ^a	10%	72,539	19%
Saint-Martin	MAF	36,000	2,519 ^a	7%	3,309	9%

^a As of October 2nd, 2016 (still ongoing).

found that even when epidemics were not observed to their end, the results were sensible.

3. Results

3.1. CHIKV and ZIKV outbreaks in French Polynesia and French West Indies

In French Polynesia, ZIKV outbreaks occurred between October, 2013 and March, 2014, followed one year later by CHIKV outbreaks (October, 2014–March, 2015). Overall, there were about 30,000 observed clinical cases of Zika and 69,000 of Chikungunya, corresponding to an observed cumulated incidence of 11% and 26% (Table 2). The dynamics of the outbreaks were similar in most of the six studied areas, with a steep increase after the first reported cases and a mean outbreak duration of 20 weeks (Fig. 1A). Except in the Austral islands, there were more reports of CHIKV cases than of ZIKV cases (2.1–4.5 times more).

In the French West Indies, CHIKV outbreaks occurred first (between December, 2013 and April, 2015) and ZIKV outbreaks

started in January, 2016 and were still ongoing by October, 2016. Overall, there were 159,000 reported clinical cases of Chikungunya and 70,000 of Zika. If we consider only the first epidemic wave in Saint-Martin, the CHIKV epidemics lasted from 25 to 59 weeks, with an observed cumulated incidence between 9% and 20%. As of October 2nd, 2016, i.e. 36–39 weeks after the first reported cases, ZIKV was still circulating in the three considered islands at a low pace.

The weather conditions over the outbreak periods showed diverse behavior across islands (Fig. 1B and C). The temperature in French Polynesia islands was almost constant around 27–28 °C, except in the Austral Islands where the temperature was colder (around 24–26 °C). In the West Indies, the range of variation was larger and the average temperature was around 27 °C, slightly higher during the periods of ZIKV circulation. Rainfall showed an opposite trend, with more variation in the Pacific islands than in the West Indies.

3.2. Reconstructed temperature-dependent serial interval

The mean serial interval ranged from 1.5 to 2.7 weeks for CHIKV and from 2.2 to 4.7 weeks for ZIKV according to the change in temperature over the periods (Fig. 2). The changes were limited in most Polynesian islands, reflecting stable temperature over time, except for the Austral islands. On the contrary, the serial interval tended to be longer on average and more variable in the West Indies.

3.3. Model fit and parameter estimates

The *baseline* model captured the essential characteristics of the outbreaks, as shown in Fig. 3. Overall, the timecourse of the CHIKV outbreaks was fitted more accurately than that of the ZIKV outbreaks: some predicted peaks in incidence were slightly off target, for example in Tahiti or the Marquesas Islands. The fit was also very good for the three ZIKV epidemics still under way in the French West Indies. The *baseline* model, with an additive effect of disease and island on transmission performed similarly to the *free* model

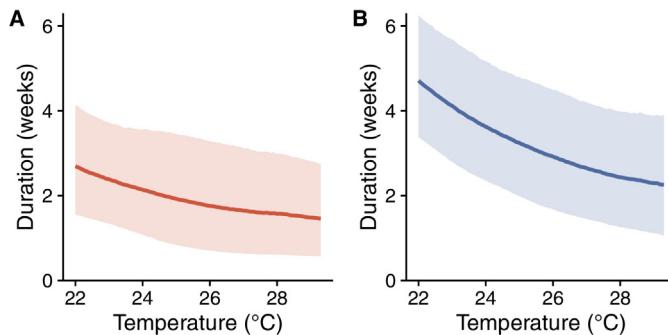


Fig. 2. Mean, 2.5% and 97.5% quantiles of the serial interval duration for CHIKV (A) and ZIKV (B) according to temperature (in °C).

according to the LOOIC (difference = +5; standard error = 9), suggesting that this description of transmission was indeed adequate. The two models yielded similar R_0 values, despite differences for some Zika epidemics and in general larger fluctuations predicted by the *free* model (see Supplementary Information).

The parameters of the *baseline* model are reported in Table 3. The island-averaged reporting rate $\bar{\rho}$ differed according to the disease, estimated at 40% [29%; 54%] for CHIKV and 19% [12%; 28%] for ZIKV. The transmissibility ratio between ZIKV and CHIKV was $\beta_D = 1.04$ [95%CI: 0.97; 1.13], showing no significant difference in transmissibility between the diseases. Indeed, the island-averaged reproductive ratio was $\bar{R}_0 = 1.80$ [1.54; 2.12] for CHIKV and 1.88 [1.59; 2.22] for ZIKV.

The variance for the random island effects in reporting and in transmission were different from 0, indicating heterogeneity between locations (Fig. 4). The island-specific reproduction ratios R_0 were lower in the French West Indies compared to French Polynesia, especially in Martinique. The island-specific reporting rates grouped islands in two sets, the first with high reporting rates, around 50% for CHIKV and 25% for ZIKV, and including the Austral Islands, the Marquesas Islands, the Tuamotus, and Martinique, and a second group with smaller reporting rates, around 25% for CHIKV and 15% for ZIKV, including Guadeloupe, Saint-Martin, and the other Polynesian islands.

Estimated values for the final attack rates follow the spatial pattern of R_0 estimates, exception made for the Zika epidemics in Marquesas Islands and the Tuamotus, for which we found substantially smaller values. Attack rates for both diseases were as high as 70–80% in Mo’orea, the Sous-le-vent Islands, Tahiti, and Guadeloupe, while closer to 50% for the Austral Islands, Martinique and Saint Martin. With the exception of the Austral Islands, Zika caused smaller outbreaks.

3.4. Weather conditions and disease transmission

We added all combinations of precipitation and temperature on transmission and compared models using LOOIC values. Including precipitation in transmission (model *weather P*) improved the fit (LOOIC difference = -18, standard error = 17), while the effect of temperature was not meaningful (Table 3). In particular, including temperature alone in the transmission term suggested a small reduction in transmission with higher temperature four weeks in the past, but this effect disappeared when precipitation and temperature were entered at the same time in the model (Fig. 5A). On the contrary, the effect of local precipitation showed a marked pattern on transmission, with higher rainfall decreasing transmission one to two weeks later and then increasing transmission four to six weeks afterwards (Fig. 5B), with or without adjustment on temperature. For a typical increase in average weekly precipitation of 1 cm, this corresponded to a reduction of transmission by 10% in

the short term and an increase of about 20–40% four to six weeks afterwards. We repeated the analyses including one lag at a time, instead of all nine together, and found essentially the same pattern, indicating no problems due to autocorrelation.

Using model *weather P*, the ZIKV epidemic in Tahiti was better explained, with precipitation leading to a better description of the epidemic peak, (Fig. 6), and we also noticed a steepest reduction in the Sous-le-vent CHIKV Islands after the peak. In other islands, the fit was little affected by transmissibility change with weather. Other parameters were not affected by inclusion of weather: reporting rates in the *weather* models were estimated at the same values as in the *baseline* model.

4. Discussion

The rapid spread of arboviral diseases has raised public health concern worldwide. Understanding the drivers of transmission and the sources of variability in the different patterns of propagation requires investigating the effects of viruses and environmental variables, but is complicated by differences in surveillance systems. The hierarchical model here developed combined epidemiological data on the Chikungunya and Zika outbreaks in nine different territories, making optimal use of the available information and allowing for disentangling the role of different components on transmission, thus providing a better understanding of the arboviral dynamics.

Transmission was adequately described with additive contributions of island and virus effects, compared to the less structured *free* model. Then, once the effects of the locality and the weather conditions were taken into account, the difference in transmission between the two viruses was minute. This suggests that the epidemic dynamics are controlled less by the difference between viruses than by factors related to the locality such as mosquito abundance, the local environmental, socio-economic and meteorological conditions. Similar transmissibility is also compatible with reproduction ratio estimates reported for both diseases (Kucharski et al., 2016; Nishiura et al., 2010; Champagne et al., 2016; Cauchemez et al., 2014; Gao et al., 2016; Perkins et al., 2015), although we acknowledge that differences in hypotheses (e.g. serial intervals) make such comparisons uneasy. Only one study compared directly the transmissibility of two arboviruses focused on Dengue and Zika epidemics in Yap Island (Funk et al., 2016), reporting higher transmissibility for Zika.

Besides providing a comparison between viruses, we also assessed variation in transmission with location. Overall, transmission was lower in the French West Indies than in the Pacific islands, although with substantial geographical heterogeneity. Previous analyses reported variation between territories (Kucharski et al., 2016; Nishiura et al., 2010; Champagne et al., 2016; Cauchemez et al., 2014). Kucharski et al. (2016) analysed the ZIKV epidemic in French Polynesia with results similar to those reported here: Tahiti, Sous-le-vent and Mo’orea had larger reproduction ratios than Australes and Tuamotu. In the French West Indies, the reproduction ratios previously estimated by Cauchemez et al. (2014) for CHIKV suggested higher transmission in Guadeloupe than in Martinique, as reported here. Interestingly, in the West Indies, similar patterns were noticed for CHIKV and ZIKV: in Martinique both outbreaks started quickly after introduction, while in Guadeloupe we observed a delay of a few weeks following introduction, after which the growth was more intense. Patterns of human mobility and commuting (Stoddard et al., 2013), housing and lifestyle (Reiter et al., 2003), land use (Lambin et al., 2010), water management and waste collection (Monath, 1994) may explain such differences, and should be further assessed.

Second, we quantified the role of precipitation and temperature in driving transmission for the two diseases, by modelling their

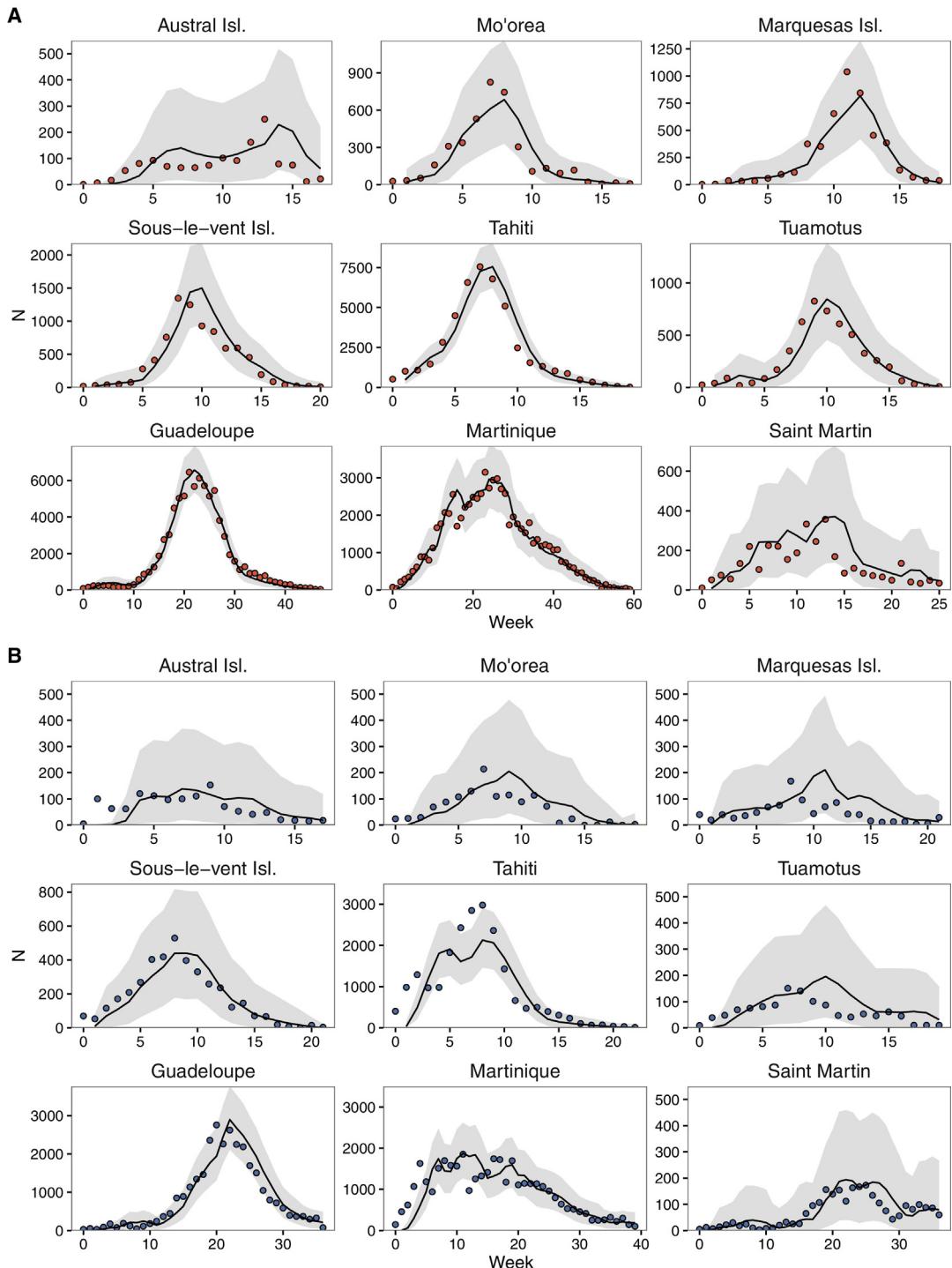


Fig. 3. Observed numbers of clinical cases (circles) for CHIKV (panel A) and ZIKV (panel B), and corresponding one-week ahead predicted values for each week obtained from the baseline model using the observed numbers in the preceding weeks and the posterior distributions of the parameters (the lines correspond to mean values; the grey zones correspond to 95% credible intervals).

Table 3

Posterior means and 95% credible intervals for the parameters of the four models.

Model	Island-averaged reporting rate		Island-averaged reproduction ratio		Over-dispersion	LOOIC	$\Delta\text{LOOIC}(\text{se})$
	for CHIKV	for ZIKV	for CHIKV	for ZIKV			
Baseline	0.40 [0.29; 0.54]	0.19 [0.12; 0.28]	1.80 [1.54; 2.12]	1.88 [1.59; 2.22]	59.3 [52.2; 67.6]	5,922	Ref.
Weather T	0.41 [0.30; 0.55]	0.19 [0.12; 0.28]	1.80 [1.52; 2.14]	1.86 [1.56; 2.23]	57.9 [50.6; 65.9]	5,924	+2 (13)
Weather P	0.40 [0.29; 0.54]	0.19 [0.12; 0.28]	1.82 [1.54; 2.17]	1.87 [1.57; 2.23]	55.3 [48.6; 63.1]	5,904	-18 (17)
Weather T & P	0.41 [0.29; 0.55]	0.19 [0.12; 0.29]	1.82 [1.52; 2.17]	1.87 [1.55; 2.24]	56.1 [49.2; 63.8]	5,924	+1 (18)

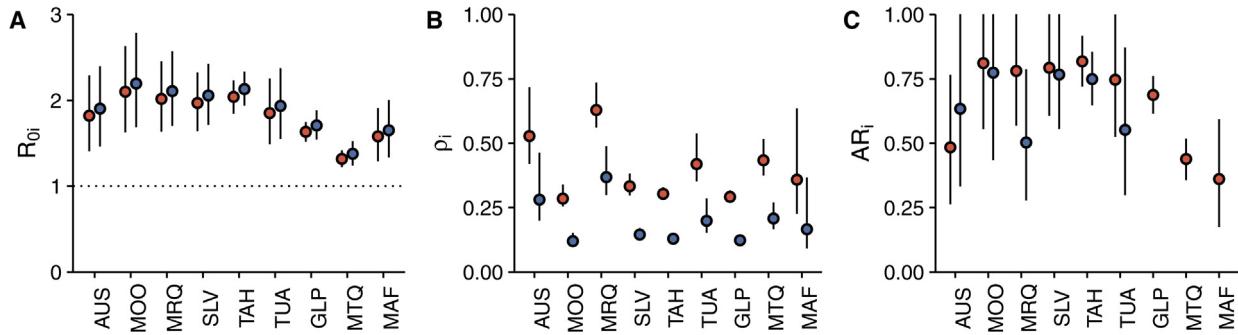


Fig. 4. (A) Island-specific basic reproduction ratio R_{0i} , (B) reporting rate ρ_i , and (C) final attack rate AR_i for CHIKV (red) and ZIKV (blue) and in nine French territories. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

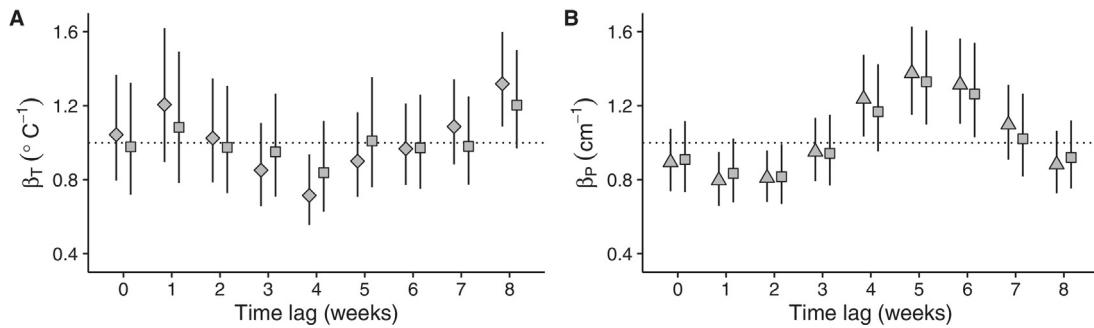


Fig. 5. Effect of a variation of 1 °C of the weekly-averaged mean temperature (panel A) and of 1 cm of the weekly-averaged precipitation (panel B) on transmissibility according to a given time lag for the three *weather* models.

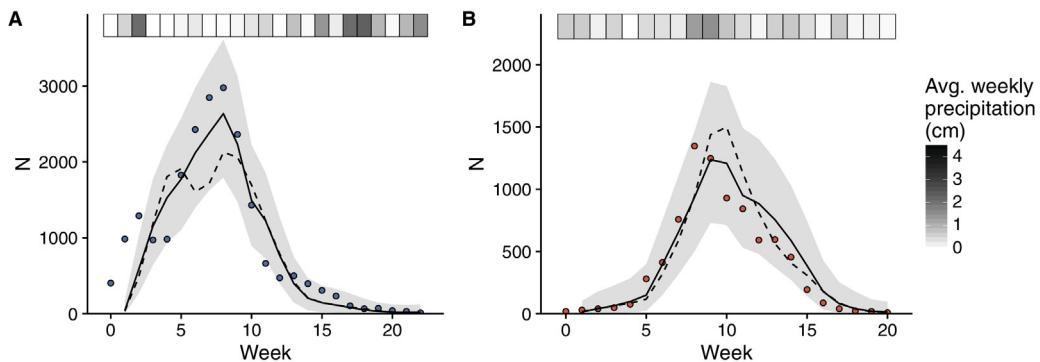


Fig. 6. Comparison of the fits of the *baseline* model (dashed line) and of the *weather* model including precipitation (solid line) for the ZIKV outbreak in Tahiti (panel A) and for the CHIKV outbreak in the Sous-le-vent Islands (panel B). The top band shows weekly precipitation.

effect on transmissibility. We found that precipitation, but not temperature, influenced the epidemics in French Polynesia and French West Indies. Indeed, the difference in LOOIC between the *weather P* model and the *baseline* model was larger than typical chance variation as measured by the standard error. This shows the better predictive accuracy of a model involving the effect of precipitation, although the *baseline* model already captured the essential features of the epidemics. Including a temperature-dependent serial interval distribution was not responsible for the lack of association with temperature, as the same results were found with a temperature independent serial interval distribution (see Supplementary Information). It is possible that temperature effects within the range spanned in the study (quite narrow and close to the transmissibility optimum (Mordecai et al., 2016; Perkins et al., 2015)) are too small to be detected by our statistical approach. The effect of increased rainfall was twofold, reducing transmission two weeks later but enhancing it with a time lag of four to six weeks. These effects were the same when the lagged terms were introduced one at a time

rather than simultaneously in the model, and persisted irrespective of the inclusion of temperature. The effect of weather on arboviral diseases has been the subject of extensive research, mainly on Dengue fever (Banu et al., 2011; Li et al., 1985; Barrera et al., 2011; Ho et al., 1971; Sia Su, 2008; Lu et al., 2009; Wiwanitkit, 2006), and, with a focus on climatic rather than local meteorological factors, on Chikungunya (Perkins et al., 2015). These studies yielded mixed results, although most reported a positive association between precipitation and incidence, explained by an increased abundance of vectors (Li et al., 1985; Barrera et al., 2011; Sia Su, 2008; Lu et al., 2009; Wiwanitkit, 2006). Natural rainfall can certainly create puddles allowing oviposition and *Ae. aegypti*'s larval development, and our results are in line with this interpretation, the five weeks lag matching the time required for the maturation of larvae and the incubation periods (Barrera et al., 2011). This may not be the case in all places, since artificial water storage reduces the impact of such natural phenomena (Jansen and Beebe, 2010; Barrera et al., 2011). In the present analysis we found that the inclusion of

precipitation improved the fit of the epidemics of Zika in Tahiti and Chikungunya in Sous-le-vent Islands, while other outbreaks were less affected by the inclusion of this ingredient, as precipitation was more stable during the epidemic period. The short term negative association between increased rainfall and transmission is less commonly reported (Banu et al., 2011; Hii et al., 2012; Wu et al., 2009; Halide and Ridd, 2008; Thammapalo et al., 2005). It may be due to a reduced exposure to mosquitoes either because adult mosquitos are more likely to die (Fouque et al., 2006) or because the human population would reduce outdoor activity and be protected by indoor mechanisms (e.g. air-cooling) (Jansen and Beebe, 2010).

A third finding was the dissimilarity in the reporting ratios between the two diseases and between islands. We estimated that overall only 19% of all Zika cases ended up being reported, against 40% of Chikungunya cases. These estimates are consistent with the much higher asymptomatic rate of ZIKV infections (around 80%) compared to CHIKV infections (around 30%) reported in serological studies in Yap Island and French Polynesia (Lessler et al., 2016; Staples et al., 2009). Differences between territories may be ascribed to the organization of the local surveillance systems in relation with the structure of the target population, where a major difficulty is the assessment of the actual population covered (Souty et al., 2014). The operational characteristics of surveillance networks in these islands are unknown, however increased medical participation is often possible in the less populated islands and may contribute to larger reporting rates estimated in the smaller territories of Austral Islands, Marquesas Islands, the Tuamotus, and Saint Martin (Fig. 4).

The values for the final attack rates show the same spatial structure as the reproduction numbers for CHIKV. For ZIKV, however, R_0 was not always a good predictor of the final attack rate of the epidemic, as was noted elsewhere (Lessler et al., 2016). For instance, Marquesas Islands and the Tuamotus show higher values of R_0 than the Austral Islands and, at the same time, smaller attack rates. Data on the Zika outbreaks were noisy in these territories, thus the use of the information from the Chikungunya outbreaks in the same locations showed here its strongest effect, reducing the indetermination and guiding the estimation of the epidemic parameters. In the French West Indies, the model was able to capture the distinctive dynamics at play in Guadeloupe and Martinique, two very similar islands that displayed different epidemic profiles. We predicted that, despite similar numbers of CHIKV cases were reported in the two territories, the difference in the outbreak behavior was associated with a higher attack rate in Guadeloupe than Martinique (66% vs. 45%), reflecting the delayed but more intense transmission in the former island. Zika is showing a similar pattern suggesting that stable properties of the environment, the population and its spatial distribution may be responsible for the observed behavior. Further research conducted at a smaller scale would be needed to better understand the causes of this difference. Differences in transmission and reporting between islands were described here using a random effect model. Using additional information, it would be possible to actually model these differences as a function of island characteristics. Local characteristics such as economic indicators, land usage, commuting, could be considered in a further investigation.

Our model presented some innovative features. Its hierarchical structure allowed for the epidemic assessment in several territories and for two diseases at the same time while keeping low the number of parameters (e.g. random island factors are drawn from a common distribution). By relying on other outbreaks occurring in the same area and on outbreaks in other areas, we obtained stable, precise posterior estimates for the reproductive ratios, the reporting rates and the attack rates of each epidemic. In particular, joint estimation of transmissibility and reporting rate within

a territory was possible because we hypothesized no pre-existing immunity to the diseases in the populations and fixed the serial interval. Transmissibility was therefore determined by initial exponential growth, and reporting rate by the difference between actual and model-predicted attack rates. The whole model was also tested with simulated data, and was able to precisely recover the initial values (see Supplementary Information). Some limitations, however, need to be acknowledged. It was not possible to estimate the serial interval distributions alongside basic reproductive ratio and reporting rate. We overcame this issue by developing a mechanistic model of the serial interval based on combined information from different bibliographic sources. Still, uncertainty remained on some parameters, particularly the association between the EIP and temperature, which was based on Dengue experiments (Chan and Johansson, 2012), following the approach of Johansson et al. (2014) and Alex Perkins et al. (2016). It is important to notice, however, that a sensitivity analysis ignoring this association yielded very similar results. Another limitation of this analysis is the neglect of sexual transmission, which has been reported in the case of Zika. We argue that, when a competent vector is abundant as in the territories under study, sexual transmission is unlikely to contribute significantly to transmission. Indeed, other works estimated that it accounted for only 3% of transmission (Althaus and Low, 2016; Gao et al., 2016). Finally, we made the assumption that *Ae. aegypti* is the main vector involved in transmission, and calibrated the distribution of the serial interval accordingly.

In conclusion, we jointly analysed epidemics of Zika and Chikungunya in nine island territories to quantify the respective roles of the virus, the territory and the weather conditions in the outbreak dynamics. We showed that Chikungunya and Zika have similar transmissibility when spreading in the same location. Accounting for the level of precipitation improved the modelling of the epidemic profiles, notably for the outbreaks of Zika in Tahiti and of Chikungunya in the Sous-le-vent Islands. Eventually, different probabilities of developing symptoms for the two diseases translated in substantial differences in reporting rates. The present study provides valuable information for the assessment and projection of *Aedes*-borne infections spread, by quantifying the impact of virus, territory and weather in transmission. In addition, it introduces an approach that can be adopted in other comparative analyses involving multiple arboviruses and locations.

Author's contribution

JR, CP and PYB designed research, interpreted results and wrote the manuscript. JR performed the data analysis.

Conflicts of interest

We declare that we have no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank both the CIRE Antilles-Guyane and the Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie Française for collecting the data and making it publicly available.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2017.01.001>.

References

- Alex Perkins, T., Siraj, A.S., Ruktanonchai, C.W., Kraemer, M.U.G., Tatem, A.J., 2016. Model-based projections of Zika virus infections in childbearing women in the Americas. *Nat. Microbiol.* 1, 16126, <http://dx.doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.126>.
- Althaus, C.L., Low, N., 2016. How relevant is sexual transmission of Zika virus? *PLOS Med.* 13 (10), e1002157, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002157>.
- Banu, S., Hu, W., Hurst, C., Tong, S., 2011. Dengue transmission in the Asia-Pacific region: impact of climate change and socio-environmental factors. *Trop. Med. Int. Health* 16 (5), 598–607, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02734.x>.
- Barrera, R., Amador, M., MacKay, A.J., 2011. Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in San Juan, Puerto Rico. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 5 (12), e1378, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ptnd.0001378>.
- Boëlle, P.-Y., Thomas, G., Vergu, E., Renault, P., Valleron, A.-J., Flahault, A., 2008. Investigating transmission in a two-wave epidemic of Chikungunya fever, Réunion Island. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 8 (2), 207–218, <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2006.0620>.
- Boorman, J., Porterfield, J., 1956. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of Zika virus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 50 (3), 238–242.
- Brady, O.J., Johansson, M.A., Guerra, C.A., Bhatt, S., Golding, N., Pigott, D.M., Delatte, H., Grech, M.G., Leisnham, P.T., Maciel-de Freitas, R., et al., 2013. Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites Vect.* 6 (1), 1–12.
- Brown, J.E., McBride, C.S., Johnson, P., Ritchie, S., Paupy, C., Bossin, H., Lutomiah, J., Fernandez-Salas, I., Ponlawat, A., Cornel, A.J., et al., 2011. Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple 'domestications' of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. *Proc. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 278 (1717), 2446–2454.
- Carpenter, B., Gelman, A., Hoffman, M., Lee, D., Goodrich, B., Betancourt, M., Brubaker, M.A., Guo, J., Li, P., Riddell, A., 2015. Stan: a probabilistic programming language. *J. Stat. Softw.*
- Carrington, L.B., Armijos, M.V., Lambrechts, L., Barker, C.M., Scott, T.W., 2013. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on *Aedes aegypti* life-history traits. *PLOS ONE* 8 (3), e58824.
- Cauchemez, S., Ledrans, M., Poletto, C., Quenel, P., de Valk, H., Colizza, V., Boëlle, P., 2014. Local and regional spread of Chikungunya fever in the Americas. *Euro Surveil.: Bull. Eur. sur les maladies Trans./Eur. Commun. Dis. Bull.* 19 (28), 20854.
- Centre d'hygiène et de salubrité publique de Polynésie française, 2014, March. Surveillance de la dengue et du zika en Polynésie française. http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/bulletin_dengue_28-03-14.pdf.
- Champagne, C., Salthouse, D.G., Paul, R., Cao-Lormeau, V.-M., Roche, B., Cazelles, B., 2016. Structure in the variability of the basic reproductive number (r_0) for Zika epidemics in the pacific islands. *eLife* 5, e19874, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.19874>.
- Chan, M., Johansson, M.A., 2012. The incubation periods of dengue viruses. *PLoS ONE* 7 (11), e50972.
- Chowell, G., Hincapie-Palacio, D., Ospina, J., Pell, B., Tariq, A., Dahal, S., Moghadas, S., Smirnova, A., Simonsen, L., Viboud, C., 2016. Using Phenomenological Models to Characterize Transmissibility and Forecast Patterns and Final Burden of Zika epidemics. *PLoS Curr.*, <http://dx.doi.org/10.1371/currents.outbreaks.f14b2217c902f453d9320a43a35b9583>.
- Christophers, S., et al., 1960. *Aedes aegypti* (L.) the Yellow Fever Mosquito: Its Life History, Bionomics and Structure.
- CIRE Antilles Guyane, 2016. Le point épidémiologique n°38. http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/130573/466695/version/133/file/pe_zika_antilles_guyane_061016.pdf.
- CIRE Antilles Guyane, 2015. Le point épidémiologique n°2, http://www.invs.sante.fr/fr/content/download/104810/376847/version/85/file/pe_chikungunya_antilles_060315.pdf; http://www.invs.sante.fr/fr/content/download/104810/376847/version/85/file/pe_chikungunya_antilles_060315.pdf.
- Direction de la santé, Bureau de veille sanitaire, 2015, March. Surveillance et veille sanitaire en Polynésie Française. http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/bss_sem_9-10-2015-version_mars_2015.pdf.
- Dubrulle, M., Mousson, L., Moutailler, S., Vazeille, M., Failloux, A.-B., 2009. Chikungunya virus and *Aedes* mosquitoes: saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *PLoS ONE* 4 (6), e5895.
- Duffy, M.R., Chen, T.-H., Hancock, W.T., Powers, A.M., Kool, J.L., Lanciotti, R.S., Pretrick, M., Marfel, M., Holzbauer, S., Dubray, C., Guillaumot, L., Griggs, A., Bel, M., Lambert, A.J., Laven, J., Kosoy, O., Panella, A., Biggerstaff, B.J., Fischer, M., Hayes, E.B., 2009. Zika virus outbreak on Yap Island, federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.* 360 (24), 2536–2543, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>.
- Dupont-Rouzevrol, M., Caro, V., Guillaumot, L., Vazeille, M., D'Ortenzio, E., Thibierge, J.-M., Baroux, N., Gourinat, A.-C., Grandadam, M., Failloux, A.-B., 2012. Chikungunya virus and the mosquito vector *Aedes aegypti* in new caledonia (south pacific region). *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 12 (12), 1036–1041.
- Fouque, F., Carinci, R., Gaborit, P., Issaly, J., Bicout, D.J., Sabatier, P., 2006. *Aedes aegypti* survival and dengue transmission patterns in French Guiana. *J. Vector Ecol.* 31 (2), 390–399, [http://dx.doi.org/10.3376/1081-1710\(2006\)31\[390:AASADT\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.3376/1081-1710(2006)31[390:AASADT]2.0.CO;2).
- Funk, S., Kucharski, A.J., Camacho, A., Eggo, R.M., Yakob, L., Edmunds, W.J., 2016. Comparative analysis of dengue and Zika outbreaks reveals differences by setting and virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10 (2), e0005173, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005173>.
- Gao, D., Lou, Y., He, D., Porco, T.C., Kuang, Y., Chowell, G., Ruan, S., 2016. Prevention and control of Zika as a mosquito-borne and sexually transmitted disease: a mathematical modeling analysis. *Sci. Rep.* 6, 28070.
- Gelman, A., et al., 2006. Prior distributions for variance parameters in hierarchical models (comment on article by Browne and draper). *Bayesian Anal.* 1 (3), 515–534.
- Gelman, A., Carlin, J.B., Stern, H.S., Rubin, D.B., 2014. *Bayesian Data Analysis*, Vol. 2. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, USA.
- Gubler, D.J., 2004. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27 (5), 319–330.
- Halide, H., Ridd, P., 2008. A predictive model for Dengue Hemorrhagic Fever epidemics. *Int. J. Environ. Health Res.* 18 (4), 253–265, <http://dx.doi.org/10.1080/0960320801966043>.
- Hii, Y.L., Zhu, H., Ng, N., Ng, L.C., Rocklöv, J., 2012. Forecast of dengue incidence using temperature and rainfall. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6 (11), e1908, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001908>.
- Ho, B.C., Chan, K.L., Chan, Y.C., 1971. *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* (Skuse) in Singapore City. *Bull. World Health Organ.* 44 (5), 635–641 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427847/>.
- Jansen, C.C., Beebe, N.W., 2010. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. *Microp. Infect.* 12 (4), 272–279, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2009.12.011>.
- Johansson, M.A., Powers, A.M., Pesik, N., Cohen, N.J., Staples, J.E., 2014. Nowcasting the spread of Chikungunya virus in the Americas. *PLOS ONE* 9 (8), e104915.
- Kucharski, A.J., Funk, S., Eggo, R.M., Mallet, H.-P., Edmunds, W.J., Nilles, E.J., 2016. Transmission dynamics of Zika virus in island populations: a modelling analysis of the 2013–14 French Polynesia outbreak. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10 (5), e0004726.
- Lambin, E.F., Tran, A., Vanwambeke, S.O., Linard, C., Soti, V., 2010. Pathogenic landscapes: interactions between land, people, disease vectors, and their animal hosts. *Int. J. Health Geograph.* 9 (1), 1.
- Lessler, J., Chaisson, L.H., Kucirk, L.M., Bi, Q., Grantz, K., Salje, H., Carcelen, A.C., Ott, C.T., Sheffield, J.S., Ferguson, N.M., Cummings, D.A.T., Metcalf, C.J.E., Rodríguez-Barraquer, I., 2016. Assessing the global threat from Zika virus. *Science*, <http://dx.doi.org/10.1126/scienceaaef8160>.
- Li, C.F., Lim, T.W., Han, L.L., Fang, R., 1985. Rainfall, abundance of *Aedes aegypti* and dengue infection in Selangor, Malaysia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 16 (4), 560–568.
- Li, M.J., Wong, P.S.J., Ng, L.C., Tan, C.H., 2012. Oral susceptibility of Singapore aedes (stegomyia) aegypti (linnaeus) to zika virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6 (8), e1792.
- Lima, P., Paiva, M.H.S., de Araújo, A.P., Da Silva, E., da Silva, U.M., de Oliveira, L.N., Santana, A., Barbosa, C.N., de Paiva Neto, C.C., Goulart, M., et al., 2011. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from ceará, Brazil. *Parasite Vectors* 4 (5), 2–12.
- Lu, L., Lin, H., Tian, L., Yang, W., Sun, J., Liu, Q., 2009. Time series analysis of dengue fever and weather in Guangzhou, China. *BMC Public Health* 9, 395, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-395>.
- Monath, T.P., 1994. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91 (7), 2395–2400.
- Mordecai, E., Cohen, J., Evans, M.V., Gudapati, P., Johnson, L.R., Miazgowicz, K., Murdock, C.C., Rohr, J.R., Ryan, S.J., Savage, V., Shocket, M., Ibarra, A.S., Thomas, M.B., Weikel, D.P., 2016. Temperature determines Zika, dengue and Chikungunya transmission potential in the Americas. *bioRxiv*, 063735, <http://dx.doi.org/10.1101/063735>; <http://biomedrxiv.org/content/early/2016/07/15/063735>.
- Musso, D., Gubler, D.J., et al., 2015. Zika virus: following the path of dengue and Chikungunya? *Lancet* 386 (9990), 243–244.
- Nishiura, H., Kinoshita, R., Mizumoto, K., Yasuda, Y., Nah, K., 2016. Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *Int. J. Infect. Dis.* 45, 95–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.017>.
- Perkins, T.A., Metcalf, C.J.E., Grenfell, B.T., Tatem, A.J., 2015. Estimating drivers of autochthonous transmission of Chikungunya virus in its invasion of the Americas. *PLoS Curr.* 7, <http://dx.doi.org/10.1371/currents.outbreaks.a4c7b6ac10e0420b1788c976946d1fc>.
- Poletti, P., Messeri, G., Ajelli, M., Vallorani, R., Rizzo, C., Merler, S., 2011. Transmission potential of Chikungunya virus and control measures: the case of Italy. *PLoS ONE* 6 (5), e18860, 10.1371/journal.pone.0018860.
- Reiter, P., Lathrop, S., Bunning, M., Biggerstaff, B., Singer, D., Tiwari, T., Baber, L., Amador, M., Thirion, J., Hayes, J., Seca, C., Mendez, J., Ramirez, B., Robinson, J., Rawlings, J., Vorndam, V., Waterman, S., Gubler, D., Clark, G., Hayes, E., 2003. Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerg. Infect. Dis.* 9 (1), 86–89, <http://dx.doi.org/10.3201/eid0901.020220>.
- Renault, P., Solet, J.-L., Sissoko, D., Balleydier, E., Larrieu, S., Filleul, L., Lassalle, C., Thiria, J., Rachou, E., de Valk, H., et al., 2007. A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77 (4), 727–731.
- Richard, V., Paoaafaita, T., Cao-Lormeau, V.-M., 2016. Vector competence of *Aedes aegypti* and *aedes polynesiensis* populations from French polynesia for Chikungunya virus. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 10 (5), e0004694.
- Robinson, M., Conan, A., Duong, V., Ly, S., Ngan, C., Buchy, P., Tarantola, A., Rodó, X., 2014. A model for a Chikungunya outbreak in a rural Cambodian setting:

- implications for disease control in uninfected areas. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8 (9), e3120, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003120>.
- Sia Su, G.L., 2008. Correlation of Climatic Factors and Dengue Incidence in Metro Manila, Philippines. *AMBIOT: J. Hum. Environ* 37 (4), 292–294, [http://dx.doi.org/10.1579/0044-7447\(2008\)37\[292:COCFAD\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1579/0044-7447(2008)37[292:COCFAD]2.0.CO;2).
- Souty, C., Turbelin, C., Blanchon, T., Hanslik, T., Le Strat, Y., Boëlle, P.-Y., 2014. Improving disease incidence estimates in primary care surveillance systems. *Popul. Health Metr.* 12 (1), 1.
- Staples, J.E., Breiman, R.F., Powers, A.M., 2009. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin. Infect. Dis.* 49 (6), 942–948.
- Stoddard, S.T., Forshey, B.M., Morrison, A.C., Paz-Soldan, V.A., Vazquez-Prokopec, G.M., Astete, H., Reiner, R.C., Vilcarromero, S., Elder, J.P., Halsey, E.S., et al., 2013. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 (3), 994–999.
- Thammapalo, S., Chongsuwitwong, V., McNeil, D., Geater, A., 2005. The climatic factors influencing the occurrence of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 36 (1), 191–196.
- Vehrtari, A., Gelman, A., Gabry, J., Practical Bayesian model evaluation using leave-one-out cross-validation and waic, arXiv preprint arXiv:1507.04544.
2016. Weather underground website.
- Weaver, S.C., Lecuit, M., 2015. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N. Engl. J. Med.* 372 (13), 1231–1239, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1406035>.
- WHO, 2016, May. Zika Virus Outbreak Global Response Interim Report. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/20747/1/WHO_ZIKV_SRF_16.2_eng.pdf?ua=1.
- Wiwanitkit, V., 2006. An observation on correlation between rainfall and the prevalence of clinical cases of dengue in Thailand. *J. Vector Borne Dis.* 43 (2), 73–76.
- Wu, P.-C., Lay, J.-G., Guo, H.-R., Lin, C.-Y., Lung, S.-C., Su, H.-J., 2009. Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. *Sci. Total Environ.* 407 (7), 2224–2233, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.034>.
- Yakob, L., Clements, A.C.A., 2013. A mathematical model of Chikungunya dynamics and control: the major epidemic on Réunion Island. *PLOS ONE* 8 (3), e57448, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057448>.
- Zhang, Q., Sun, K., Chinazzi, M., Pastore-Piontti, A., Dean, N.E., Rojas, D.P., Merler, S., Mistry, D., Poletti, P., Rossi, L., Bray, M., Halloran, M.E., Longini, I.M., Vespignani, A., 2016. Projected spread of Zika virus in the Americas. *bioRxiv*, <http://dx.doi.org/10.1101/066456>.

3.3 Principaux résultats

Le modèle hiérarchique utilisé dans cette étude, intégrant les effets respectifs du virus, du territoire et des conditions météorologiques, permet d'obtenir une bonne description des dynamiques épidémiques observées lors de la circulation du chikungunya et du Zika en Polynésie française et aux Antilles françaises. Les résultats répondent aux objectifs fixés :

- (1) Lorsque deux épidémies de chikungunya et de Zika surviennent successivement dans territoire «typique» des régions étudiées, on s'attend à retrouver des niveaux de transmissibilité équivalents ($\beta_D = 1,04$; intervalle de crédibilité à 95% 0,97-1,13) mais un taux de signalement plus faible pour le Zika ($\omega = 0,37$; IC95% 0,34-0,40). Cela correspond à des estimations de \mathcal{R}_0 moyennes toutes îles confondues de 1,82 (IC95% 1,52-2,17) pour le chikungunya et de 1,87 (IC95% 1,55-2,24) pour le Zika, un peu plus basses mais comparables à d'autres études sur le chikungunya ou le Zika dans les mêmes territoires [131, 105, 122, 123], même si les différences d'approche méthodologique rendent la comparaison directe difficile. Les estimations du taux de signalement sont de 41% (IC95% 29-55) pour le chikungunya et de 19% (IC95% 12-29) pour le Zika, ce qui est cohérent avec les différences connues entre les deux maladies concernant la proportion de cas symptomatiques (estimée à environ 30% pour le Zika contre 80% pour le chikungunya). D'autre part, cela suggère que les différences entre virus pouvant avoir une influence sur la transmissibilité, comme par exemple la probabilité de transmission par piqûre, n'ont que peu d'effet comparativement à d'autres facteurs liés aux vecteurs et aux hôtes.
- (2) La température locale moyenne dans les huit semaines précédentes ne semble pas avoir influencé les niveaux de transmission durant les épidémies. Toutefois, la température est restée globalement stable durant ces épidémies, presque constamment entre 25 et 28°C, et seulement un peu plus faible aux îles Australes, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet détecté contrairement à d'autres études [132, 133, 134]. Au contraire, on retrouve un effet sensible des précipi-

tations sur la transmission : après la pluie, les niveaux de transmission diminuent d'environ 20% pendant une à deux semaines ($\beta_{T,2} = 0,81$; IC95% 0,66-0,98), puis sont accrus après un délai de quatre à six semaines d'environ 30% ($\beta_{T,5} = 1,30$; IC95% 1,09-1,56). Ce délai de quatre à six semaines est intéressant car il correspond au temps de développement des moustiques du stade larvaire au stade adulte [133], ce qui fournit une interprétation plausible de ce résultat.

- (3) L'estimation des paramètres de variance inter-île montrent une hétérogénéité résiduelle marquée de la transmissibilité et du taux de signalement. D'autres études ont aussi retrouvé des différences entre territoires [131, 105, 122, 123, 127, 103]. Le modèle permet d'attribuer cette hétérogénéité aux caractéristiques spécifiques des îles, mais il est difficile d'aller au delà avec les données disponibles. On observe une plus faible transmissibilité aux Antilles qu'en Polynésie, ce qui pourrait s'expliquer par des différences de population, d'environnement ou encore d'abondance et de composition des populations de vecteurs. En particulier, le vecteur *Ae. polynesiensis*, présent seulement en Polynésie, a été considéré comme un vecteur possible de chikungunya et de Zika [135]. Concernant le taux de signalement, il est probable que l'hétérogénéité soit liée à des différences d'organisation du système de soin et de surveillance. On observe d'ailleurs une tendance à des taux de signalement plus élevés dans les îles les moins peuplées, comme les îles Australes, les îles Marquises ou Saint-Martin. Les taux de signalement sont aussi plus faibles en Martinique, sans qu'il existe d'explication évidente. Des données plus précises, par exemple de type longitudinales, permettraient d'aller plus loin dans l'explication de ces différences et d'estimer l'influence de certains aspects comme par exemple la mobilité humaine [136], la qualité des habitations [137], ou encore le mode de gestion de l'eau et des ordures [138].

3.4 Commentaires et perspectives

Dans ce travail, nous avons développé un modèle hiérarchique innovant permettant l'analyse conjointe d'épidémies successives de chikungunya et de Zika dans neuf zones, quantifiant les effets respectifs du virus, des conditions météorologiques et du territoire sur les dynamiques de transmission et de surveillance. Cela a permis de montrer les niveaux de transmission observés de ces épidémies dépendent peu du virus en cause, mais sont influencés par les conditions météorologiques, en particulier les précipitations. Une large part de la variabilité entre les îles est liée à des caractéristiques locales, non-observées ici. D'autres études utilisant des données plus détaillées pourraient permettre de mieux comprendre quelles sont les caractéristiques locales les plus influentes, ce qui pourrait mener à l'identification de nouvelles cibles d'action pour la prévention et le contrôle de ces maladies. Ces résultats reposent toutefois sur plusieurs hypothèses limitantes, en particulier une part d'incertitude dans la construction mécaniste de l'intervalle de génération.

Pour autant, cette étude fournit des informations importantes. Le fait que des épidémies successives de chikungunya et de Zika aient des niveaux de transmissibilité équivalents, mais des taux de signalement différents en lien avec la proportion de cas symptomatiques spécifique à chaque maladie est un résultat attendu, qu'il fallait pourtant démontrer et quantifier. Des conclusions assez proches ont d'ailleurs été retrouvées dans une comparaison des épidémies de Zika et de dengue sur l'île de Yap [103]. De façon générale, les études d'épidémiologie comparée restent rares. Par exemple, un travail a indiqué un coefficient de corrélation de 0,62 entre les nombres de reproductions de vagues successives de grippe aux États-Unis d'Amérique en 1889 et 1918 [139]. Pourtant, l'extension de ce type de travail permet d'améliorer la compréhension des liens entre épidémies, et donc de certaines caractéristiques générales. Cela pourrait avoir un effet bénéfique sur la préparation de la communauté internationale en cas de nouvelle émergence, en particulier de maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*.

Chapitre 4

Épidémiologie prédictive

Nous avons souligné dans le premier chapitre l’importance des maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* pour la santé globale, et la très probable persistance de ce problème dans le futur. La répartition actuelle des moustiques *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* est même susceptible de s’étendre avec les changements climatiques en cours. Un des scénarios plausibles à moyen terme consiste en l’émergence explosive dans les populations humaines entièrement susceptibles d’un virus connu, mais à l’heure actuelle limité à un cycle enzootique dans une zone géographique restreinte, suivant les exemples récents du chikungunya et du Zika. Nous avons présenté une liste non-exhaustive de virus répondant à ces critères au paragraphe 1.3.

Lorsqu’une émergence survient, l’évaluation épidémiologique empirique en temps réel est utile pour aider les autorités de santé publique dans leur prise de décision. Se basant généralement sur des modèles mathématiques utilisant les données d’incidence disponibles, cette évaluation consiste en l’estimation de paramètres comme le nombre de reproduction de base, et présente parfois des prédictions concernant par exemple le nombre total de cas attendus durant la totalité de l’épidémie ou la date du pic d’incidence. Toutefois, ce type de travail se heurte souvent à une contradiction : pour être utile, il doit survenir tôt dans l’épidémie, afin d’être en mesure de guider efficacement la mise en place de mesures de prévention et de contrôle. Pour autant, plus on se place tôt dans une épidémie, plus les données disponibles sont rares, et donc plus l’incertitude sur les estimations et les prédictions sont grandes. En particulier, il a été

montré qu'avant que le pic d'incidence soit observé, les prédictions sont limitées par la difficulté à estimer le taux de signalement [140]. Nous proposons ici une approche originale pour limiter cette incertitude, basée sur les informations disponibles sur des épidémies antérieures et similaires à l'épidémie d'intérêt.

4.1 Présentation de l'étude

Notre travail comparant les épidémies successives de chikungunya et de Zika, présenté au chapitre 3, a permis de quantifier les similarités et les différences entre les dynamiques épidémiques de ces maladies quand elles circulent dans un lieu donné. Suivant cette logique, l'information concernant la dynamique d'une maladie dans un lieu donné pourrait donc être utilisée pour l'autre. Dans ce travail, nous présentons une application de cette idée aux épidémies de Zika aux Antilles françaises, les dernières chronologiquement parmi les données disponibles utilisées au chapitre précédent et présentées dans la figure 3.1. En produisant rétrospectivement des prédictions à différents stades de ces épidémies, nous mesurons les avantages apportés en termes de fiabilité de prédiction par l'utilisation d'informations existantes à ce moment là sur les épidémies antérieures de chikungunya dans les mêmes territoires, ainsi que sur les épidémies successives de chikungunya et de Zika survenues en Polynésie française.

4.1.1 Objectifs et stratégie d'analyse

Considérons les données disponibles sur l'incidence observée les épidémies de Zika en Guadeloupe, en Martinique et à Saint-Martin de décembre 2015 à mars 2017 (jeu de données $\mathcal{D}1$, Fig. 4.1). Pour chaque date K dans cet intervalle et dans chaque île séparément, un modèle de type TSIR, proche de celui adapté à une épidémie dans une île présenté au chapitre 2.3.3, est ajusté aux données d'incidence disponibles *jusqu'à cette date*. On obtient les distributions postérieures des paramètres du modèle : le paramètre de transmission β_Z (ou de façon équivalente dans ce cas, $\mathcal{R}_{0,Z}$, Z pour Zika), le paramètre de signalement ρ_Z et le paramètre de surdispersion ϕ_Z . Les distributions

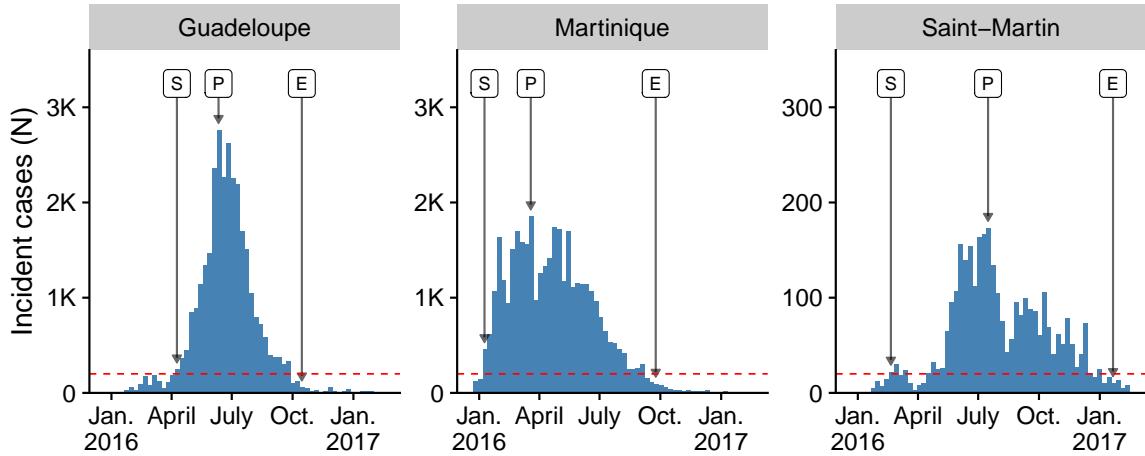


FIGURE 4.1 – Incidence hebdomadaire lors des épidémies de Zika dans trois îles des Antilles françaises entre 2015 et 2017. Les lettres *S* et *E* désignent le début et la fin de la période de circulation autochtone intense (selon les définitions locales), et la lettre *P* désigne la date du pic d'incidence (sources : *CIRE Antille-Guyane*).

a priori attribuées à ces paramètres sont non-informatives, ce qui implique que les estimations obtenues ne dépendent que des données d'incidence jusqu'à la date K . A partir de ces distributions postérieures, on simule le reste de l'épidémie de façon stochastique, obtenant des prédictions de l'incidence hebdomadaire de la semaine K à la semaine $K + 104$, que l'on peut ensuite confronter avec les vraies observations. La qualité d'une prévision est mesurée grâce à deux composants : la *précision* (la distance entre la prévision moyenne et l'observation) et l'*acuité* (l'incertitude sur la prévision). Ces prévisions d'incidence hebdomadaire pouvaient aussi être transformées en d'autres indicateurs plus parlants et directement comparable avec les données observées durant l'épidémie, comme la taille finale de l'épidémie, l'incidence maximale attendue, la date du pic d'incidence ou la date de la fin de la période de circulation autochtone intense.

L'objectif est de comparer la qualité de ces prévisions à celle obtenue à la même date K en utilisant en plus l'information issue des épidémies du passé dont les données sont disponibles. Cette information est obtenue en analysant les épidémies passées avec un modèle hiérarchique, et introduite dans le modèle de prévision en modifiant les distributions a priori des paramètres $\mathcal{R}_{0,Z}$ et ρ_Z . Les distributions a priori sont

construites de la manière suivante :

- les données concernant les épidémies de chikungunya dans les mêmes îles (jeu de données $\mathcal{D}2$), deux ans auparavant, permettent d'obtenir les distributions postérieures de $\mathcal{R}_{0,C}|\mathcal{D}2$ et $\rho_C|\mathcal{D}2$ (C pour chikungunya) ;
- les données concernant les épidémies successives de chikungunya et de Zika en Polynésie française (jeu de données $\mathcal{D}3$) permettent d'obtenir les distributions postérieures de $\beta_D|\mathcal{D}3$ et $\omega|\mathcal{D}2$, c'est à dire respectivement du ratio des paramètres de transmission du Zika par rapport au chikungunya, et l'odds-ratio des paramètres de signalement du Zika par rapport au chikungunya, si on conserve les notations introduites au paragraphe 3.1.2 ;
- les distributions *a priori* attribuées à $\mathcal{R}_{0,Z}$ et ρ_Z sont alors obtenues en combinant deux à deux les distributions postérieures précédentes :

$$\mathcal{R}_{0,Z}|\mathcal{D}2, \mathcal{D}3 = \mathcal{R}_{0,C}|\mathcal{D}2 \times \beta_D|\mathcal{D}3 \quad (4.1)$$

$$\rho_Z|\mathcal{D}2, \mathcal{D}3 = \rho_C|\mathcal{D}2 \times \omega|\mathcal{D}2 \quad (4.2)$$

En d'autres termes, $\mathcal{R}_{0,Z}|\mathcal{D}2, \mathcal{D}3$ et $\rho_Z|\mathcal{D}2, \mathcal{D}3$ sont une expression de la valeur attendue pour $\mathcal{R}_{0,Z}$ et ρ_Z pour une épidémie de Zika dans une île des Antilles sachant ce qui a été observé durant l'épidémie de chikungunya *dans cette même île* et durant les épidémies de Polynésie. Ces distributions *a priori* sont donc qualifiées de «locales». Alternativement, nous avons aussi utilisé des distributions *a priori* «régionales», obtenues de façon similaires mais basées sur les distribution des hyperparamètres régissant la structure hiérarchique des modèles utilisés, et donc pouvant être utilisées pour n'importe quelle île de la région présentant des caractéristiques similaires aux îles ici étudiées.

4.2 Article 2 : «Improving early epidemiological assessment of emerging *Aedes*-transmitted epidemics using historical data»

Improving early epidemiological assessment of emerging *Aedes*-transmitted epidemics using historical data

Julien Riou^{1,2,*}, Chiara Poletto¹, Pierre-Yves Boëlle¹

1 Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique, IPLESP UMR-S1136, F-75012 Paris, France

2 EHESP School of Public Health, Rennes, France

*julien.riou@iplesp.upmc.fr

Abstract

Model-based epidemiological assessment is useful to support decision-making at the beginning of an emerging *Aedes*-transmitted outbreak. However, early forecasts are generally unreliable as little information is available in the first few incidence data points. Here, we show how past *Aedes*-transmitted epidemics help improve these predictions. The approach was applied to the 2015–2017 Zika virus epidemics in three islands of the French West Indies, with historical data including other *Aedes*-transmitted diseases (Chikungunya and Zika) in the same and other locations. Hierarchical models were used to build informative *a priori* distributions on the reproduction ratio and the reporting rates. The accuracy and sharpness of forecasts improved substantially when these *a priori* distributions were used in models for prediction. For example, early forecasts of final epidemic size obtained without historical information were 3.3 times too high on average (range: 0.2 to 5.8) with respect to the eventual size, but were far closer (1.1 times the real value on average, range: 0.4 to 1.5) using information on past CHIKV epidemics in the same places. Likewise, the 97.5% upper bound for maximal incidence was 15.3 times (range: 2.0 to 63.1) the actual peak incidence, and became much sharper at 2.4 times (range: 1.3 to 3.9) the actual peak incidence with informative *a priori* distributions. Improvements were more limited for the date of peak incidence and the total duration of the epidemic. The framework can adapt to all forecasting models at the early stages of emerging *Aedes*-transmitted outbreaks.

Author summary

In December, 2015, *Aedes* mosquito-transmitted Zika outbreaks started in the French West Indies, about two years after chikungunya epidemics, spread by the same mosquito, hit the same region. Building on the similarities between these epidemics – regarding the route of transmission, the surveillance system, the population and the location – we show that prior information available at the time could have improved the forecasting of relevant public health indicators (i.e. epidemic size, maximal incidence, peak date and epidemic duration) from a very early point. The method we describe, together with the compilation of past epidemics, improves epidemic forecasting.

Introduction

Model-based assessments must be done in real time for emerging outbreaks: this was the case in recent years for MERS-CoV in the Middle East [1–3], Ebola virus in West

1
2
3

Africa [4–10], chikungunya virus (CHIKV) [11] and Zika virus (ZIKV) [12–14] in the Americas. These analyses often focused on transmissibility and reproduction numbers rather than on forecasting the future impact of the epidemic. Indeed, forecasting is difficult before the epidemic reaches its peak, all the more when information on natural history, transmissibility and under-reporting is limited [15]. Yet, it is precisely at the beginning of an outbreak that forecasts would help public health authorities decide on the best strategies for control or mitigation.

Several methods have been used to make epidemic predictions, including exponential growth models [5, 16], sigmoid-based extrapolations [17], SIR-type models [18] and more realistic model accounting for spatial and population structure [19]. But in addition to specifying a model, selecting good parameter values is also essential to obtain good predictions. In models for directly transmitted diseases, this can come from realistic demographic and behavioral characteristics, for example the contact frequency between individuals [20], mobility patterns [21–24], and from clinical and epidemiological characteristics like the duration of the serial interval [25]. Such information is less easily available and more limited for mosquito-transmitted diseases [26]. However, outbreaks of the same disease or diseases with similar routes of transmission may have occurred in the same or similar locations, so that relevant information may be recovered from the analysis of past outbreaks.

Here, we show that past outbreaks of *Aedes*-transmitted diseases can substantially improve the epidemiological assessment of diseases transmitted by the same vector from early surveillance data. We introduce a hierarchical statistical model to analyze and extract information from historical data and obtain *a priori* distributions for required epidemiological parameters [27]. The method is illustrated with ZIKV outbreaks in the French West Indies between December, 2015 and February, 2017, using historical data regarding CHIKV and ZIKV epidemics in French Polynesia and the French West Indies between 2013 and early 2015. We assess the improvement in predictability of several operational indicators using different choices of *a priori* distribution and according to epidemic progress.

Methods

Data

Surveillance data on the 2015–2017 ZIKV epidemics in Guadeloupe, Martinique and Saint-Martin was collected by local sentinel networks of general practitioners and reported weekly by the local health authorities (Fig. 1) [28]. Cases of ZIKV infection were defined as “a rash with or without fever and at least two signs among conjunctivitis, arthralgia or edema”. We obtained numbers of suspected cases by week for each island, extrapolated from the number of active sentinel sites (dataset \mathcal{D}_1). In the West Indies, local health authorities described the situation as “epidemic” when incidence was larger than 1 per 2,000 population per week (i.e. 200 cases in Guadeloupe and Martinique [29], and 20 cases in Saint-Martin). Following this description, we defined the “ S ”(-tart) of the epidemic as the first week above this threshold, the “ P ”(-eak) date when incidence was the highest, and the “ E ”(-nd) of the epidemic as the third consecutive week below the threshold (to ascertain the downwards trend). The time interval from “ S ” to “ E ” corresponds to the period of “high epidemic activity”.

We then analyzed historical data on the spread of emerging *Aedes*-transmitted diseases in similar locations. CHIKV epidemics occurred in the same three islands during 2013–2015. Both diseases were transmitted by the same vector (*Aedes aegypti*), circulated in the same immunologically naive populations within a period of two years, had the same kind of clinical signs (i.e., fever, rash and arthralgia) and were reported by

the same surveillance system. Surveillance data on CHIKV epidemics in the French West Indies was available from local health authorities (dataset $\mathcal{D}2$) [30]. Finally, we also selected the ZIKV and CHIKV epidemics that occurred in six islands or archipelagoes of French Polynesia between 2013 and 2017, as they provided information on the differences between the two diseases. Surveillance data regarding the outbreaks in French Polynesia (dataset $\mathcal{D}3$) was collected following similar methods as in the French West Indies [31,32].

Epidemic model

The ZIKV outbreaks in Guadeloupe, Martinique and Saint-Martin were modelled separately using a dynamic discrete-time SIR model within a Bayesian framework. Briefly, the two main components of the model were: (i) a mechanistic reconstruction of the distribution of the serial interval of the disease (the time interval between disease onset in a primary case and a secondary case) that allows bypassing vector compartments; (ii) a transmission model for the generation of observed secondary cases in the human host. The generation time distribution was reconstructed by estimating the durations of each part of the infection cycle using disease- and mosquito-specific data from the literature, and assuming a fixed local temperature of 28°C , as described in more detail in the supplementary appendix. This led to gamma distributions with mean 2.5 weeks (standard deviation: 0.7) for ZIKV and with mean 1.6 weeks (sd: 0.6) for CHIKV.

Then, we linked weekly observed incidence $O_{t,X}$ to past incidence with:

$$O_{t,X}|O_{0,\dots,t-1,X}, \mathcal{R}_{0,X}, \rho_X, \phi_X \sim \text{NB} \left(\mathcal{R}_{0,X} \frac{S_{t,X}}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,X,n} O_{t-n}, \phi_X \right) \quad (1)$$

where subscript X refers to disease ($X = C$ for CHIKV or $X = Z$ for ZIKV), $\mathcal{R}_{0,X}$ is the basic reproduction number, N the population size, and $S_{t,X} = N - \sum_{k=0}^{t-1} O_{k,X}/\rho_X$ the number of individuals susceptible to infection at time t where ρ_X is the reporting rate. The term $\sum_{n=1}^5 w_{t,X,n} O_{t-n}$ accounts for exposure to infection at time t , where w_k is the discretized serial interval distribution. The variance is computed as the mean divided by the overdispersion parameter ϕ_X . The model was implemented in Stan version 2.15.1 – R version 3.4.0 [33–35]. More details regarding the epidemic model and the Stan code are available in the supplementary appendix.

Informative and non-informative prior distributions

To analyze Zika epidemics, the reproduction ratio $\mathcal{R}_{0,Z}$, the reporting rate ρ_Z and the overdispersion parameter ϕ_Z must be estimated. For ϕ_Z , we used a non-informative prior in all cases [36]. For $\mathcal{R}_{0,Z}$ and ρ_Z , we designed three different prior distributions, labelled as “non-informative” (NI), “regional” (R), or “local” (L) and described below.

The NI prior distributions expressed vague characteristics of the parameters: $\mathcal{R}_{0,Z}$ will be positive and likely not greater than 20; and ρ_Z will range between 0 and 1.

The R and L priors were derived from the analysis of datasets $\mathcal{D}2$ and $\mathcal{D}3$ in three steps. We first analysed jointly the three CHIKV epidemics in dataset $\mathcal{D}2$ using model 1, introducing a two-level hierarchical structure for the island-specific parameters: an island-specific reproduction number $\mathcal{R}_{0,C,i}$ sampled from a top-level regional distribution $\mathcal{N}(\mu_{\mathcal{R}_0,C}, \sigma_{\mathcal{R}_0,C})$, and similarly $\text{logit}(\rho_{C,i}) \sim \mathcal{N}(\mu_{\rho_C}, \sigma_{\rho_C})$ for the logit of the reporting rate. We obtained the posterior distributions of these parameters for the CHIKV outbreaks in each island $\pi(\mathcal{R}_{0,C,i}, \rho_{C,i}|\mathcal{D}2)$, as well as that of the hyperparameters $\pi(\mu_{\mathcal{R}_0,C}, \sigma_{\mathcal{R}_0,C}, \mu_{\rho_C}, \sigma_{\rho_C}|\mathcal{D}2)$.

Table 1. Prior distributions choice and design for modelling a Zika virus outbreak in the French West Indies.

	Non-informative (NI)	Regional (R)	Local (L)
$\mathcal{R}_{0,Z,i}$	Gamma(1, 0.2) $\int \varphi\left(\frac{\mathcal{R}_{0,C} - \mu_{\mathcal{R}_{0,C}}}{\sigma_{\mathcal{R}_{0,C}}}\right) \pi(\mu_{\mathcal{R}_{0,C}}, \sigma_{\mathcal{R}_{0,C}} \mathcal{D}_2) d\mu d\sigma$	$\pi(\beta_{\mathcal{R}_0} \mathcal{D}_3) \times$ $\int \varphi\left(\frac{\mathcal{R}_{0,C} - \mu_{\mathcal{R}_{0,C}}}{\sigma_{\mathcal{R}_{0,C}}}\right) \pi(\mu_{\mathcal{R}_{0,C}}, \sigma_{\mathcal{R}_{0,C}} \mathcal{D}_2) d\mu d\sigma$	$\pi(\beta_{\mathcal{R}_0} \mathcal{D}_3) \times$ $\pi(\mathcal{R}_{0,C,i} \mathcal{D}_2)$
$\rho_{Z,i}$	Beta(1, 1) $\int \varphi\left(\frac{\mathcal{R}_{0,C} - \mu_{\mathcal{R}_{0,C}}}{\sigma_{\mathcal{R}_{0,C}}}\right) \pi(\mu_{\mathcal{R}_{0,C}}, \sigma_{\mathcal{R}_{0,C}} \mathcal{D}_2) d\mu d\sigma$	$\pi(\beta_\rho \mathcal{D}_3) \times$ $\int \varphi\left(\frac{\mathcal{R}_{0,C} - \mu_{\mathcal{R}_{0,C}}}{\sigma_{\mathcal{R}_{0,C}}}\right) \pi(\mu_{\mathcal{R}_{0,C}}, \sigma_{\mathcal{R}_{0,C}} \mathcal{D}_2) d\mu d\sigma$	$\pi(\beta_\rho \mathcal{D}_3) \times$ $\pi(\rho_{C,i} \mathcal{D}_2)$
$\phi_{Z,i}$	half-Cauchy(0, 2.5)	half-Cauchy(0, 2.5)	half-Cauchy(0, 2.5)

φ is the standard normal distribution pdf, i stands for the island .

We then analysed dataset \mathcal{D}_3 using the same hierarchical structure as above and introducing relative transmissibility and reporting of ZIKV with respect to CHIKV as $\mathcal{R}_{0,Z} = \beta_{\mathcal{R}_0} \mathcal{R}_{0,C}$ and $\rho_Z = \beta_\rho \rho_C$. We thus used French Polynesia data to estimate the relative transmissibility $\pi(\beta_{\mathcal{R}_0} | \mathcal{D}_3)$ and the relative reporting rate $\pi(\beta_\rho | \mathcal{D}_3)$ of ZIKV with respect to CHIKV in the French West Indies. In a third step, these posterior distributions were combined to obtain the R and L prior probability distributions as described in Table 1.

The R and L priors differed in how much island-specific information they contained, the R priors being altogether less informative than the L priors. More precisely, the L priors used the bottom level in the hierarchical description, actually combining island-specific distributions for transmission and reporting of CHIKV with relative ratios $\beta_{\mathcal{R}_0}$ and β_ρ of ZIKV to CHIKV. The R priors, on the contrary, were based on the top-level distributions in the hierarchical description, and can be interpreted as providing information for a “typical” island of the French West Indies rather than for a specific island.

Alternative prior distributions were considered in the sensitivity analysis and results are reported in the supplementary appendix.

Fitting and predicting ZIKV epidemics

We fitted model 1 to ZIKV data separately in Martinique, Guadeloupe and Saint-Martin using the K first weeks of data (varying K from 5 to the number of weeks in the epidemic) and each *a priori* distribution (NI, R or L), to obtain posterior distributions for parameters $\mathcal{R}_{0,Z}$, ρ_Z and ϕ_Z for every combination of island, K and choice of prior.

Then, using each set of posterior distributions, the epidemics were simulated forward from week $K + 1$ for two years using a stochastic version of the model described in equation 1. We used 16,000 replicates to compute the predictive distribution of the weekly number of future incident cases and a trajectory-wise 95% prediction band [37]. Using these simulated trajectories, we also computed the predictive distributions of four indicators of operational interest, for direct comparison with observed values:

- the final epidemic size, defined as the average total incidence across all simulated trajectories;
- the peak incidence, defined as the maximal value of the upper bound of the trajectory-wise 95% prediction band, as it corresponds to the capacity needed to ensure continuity of care [38];
- the date of peak incidence, defined as the average date of peak incidence across all trajectories;

- the epidemic duration, defined as the average duration between dates “*S*” and “*E*” across all trajectories.

The predictive distributions were compared using two measures of forecasting quality: (i) accuracy, i.e. the root-mean-square difference between predicted and observed values, and (ii) sharpness, i.e. the mean width of the 95% prediction band [39]. In order to improve clarity, these values were multiplied by -1 so that a higher value means a better accuracy or sharpness.

Results

ZIKV epidemics in the French West Indies

The timecourse of the ZIKV epidemics in Guadeloupe, Martinique and Saint-Martin between December, 2015 and February, 2017 differed markedly: the initial growth was early and sudden in Martinique, while it was delayed in Guadeloupe and Saint-Martin, starting only after four months of low-level transmission (Fig. 1). The epidemic showed a sharp peak in Guadeloupe, reaching a maximal weekly incidence of 6.9 cases per 1,000 inhabitants 9 weeks after the start of the period of high epidemic activity. In Martinique and Saint-Martin, weekly incidence reached a maximum of 4.8 cases per 1,000 inhabitants after a period of 10 and 21 weeks, respectively. Conversely, the period of high epidemic activity was longer in Martinique and Saint-Martin (37 and 48 weeks, respectively), than in Guadeloupe (27 weeks). In the end, a total of about 37,000 cases were observed in Martinique (97 cases per 1,000 inhabitants), more than in Saint-Martin (90 cases per 1,000 inhabitants) and Guadeloupe (77 cases per 1,000 inhabitants).

Prior information from past epidemics

The CHIKV epidemics observed in the same three islands of the French West Indies during 2013–2015 are shown in Fig. 1B, and the CHIKV and ZIKV epidemics observed in French Polynesia during 2013–2015 in Fig. 1C. The *a priori* distributions on the reproduction ratio and reporting rates for the ZIKV epidemics in the French West Indies defining the NI, R or L approaches are shown in Fig. 2. The R priors were wide, with 95% credible intervals between 0.5 and 2.5 for $\mathcal{R}_{0,Z}$ and between 0 and 0.30 for ρ_Z . On the contrary, the more specific L priors on $\mathcal{R}_{0,Z}$ were highly concentrated around 1.5 in Guadeloupe and 1.3 in Martinique, and ranged between 1.0 and 1.8 in Saint-Martin. Likewise, the island-specific priors on ρ_Z carried more information than their regional counterpart, peaking around 0.19 in Guadeloupe, and covering wider intervals in Martinique (0.20–0.40) and Saint-Martin (0.03–0.39).

Epidemiological parameters and predictive distribution of future incidence

Fig. 3 shows the future course of the ZIKV epidemics predicted using data available two weeks after date “*S*” in each island, for the three choices of prior distributions. At this week, predictions with the NI priors were largely off-target, overestimating the future magnitude of the epidemic in all three islands. Using the R priors reduced the gap between forecasts and future observation. Major improvements in both *accuracy* and *sharpness* were obtained only with L priors. These results were typical of the initial phase of the epidemics, as shown in Fig. 4. Overall, the quality of the forecasts improved as K increases in all three islands and also as prior distributions brought more specific information. Results of the sensitivity analysis show that L priors defined here

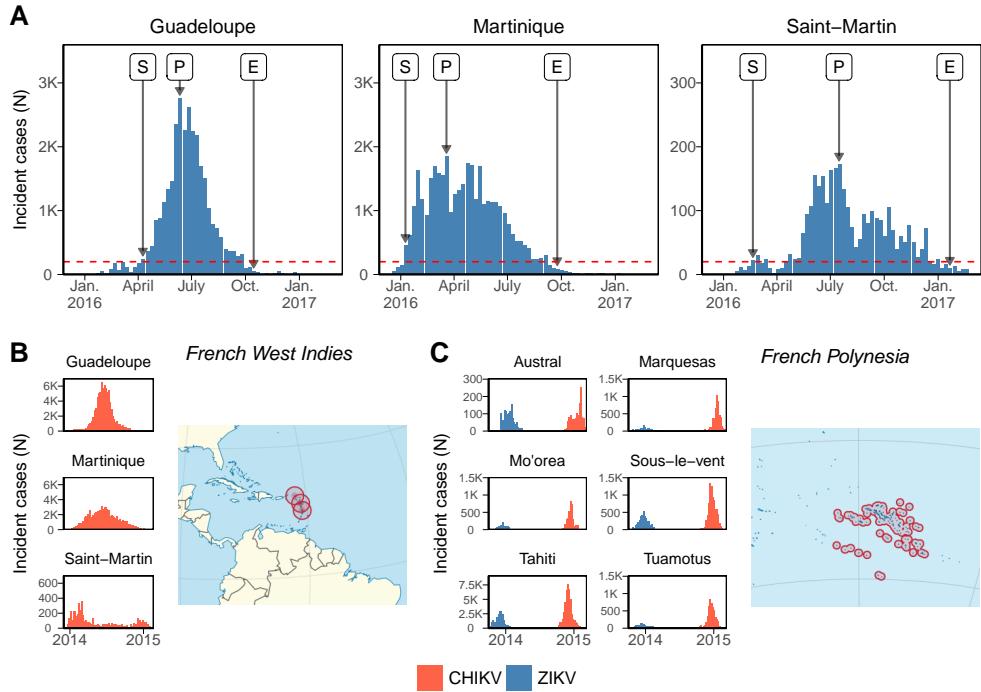


Fig 1. (A) Weekly number of Zika virus (ZIKV) cases reported by the surveillance systems in the French West Indies during 2016-2017 (dataset \mathcal{D}_1). The dotted line shows the threshold defining high epidemic activity, “S” and “E” mark the start and the end of the period of high epidemic activity and “P” marks the date of peak incidence. (B-C) Weekly incidence (per 1,000 population) during the epidemics of chikungunya virus (CHIKV) in the French West Indies in 2013-2015 (dataset \mathcal{D}_2) and of ZIKV then CHIKV in French Polynesia in 2013-2015 (dataset \mathcal{D}_3).

outperformed or performed at least equivalently to the alternative priors definition tested (supplementary appendix).

The posterior distributions of the parameters built up differently as data accrued for $\mathcal{R}_{0,Z}$ and ρ_Z . For all three choices of prior distributions, the posterior distributions of $\mathcal{R}_{0,Z}$ quickly overlaid after a few points of incidence data were observed (Fig. 5A). In sharp contrast, the posterior distributions of ρ_Z could remain affected by the choice of prior distributions (Fig. 5B). In Martinique and Saint-Martin, ρ_Z remained essentially unidentified with the NI priors for the entire duration of the epidemic, with 95% credible intervals ranging approximately from 20 to 80%, even though the posterior mean was close to the estimates obtained with the more informative priors (around 25% at the end). Informative priors allowed for a more precise estimation of ρ_Z , and this remained the case over the whole course of the epidemics. In Guadeloupe, all posterior distributions for ρ_Z were similar after the peak, irrespective of the choice of priors.

Operational indicators

The forecasts of the four indicators of operational interest produced before peak incidence were contrasted. With NI priors, forecasts of total epidemic size overestimated the final counts by on average 3.3 times (range: 0.2 to 5.8) (Fig. 6A), with substantial variations in the forecasts from one week to the next. For instance in Martinique,

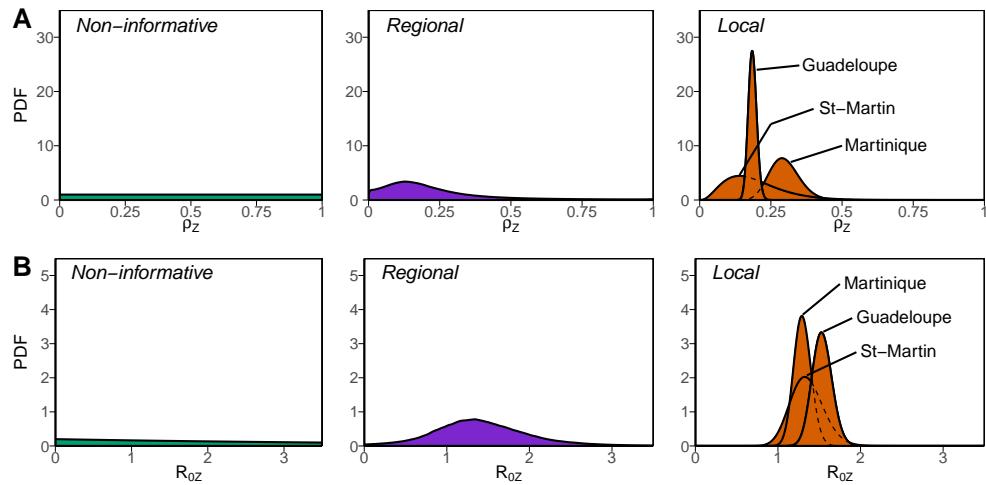


Fig 2. *A priori* distributions considered for the reporting rate ρ_Z (panel A) and the basic reproduction number $R_{0,Z}$ (panel B) during the Zika virus epidemics in the French West Indies: non-informative, regional and island-specific.

projections varied from 105,000 total observed cases (95% prediction interval [95%PI]: 5,300–340,000) on February 7th to 8,100 (95%PI: 5,700–13,700) on February 14th. For the same indicator, forecasts using the R priors were only 1.7 times too high (range: 0.4 to 3.3) and those produced using L priors were only 1.1 times too high (range: 0.4 to 1.5). As a comparison, with the L priors on February 7th, the forecast of epidemic size was 47,200 (95%PI: 20,900–71,100) in Martinique, much closer to the final count of 37,400 observed cases at the end of the epidemic in this island.

Similarly, forecasts of maximal weekly (observed) incidence produced before date “P” were generally too large when using NI priors, on average 15.3 times higher than the actual maximal weekly incidence observed thereafter (range: 2.0 to 63.1) and with large fluctuations (Fig. 6B). Using informative prior distributions improved the forecasts, reducing the maximum predicted incidence to 7.5 times higher (range: 3.0 to 25.5) with the R priors and 2.4 times higher (range: 1.3 to 3.9) with the L priors. In all cases, forecasts of maximal incidence were never smaller than actual incidence.

Forecasting the dates of interest in the epidemics showed mixed results, with less differences depending on the choice of priors. The forecasts of the date of peak incidence were too late by on average 1.0 month (range: -3.4 to +3.9) using the NI priors, with large variations (Fig. 6C). Forecasts were only slightly better with the R priors (+0.7 months, range: -2.1 to +2.8) and the L priors (+0.9 months, range: -1.1 to +3.2), but sharper. Better forecasts were obtained for Martinique than for the other islands.

The forecasts of the total duration of the period of high epidemic activity were overestimated by a factor 1.3 (range: 0.1 to 2.6) with NI priors, again with high variability from week to week (Fig. 6D). Informative priors brought a small improvement, in particular regarding the stability of the forecasts over time, overestimating the actual duration by a factor 1.2 (range: 0.7 to 2.0) with R priors and by a factor 1.1 (range: 0.9 to 1.7) with L priors.

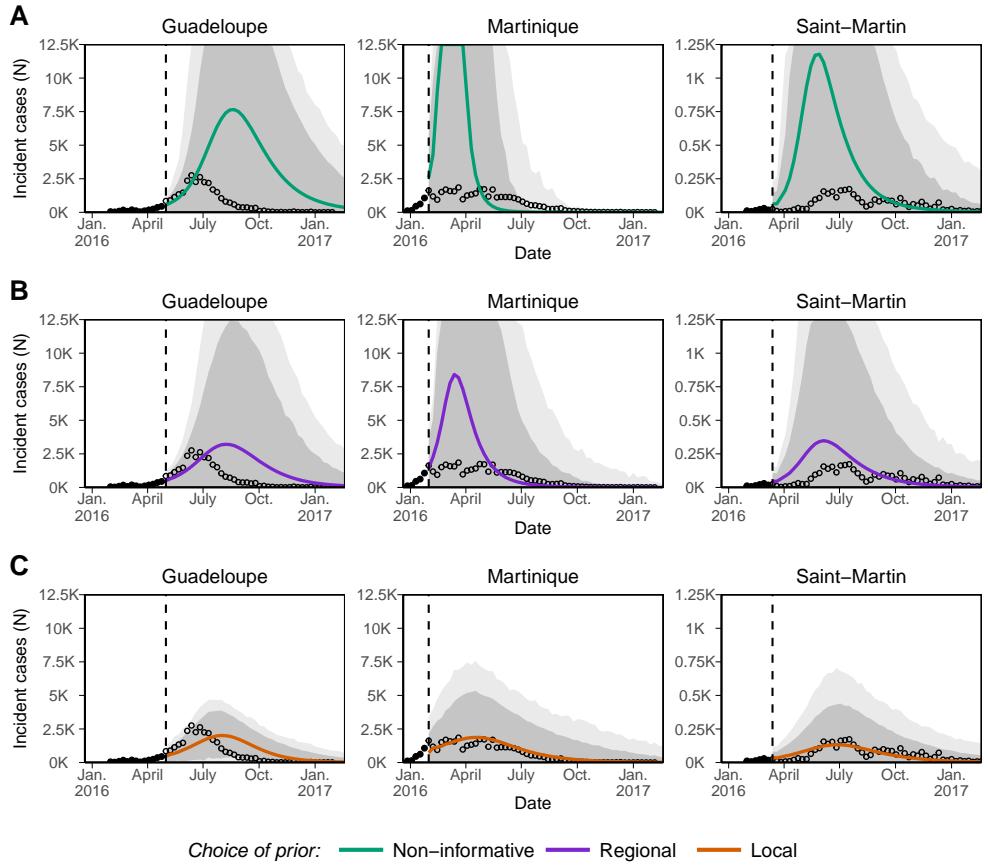


Fig 3. Predictive distribution of weekly incidence of Zika virus infections in Guadeloupe, Martinique and Saint-Martin using on either non-informative (NI, panel A), informative regional (R, panel B) or informative local (L, panel C) priors, and calibrated using data available up to the vertical dashed line (here chosen two weeks after date “S”). Continuous lines correspond to mean prediction of future incidence, dark and light grey areas to 50% and 95% prediction intervals, respectively, and circles to observed incidence.

Discussion

Obtaining reliable model-based forecasts in real time at the beginning of an epidemic is a difficult endeavour. It is however precisely during these periods that forecasts may have the most impact to guide interventions. Here, we compared several approaches to provide forecasts for ZIKV epidemics from an early point in a retrospective analysis of the outbreaks that occurred in the French West Indies in 2015–2017. We found that the accuracy and sharpness of the forecasts before peak incidence were substantially improved when *a priori* information based on historical data on past epidemics was used.

The three ZIKV outbreaks in the French West Indies provided an ideal situation to look for ways to improve prediction of *Aedes*-transmitted diseases using historical data. Indeed, CHIKV outbreaks had been observed in the same locations about two years before ZIKV. CHIKV is also transmitted by *Aedes* mosquitoes, and both viruses spread in a region where the populations were immunologically naive at first. Furthermore, all

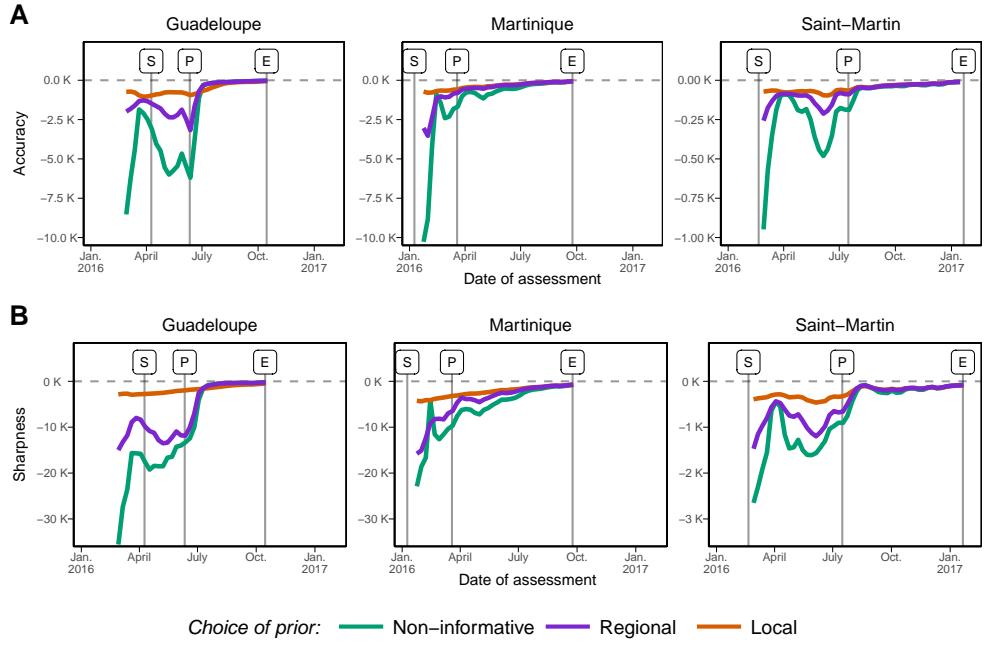


Fig 4. Accuracy (panel A, values closer to zero indicate better accuracy) and sharpness (panel B, values closer to zero indicate better sharpness) of the predictive distribution of future incidence based on epidemiological assessments conducted each week. Colours correspond to different *a priori* distributions on the parameters: non-informative priors or informative priors based on historical data, either considered at the regional or the local level.

epidemics were observed by the same routinely operating GP-based surveillance networks, and the three locations benefit from a mature public health system, with easy access to medical consultation and individual means of protection. Last, pest control is done in routine, with additional intervention showing limited efficacy in this context [40, 41]. This motivated our decision to use constant parameters for transmission and reporting over time in the modelling.

Having established the many similarities between ZIKV and CHIKV epidemics regarding transmission and reporting, we assumed that information could be transported (as defined in [42]) between diseases and between places. Bayesian approaches allow such transportation using informative *a priori* distributions on model parameters [27]. Historical data on CHIKV epidemics was therefore used to build informative *a priori* distributions on the two key parameters $R_{0,Z}$ and ρ_Z . Hierarchical models are particularly adapted to this task, as they naturally pool information among several past epidemics and capture both within- and between-location variability [43]. We used separate hierarchical models to obtain information about (i) transmissibility and reporting during CHIKV outbreaks in the French West Indies and (ii) relative transmissibility and reporting between ZIKV and CHIKV in French Polynesia, rather than from a global joint model (as in [44]). This choice was made to show that prior information can be combined from separate sources in a modular way. We finally considered two versions of informative priors to capture different degrees of knowledge. The “(L)ocal” priors corresponded with estimates for the previous CHIKV epidemic in the same island, therefore including island-specific epidemic drivers, such as population

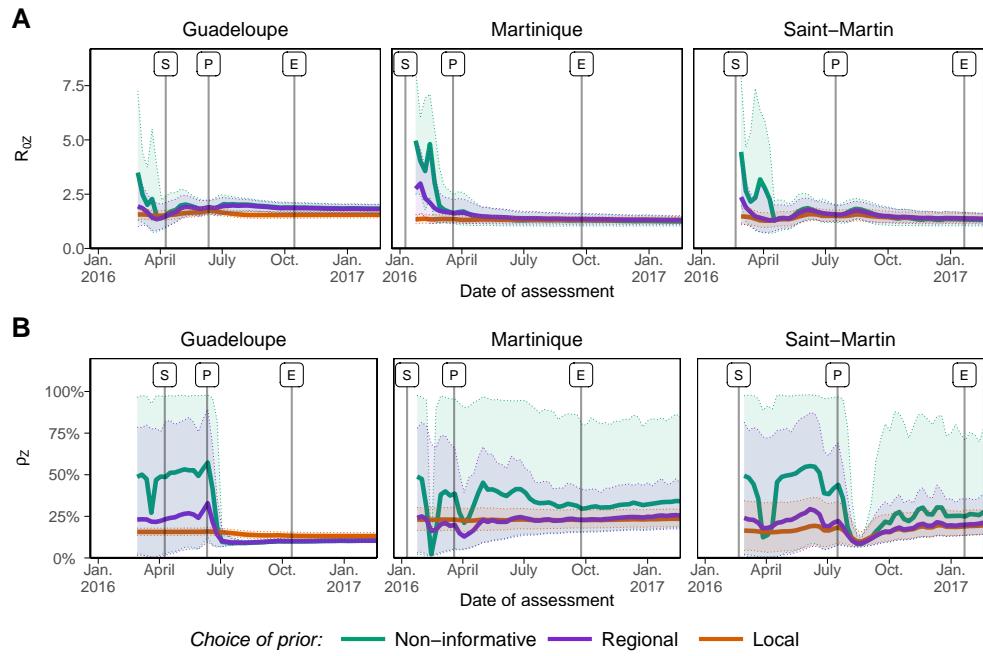


Fig 5. Posterior distributions (mean and 95% credible intervals) of the basic reproduction number $R_{0,Z}$ (panel A) and the reporting rate ρ_Z (panel B) throughout the ZIKV epidemics of the French West Indies. Colours correspond to different *a priori* distributions on the parameters: non-informative priors or informative priors based on historical data considered either at the regional or the local level.

structure and distribution, socio-economic circumstances and environmental conditions. On the other hand, the “(R)e^gional” priors encompassed the diversity of past observations within the region, making priors valid for a typical island of the West Indies, especially when no other epidemic has been observed previously.

Analyses conducted at the early stage of an epidemic using non-informative *a priori* distributions – as is often done – led to poor forecasts before the peak of incidence was reached, an observation already made in other studies [45]. Indeed, early forecasts of epidemic size were largely off-target and unstable, varying between 0.2 and 5.8 times the eventually observed total incidence. Worst case projections on maximal incidence were very imprecise, ranging between 2 and 63 times the eventually reached maximal weekly incidence. Using historical data led to a substantial increase of the quality of these forecasts from the very early stages of the epidemics. Using “local” priors, the ratio between forecasts and reality ranged between 0.4 and 1.5 for epidemic size and between 1.3 and 3.9 for maximal incidence. The less specific “regional” priors increased accuracy and sharpness as well, though to a lesser extent. However, the date of peak incidence and the date of the end of the period of high epidemic activity were only slightly improved by integrating historical data.

The posterior distributions of all forecasted quantities changed as more data was included (Fig. 4). The posterior estimates of $R_{0,Z}$ were quickly similar and in good agreement with prior information. On the contrary, the reporting rate ρ_Z remained essentially unidentifiable until after the incidence peak in Guadeloupe, and to the end of the outbreak in Martinique and Saint-Martin. This suggests that prior information is essentially required for the reporting rate, a difficult to estimate quantity as already

noted [15]. Sensitivity analysis support this result. Indeed, providing informative prior on ρ_Z only leads to similar results as providing it for both ρ_Z and $\mathcal{R}_{0,Z}$ (supplementary appendix).

Predicting the future course of epidemics from an early point is increasingly seen as a problem of interest [8,9,46], and forecasting challenges have been set up for influenza [47], for Ebola [45] and for chikungunya [48]. Comparing and systematically evaluating models' forecasting performances is still at the beginning. As of now, comparisons targeted the merits of different models including exponential growth models, sigmoid models, or mechanistic epidemic models [45]. Our work provides a complementary approach where information from past epidemics is combined using hierarchical models to inform on parameter ranges, thus increasing the reliability of early forecasts. It was applied here to a dynamic discrete-time SIR model that for its parsimony is well-adapted to real-time forecasting. Complex mechanistic models can provide a more realistic description of the epidemic, accounting, for instance, for heterogenous spatial distribution of individuals and mobility coupling – a relevant ingredient for describing epidemics in more extended spatial areas –, or vector population dynamics and its mixing with humans. Our framework could in principle be adapted to these more sophisticated models.

Only recently have hierarchical models been used for modelling multiple epidemics, for instance with the joint analysis of six smallpox epidemics [49], for transmissibility and duration of carriage in the analysis of multistrain pneumococcus carriage [50], or for forecasting seasonal influenza [51]. Other modelling papers specifically attempted to take advantage of the similarities between different *Aedes*-transmitted diseases, e.g., by estimating the risk of acquiring chikungunya from the prevalence of dengue [52] or by assessing the spatio-temporal coherence of chikungunya, Zika and dengue [53]. Also, using informative priors to make up for the lack of information during the early stages of an epidemic has been done before. For instance, *a priori* information from the ZIKV epidemics in French Polynesia has been used to support the early forecasts of health-care requirements for the ZIKV epidemic in Martinique [38]. In this case, however, authors concluded that a prior built from an epidemic in a different location resulted in inaccurate predictions at the early stage. We found a similar result in a sensitivity analysis: the direct use of information from ZIKV in French Polynesia, or alternatively the direct use of information from CHIKV in the French West Indies, without adjusting for ZIKV, leads to poor overall forecasting quality compared to the L prior considered here (supplementary appendix).

This shows that the choice of appropriate historical data is the cornerstone of any such attempt. Yet little is known regarding the comparative epidemiology of diseases in the same or similar places and on the condition where transportability can be assumed. For influenza, it has been reported that the reproduction ratios in two successive flu pandemics (1889 and 1918) showed substantial correlation ($r = 0.62$) in the same US cities, even years apart [54]. For *Aedes*-transmitted diseases, comparisons of ZIKV and dengue virus outbreaks [55] and of ZIKV with CHIKV outbreaks [44] in the same locations have highlighted similarities in the epidemic dynamics. In any case, careful consideration of all the factors that may influence transmission and reporting is needed. For example, contrary to CHIKV, some cases of sexual transmission have been reported for ZIKV [56,57]. Yet, no epidemics were seen in locations without enough *Aedes* mosquitoes, as for example in metropolitan France, despite the introductions of several hundreds ZIKV infected cases [58]. This justifies the use of CHIKV epidemic data to provide prior information on ZIKV in the epidemic context considered here. More generally, documenting, analyzing and comparing more systematically past epidemics [59] is necessary to provide the data required to derive prior information. In particular, informed with epidemiological records of the recent CHIKV and ZIKV

epidemics, our approach could be applied to potential future emergences of other *Aedes*-transmitted diseases such as Mayaro virus [60], Ross River virus [61] or Usutu virus [62] once transportability is deemed plausible.

330
331
332

Supporting information

Supplementary appendix. Detailed description of the models (including Stan code), additional results and sensitivity analyses.

Animated fig. S1: Forecasted mean weekly number of clinical cases from analyses conducted at every point of the epidemics (animated GIF file).

Dataset D1: Weekly number of reported cases of Zika virus infection in the French West Indies (2015–2017).

Dataset D2: Weekly number of reported cases of chikungunya virus infection in the French West Indies (2013–2015).

Dataset D3: Weekly number of reported cases of Zika virus and chikungunya virus infection in French Polynesia (2013–2015).

Acknowledgments

We thank both the *CIRE Antilles-Guyane* and the *Centre d'Hygiène et de Salubrité Publique de Polynésie française* for collecting the data and making it publicly available.

References

1. Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *The Lancet*. 2013;382(9893):694–699. doi:10.1016/S0140-6736(13)61492-0.
2. Poletto C, Pelat C, Lévy-Bruhl D, Yazdanpanah Y, Boëlle P, Colizza V. Assessment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) epidemic in the Middle East and risk of international spread using a novel maximum likelihood analysis approach. *Eurosurveillance*. 2014;19(23):20824. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.23.20824.
3. Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Riley S, Rambaut A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *The Lancet infectious diseases*. 2014;14(1):50–56. doi:10.1016/S1473-3099(13)70304-9.
4. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1481–1495. doi:10.1056/NEJMoa1411100.
5. Althaus CL. Estimating the reproduction number of Ebola virus (EBOV) during the 2014 outbreak in West Africa. *PLoS currents*. 2014;6. doi:10.1371/currents.outbreaks.91afb5e0f279e7f29e7056095255b288.

6. Camacho A, Kucharski A, Aki-Sawyerr Y, White MA, Flasche S, Baguelin M, et al. Temporal changes in Ebola transmission in Sierra Leone and implications for control requirements: a real-time modelling study. PLoS currents. 2015;7. doi:10.1371/currents.outbreaks.406ae55e83ec0b5193e30856b9235ed2.
7. Lewnard JA, Mbah MLN, Alfaro-Murillo JA, Altice FL, Bawo L, Nyenswah TG, et al. Dynamics and control of Ebola virus transmission in Montserrado, Liberia: a mathematical modelling analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(12):1189–1195. doi:10.1016/S1473-3099(14)70995-8.
8. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Merler S, Vespignani A. Perspectives on model forecasts of the 2014–2015 Ebola epidemic in West Africa: lessons and the way forward. BMC Medicine. 2017;15:42. doi:10.1186/s12916-017-0811-y.
9. Chretien JP, Riley S, George DB. Mathematical modeling of the West Africa Ebola epidemic. eLife. 2015;4:e09186. doi:10.7554/eLife.09186.
10. Gomes MFC, Pastore y Piontti A, Rossi L, Chao D, Longini I, Halloran ME, et al. Assessing the International Spreading Risk Associated with the 2014 West African Ebola Outbreak. PLoS Currents. 2014;6. doi:10.1371/currents.outbreaks.cd818f63d40e24aef769dda7df9e0da5.
11. Cauchemez S, Ledrans M, Poletto C, Quenel P, De Valk H, Colizza V, et al. Local and regional spread of chikungunya fever in the Americas. Eurosurveillance. 2014;19(28):20854. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.28.20854.
12. Perkins AT, Siraj AS, Ruktanonchai CW, Kraemer MUG, Tatem AJ. Model-based projections of Zika virus infections in childbearing women in the Americas. Nature Microbiology. 2016;1:16126. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.126.
13. Zhang Q, Sun K, Chinazzi M, Piontti APy, Dean NE, Rojas DP, et al. Spread of Zika virus in the Americas. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2017;114(22):E4334–E4343. doi:10.1073/pnas.1620161114.
14. Nishiura H, Mizumoto K, Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ. Preliminary estimation of the basic reproduction number of Zika virus infection during Colombia epidemic, 2015–2016. Travel medicine and infectious disease. 2016;14(3):274–276. doi:10.1016/j.tmaid.2016.03.016.
15. Heesterbeek H, Anderson RM, Andreasen V, Bansal S, De Angelis D, Dye C, et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. Science. 2015;347(6227):aaa4339. doi:10.1126/science.aaa4339.
16. Meltzer MI. Modeling in Real Time During the Ebola Response. MMWR Supplements. 2016;65(Suppl-3):85–89. doi:10.15585/mmwr.su6503a12.
17. Hsieh Y, Cheng Y. Real-time Forecast of Multiphase Outbreak. Emerg Infect Dis. 2006;12(1):122–127. doi:10.3201/eid1201.050396.
18. Chowell G, Sattenspiel L, Bansal S, Viboud C. Mathematical models to characterize early epidemic growth: A review. Physics of Life Reviews. 2016;18:66–97. doi:10.1016/j.plrev.2016.07.005.
19. Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006–2015). BMC Infectious Diseases. 2017;17:612. doi:10.1186/s12879-017-2699-8.

20. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008;5(3):e74. doi:10.1371/journal.pmed.0050074.
21. Balcan D, Colizza V, Gonçalves B, Hu H, Ramasco JJ, Vespignani A. Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009;106(51):21484–21489. doi:10.1073/pnas.0906910106.
22. Tizzoni M, Bajardi P, Poletto C, Ramasco JJ, Balcan D, Gonçalves B, et al. Real-time numerical forecast of global epidemic spreading: case study of 2009 A/H1N1pdm. *BMC Medicine.* 2012;10(1):165. doi:10.1186/1741-7015-10-165.
23. Wesolowski A, Erbach-Schoenberg Ez, Tatem AJ, Lourenço C, Viboud C, Charu V, et al. Multinational patterns of seasonal asymmetry in human movement influence infectious disease dynamics. *Nature Communications.* 2017;8(1):2069. doi:10.1038/s41467-017-02064-4.
24. Charu V, Zeger S, Gog J, Bjørnstad ON, Kissler S, Simonsen L, et al. Human mobility and the spatial transmission of influenza in the United States. *PLOS Computational Biology.* 2017;13(2):e1005382. doi:10.1371/journal.pcbi.1005382.
25. Vink MA, Bootsma MC, Wallinga J. Serial intervals of respiratory infectious diseases: a systematic review and analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(9):865–875. doi:10.1093/aje/kwu209.
26. Lessler JT, Ott CT, Carcelen AC, Konikoff JM, Williamson J, Bi Q, et al. Times to key events in the course of Zika infection and their implications: a systematic review and pooled analysis. *Bull World Health Organ.* 2016;94(11):841–849. doi:10.2471/BLT.16.174540.
27. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. Bayesian data analysis. vol. 2. Chapman & Hall/CRC Boca Raton, FL, USA; 2014.
28. CIRE Antilles Guyane. Point épidémiologique N°2; 2017. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/134689/483872/version/140/file/pe_zika_antilles_guyane_230216.pdf.
29. Ledrans M, Subissi L, Cassadou S, Adelaide Y, Aubert L, Barrau M, et al. Dynamique et ampleur des épidémies de Zika en Martinique et en Guadeloupe de décembre 2015 à septembre 2016. *Bulletin de Veille Sanitaire Antilles-Guyane.* 2016;4:23–28.
30. CIRE Antilles Guyane. Point épidémiologique N°2; 2015. Available from: http://www.invs.sante.fr/fr/content/download/104810/376847/version/85/file/pe_chikungunya_antilles_060315.pdf.
31. Direction de la santé, Bureau de veille sanitaire. Surveillance et veille sanitaire en Polynésie Française; 2015. Available from: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/bss_sem_9-10-2015-version_mars_2015.pdf.
32. Centre d'hygiène et de salubrité publique de Polynésie française. Surveillance de la dengue et du zika en Polynésie française; 2014. Available from: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/bulletin_dengue_28-03-14.pdf.
33. Carpenter B, Gelman A, Hoffman M, Lee D, Goodrich B, Betancourt M, et al. Stan: a probabilistic programming language. *Journal of Statistical Software.* 2015;doi:10.18637/jss.v076.i01.

34. Stan Development Team. RStan: the R interface to Stan; 2016. Available from: <http://mc-stan.org/>.
35. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing; 2017. Available from: <https://www.R-project.org/>.
36. Gelman A, Jakulin A, Pittau MG, Su YS. A weakly informative default prior distribution for logistic and other regression models. *The Annals of Applied Statistics*. 2008;2(4):1360–1383. doi:10.1214/08-AOAS191.
37. Kolsrud D. Time-simultaneous prediction band for a time series. *Journal of Forecasting*. 2007;26(3):171–188. doi:10.1002/for.1020.
38. Andronico A, Dorléans F, Fergé JL, Salje H, Ghawché F, Signate A, et al. Real-time assessment of health-care requirements during the Zika virus epidemic in Martinique. *American journal of epidemiology*. 2017;186(10):1194–1203.
39. Gneiting T, Balabdaoui F, Raftery AE. Probabilistic forecasts, calibration and sharpness. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2007;69(2):243–268.
40. Ferguson NM, Cucunubá ZM, Dorigatti I, Nedjati-Gilani GL, Donnelly CA, Basáñez MG, et al. Countering the Zika epidemic in Latin America. *Science*. 2016;353(6297):353–354. doi:10.1126/science.aag0219.
41. Marcombe S, Darriet F, Tolosa M, Agnew P, Duchon S, Etienne M, et al. Pyrethroid Resistance Reduces the Efficacy of Space Sprays for Dengue Control on the Island of Martinique (Caribbean). *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1202. doi:10.1371/journal.pntd.0001202.
42. Pearl J, Bareinboim E. External validity: From do-calculus to transportability across populations. *Statistical Science*. 2014;29(4):579–595. doi:10.1214/14-STS486.
43. Gelman A. Multilevel (Hierarchical) modelling: What it Can and Cannot Do. *Technometrics*. 2006;48(3):432–435. doi:10.1198/004017005000000661.
44. Riou J, Poletto C, Boëlle PY. A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission. *Epidemics*. 2017;19:43–52. doi:10.1016/j.epidem.2017.01.001.
45. Viboud C, Sun K, Gaffey R, Ajelli M, Fumanelli L, Merler S, et al. The RAPIDD Ebola Forecasting Challenge: Synthesis and Lessons Learnt. *Epidemics*. 2017;(in press). doi:10.1016/j.epidem.2017.08.002.
46. Chowell G, Hincapie-Palacio D, Ospina J, Pell B, Tariq A, Dahal S, et al. Using Phenomenological Models to Characterize Transmissibility and Forecast Patterns and Final Burden of Zika Epidemics. *PLoS Currents*. 2016;8. doi:10.1371/currents.outbreaks.f14b2217c902f453d9320a43a35b9583.
47. CDC. New Flu Activity Forecasts Available for 2016-17 Season; CDC Names Most Accurate Forecaster for 2015-16; 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/flu-activity-forecasts-2016-2017.htm>.
48. DARPA. Forecasting Chikungunya Challenge, Challenge Description on InnoCentive Site; 2014. Available from: <https://www.innocentive.com/ar/challenge/9933617>.

49. Elderd BD, Dwyer G, Dukic V. Population-level differences in disease transmission: A Bayesian analysis of multiple smallpox epidemics. *Epidemics*. 2013;5(3):146–156. doi:10.1016/j.epidem.2013.07.001.
50. Cauchemez S, Temime L, Guillemot D, Varon E, Valleron AJ, Thomas G, et al. Investigating heterogeneity in pneumococcal transmission: a Bayesian MCMC approach applied to a follow-up of schools. *Journal of the American Statistical Association*. 2006;101(475):946–958. doi:10.1198/016214506000000230.
51. Osthus D, Gattiker J, Priedhorsky R, Del Valle SY. Dynamic Bayesian Influenza Forecasting in the United States with Hierarchical Discrepancy. *arXiv preprint arXiv:170809481*. 2017;.
52. Massad E, Ma S, Burattini MN, Tun Y, Coutinho FAB, Ang LW. The risk of chikungunya fever in a dengue-endemic area. *Journal of travel medicine*. 2008;15(3):147–155.
53. Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, et al. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and Zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS neglected tropical diseases*. 2018;12(3):e0006298.
54. Valleron AJ, Cori A, Valtat S, Meurisse S, Carrat F, Boëlle PY. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(19):8778–8781. doi:10.1073/pnas.1000886107.
55. Funk S, Kucharski AJ, Camacho A, Eggo RM, Yakob L, Edmunds WJ. Comparative analysis of dengue and Zika outbreaks reveals differences by setting and virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):e0005173. doi:10.1371/journal.pntd.0005173.
56. Althaus CL, Low N. How Relevant Is Sexual Transmission of Zika Virus? *PLOS Medicine*. 2016;13(10):e1002157. doi:10.1371/journal.pmed.1002157.
57. Allard A, Althouse BM, Hébert-Dufresne L, Scarpino SV. The risk of sustained sexual transmission of Zika is underestimated. *PLOS Pathogens*. 2017;13(9):e1006633. doi:10.1371/journal.ppat.1006633.
58. Septfons A, Leparc-Goffart I, Couturier E, Franke F, Deniau J, Balestier A, et al. Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, 1 January to 15 July 2016. *Eurosurveillance*. 2016;21(32):30315. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30315.
59. van Panhuis WG, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, et al. Contagious Diseases in the United States from 1888 to the Present. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2152–2158. doi:10.1056/NEJMms1215400.
60. Long KC, Ziegler SA, Thangamani S, Hausser NL, Kochel TJ, Higgs S, et al. Experimental transmission of Mayaro virus by Aedes aegypti. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;85(4):750–757. doi:10.4269/ajtmh.2011.11-0359.
61. Harley D, Sleigh A, Ritchie S. Ross River virus transmission, infection, and disease: a cross-disciplinary review. *Clinical microbiology reviews*. 2001;14(4):909–932. doi:10.1128/CMR.14.4.909-932.2001.

62. Calzolari M, Gaibani P, Bellini R, Defilippo F, Pierro A, Albieri A, et al. Mosquito, bird and human surveillance of West Nile and Usutu viruses in Emilia-Romagna Region (Italy) in 2010. *PLoS One.* 2012;7(5):e38058. doi:10.1371/journal.pone.0038058.

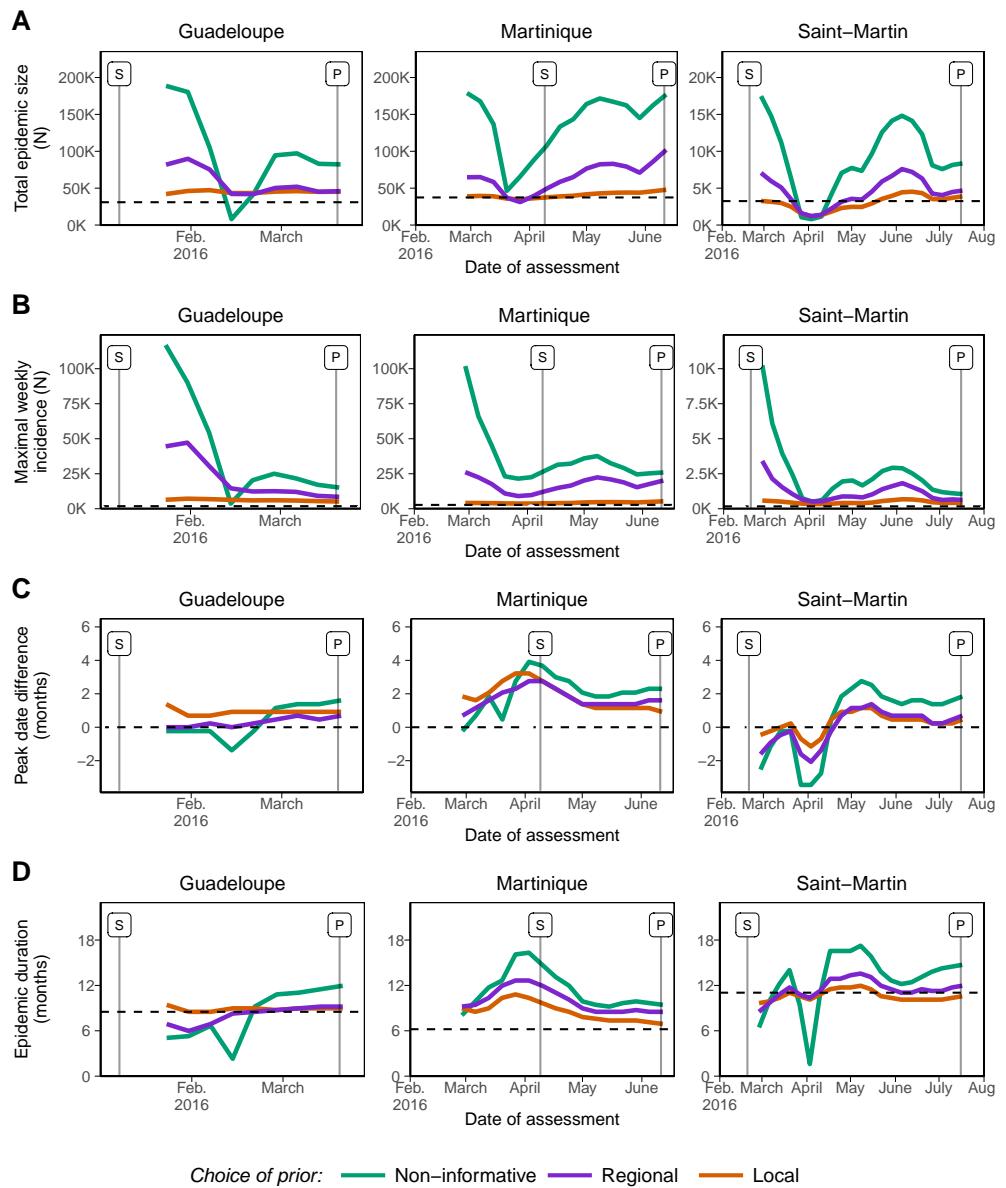


Fig 6. Early forecasts regarding four indicators of operational interest: (A) final epidemic size (total observed cases); (B) maximal weekly observed incidence; (C) date of peak incidence (difference with the date observed thereafter, in months); and (D) duration of the period of high epidemic activity (from date “S” to date “E”, in months). The dashed lines represent the values observed after the end of the epidemic. Colours correspond to different *a priori* distributions on the parameters: non-informative priors or informative priors based on historical data, either considered at the regional or the local level.

4.3 Principaux résultats

Cette étude indique qu'il est possible d'améliorer sensiblement la fiabilité des prédictions épidémiques précoces en situation d'émergence de Zika en prenant en compte l'information issue d'autres épidémies similaires de Zika et de chikungunya ayant eu lieu dans le passé. Jusqu'à ce que le pic d'incidence soit atteint, les prédictions réalisées en utilisant des distributions a priori informatives avaient systématiquement une meilleure précision et une meilleure acuité. Logiquement, les distributions locales, plus spécifiques, amenaient à de meilleurs résultats que les distributions régionales. Plus concrètement, les prédictions réalisées précocement sans information a priori aboutissaient en moyenne à surestimer la taille finale de l'épidémie d'un facteur 3,3 (de 0,2 à 5,8) et l'incidence maximale de l'épidémie d'un facteur 15,3 (de 2,0 à 63,1). Par contraste, l'utilisation des distribution a priori locales permettait d'obtenir des prédictions en moyenne 1,1 fois trop élevée (de 0,4 à 1,5) pour la taille épidémique finale, et 2,4 fois trop élevées (de 1,3 à 3,9) pour l'incidence maximale. L'amélioration apportée par les données historiques était moins claire concernant les prédictions de la date du pic d'incidence ou de la date de fin de la période de circulation autochtone intense.

4.4 Commentaires et perspectives

Prédire les conséquences d'une épidémie émergente dès son stade précoce est difficile. Cette étude explore une approche basée sur l'utilisation d'informations pré-existantes pour améliorer la qualité de ces prédictions. Les épidémies successives de chikungunya et de Zika dans les Antilles procurent un cas d'étude particulièrement favorable, avec des épidémies rapprochées, survenant dans les mêmes zones, et causées par des maladies partageant de nombreuses similitudes. Les relations proches entre ces épidémies ont d'ailleurs été mises en évidence dans l'étude présentée au chapitre 3, suggérant qu'il est possible d'utiliser les informations obtenues sur les dynamiques épidémiques d'une épidémie pour aider à la prédiction de l'autre, un concept appelé *transportabilité* [141].

Pour autant, l'amélioration de la qualité des prédictions est très sensible, montrant le potentiel de la méthodologie proposée, basée sur l'utilisation de modèles hiérarchiques et de distributions a priori informatives. En effet, les modèles hiérarchiques sont particulièrement adaptés aux tâches de prédiction, car ils permettent de mettre en commun l'information provenant de plusieurs épidémies, et de capturer la variabilité existant à l'intérieur d'une localité, et celle existant entre les localités [142]. D'autre part, l'utilisation de distributions a priori informatives, et plus généralement des statistiques Bayésiennes, est appropriée pour ce travail qui repose en partie sur la gestion de l'incertitude.

Alors que la prédiction précoces des conséquences des épidémies émergentes suscite de plus en plus d'intérêt, comme le montrent les récent concours mis en place pour la prédiction de la grippe [143], d'Ebola [144] ou du chikungunya [145], ce travail démontre que mieux comprendre les épidémies du passé et leurs relations peut mener concrètement à de meilleures prédiction, et donc à une meilleure préparation face aux émergences à venir. Dans ce contexte, il est important de soutenir les travaux systématiques de documentation et d'analyse des épidémies passées [146], ainsi que les travaux encore rares d'épidémiologie comparée. Plus prosaïquement, notre approche et son application au chikungunya et au Zika pourrait s'avérer directement utile en cas de nouvelle émergence de maladie transmise par les moustiques du genre *Aedes*, une fois que la transportabilité des informations entre ces trois maladies aura pu être établie.

Conclusions

Lorem ipsum

Bibliographie

- [1] Johann Wilhelm Meigen. *Systematische Beschreibung der bekannten europäischen zweiflügeligen Insekten*, volume 1. Aachen, Allemagne, 1818.
- [2] John F. Reinert. New classification for the composite genus *Aedes* (Diptera : Culicidae : Aedini), elevation of subgenus *ochlerotatus* to generic rank, reclassification of the other subgenera, and notes on certain subgenera and species. *Journal of the American Mosquito Control Association-Mosquito News*, 16(3) :175–188, 2000.
- [3] John F. Reinert, Ralph E. Harbach, and Ian J. Kitching. Phylogeny and classification of Aedini (Diptera : Culicidae), based on morphological characters of all life stages. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 142(3) :289–368, 2004.
- [4] Andrew Polaszek. Two words colliding : resistance to changes in the scientific names of animals—*Aedes* vs *Stegomyia*. *Trends in parasitology*, 22(1) :8–9, 2006.
- [5] Sir Rickard Christophers. *Aedes aegypti (L.) the yellow fever mosquito : its life history, bionomics and structure*. Cambridge University Press, London, UK, 1960.
- [6] MF Bowen. The sensory physiology of host-seeking behavior in mosquitoes. *Annual review of entomology*, 36(1) :139–158, 1991.
- [7] Moritz UG Kraemer, Marianne E Sinka, Kirsten A Duda, Adrian QN Mylne, Freya M Shearer, Christopher M Barker, Chester G Moore, Roberta G Carvalho, Giovanini E Coelho, Wim Van Bortel, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *aedes aegypti* and *ae. albopictus*. *elife*, 4, 2015.
- [8] Fredrik Hasselquist and Carl von Linné. *Iter Palæstinum, Eller, Resa til Heliga Landet, Förrättad Infrån år 1749 til 1752*. Holm, Suède, 1757.
- [9] Walter J Tabachnick. Evolutionary genetics and arthropod-borne disease : the yellow fever mosquito. *American Entomologist*, 37(1) :14–26, 1991.
- [10] Julia E Brown, Benjamin R Evans, Wei Zheng, Vanessa Obas, Laura Barrera-Martinez, Andrea Egizi, Hongyu Zhao, Adalgisa Caccone, and Jeffrey R Powell. Human impacts have shaped historical and recent evolution in *aedes aegypti*, the dengue and yellow fever mosquito. *Evolution*, 68(2) :514–525, 2014.
- [11] Jeffrey R. Powell and Walter J. Tabachnick. History of domestication and spread of *aedes aegypti*—a review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 108 :11–17, 2013.
- [12] Juliet E Bryant, Edward C Holmes, and Alan DT Barrett. Out of africa : a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the americas. *PLoS pathogens*, 3(5) :e75, 2007.

- [13] William C Black, Kristine E Bennett, Norma Gorrochotegui-Escalante, Carolina V Barillas-Mury, Ildefonso Fernandez-Salas, Maria de Lourdes Munoz, Jose A Farfan-Ale, Ken E Olson, and Barry J Beaty. Flavivirus susceptibility in aedes aegypti. *Archives of medical research*, 33(4) :379–388, 2002.
- [14] Abelardo C Moncayo, Zoraida Fernandez, Diana Ortiz, Mawlouth Diallo, Amadou Sall, Sammie Hartman, C Todd Davis, Lark Coffey, Christian C Mathiot, Robert B Tesh, et al. Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes. *Emerging infectious diseases*, 10(10) :1790, 2004.
- [15] Christophe Paupy, Hélène Delatte, Leila Bagny, Vincent Corbel, and Didier Fontenille. Aedes albopictus, an arbovirus vector : from the darkness to the light. *Microbes and Infection*, 11(14-15) :1177–1185, 2009.
- [16] Frederick A. Askew Skuse. The banded mosquito of bengal. *Indian Museum Notes*, 3(5) :20, 1894.
- [17] Steven A Juliano and L Philip Lounibos. Ecology of invasive mosquitoes : effects on resident species and on human health. *Ecology letters*, 8(5) :558–574, 2005.
- [18] Paul Reiter. Aedes albopictus and the world trade in used tires, 1988-1995 : the shape of things to come ? *Journal of the American Mosquito Control Association*, 14(1) :83–94, 1998.
- [19] Moritz UG Kraemer, Nuno R Faria, Robert C Reiner, Nick Golding, Birgit Nikolay, Stephanie Stasse, Michael A Johansson, Henrik Salje, Ousmane Faye, GR William Wint, et al. Spread of yellow fever virus outbreak in angola and the democratic republic of the congo 2015–16 : a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(3) :330–338, 2017.
- [20] Alan DT Barrett. Yellow fever in angola and beyond—the problem of vaccine supply and demand. *New England Journal of Medicine*, 375(4) :301–303, 2016.
- [21] Andres Moreira-Soto, Maria Celeste Torres, MC Lima de Mendonça, Maria Angelica Mares-Guia, C Damasceno dos Santos Rodrigues, AA Fabri, C Cardoso dos Santos, ES Machado Araújo, Carlo Fischer, RM Ribeiro Nogueira, et al. Evidence for multiple sylvatic transmission cycles during the 2016–2017 yellow fever virus outbreak, brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 2018.
- [22] Thomas P Monath and Pedro FC Vasconcelos. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology*, 64 :160–173, 2015.
- [23] Freya M Shearer, Joshua Longbottom, Annie J Browne, David M Pigott, Oliver J Brady, Moritz UG Kraemer, Fatima Marinho, Sergio Yactayo, Valdelaine EM de Araújo, Aglaêr A da Nóbrega, et al. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide : a modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 2018.
- [24] Jun Chen and Hongzhou Lu. Yellow fever in china is still an imported disease. *Bioscience trends*, 10(2) :158–162, 2016.
- [25] Edward C Holmes and S Susanna Twiddy. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infection, genetics and evolution*, 3(1) :19–28, 2003.
- [26] Jane P Messina, Oliver J Brady, Thomas W Scott, Chenting Zou, David M Pigott, Kirsten A Duda, Samir Bhatt, Leah Katzelnick, Rosalind E Howes, Katherine E Battle, et al. Global spread of dengue virus types : mapping the 70 year history. *Trends in microbiology*, 22(3) :138–146, 2014.

- [27] Jeffrey D Stanaway, Donald S Shepard, Eduardo A Undurraga, Yara A Halasa, Luc E Coffeng, Oliver J Brady, Simon I Hay, Neeraj Bedi, Isabela M Bensenor, Carlos A Castañeda-Orjuela, et al. The global burden of dengue : an analysis from the global burden of disease study 2013. *The Lancet infectious diseases*, 16(6) :712–723, 2016.
- [28] Samir Bhatt, Peter W Gething, Oliver J Brady, Jane P Messina, Andrew W Farlow, Catherine L Moyes, John M Drake, John S Brownstein, Anne G Hoen, Osman Sankoh, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446) :504, 2013.
- [29] Cameron P Simmons, Jeremy J Farrar, Nguyen van Vinh Chau, and Bridget Wills. Dengue. *New England Journal of Medicine*, 366(15) :1423–1432, 2012.
- [30] SB Halstead, S Nimmannitya, and SN Cohen. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. iv. relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *The Yale journal of biology and medicine*, 42(5) :311, 1970.
- [31] L Barnéoud and C Hecketswiler. Vaccination contre la dengue : le fiasco de sanofi. *Le Monde*, (6 mars 2018).
- [32] RW Ross. The newala epidemic : Iii. the virus : isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *Epidemiology & Infection*, 54(2) :177–191, 1956.
- [33] Scott C Weaver and Marc Lecuit. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *New England Journal of Medicine*, 372(13) :1231–1239, 2015.
- [34] Donald E Carey. Chikungunya and dengue : a case of mistaken identity ? *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 26(3) :243–262, 1971.
- [35] Sara M Volk, Rubing Chen, Konstantin A Tsetsarkin, A Paige Adams, Tzintzuni I Garcia, Amadou A Sall, Farooq Nasar, Amy J Schuh, Edward C Holmes, Stephen Higgs, et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol*, pages 6497–504, 2010.
- [36] Jean-Paul Chretien, Assaf Anyamba, Sheryl A Bedno, Robert F Breiman, Rosemary Sang, Kibet Sergon, Ann M Powers, Clayton O Onyango, Jennifer Small, Compton J Tucker, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal east africa. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 76(3) :405–407, 2007.
- [37] Philippe Renault, Jean-Louis Solet, Daouda Sissoko, Elsa Balleydier, Sophie Larrieu, Laurent Filleul, Christian Lassalle, Julien Thiria, Emmanuelle Rachou, Henriette de Valk, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on reunion island, france, 2005–2006. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77(4) :727–731, 2007.
- [38] Vidya A Arankalle, Shubham Shrivastava, Sarah Cherian, Rashmi S Gunjikar, Atul M Walimbe, Santosh M Jadhav, AB Sudeep, and Akhilesh C Mishra. Genetic divergence of chikungunya viruses in india (1963–2006) with special reference to the 2005–2006 explosive epidemic. *Journal of General Virology*, 88(7) :1967–1976, 2007.

- [39] Piero Poletti, Gianni Messeri, Marco Ajelli, Roberto Vallorani, Caterina Rizzo, and Stefano Merler. Transmission potential of chikungunya virus and control measures : the case of italy. *PLoS One*, 6(5) :e18860, 2011.
- [40] Marc Grandadam, Valérie Caro, Sébastien Plumet, Jean-Michel Thibierge, Yvan Souares, Anna-Bella Failloux, Hugues J Tolou, Michel Budelot, Didier Cosserat, Isabelle Leparc-Goffart, et al. Chikungunya virus, southeastern france. *Emerging infectious diseases*, 17(5) :910, 2011.
- [41] Konstantin A Tsetsarkin, Dana L Vanlandingham, Charles E McGee, and Stephen Higgs. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS pathogens*, 3(12) :e201, 2007.
- [42] Konstantin A Tsetsarkin, Rubing Chen, Grace Leal, Naomi Forrester, Stephen Higgs, Jing Huang, and Scott C Weaver. Chikungunya virus emergence is constrained in asia by lineage-specific adaptive landscapes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(19) :7872–7877, 2011.
- [43] Isabelle Leparc-Goffart, Antoine Nougairede, Sylvie Cassadou, Christine Prat, and Xavier De Lamballerie. Chikungunya in the americas. *The Lancet*, 383(9916) :514, 2014.
- [44] Marcio Roberto Teixeira Nunes, Nuno Rodrigues Faria, Janaina Mota de Vasconcelos, Nick Golding, Moritz UG Kraemer, Layanna Freitas de Oliveira, Raimunda do Socorro da Silva Azevedo, Daisy Elaine Andrade da Silva, Eliana Vieira Pinto da Silva, Sandro Patroca da Silva, et al. Emergence and potential for spread of chikungunya virus in brazil. *BMC medicine*, 13(1) :102, 2015.
- [45] Clémentine Schilte, Frédéric Staikovsky, Thérèse Couderc, Yoann Madec, Florence Carpentier, Somar Kassab, Matthew L Albert, Marc Lecuit, and Alain Michault. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia : a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(3) :e2137, 2013.
- [46] GWA Dick, SF Kitchen, and AJ Haddow. Zika virus (i). isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(5) :509–520, 1952.
- [47] Nitwara Wikan and Duncan R Smith. Zika virus : history of a newly emerging arbovirus. *The Lancet Infectious diseases*, 16(7) :e119–e126, 2016.
- [48] DI Simpson. Zika virus infection in man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 58 :335–8, 1964.
- [49] Mark R. Duffy, Tai-Ho Chen, W. Thane Hancock, Ann M. Powers, Jacob L. Kool, Robert S. Lanciotti, Moses Pretrick, Maria Marfel, Stacey Holzbauer, Christine Dubray, Laurent Guillaumot, Anne Griggs, Martin Bel, Amy J. Lambert, Janeen Laven, Olga Kosoy, Amanda Panella, Brad J. Biggerstaff, Marc Fischer, and Edward B. Hayes. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine*, 360(24) :2536–2543, June 2009.
- [50] Van-Mai Cao-Lormeau, Claudine Roche, Anita Teissier, Emilie Robin, Anne-Laure Berry, Henri-Pierre Mallet, Amadou Alpha Sall, and Didier Musso. Zika virus, french polynesia, south pacific, 2013. *Emerging infectious diseases*, 20(6) :1085, 2014.
- [51] Didier Musso. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis*, 21(10) :1887, October 2015.

- [52] Yang Liu, Jianying Liu, Senyan Du, Chao Shan, Kaixiao Nie, Rudian Zhang, Xiao-Feng Li, Renli Zhang, Tao Wang, Cheng-Feng Qin, et al. Evolutionary enhancement of zika virus infectivity in aedes aegypti mosquitoes. *Nature*, 545(7655) :482, 2017.
- [53] Michel Cornet, Yves Robin, Catherine Adam, Michel Valade, and Marie-Armande Calvo. Transmission expérimentale comparée du virus amaril et du virus zika chez aedes aegypti l. *L Cahiers ORSTOM série Entomologie médicale et Parasitologie*, 17 :47–53, 1979.
- [54] Pei-Sze Jeslyn Wong, Mei-zhi Irene Li, Chee-Seng Chong, Lee-Ching Ng, and Cheong-Huat Tan. Aedes (stegomyia) albopictus (skuse) : a potential vector of zika virus in singapore. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(8) :e2348, 2013.
- [55] Christian L. Althaus and Nicola Low. How Relevant Is Sexual Transmission of Zika Virus? *PLOS Medicine*, 13(10) :e1002157, October 2016.
- [56] Justin T Lessler, Cassandra T Ott, Andrea C Carcelen, Jacob M Konikoff, Joe Williamson, Qifang Bi, Lauren M Kucirkka, Derek AT Cummings, Nicholas G Reichd, and Lelia H Chaissonna. Times to key events in the course of zika infection and their implications : a systematic review and pooled analysis. *Bull World Health Organ*, 94(11) :841–849, 2016.
- [57] Justin Lessler, Lelia H Chaisson, Lauren M Kucirkka, Qifang Bi, Kyra Grantz, Henrik Salje, Andrea C Carcelen, Cassandra T Ott, Jeanne S Sheffield, Neil M Ferguson, et al. Assessing the global threat from zika virus. *Science*, 353(6300) :aaf8160, 2016.
- [58] Van-Mai Cao-Lormeau, Alexandre Blake, Sandrine Mons, Stéphane Lastère, Claudine Roche, Jessica Vanhomwegen, Timothée Dub, Laure Baudouin, Anita Teissier, Philippe Larre, et al. Guillain-barré syndrome outbreak associated with zika virus infection in french polynesia : a case-control study. *The Lancet*, 387(10027) :1531–1539, 2016.
- [59] Simon Cauchemez, Marianne Besnard, Priscillia Bompard, Timothée Dub, Prisca Guillemette-Artur, Dominique Eyrolle-Guignot, Henrik Salje, Maria D Van Kerkhove, Véronique Abadie, Catherine Garel, Arnaud Fontanet, and Henri-Pierre Mallet. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15 : a retrospective study. *The Lancet*, March 2016.
- [60] Kanya C Long, Sarah A Ziegler, Saravanan Thangamani, Nicole L Hausser, Tadeusz J Kochel, Stephen Higgs, and Robert B Tesh. Experimental transmission of mayaro virus by aedes aegypti. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 85(4) :750–757, 2011.
- [61] John Lednicky, Valery Madsen Beau De Rochars, Maha Elbadry, Julia Loeb, Taina Telisma, Sonese Chavannes, Gina Anilis, Eleonora Cella, Massinno Ciccozzi, Bernard Okech, et al. Mayaro virus in child with acute febrile illness, haiti, 2015. *Emerging infectious diseases*, 22(11) :2000, 2016.
- [62] Elena Percivalle, Davide Sassera, Francesca Rovida, Paola Isernia, Massimo Fabbi, Fausto Baldanti, and Piero Marone. Usutu virus antibodies in blood donors and healthy forestry workers in the lombardy region, northern italy. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 17(9) :658–661, 2017.
- [63] Birgit Nikolay. A review of west nile and usutu virus co-circulation in europe : how much do transmission cycles overlap ? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(10) :609–618, 2015.

- [64] Roger S Nasci and Carl J Mitchell. Larval diet, adult size, and susceptibility of aedes aegypti (diptera : Culicidae) to infection with ross river virus. *Journal of Medical Entomology*, 31(1) :123–126, 1994.
- [65] CJ Mitchell, BR Miller, and DJ Gubler. Vector competence of aedes albopictus from houston, texas, for dengue serotypes 1 to 4, yellow fever and ross river viruses. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 3(3) :460–465, 1987.
- [66] Colleen Lau, Maite Aubry, Didier Musso, Anita Teissier, Sylvie Paulous, Philippe Després, Xavier De-Lamballerie, Boris Pastorino, Van-Mai Cao-Lormeau, and Philip Weinstein. New evidence for endemic circulation of ross river virus in the pacific islands and the potential for emergence. *International Journal of Infectious Diseases*, 57 :73–76, 2017.
- [67] Goudarz Molaei and Theodore G Andreadis. Identification of avian-and mammalian-derived bloodmeals in aedes vexans and culiseta melanura (diptera : Culicidae) and its implication for west nile virus transmission in connecticut, usa. *Journal of Medical Entomology*, 43(5) :1088–1093, 2006.
- [68] CJ Mitchell, ML Niebylski, GC Smith, N Karabatsos, D Martin, JP Mutebi, GB Craig, and MJ Mahler. Isolation of eastern equine encephalitis virus from aedes albopictus in florida. *Science*, 257(5069) :526–527, 1992.
- [69] Grant L Campbell, Anthony A Marfin, Robert S Lanciotti, and Duane J Gubler. West nile virus. *The Lancet infectious diseases*, 2(9) :519–529, 2002.
- [70] Michael J Turell, Michael R Sardelis, David J Dohm, and Monica L O’guinn. Potential north american vectors of west nile virus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951(1) :317–324, 2001.
- [71] Laura D Kramer, Jun Li, and Pei-Yong Shi. West nile virus. *The Lancet Neurology*, 6(2) :171–181, 2007.
- [72] John S Mackenzie, Duane J Gubler, and Lyle R Petersen. Emerging flaviviruses : the spread and resurgence of japanese encephalitis, west nile and dengue viruses. *Nature medicine*, 10(12s) :S98, 2004.
- [73] Edward L Buescher, William F Scherer, MZ Rosenberg, I Gresser, JL Hardy, and HR Bullock. Ecologic studies of japanese encephalitis virus in japan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 8(6) :651–664, 1959.
- [74] Center for disease control and prevention. Saint Louis encephalitis. <https://www.cdc.gov/sle/>. Accessed : 2018-05-28.
- [75] Center for disease control and prevention. La Crosse encephalitis. <https://www.cdc.gov/lac/>. Accessed : 2018-05-28.
- [76] Reid R Gerhardt, Kristy L Gottfried, Charles S Apperson, Brent S Davis, Paul C Erwin, A Brent Smith, Nicholas A Panella, Eugene E Powell, and Roger S Nasci. First isolation of la crosse virus from naturally infected aedes albopictus. *Emerging infectious diseases*, 7(5) :807, 2001.
- [77] Dominik Fischer, Stephanie Margarete Thomas, Franziska Niemitz, Björn Reineking, and Carl Beierkuhnlein. Projection of climatic suitability for aedes albopictus skuse (culicidae) in europe under climate change conditions. *Global and Planetary Change*, 78(1-2) :54–64, 2011.

- [78] Ilia Rochlin, Dominick V Ninivaggi, Michael L Hutchinson, and Ary Farajollahi. Climate change and range expansion of the asian tiger mosquito (*aedes albopictus*) in northeastern usa : implications for public health practitioners. *PLoS one*, 8(4) :e60874, 2013.
- [79] Andrew J Monaghan, KM Sampson, DF Steinhoff, KC Ernst, KL Ebi, B Jones, and MH Hayden. The potential impacts of 21st century climatic and population changes on human exposure to the virus vector mosquito *aedes aegypti*. *Climatic change*, 146(3-4) :487–500, 2018.
- [80] Steve W Lindsay, Anne Wilson, Nick Golding, Thomas W Scott, and Willem Takken. Improving the built environment in urban areas to control *aedes aegypti*-borne diseases. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(8) :607, 2017.
- [81] Sólon de Camargo. History of *aedes aegypti* eradication in the americas. *Bulletin of the World Health Organization*, 36(4) :602, 1967.
- [82] D Gubler. Dengue, urbanization and globalization : The unholy trinity of the 21st century. *International Journal of Infectious Diseases*, 16 :e2, 2012.
- [83] J Vontas, E Kioulos, N Pavlidi, E Morou, A Della Torre, and Hilary Ranson. Insecticide resistance in the major dengue vectors *aedes albopictus* and *aedes aegypti*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(2) :126–131, 2012.
- [84] Nicole L Achee, Fred Gould, T Alex Perkins, Robert C Reiner Jr, Amy C Morrison, Scott A Ritchie, Duane J Gubler, Remy Teyssou, and Thomas W Scott. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(5) :e0003655, 2015.
- [85] World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control, 2012-2020.
- [86] World Health Organization. Global vector control response, 2017-2030.
- [87] David L Smith, Katherine E Battle, Simon I Hay, Christopher M Barker, Thomas W Scott, and F Ellis McKenzie. Ross, macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS pathogens*, 8(4) :e1002588, 2012.
- [88] Ronald Ross. Researchers on malaria. *Nobel lectures, physiology or medicine, 1901-1921*, 1967.
- [89] Ronald Ross. On some peculiar pigmented cells found in two mosquitos fed on malarial blood. *British medical journal*, 2(1929) :1786, 1897.
- [90] Ronald Ross. *Report on the prevention of malaria in Mauritius*. New York : E. P. Dutton & Company, 1908.
- [91] Alfred J Lotka. Contribution to the analysis of malaria epidemiology. i. general part. *American Journal of Hygiene*, 3(Supp), 1923.
- [92] William O Kermack and Anderson G McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Philos Trans R Soc Lond*, 1927.
- [93] George Macdonald. The analysis of equilibrium in malaria. *Tropical diseases bulletin*, 49(9) :813, 1952.
- [94] Jacob C Koella. On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta tropica*, 49(1) :1–25, 1991.

- [95] Pauline Van den Driessche and James Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1-2) :29–48, 2002.
- [96] JAP Heesterbeek and MG Roberts. The type-reproduction number τ in models for infectious disease control. *Mathematical biosciences*, 206(1) :3–10, 2007.
- [97] Robert C. Reiner, T. Alex Perkins, Christopher M. Barker, Tianchan Niu, Luis Fernando Chaves, Alicia M. Ellis, Dylan B. George, Arnaud Le Menach, Juliet R. C. Pulliam, Donal Bisanzio, Caroline Buckee, Christina Chiyaka, Derek A. T. Cummings, Andres J. Garcia, Michelle L. Gatton, Peter W. Gething, David M. Hartley, Geoffrey Johnston, Eili Y. Klein, Edwin Michael, Steven W. Lindsay, Alun L. Lloyd, David M. Pigott, William K. Reisen, Nick Ruktanonchai, Brajendra K. Singh, Andrew J. Tatem, Uriel Kitron, Simon I. Hay, Thomas W. Scott, and David L. Smith. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission : 1970–2010. *Journal of The Royal Society Interface*, 10(81) :20120921, April 2013.
- [98] Norman TJ Bailey et al. *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin & Company Ltd, 5a Crendon Street, High Wycombe, Bucks HP13 6LE., 1975.
- [99] Mathieu Andraud, Niel Hens, Christiaan Marais, and Philippe Beutels. Dynamic epidemiological models for dengue transmission : a systematic review of structural approaches. *PloS one*, 7(11) :e49085, 2012.
- [100] Nicolas Bacaër. Approximation of the basic reproduction number r_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bulletin of mathematical biology*, 69(3) :1067–1091, 2007.
- [101] Yves Dumont, Frédéric Chiroleu, and Caroline Domerg. On a temporal model for the chikungunya disease : modeling, theory and numerics. *Mathematical biosciences*, 213(1) :80–91, 2008.
- [102] Laith Yakob and Archie C. A. Clements. A Mathematical Model of Chikungunya Dynamics and Control : The Major Epidemic on Réunion Island. *PLoS ONE*, 8(3) :e57448, March 2013.
- [103] Sebastian Funk, Adam J Kucharski, Anton Camacho, Rosalind M Eggo, Laith Yakob, and W John Edmunds. Comparative analysis of dengue and zika outbreaks reveals differences by setting and virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(2) :e0005173, 2016.
- [104] Adam J Kucharski, Sebastian Funk, Rosalind M Eggo, Henri-Pierre Mallet, John Edmunds, and Eric J Nilles. Transmission dynamics of Zika virus in island populations : a modelling analysis of the 2013-14 French Polynesia outbreak. Technical Report biorxiv ;038588v1, February 2016.
- [105] Clara Champagne, David G Salthouse, Richard Paul, Van-Mai Cao-Lormeau, Benjamin Roche, and Bernard Cazelles. Structure in the variability of the basic reproductive number (r_0) for zika epidemics in the pacific islands. *eLife*, 5(e19874), 2016.
- [106] Qian Zhang, Kaiyuan Sun, Matteo Chinazzi, Ana Pastore y Piontti, Natalie E. Dean, Diana Patricia Rojas, Stefano Merler, Dina Mistry, Piero Poletti, Luca Rossi, Margaret Bray, M. Elizabeth Halloran, Ira M. Longini, and Alessandro

- Vespignani. Spread of Zika virus in the Americas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(22) :E4334–E4343, May 2017.
- [107] Daozhou Gao, Yijun Lou, Daihai He, Travis C. Porco, Yang Kuang, Gerardo Chowell, and Shigui Ruan. Prevention and control of zika as a mosquito-borne and sexually transmitted disease : A mathematical modeling analysis. *Scientific Reports*, 6 :28070, 06 2016.
- [108] S Promprou, M Jaroensutasinee, and K Jaroensutasinee. Forecasting dengue haemorrhagic fever cases in southern thailand using arima models. 2006.
- [109] Lijing Yu, Lingling Zhou, Li Tan, Hongbo Jiang, Ying Wang, Sheng Wei, and Shaofa Nie. Application of a new hybrid model with seasonal auto-regressive integrated moving average (arima) and nonlinear auto-regressive neural network (narnn) in forecasting incidence cases of hfmd in shenzhen, china. *PloS one*, 9(6) :e98241, 2014.
- [110] Neil Ferguson, Roy Anderson, and Sunetra Gupta. The effect of antibody-dependent enhancement on the transmission dynamics and persistence of multiple-strain pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(2) :790–794, 1999.
- [111] Derek AT Cummings, Ira B Schwartz, Lora Billings, Leah B Shaw, and Donald S Burke. Dynamic effects of antibody-dependent enhancement on the fitness of viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(42) :15259–15264, 2005.
- [112] Abhishek Pandey, Anuj Mubayi, and Jan Medlock. Comparing vector–host and sir models for dengue transmission. *Mathematical biosciences*, 246(2) :252–259, 2013.
- [113] Karina Laneri, Anindya Bhadra, Edward L Ionides, Menno Bouma, Ramesh C Dhirman, Rajpal S Yadav, and Mercedes Pascual. Forcing versus feedback : epidemic malaria and monsoon rains in northwest india. *PLoS computational biology*, 6(9) :e1000898, 2010.
- [114] Jacco Wallinga and Peter Teunis. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *American Journal of Epidemiology*, 160(6) :509–516, 2004.
- [115] Åke Svensson. A note on generation times in epidemic models. *Mathematical Biosciences*, 208(1) :300–311, July 2007.
- [116] Simon Cauchemez, Pierre-Yves Boëlle, Christl A Donnelly, Neil M Ferguson, Guy Thomas, Gabriel M Leung, Anthony J Hedley, Roy M Anderson, and Alain-Jacques Valleron. Real-time estimates in early detection of sars. *Emerging infectious diseases*, 12(1) :110, 2006.
- [117] WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in west africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *New England Journal of Medicine*, 371(16) :1481–1495, 2014.
- [118] P.-Y. Boëlle, G. Thomas, E. Vergu, P. Renault, A.-J. Valleron, and A. Flahault. Investigating Transmission in a Two-Wave Epidemic of Chikungunya Fever, Réunion Island. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 8(2) :207–218, January 2008.
- [119] Paul EM Fine. The interval between successive cases of an infectious disease. *American journal of epidemiology*, 158(11) :1039–1047, 2003.

- [120] J. Wallinga and M. Lipsitch. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proceedings of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 274(1609) :599–604, February 2007.
- [121] Loots I Dublin and Alfred J Lotka. On the true rate of natural increase : As exemplified by the population of the united states, 1920. *Journal of the American statistical association*, 20(151) :305–339, 1925.
- [122] S Cauchemez, M Ledrans, C Poletto, P Quenel, H De Valk, V Colizza, and PY Boëlle. Local and regional spread of chikungunya fever in the americas. *Eurosurveillance*, 19(28) :20854, 2014.
- [123] Hiroshi Nishiura, Ryo Kinoshita, Kenji Mizumoto, Yohei Yasuda, and Kyeonggah Nah. Transmission potential of zika virus infection in the south pacific. *International Journal of Infectious Diseases*, 45 :95–97, 2016.
- [124] Hiroshi Nishiura, Kenji Mizumoto, Wilmer E Villamil-Gómez, and Alfonso J Rodríguez-Morales. Preliminary estimation of the basic reproduction number of zika virus infection during colombia epidemic, 2015–2016. *Travel medicine and infectious disease*, 14(3) :274–276, 2016.
- [125] Cécile Viboud, Lone Simonsen, and Gerardo Chowell. A generalized-growth model to characterize the early ascending phase of infectious disease outbreaks. *Epidemics*, 15 :27–37, 2016.
- [126] Junling Ma, Jonathan Dushoff, Benjamin M Bolker, and David JD Earn. Estimating initial epidemic growth rates. *Bulletin of mathematical biology*, 76(1) :245–260, 2014.
- [127] Gerardo Chowell, Doracelly Hincapie-Palacio, Juan Ospina, Bruce Pell, Amna Tariq, Sushma Dahal, Seyed Moghadas, Alexandra Smirnova, Lone Simonsen, and Cécile Viboud. Using Phenomenological Models to Characterize Transmissibility and Forecast Patterns and Final Burden of Zika Epidemics. *PLoS Currents*, 8, 2016.
- [128] Bärbel F Finkenstädt and Bryan T Grenfell. Time series modelling of childhood diseases : a dynamical systems approach. *Journal of the Royal Statistical Society : Series C (Applied Statistics)*, 49(2) :187–205, 2000.
- [129] T. Alex Perkins, C. Jessica E. Metcalf, Bryan T. Grenfell, and Andrew J. Tatem. Estimating Drivers of Autochthonous Transmission of Chikungunya Virus in its Invasion of the Americas. *PLoS Curr*, 7, February 2015.
- [130] Bob Carpenter, Andrew Gelman, Matt Hoffman, Daniel Lee, Ben Goodrich, Michael Betancourt, Marcus A Brubaker, Jiqiang Guo, Peter Li, and Allen Riddell. Stan : a probabilistic programming language. *Journal of Statistical Software*, 2015.
- [131] Adam J Kucharski, Sebastian Funk, Rosalind M Eggo, Henri-Pierre Mallet, W John Edmunds, and Eric J Nilles. Transmission dynamics of zika virus in island populations : a modelling analysis of the 2013–14 french polynesia outbreak. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(5) :e0004726, 2016.
- [132] C. F. Li, T. W. Lim, L. L. Han, and R. Fang. Rainfall, abundance of Aedes aegypti and dengue infection in Selangor, Malaysia. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 16(4) :560–568, December 1985.

- [133] Roberto Barrera, Manuel Amador, and Andrew J. MacKay. Population Dynamics of Aedes aegypti and Dengue as Influenced by Weather and Human Behavior in San Juan, Puerto Rico. *PLOS Negl Trop Dis*, 5(12) :e1378, December 2011.
- [134] Liang Lu, Hualiang Lin, Linwei Tian, Weizhong Yang, Jimin Sun, and Qiyong Liu. Time series analysis of dengue fever and weather in Guangzhou, China. *BMC Public Health*, 9 :395, 2009.
- [135] Vaea Richard, Tuterarii Paoaafaite, and Van-Mai Cao-Lormeau. Vector competence of aedes aegypti and aedes polynesiensis populations from french polynesia for chikungunya virus. *PLOS Negl Trop Dis*, 10(5) :e0004694, 2016.
- [136] Steven T Stoddard, Brett M Forshey, Amy C Morrison, Valerie A Paz-Soldan, Gonzalo M Vazquez-Prokopec, Helvio Astete, Robert C Reiner, Stalin Vilcarromero, John P Elder, Eric S Halsey, et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(3) :994–999, 2013.
- [137] Paul Reiter, Sarah Lathrop, Michel Bunning, Brad Biggerstaff, Daniel Singer, Tejpratap Tiwari, Laura Baber, Manuel Amador, Jaime Thirion, Jack Hayes, Calixto Seca, Jorge Mendez, Bernardo Ramirez, Jerome Robinson, Julie Rawlings, Vance Vorndam, Stephen Waterman, Duane Gubler, Gary Clark, and Edward Hayes. Texas Lifestyle Limits Transmission of Dengue Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 9(1) :86–89, January 2003.
- [138] Thomas P Monath. Dengue : the risk to developed and developing countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(7) :2395–2400, 1994.
- [139] Alain-Jacques Valleron, Anne Cori, Sophie Valtat, Sofia Meurisse, Fabrice Carrat, and Pierre-Yves Boëlle. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(19) :8778–8781, 2010.
- [140] Hans Heesterbeek, Roy M Anderson, Viggo Andreasen, Shweta Bansal, Daniela De Angelis, Chris Dye, Ken TD Eames, W John Edmunds, Simon DW Frost, Sebastian Funk, et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science*, 347(6227) :aaa4339, 2015.
- [141] Judea Pearl and Elias Bareinboim. External validity : From do-calculus to transportability across populations. *Statistical Science*, 29(4) :579–595, 2014.
- [142] Andrew Gelman. Multilevel (hierarchical) modeling : what it can and cannot do. *Technometrics*, 48(3) :432–435, 2006.
- [143] CDC. New Flu Activity Forecasts Available for 2016-17 Season ; CDC Names Most Accurate Forecaster for 2015-16, 2016. Accessed : 2017-12-14.
- [144] Cécile Viboud, Kaiyuan Sun, Robert Gaffey, Marco Ajelli, Laura Fumanelli, Stefano Merler, Qian Zhang, Gerardo Chowell, Lone Simonsen, Alessandro Vespignani, et al. The rapid ebola forecasting challenge : Synthesis and lessons learnt. *Epidemics*, (in press), 2017.
- [145] DARPA. Forecasting Chikungunya Challenge, Challenge Description on Incentive Site, 2014. Accessed : 2017-12-14.
- [146] Willem G. van Panhuis, John Grefenstette, Su Yon Jung, Nian Shong Chok, Anne Cross, Heather Eng, Bruce Y. Lee, Vladimir Zadorozhny, Shawn Brown,

Derek Cummings, , and Donald S. Burke. Contagious diseases in the united states from 1888 to the present. *N Engl J Med*, 369(22) :2152–2158, 2013.

Annexes

Annexe A : Informations complémentaires à l'article 1

Supplementary Information:

Comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission

Julien Riou^{a,*}, Chiara Poletto^a, and Pierre-Yves Boëlle^a

^aSorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESUMRS 1136), 75012 Paris, France

*Corresponding author: julien.riou@iplesp.upmc.fr

Contents

1	Serial interval distribution reconstruction	1
2	Parameter identifiability	4
3	Model estimation	5
4	Free model	9
5	Sensitivity analysis: serial interval distribution constant in temperature	10
6	Forward simulations	11
7	Stan code	12
8	References	15

1 Serial interval distribution reconstruction

Here we provide detailed description of the reconstruction of the serial interval distribution. We used the framework we previously developed [1] for the transmission of CHIKV by *Ae. albopictus* in Réunion Island and in the West Indies [2]. It describes the different stages of disease progress in the infected humans and vectors from the development of symptoms in the primary case to development of symptoms in the secondary case. Precisely, we split the distribution of the serial interval T_{SI} in four components:

1. Time from infectiousness to symptoms in a human case T_V , distributed as:

$$T_V(t|\tau_V) = \mathcal{U}(0, \tau_V), \quad (1)$$

where τ_V is the maximum duration from infectiousness to symptoms.

2. Time from infectiousness to infectious mosquito bite T_B , such as:

$$T_B(t|\tau_a, \tau_b) = \mathcal{U}[0, \mathcal{U}(\tau_a, \tau_b)], \quad (2)$$

where τ_a and τ_b are the minimum and maximum durations of the infectious period, respectively.

3. Time from the bite infecting the mosquito to the bite transmitting the disease T_M , which depends on the extrinsic incubation period and is a multiple of the duration of the gonotrophic cycle of the mosquito. The mosquito bite can transmit the virus once the extrinsic incubation period in the mosquito is complete. Then, every bite, occurring at regular intervals around the average duration of one gonotrophic cycle ($\pm 1/3$), can lead to transmission. This quantity is modelled as a mixture of time to bite $T_M = \sum_i T_{M,c} \{C = i\}$, with $T_{M,c}$ the duration from initial mosquito infection to a bite in the c -th gonotrophic cycle, with distribution :

$$T_{M,c}(t|\gamma, \kappa) = \mathcal{U}(\kappa + (c - 1/3)\gamma, \kappa + (c + 1/3)\gamma), \quad (3)$$

where γ is the average duration of a gonotrophic cycle, κ is the duration of the extrinsic incubation period. The weights of each $T_{M,c}$ component is proportional to $e^{-\delta c \gamma}$ where δ is the mosquito mortality: this corresponds with the fraction of mosquitoes surviving long enough to bite during the c -th cycle. Depending on the gonotrophic cycle duration, the number of components in the mixture changes.

4. The incubation period (from infection to disease onset) in a secondary case T_I , which follows a lognormal distribution of mean μ_I and standard deviation σ_I .

Using these components, the serial interval is:

$$T_{SI} = -T_V + T_B + T_M + T_I \quad (4)$$

According to this formulation, the distribution of T_{SI} depends on eight parameters, five of which relate only to the human host ($\mu_I, \sigma_I, \tau_V, \tau_a$, and τ_b), and are constant over time for a given virus (Table S1). The other three parameters (δ, γ , and κ) depend on the vector and as so are susceptible to vary according to temperature. In the following, we made the assumption that the main vector of ZIKV and CHIKV was *Ae. aegypti*. This was decided considering that *Ae. aegypti* is a competent vector of both viruses and is widely prevalent in the concerned areas [3, 4, 5, 6]. We thus searched for published estimates of the association between these three parameters and temperature in laboratory or preferably field studies involving *Ae. aegypti*. We assumed the serial interval distribution to be affected by the average temperature values during the five weeks preceding the generation of secondary cases:

1. Concerning mortality, while an association with temperature is often reported in laboratory studies, the association is not as clear in field studies: a large review and meta-analysis based on 50 experiments using mark-release-capture methods and conducted between 20.7°C and 30.1°C reported a stable estimate of the daily mortality rate of 0.29 (corresponding to a mean survival of 3.5 days) [7].
2. The duration of the gonotrophic cycle of *Ae. aegypti* has been reported between 3 and 4 days in field studies [8, 9]. A more recent laboratory study reported a quadratic association between temperature and gonotrophic cycle length [10]. Results from this study yields the following relation that was used in our subsequent analyses (Fig. S3):

$$\gamma(T) = 56.6 - 3.74 \times T - 0.064 \times T^2 \quad (5)$$

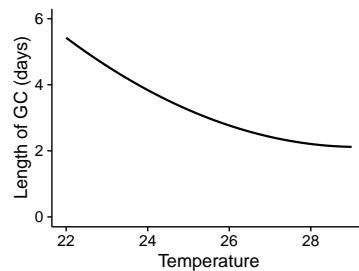


Figure S1: Association between the average duration of the gonotrophic cycle and temperature (in °C).

3. The extrinsic incubation period of CHIKV in *Ae. aegypti* mosquitoes (EIP, the time from contamination for the virus to infect the salivary glands of the vector) has been reported to be as short as 2 to 3 days (at 28°C) [11, 12]. For ZIKV, longer durations from 5-6 (at 28°C) to more than 10 days (at 24°C), have been measured in laboratory studies [13, 14]. We found no study describing the association between EIP and weather conditions for these specific combinations of vector and virus. However, studies focusing on other combinations such as DENV and *Ae. aegypti* reported a negative association with temperature [15]. As no data allowed a more precise approach, we proceeded analogously to [16, 17] by assuming that the EIP of CHIKV and ZIKV has a similar association to temperature as DENV, with disease specific calibration based on the available point estimates at 28°. This results in:

$$\kappa(T) = \kappa_{28} \times \exp(-0.21(T - 28)) \quad (6)$$

with a base value κ_{28} (i.e. measured at 28°C) fixed at 3 days for Chikungunya and at 6 days for Zika (Fig. S2).

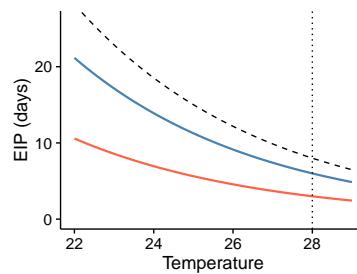


Figure S2: Association between the extrinsic incubation period and temperature for DENV (dashed black line, according to [15]), along with modelled association for CHIKV (red) and ZIKV (blue). The reference temperature of 28°C used for the model calibration is indicated by a vertical dashed line.

Stage	Symbol	Definition	CHIKV	ZIKV	Unit	References
(i)	τ_V	Maximum time from infectiousness to symptoms in humans	3	3	Days	[18, 19, 20, 21]
(ii)	$\tau_a - \tau_b$	Range of the duration of the infectious period in humans	3 - 8	4 - 7	Days	[19, 22, 21, 23]
(iii)	κ	according to past temperature \bar{T}^\dagger	$\kappa(\bar{T})$	$\kappa(\bar{T})$	Days	[11, 12, 14]
(iii)	γ	according to past temperature \bar{T}^\dagger	$\gamma(\bar{T})$	$\gamma(\bar{T})$	Days	[10]
(iii)	δ	Daily probability of death for <i>Ae. aegypti</i>	0.29	0.29	-	[7]
(iv)	μ_I, σ_I	Mean and standard deviation of the incubation period in humans	3.0, 1.3	5.9, 1.5	Days	[18, 22, 21, 24]

[†] \bar{T} indicates the average temperature in the five weeks preceding the generation of secondary cases.

Table S1: Parameters used for the computation of the distribution of the serial interval.

Overall, within the range of temperature values observed during the outbreak periods in the nine territories, this resulted in a mean serial interval ranging from 1.5 to 2.7 weeks for CHIKV and from 2.2 to 4.7 weeks for ZIKV (Fig. 2 of the main paper). Reflecting the temperature charts, the changes in the serial interval were limited in Polynesia, where only the Austral islands showed variation. In the West Indies, the serial interval tended to be longer on average and more variable (Fig. S3).

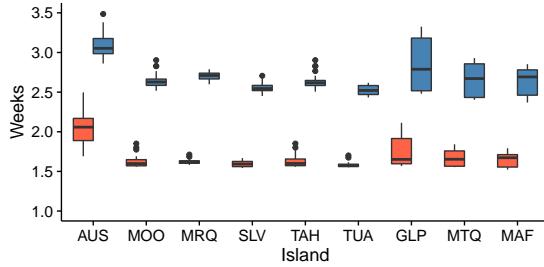


Figure S3: Distribution of the mean serial interval by island and virus over the course of the outbreaks of CHIKV (red) and ZIKV (blue).

2 Parameter identifiability

We measured the accuracy of the model in estimating the posterior distributions by testing the model with stochastic simulation of synthetic epidemics. Outbreaks of two viruses (X and Z) were simulated in five islands, with differences in transmissibility according to the island i and to the disease j . Each outbreak was initialised by 10 introductions distributed among the first five weeks. The number of secondary infections I_{ijt} , generated at each time step t by I_{ijt}^* primary cases, was drawn from a binomial distribution with S_{ijt} trials (where S_{ijt} is the number of susceptible individuals present in i at time t) and probability equal to the force of infection λ_{ijt} , the latter given by the following expression:

$$\lambda_{ijt} = \frac{\beta_{ij} I_{ijt}^*}{N_i}, \quad (7)$$

where N_i is the population of island i and β_{ij} is a transmission parameter such as:

$$\ln \beta_{ij} = b_{0i} + b_1 V_j + \epsilon_{ij}, \quad (8)$$

where b_{0i} is the island-specific factor for the transmission of virus X , b_1 a fixed parameter for the transmission of virus Z compared to virus X , V_j is 1 for virus Z and 0 for virus X , and ϵ an error term which was drawn at each time step during the simulations from a normal distribution of mean 0 and variance σ_ϵ^2 . The new infections were then distributed among the following weeks according to the distribution of the serial interval. This distribution was assumed to be a gamma distribution of mean μ_{SIj} and standard deviation σ_{SIj} for each virus. The process of reporting was modelled as a binomial distribution with probability ρ_{ij} , defined as the product of an island-specific surveillance network coverage rate ψ_i and a disease-specific symptomatic rate η_j :

$$\rho_{ij} = \psi_i \times \eta_j. \quad (9)$$

Last, in order to assess whether ongoing outbreaks could lead to estimation issues, the outbreak in island 5 was truncated before its peak. One hundred stochastic runs were simulated using a fixed set of realistic values for each parameter (table S2). The *baseline* model was then fitted to the data, in order to obtain the posterior distribution of the reproductive ratio and reporting rate, which was then compared to the true values.

Parameter	Meaning	Values
b_{0i}	Island-specific intercept for virus X transmissibility	{0.60; 0.40; 0.50; 0.55; 0.70}
b_1	Transmissibility of virus Z compared to virus X	0.4
ψ_i	Island-specific probability of report of a symptomatic case	{0.3; 0.5; 0.6; 0.4; 0.3}
η_X	Probability of symptoms for virus X	0.7
η_Z	Probability of symptoms for virus Z	0.3
σ_ϵ	Standard error of the error term in transmission	0.3
N_i	Population of the five islands	{10000; 20000; 40000; 80000; 160000}
μ_{SIj}	Serial interval mean for viruses X and Z	{1.5; 2.5}
σ_{SIj}	Serial interval standard deviation for viruses X and Z	{0.6; 0.6}

Table S2: Parameters used for the simulations.

The analysis of simulated datasets showed that all parameters could be identified. Fig. S4 shows that both island-specific transmission parameter (with $R_{0i} = e^{b_{0i}}$ for disease X and $R_{0i} = e^{b_{0i}+b_1}$ for disease Z) and reporting parameter could be estimated in good agreement with the values used for simulation. Importantly, observing an epidemic only before its peak (Island 5 in the figure) did not lead to problems in estimation.

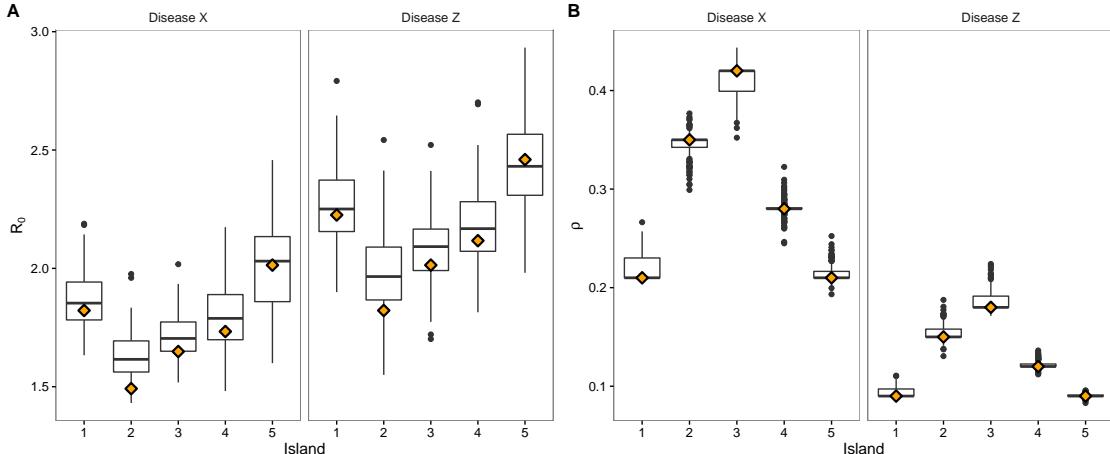


Figure S4: Identifiability of model parameters for transmission R_0 (A) and reporting ρ (B) parameters for simulated outbreaks of two hypothetical diseases (X and Z). The losange shows the parameter value chosen for the simulations, and the boxplot shows the estimated distribution of the corresponding mean of the posterior distribution of the parameter over 100 simulations. Island "5" corresponds to a partially observed epidemic (before its peak).

3 Model estimation

In this section we present the trace plots and posterior distributions of the main parameters for the *baseline* and the *weather P* model.

The *baseline* model did not include the influence of weather conditions on transmission, so that the transmission parameter was fixed for each outbreak:

$$\ln \beta_{ij} = b_i + V_j \ln \beta_D. \quad (10)$$

No issue was identified during the sampling phase, and the chains were well-mixed and converged quickly (Fig. S5 and S6). The maximum Gelman-Rubin ratio \hat{R} was estimated to 1.001.

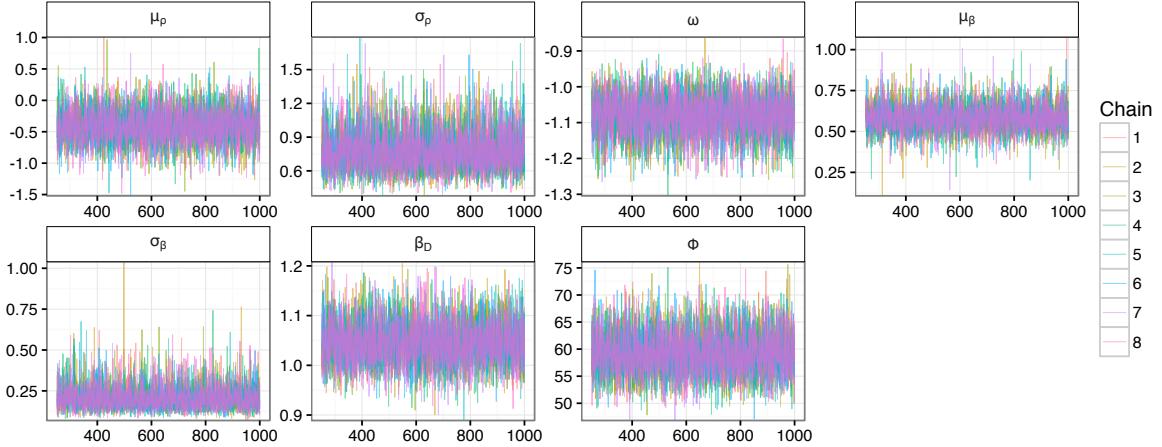


Figure S5: Trace plot of the eight chains of the *baseline* model.

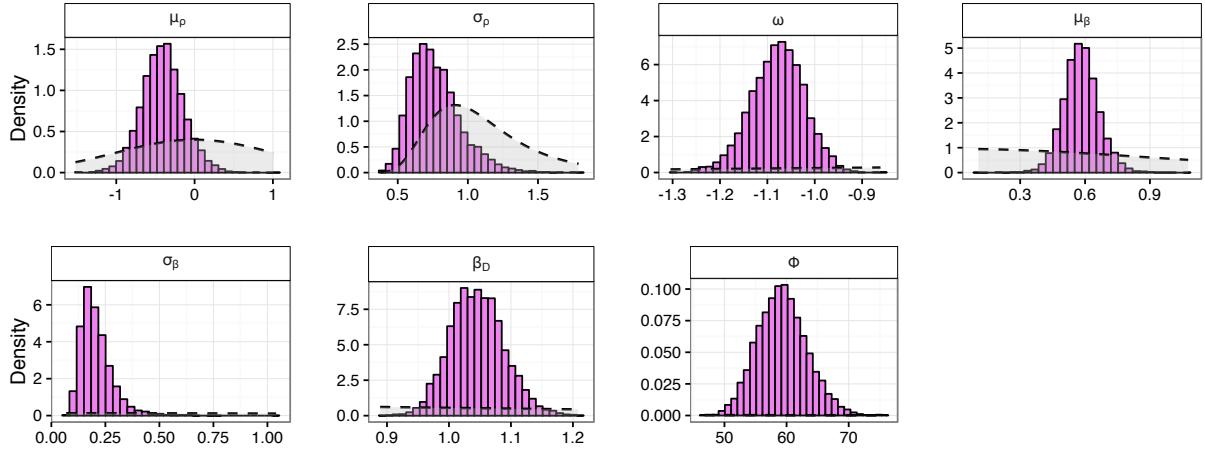


Figure S6: Posterior distributions of the parameters from the *baseline* model and corresponding prior distributions over the same range (dashed lines).

The *weather P* model included the influence of local precipitation up to eight weeks in the past, so that the transmission parameters varied with time:

$$\ln \beta_{ij} = b_i + V_j \ln \beta_D + \sum_{n=0}^8 P_{t-l} \ln \beta_{P,l}. \quad (11)$$

The model thus accounted for the nine additional parameters $\beta_{P,l}$ (with $l = 0, \dots, 8$) compared to the *baseline*. No issue was identified during the sampling phase, and the chains were well-mixed and converged quickly (Fig. S7 and S8). The maximum Gelman-Rubin ratio \hat{R} was estimated to 1.002. Fig. S9 shows model fit in the nine territories to allow for comparison with the baseline model's fit reported in the main paper.

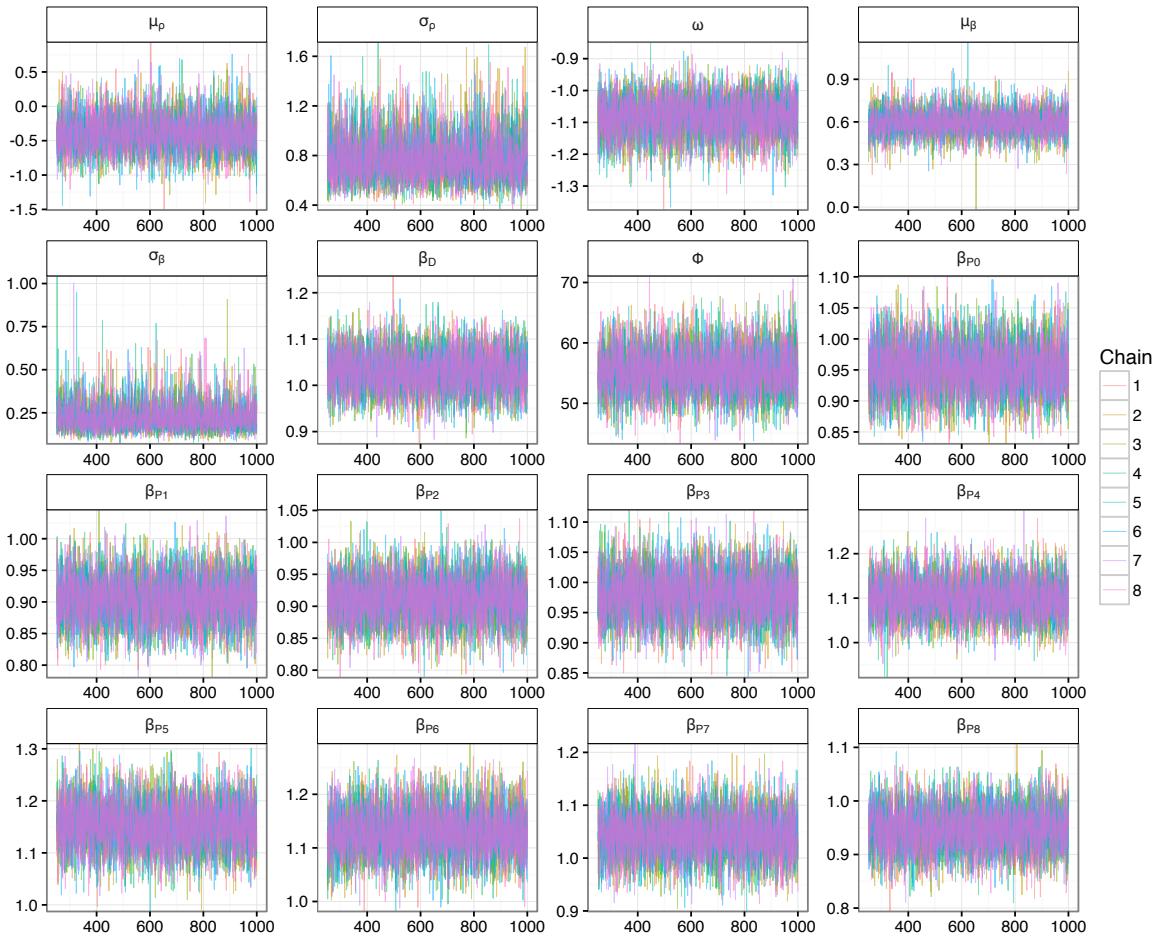


Figure S7: Trace plot of the eight chains of the *weather P* model.

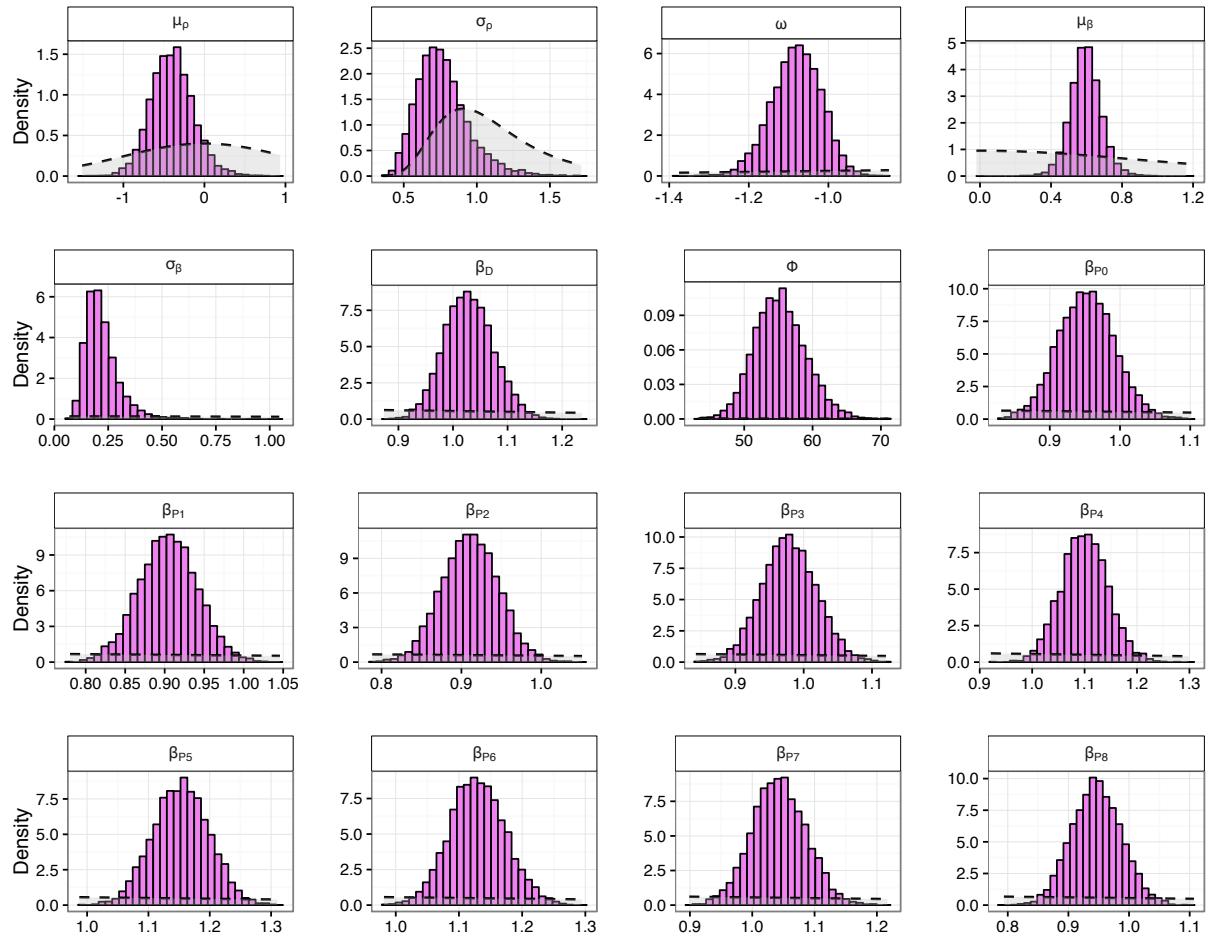


Figure S8: Posterior distributions of the parameters from the *weather P* model and corresponding prior distributions over the same range (dashed lines).

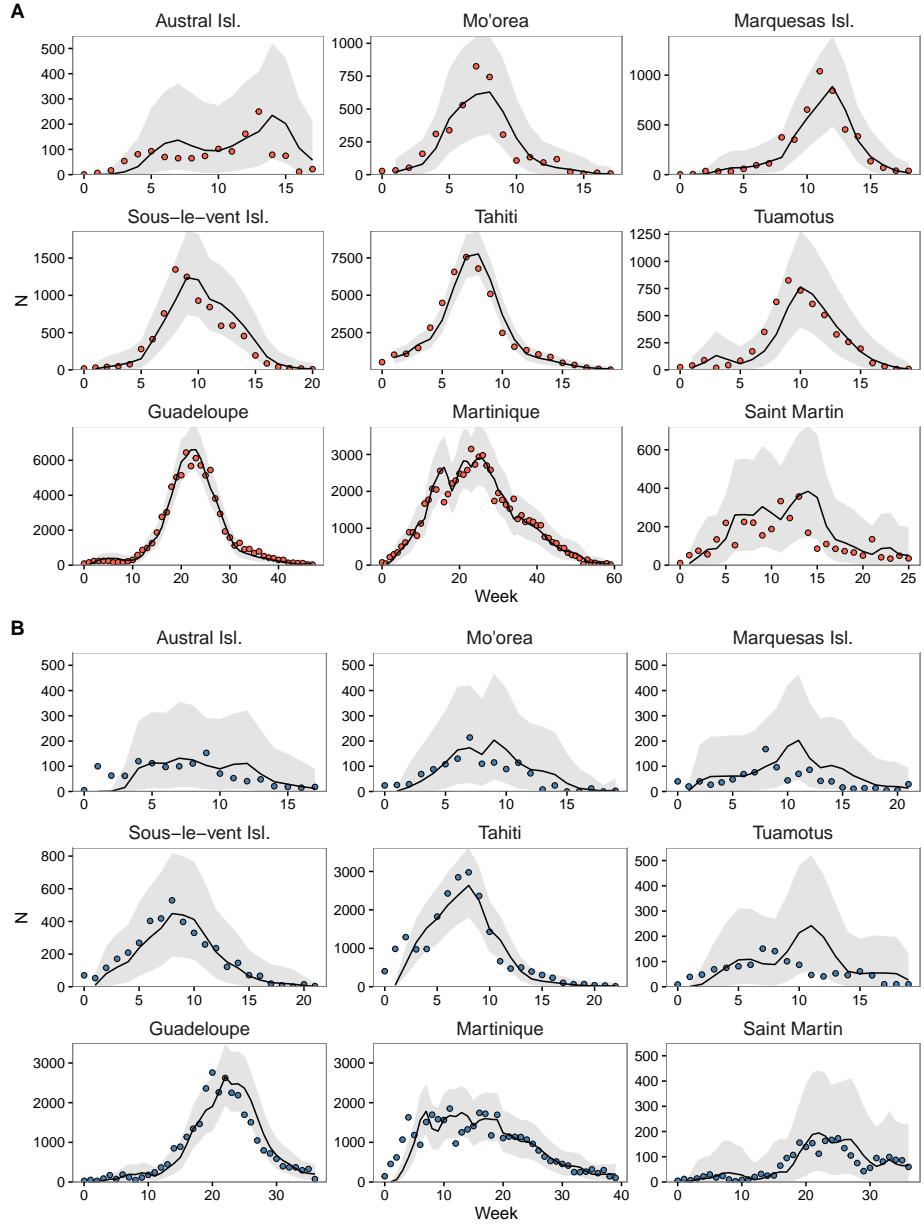


Figure S9: Observed clinical cases and *weather P* model-fitted incidence for CHIKV (A) and ZIKV (B). The grey zones correspond to 95% credible intervals.

4 Free model

The *baseline* model was based on the assumption of a fixed transmissibility ratio between Zika and Chikungunya when spreading in the same territory (encoded in the parameter β_D). The *free* model relaxed this assumption, the transmission parameters during two separate outbreaks of ZIKV and CHIKV occurring in the same area were estimated independently. Specifically, β consisted of two island-specific random-intercepts for CHIKV and ZIKV, respectively $b_{i,j=C}$ and $b_{i,j=Z}$:

$$\ln(\beta_{ij}) = b_{i,j=C} + b_{i,j=Z} \quad (12)$$

with:

$$b_{i,j=C} \sim \mathcal{N}(\mu_{\beta,j=C}, \sigma_{\beta,j=C}^2) \text{ and } b_{i,j=Z} \sim \mathcal{N}(\mu_{\beta,j=Z}, \sigma_{\beta,j=Z}^2). \quad (13)$$

The fit with this version of the model led to a LOOIC value equal to 5,917, with a small difference of -5 (standard error 9) compared to the *baseline*. Estimated parameters were not substantially different. The island-averaged \bar{R}_0 values showed no significant difference between viruses (1.78 [1.49; 2.14] for CHIKV and 1.94 [1.58; 2.41] for ZIKV), and were very close to the values estimated by the *baseline* model (1.80 [1.54; 2.12] for CHIKV and 1.88 [1.59; 2.22] for ZIKV). Reproductive numbers estimates showed higher variability in the *free* model, especially in the islands with smaller population (the Austral Isl., the Marquesas Isl., Sous-le-vent Isl., and Saint-Martin, see Fig. S10). We conclude that the comparison between the *free* and *baseline* model show no indication that CHIKV and ZIKV transmissibility have to be modelled independently.

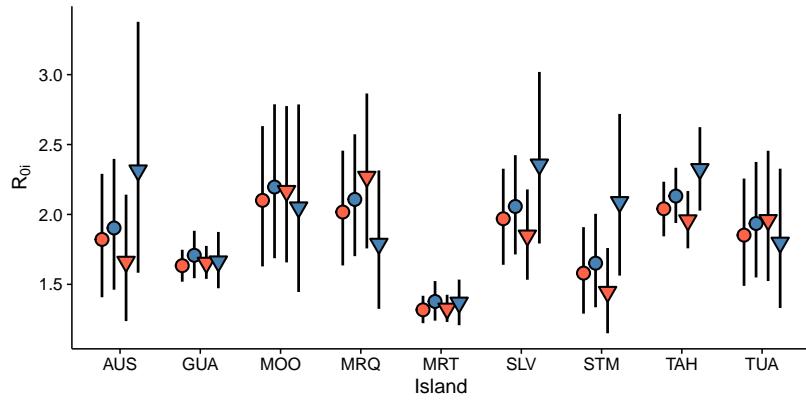


Figure S10: Island-specific basic reproduction ratio ($R_0\bar{}$) for CHIKV (red) and ZIKV (blue) for the *baseline* model (circles) and the *free* model (triangles).

5 Sensitivity analysis: serial interval distribution constant in temperature

In order to test the impact of the EIP association with temperature assumed in the model, we considered a sensitivity scenario where EIP was assumed to be a constant function of temperature. Values of EIP for each virus were taken from the observations available at 28°, namely 3 days for CHIKV and 6 days for ZIKV. Using a constant EIP led to a gamma distribution for the serial interval with $\mu_{SI} = 1.6$ weeks and $\sigma_{SI} = 0.6$ for Chikungunya, and $\mu_{SI} = 2.5$ weeks and $\sigma_{SI} = 0.7$ for Zika. The distribution resulted to be approximately constant with temperature, i.e. the temperature-dependent gonotrophic cycle alone did not introduce important temperature effects, see Fig. S11.

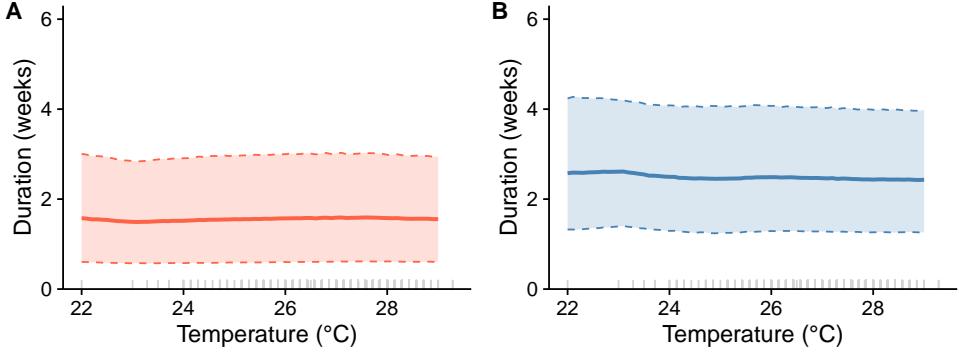


Figure S11: Mean, 2.5% and 97.5% quantiles of the serial interval duration for CHIKV (A) and ZIKV (B) according to temperature (in °C) when removing the association between the extrinsic incubation period and temperature (to be compared with Fig. 2 in the main paper).

This model version led to very similar posterior estimates for all the parameters. Considering the *baseline* model as an example we obtained island-averaged reproductive ratios equal to 1.79 [1.54; 2.10] for CHIKV and 1.87 [1.59; 2.22] for ZIKV (against 1.80 [1.54; 2.12] for CHIKV and 1.88 [1.59; 2.22] for ZIKV obtained with temperature-dependent serial interval) and island-averaged reporting rate equal to 0.40 [0.29; 0.53] and 0.19 [0.12; 0.28] for Chikungunya and Zika respectively. Similar results were also obtained for weather-related parameters, which displayed a pattern similar to the main analysis (Fig. S12). We can thus conclude that the absence of signal for the effect of temperature on transmission was not due to the inclusion of the effect of temperature in serial interval distribution.

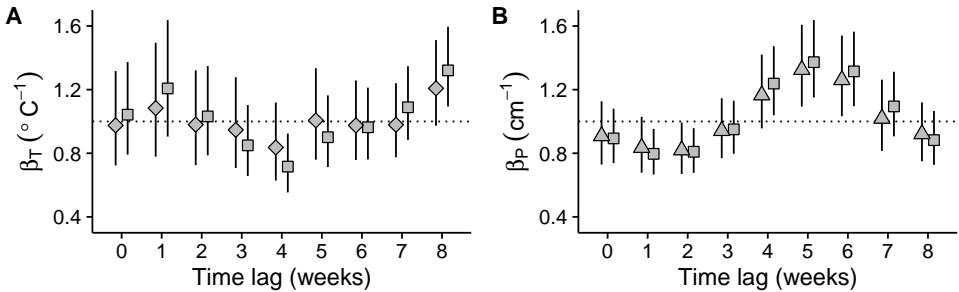


Figure S12: (A-B) Effect of a variation of 1°C of the weekly-averaged mean temperature (panel A) and of 1 cm of the weekly-averaged precipitation (panel B) on transmissibility according to a given time lag for the three *weather* models using a fixed extrinsic incubation period (to be compared with Fig. 5).

6 Forward simulations

In Fig. 3 of the main text we presented a “one week ahead” model fit, where we compare the observed data with the conditional estimates. Our model is indeed based on a conditional description. We show here results of forward stochastic simulations of all epidemics using only the posterior distributions of the parameters and the first 5 observations in each epidemic as initial values (see Fig. S13). We computed “trajectory-wise” credible intervals for these simulations [25]. The model led to broad intervals that include the observed values in all cases.

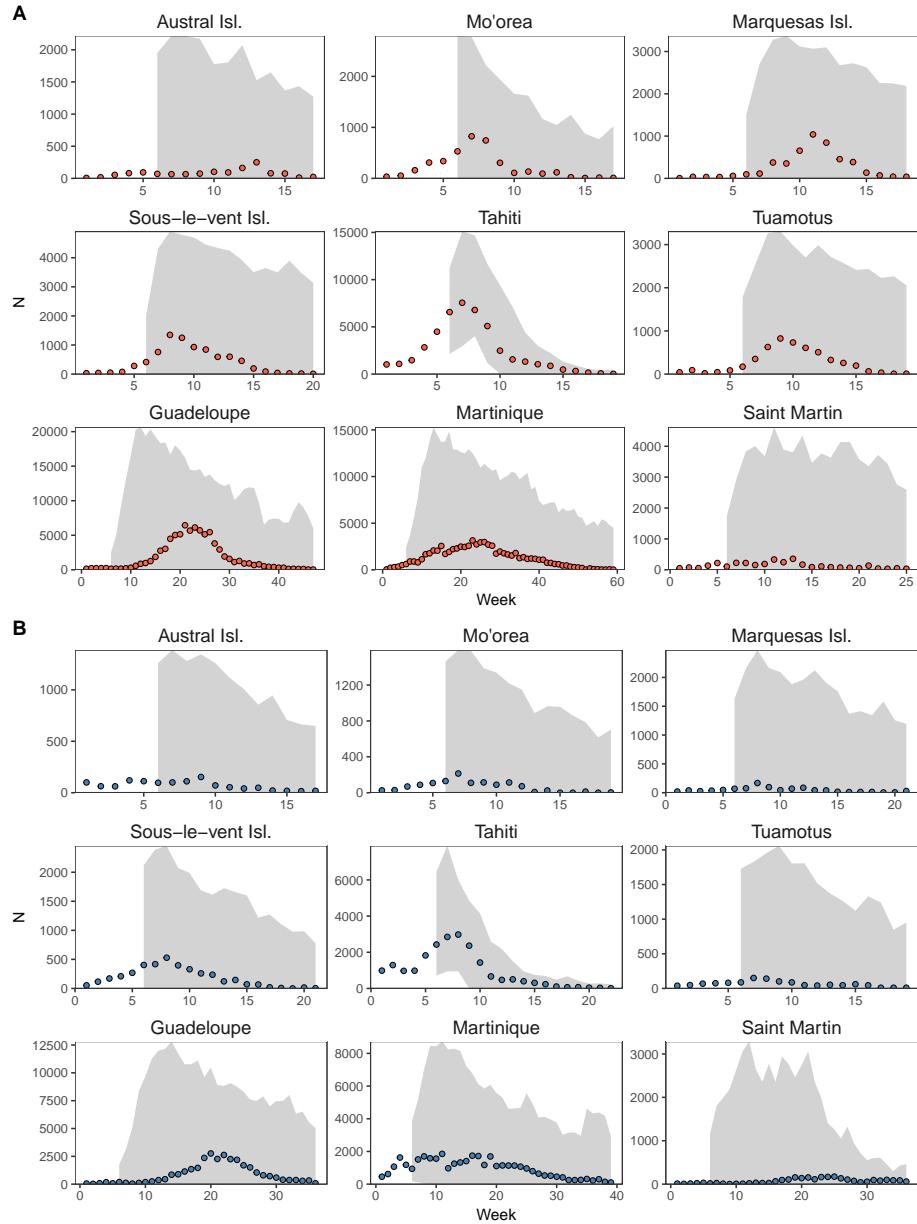


Figure S13: Observed numbers of clinical cases (circles) for CHIKV (panel A) and ZIKV (panel B), and corresponding trajectory-wise 95% credible intervals from 60,000 stochastic simulations of the epidemics using the posterior distributions of the parameters and the first five observations of each outbreak.

7 Stan code

```

data {
  int<lower=1> W; // number of records
  int<lower=1> K; // number of islands
  int<lower=1> J; // number of viruses
  int<lower=1> island[W]; // identification of island
  int<lower=0> virus[W]; // identification of virus (0=CHIKV 1=ZIKV)
  int<lower=0> O_t[W]; // number of reported cases at time t

```

```

real<lower=0> Ostar_t[W]; // exposure at time t
int<lower=0> sum0_t[W]; // cumulative number of reported cases at time t
int<lower=0> sum0_tmaxz[K]; // total number of reported ZIKV cases
int<lower=0> sum0_tmaxc[K]; // total number of reported CHIKV cases
int<lower=0> pop[K]; // island population
int<lower=0> C; // number of weather covariables
matrix[W,C] weather; // matrix of weather covariables
}

parameters {
// hyperparameters
  real mu_b0c; // distribution of b0 for CHIKV
  real<lower=0> sigma_b0c;
  real mu_rhoc; // logit of the distribution of rho for CHIKV
  real<lower=0> sigma_rhoc;

// random parameters
  real b0ic[K]; // island-specific base transmission for CHIKV
  real logitrhoc[K]; // island-specific logit reporting rate for CHIKV

// fixed parameters
  real bD; // difference of transmission for ZIKV
  real omega; // difference of reporting for ZIKV
  vector[C] bW; // effects of the weather covariables

// dispersion par
  real<lower=0,upper=100> phi;
}

transformed parameters {
  real<lower=0,upper=1> rhoc[K]; // reporting rate
  real<lower=0,upper=1> rhoz[K]; // reporting rate by island
  vector[W] theta;
  real<lower=0> beta[W];
  real<lower=0> lp[W];
  real sampledisp[W];

  for (i in 1:K) {
    rhoc[i] <- exp(logitrhoc[i]) / (1+exp(logitrhoc[i]));
    rhoz[i] <- rhoc[i]*exp(omega)/(1-rhoc[i]+rhoc[i]*exp(omega));
  }
  theta <- weather * bW;
  for( i in 1:W) {
    beta[i] <- exp( b0ic[island[i]] + bD*virus[i] + theta[i] );
    lp[i] <- beta[i] * Ostar_t[i] * ( 1 - sum0_t[i] /
      ( if_else(virus[i]==1,rhoz[island[i]],rhoc[island[i]]) * pop[island[i]] ) );
    sampledisp[i] <- lp[i]/phi;
  }
}

model {
// hyperparameter priors
  mu_b0c ~ student_t(5,0,2.5);
  sigma_b0c ~ cauchy(0,2.5);
}

```

```

mu_rhoc ~ normal(0,1);
sigma_rhoc ~ inv_gamma(10,10);

// random parameter priors
for (i in 1:K) {
    b0ic[i] ~ normal(mu_b0c,sigma_b0c);
    logitrhoc[i] ~ normal(mu_rhoc,sigma_rhoc);
}

// fixed parameters priors
bD ~ student_t(5,0,2.5);
omega ~ normal(0,1);
for (i in 1:C) {
    bW[i] ~ student_t(5,0,2.5);
}

// likelihood
increment_log_prob(neg_binomial_2_log(0_t,lp,sampledisp));
}

```

8 References

References

- [1] P.-Y. Boëlle, G. Thomas, E. Vergu, P. Renault, A.-J. Valleron, and A. Flahault. Investigating Transmission in a Two-Wave Epidemic of Chikungunya Fever, Réunion Island. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 8(2):207–218, January 2008.
- [2] S Cauchemez, M Ledrans, C Poletto, P Quenel, H De Valk, V Colizza, and PY Boëlle. Local and regional spread of chikungunya fever in the americas. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*, 19(28):20854, 2014.
- [3] D Musso, EJ Nilles, and V-M Cao-Lormeau. Rapid spread of emerging zika virus in the pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(10):O595–O596, 2014.
- [4] Tu-Xuan Nhan, Aurore Claverie, Claudine Roche, Anita Teissier, Marc Colleuil, Jean-Marie Baudet, Van-Mai Cao-Lormeau, and Didier Musso. Chikungunya virus imported into french polynesia, 2014. *Emerg Infect Dis*, 20(10):1773–4, 2014.
- [5] Vaea Richard, Tuterarii Paoaafaite, and Van-Mai Cao-Lormeau. Vector competence of aedes aegypti and aedes polynesiensis populations from french polynesia for chikungunya virus. *PLOS Negl Trop Dis*, 10(5):e0004694, 2016.
- [6] Isabelle Leparc-Goffart, Antoine Nougairede, Sylvie Cassadou, Christine Prat, and Xavier De Lambal-lerie. Chikungunya in the americas. *The Lancet*, 383(9916):514, 2014.
- [7] Oliver J Brady, Michael A Johansson, Carlos A Guerra, Samir Bhatt, Nick Golding, David M Pigott, Hélène Delatte, Marta G Grech, Paul T Leisnham, Rafael Maciel-de Freitas, et al. Modelling adult aedes aegypti and aedes albopictus survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites & vectors*, 6(1):1–12, 2013.
- [8] GAH McClelland, GR Conway, et al. Frequency of blood feeding in the mosquito aedes aegypti. *Nature*, 23:485–6, 1971.
- [9] PM Sheppard, WW Macdonald, RJ Tonn, and B Grab. The dynamics of an adult population of aedes aegypti in relation to dengue haemorrhagic fever in bangkok. *The journal of animal ecology*, pages 661–702, 1969.
- [10] Lauren B Carrington, M Veronica Armijos, Louis Lambrechts, Christopher M Barker, and Thomas W Scott. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on aedes aegypti life-history traits. *PLoS One*, 8(3):e58824, 2013.
- [11] Mathieu Dubrulle, Laurence Mousson, Sara Moutailler, Marie Vazeille, and Anna-Bella Failloux. Chikungunya virus and aedes mosquitoes: saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *Plos one*, 4(6):e5895, 2009.
- [12] Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Valérie Caro, Laurent Guillaumot, Marie Vazeille, Eric D'Ortenzio, Jean-Michel Thibierge, Noémie Baroux, Ann-Claire Gourinat, Marc Grandadam, and Anna-Bella Failloux. Chikungunya virus and the mosquito vector aedes aegypti in new caledonia (south pacific region). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(12):1036–1041, 2012.
- [13] JPT Boorman and JS Porterfield. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of zika virus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50(3):238–242, 1956.
- [14] MeiZhi Irene Li, Pei Sze Jeslyn Wong, Lee Ching Ng, and Cheong Huat Tan. Oral susceptibility of singapore aedes (stegomyia) aegypti (linnaeus) to zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 6(8):e1792, 2012.

- [15] Miranda Chan and Michael A Johansson. The incubation periods of dengue viruses. *PLoS one*, 7(11):e50972, 2012.
- [16] Michael A Johansson, Ann M Powers, Nicki Pesik, Nicole J Cohen, and J Erin Staples. Nowcasting the spread of chikungunya virus in the americas. *PLoS one*, 9(8):e104915, 2014.
- [17] T. Alex Perkins, Amir S. Siraj, Corrine W. Ruktanonchai, Moritz U. G. Kraemer, and Andrew J. Tatem. Model-based projections of Zika virus infections in childbearing women in the Americas. *Nature Microbiology*, 1:16126, July 2016.
- [18] Clarence J. Peters and Joel M. Dalrymple. Alphaviruses. In *Virology*, page an. Fields, B, Knipe, D, New York, raven press edition, 1990.
- [19] Hatsadee Appassakij, Paiwon Khuntikij, Marisa Kemapunmanus, Rochana Wutthanarungsan, and Kha-chornsakdi Silpapojakul. Viremic profiles in asymptomatic and symptomatic chikungunya fever: a blood transfusion threat? *Transfusion*, 53(10pt2):2567–2574, 2013.
- [20] Olivier Schwartz and Matthew L. Albert. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Micro*, 8(7):491–500, July 2010.
- [21] RN Charrel, I Leparc-Goffart, S Pas, X de Lamballerie, M Koopmans, and C Reusken. State of knowledge on zika virus for an adequate laboratory. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016.
- [22] J Erin Staples, Robert F Breiman, and Ann M Powers. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectious Diseases*, 49(6):942–948, 2009.
- [23] Musso D Mallet HP, Vial AL. Bilan de l'épidémie à virus zika en polynésie française 2013–2014. *Bulletin d'Information Sanitaire, Epidemiologiques et Statistiques*, 2015.
- [24] Justin T Lessler, Cassandara T Ott, Andrea C Carcelen, Jacob M Konikoff, Joe Williamson, Qifang Bi, Lauren M Kucirka, Derek AT Cummings, Nicholas G Reichd, and Lelia H Chaissonna. Times to key events in the course of zika infection and their implications: a systematic review and pooled analysis. *Bull World Health Organ [Internet]*, 2016.
- [25] Laura Temime and Guy Thomas. Estimation of balanced simultaneous confidence sets for sir models. *Communications in Statistics—Simulation and Computation®*, 35(3):803–812, 2006.

Annexe B : Informations complémentaires à l'article 2

Supplementary Information:
Improving early epidemiological assessment of emerging
Aedes-transmitted epidemics using historical data

Julien Riou^{a,b,*}, Chiara Poletto^a, and Pierre-Yves Boëlle^a

^aSorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique,

IPLESPI UMR-S1136, F-75012 Paris, France

^bEHESP School of Public Health, Rennes, France

*Corresponding author: julien.riou@iplesp.upmc.fr

Contents

1 Models	2
1.1 One island, one disease: dataset $\mathcal{D}1$	2
1.2 Several islands, one disease: dataset $\mathcal{D}2$	3
1.3 Several islands, two diseases: dataset $\mathcal{D}3$	3
2 Serial interval	5
3 Information extracted from historical data	7
4 Parameter estimates for the ZIKV epidemics in the French West Indies	8
5 Sensitivity analyses and comparison with alternative priors	9
5.1 Impact of the serial interval	9
5.2 Using information from CHIKV in the same island without adjusting for the differences between CHIKV and ZIKV	10
5.3 Using information from the ZIKV epidemics in other islands	11
5.4 The respective impact of the informative priors on ρ and \mathcal{R}_0	12
5.5 Informative priors on the overdispersion parameter	13
6 Stan code	14
6.1 Model for $\mathcal{D}1$	14
6.2 Model for $\mathcal{D}2$	16
6.3 Model for $\mathcal{D}3$	18
7 References	21

1 Models

Here, we provide a detailed description of three different models adopted for the reconstruction of the informative priors and for providing forecast on the ZIKV epidemics in French West Indies. A *one island, one disease* model was adopted to forecast ZIKV epidemics in each island of French West Indies based on dataset $\mathcal{D}1$ and the three different prior choices presented in the main paper. A *several islands, one disease* approach was used for modelling jointly several CHIKV epidemics in the three islands of the French West Indies (based on dataset $\mathcal{D}2$), and obtaining the posteriors on regional and local CHIKV parameters as described in the first step of the procedure presented in the main paper. A *several islands, several disease* model [1] was used for the several CHIKV and ZIKV epidemics in six islands of French Polynesia (dataset $\mathcal{D}3$) to recover the ratio between ZIKV and CHIKV parameters as described in the second step in the main paper.

1.1 One island, one disease: dataset $\mathcal{D}1$

We are interested in modelling observed ZIKV incidence data in an island of the French West Indies available (up to week K) and producing forecasts of future observed incidence (up to week $K + 104$). We consider the time series $O = \{O_t\}_{t=1,\dots,K}$ of the weekly number of incident cases reported to the surveillance system. O consists of the cases who sought clinical advice and were diagnosed, a fraction of the (unobserved) incident infected cases $I = \{I_t\}_{t=1,\dots,K}$. We therefore write, in the "observation" level of the model, that O_t is a proportion ρ of all cases I_t according to:

$$O_t|I_t, \rho \sim \text{Binom}(I_t, \rho), \quad (1)$$

where ρ is the probability that an infected case consulted with a health professional, was diagnosed and reported, thereafter referred to as the reporting rate. In the "transmission" level, we link incidence I_t with past observed incidences $O_t^- = \{O_1, \dots, O_{t-1}\}$ as :

$$I_t|O_t^-, \mathcal{R}_0, \rho \sim \text{Binom}\left(S_t, \frac{\mathcal{R}_0}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,n} \frac{O_{t-n}}{\rho}\right), \quad (2)$$

where N the total population of the island and \mathcal{R}_0 is a transmission parameter. The term $\sum_{n=1}^5 w_{t,n} O_{t-n}/\rho$ summarizes exposure to infectious mosquitoes at time t : it is an average of past incidence with weights defined by the serial interval distribution $w_{t,n} = G(n + 0.5; \bar{T}_t) - G(n - 0.5; \bar{T}_t)$, as discussed in section 2 of the supplementary appendix. The number of susceptible individuals $S_t = N - \sum_{u=1}^{t-1} I_u$ at the beginning of period t is computed as $N - \sum_{u=1}^{t-1} O_u/\rho$, noting that O_u/ρ is a first order approximation to I_u . To avoid data augmentation with the unobserved I during estimation, we collapse the "observation" and "transmission" levels into a single binomial distribution:

$$O_t|O_t^-, \rho, \mathcal{R}_0 \sim \text{Binom}\left(S_t, \frac{\mathcal{R}_0}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,n} O_{t-n}\right). \quad (3)$$

In a final step, we account for the imprecise nature of the O data, since observed cases O have been extrapolated from limited information provided by a network of local health practitioners. We therefore allow for over-dispersion using a negative binomial distribution instead of the binomial, as:

$$O_t|O_t^-, \rho, \mathcal{R}_0, \phi \sim \text{Neg-Binom}\left(S_t \frac{\mathcal{R}_0}{N} \sum_{n=1}^5 w_{t,n} O_{t-n}, \phi\right), \quad (4)$$

where variance is computed as the mean divided by ϕ . The joint probability of data and parameters is finally

$$\pi(O, \rho, \mathcal{R}_0, \phi) = \left\{ \prod_t \pi(O_t|O_t^-, \rho, \mathcal{R}_0, \phi) \right\} \pi(\rho) \pi(\mathcal{R}_0) \pi(\phi), \quad (5)$$

where $\pi(\mathcal{R}_0)$, $\pi(\rho)$ and $\pi(\phi)$ are prior distributions, which could either be non-informative or informative (Table 1), the implications of this choice being the main interest of the paper. The forecasts of future incidence rely upon a stochastic model following equation (4), and are obtained using the full posterior distributions of \mathcal{R}_0 , ρ and ϕ .

1.2 Several islands, one disease: dataset $\mathcal{D}2$

Here, we aim to jointly model the three CHIKV epidemics in Martinique, Guadeloupe and Saint-Martin, with the objective of extracting information from these past epidemics and use it to improve forecasting. We introduce a hierarchical structure in the model for reporting rates and transmission, with island levels nested within a regional level. Reporting rates ρ_i in island i are modelled using a logistic-normal model

$$\ln \frac{\rho_i}{1 - \rho_i} = r_i \quad (6)$$

where $r_i \sim \mathcal{N}(\mu_\rho, \sigma_\rho^2)$ is a random island-specific effect. Reporting is thus controlled at the regional levels by two hyperparameters, $\theta_{rho} = \{\mu_\rho, \sigma_\rho\}$. Likewise, we allow for a random island-specific coefficient in the transmission term, with

$$\mathcal{R}_{0i} \sim \mathcal{N}(\mu_{\mathcal{R}_0}, \sigma_{\mathcal{R}_0}^2) \quad (7)$$

Transmission is thus controlled at the regional level by two hyperparameters $\theta_{\mathcal{R}_0} = \{\mu_{\mathcal{R}_0}, \sigma_{\mathcal{R}_0}\}$. Writing O_i the observed incidence in the outbreak in island i , and O the whole dataset, we have:

$$\pi(O, \theta_\rho, \theta_{\mathcal{R}_0}, \phi) = \left\{ \prod_i \pi(O_i | O_i^-, \mathcal{R}_{0i}, \rho_i, \phi) \pi(\rho_i | \theta_\rho) \pi(\mathcal{R}_{0i} | \theta_{\mathcal{R}_0}) \right\} \pi(\theta_\rho) \pi(\theta_{\mathcal{R}_0}) \pi(\phi) \quad (8)$$

We chose weakly informative prior distributions for all parameters (Table S1).

Parameter	Prior distribution	Comments
μ_ρ	$\mathcal{N}(0, 1.5^2)$	Implies a uniform distribution between 0 and 1 on after inverse-logit transformation.
σ_ρ	Cauchy(0, 2.5)	Weakly informative prior for variance parameters in [2].
$\mu_{\mathcal{R}_0}$	Gamma(1, 0.2)	Implies that \mathcal{R}_0 is strictly positive, away from 0 and probably between 1 and 5.
$\sigma_{\mathcal{R}_0}$	Cauchy(0, 2.5)	Weakly informative prior for variance parameters in [2].
ϕ	Cauchy(0, 2.5)	Weakly informative prior for variance parameters in [2].

Table S1: Prior distributions used for modelling dataset $\mathcal{D}2$.

We thus obtained posterior estimates of the epidemiological parameters of CHIKV epidemics in the French West Indies, from which were derived the informative priors used when forecasting ZIKV in the same area (local priors in island i being derived from $\pi(\mathcal{R}_{0i} | \mathcal{D}2)$ and $\pi(\rho_i | \mathcal{D}2)$ and regional priors from $\pi(\mu_{\mathcal{R}_0} | \mathcal{D}2)$, $\pi(\sigma_{\mathcal{R}_0} | \mathcal{D}2)$, $\pi(\mu_\rho | \mathcal{D}2)$ and $\pi(\sigma_\rho | \mathcal{D}2)$).

1.3 Several islands, two diseases: dataset $\mathcal{D}3$

Last, we jointly model the successive epidemics of CHIKV and ZIKV in six islands or archipelagoes of French Polynesia. Building from the hierarchical model introduced in section (1.2), we add a fixed effect for the disease. Reporting rates ρ_{ij} in island i for disease j are therefore modelled using a logistic-normal model

$$\ln \frac{\rho_{ij}}{1 - \rho_{ij}} = r_i + V_j \ln \beta_\rho \quad (9)$$

where $r_i \sim N(\mu_\rho, \sigma_\rho^2)$ is an island-specific random parameter corresponding to the reporting rate of CHIKV in island i , V_j is 1 for ZIKV and 0 for CHIKV and β_ρ is the ratio of reporting ZIKV cases relative to CHIKV cases during an epidemic. Three parameters $\theta_\rho = \{\mu_\rho, \sigma_\rho, \beta_\rho\}$ thus control reporting. Likewise, transmission is modelled as follows:

$$\ln \mathcal{R}_{0ij} = \ln b_i + V_j \ln \beta_{\mathcal{R}_0} \quad (10)$$

where $b_i \sim \mathcal{N}(\mu_{\mathcal{R}_0}, \sigma_{\mathcal{R}_0}^2)$ is an island-specific random parameter corresponding to the transmission of CHIKV in island i , V_j is 1 for ZIKV and 0 for CHIKV and $\beta_{\mathcal{R}_0}$ is the relative transmission of ZIKV compared

to CHIKV. Transmission thus depends on parameters $\theta_{\mathcal{R}_0} = \{\mu_{\mathcal{R}_0}, \sigma_{\mathcal{R}_0}, \beta_{\mathcal{R}_0}\}$. Writing O_{ij} the observed incidence in the outbreak in island i and disease j , and O the whole dataset, we have:

$$\pi(O, \theta_\rho, \theta_{\mathcal{R}_0}, \phi) = \left\{ \prod_{i,j} \pi(O_{ij} | O_{ij}^-, \mathcal{R}_{0ij}, \rho_{ij}, \phi) \pi(\rho_{ij} | \theta_\rho) \pi(\mathcal{R}_{0ij} | \theta_{\mathcal{R}_0}) \right\} \pi(\theta_\rho) \pi(\theta_{\mathcal{R}_0}) \pi(\phi) \quad (11)$$

There again, we chose weakly informative prior distributions for all parameters (Table S2).

Parameter	Prior distribution	Comments
μ_ρ	$\mathcal{N}(0, 1.5^2)$	Implies a uniform distribution between 0 and 1 after inverse-logit transformation.
σ_ρ	Cauchy(0, 2.5)	Weakly informative prior for variance parameters in [2].
β_ρ	Exp(1)	Weakly informative prior adapted to ratios.
$\mu_{\mathcal{R}_0}$	Gamma(1, 0.2)	Implies that \mathcal{R}_0 is strictly positive, away from 0 and probably between 1 and 5.
$\sigma_{\mathcal{R}_0}$	Cauchy(0, 2.5)	Weakly informative prior for variance parameters in [2].
$\beta_{\mathcal{R}_0}$	Exp(1)	Weakly informative prior adapted to ratios.
ϕ	Cauchy(0, 2.5)	Weakly informative prior for variance parameters in [2].

Table S2: Prior distributions used for modelling dataset $\mathcal{D}3$.

We thus obtained posterior estimates of the difference between reporting and transmission during CHIKV and ZIKV epidemics occurring in the same locations, that is $\pi(\beta_\rho | \mathcal{D}3)$ and $\pi(\beta_{\mathcal{R}_0} | \mathcal{D}3)$, respectively. These were combined with the information extracted from dataset $\mathcal{D}2$ to build the local and regional informative priors.

2 Serial interval

Here we provide detailed description of the reconstruction of the serial interval distribution. We used the framework that we previously developed [3, 4, 1]. It describes the different stages of disease progress in the infected humans and vectors from the development of symptoms in the primary case to development of symptoms in the secondary case. Precisely, we split the distribution of the serial interval T_{SI} in four components:

1. Time from infectiousness to symptoms in a human case T_V , distributed as:

$$T_V(t|\tau_V) = \mathcal{U}(0, \tau_V), \quad (12)$$

where τ_V is the maximum duration from infectiousness to symptoms.

2. Time from infectiousness to infectious mosquito bite T_B , such as:

$$T_B(t|\tau_a, \tau_b) = \mathcal{U}[0, \mathcal{U}(\tau_a, \tau_b)], \quad (13)$$

where τ_a and τ_b are the minimum and maximum durations of the infectious period, respectively.

3. Time from the bite infecting the mosquito to the bite transmitting the disease T_M , which depends on the extrinsic incubation period and is a multiple of the duration of the gonotrophic cycle of the mosquito. The mosquito bite can transmit the virus once the extrinsic incubation period in the mosquito is complete. Then, every bite, occurring at regular intervals around the average duration of one gonotrophic cycle ($\pm 1/3$), can lead to transmission. This quantity is modelled as a mixture of time to bite $T_M = \sum_i T_{M,c} \mathbb{1}\{C = i\}$, with $T_{M,c}$ the duration from initial mosquito infection to a bite in the c -th gonotrophic cycle, with distribution :

$$T_{M,c}(t|\gamma, \kappa) = \mathcal{U}(\kappa + (c - 1/3)\gamma, \kappa + (c + 1/3)\gamma), \quad (14)$$

where γ is the average duration of a gonotrophic cycle, κ is the duration of the extrinsic incubation period. The weights of each $T_{M,c}$ component is proportional to $e^{-\delta c \gamma}$ where δ is the mosquito mortality: this corresponds with the fraction of mosquitoes surviving long enough to bite during the c -th cycle. Depending on the gonotrophic cycle duration, the number of components in the mixture changes.

4. The incubation period (from infection to disease onset) in a secondary case T_I , which follows a lognormal distribution of mean μ_I and standard deviation σ_I .

Using these components, the serial interval is:

$$T_{SI} = -T_V + T_B + T_M + T_I \quad (15)$$

According to this formulation, the distribution of T_{SI} depends on eight parameters, five of which relate only to the human host (μ_I , σ_I , τ_V , τ_a , and τ_b), and are constant over time for a given virus (Table S3). The other three parameters (δ , γ , and κ) depend on the vector and as so are susceptible to vary according to temperature. This study, contrary to [1], revolved around producing forecasts of the future course of the epidemic in real time. While including meteorological predictions might bring additional improvements to forecast quality, we decided for the sake of simplicity to ignore the influence of local temperature on the serial interval and assume a constant temperature of 28°C for the whole duration of the epidemics. In the following, we made the assumption that the main vector of ZIKV and CHIKV was *Ae. aegypti*. This was decided considering that *Ae. aegypti* is a competent vector of both viruses and is widely prevalent in the concerned areas [5, 6, 7, 8]. We thus searched for published estimates of these three parameters in laboratory or preferably field studies involving *Ae. aegypti* (Table S3).

Stage	Symbol	Definition	CHIKV	ZIKV	Unit	References
(i)	τ_V	Maximum time from infectiousness to symptoms in humans	3	3	Days	[9, 10, 11, 12]
(ii)	$\tau_a - \tau_b$	Range of the duration of the infectious period in humans	3 - 8	4 - 7	Days	[10, 13, 12, 14]
(iii)	κ	Extrinsic incubation period at 28°C	3	6	Days	[15, 16, 17]
(iii)	γ	Length of the gonotrophic cycle at 28°C	3	3	Days	[18]
(iii)	δ	Daily probability of death for <i>Ae. aegypti</i>	0.29	0.29	-	[19]
(iv)	μ_I, σ_I	Mean and standard deviation of the incubation period in humans	3.0, 1.3	5.9, 1.5	Days	[9, 13, 12, 20]

Table S3: Parameters used for the computation of the distribution of the serial interval.

This resulted in distributions for the serial interval best summarized by gamma distributions with mean 2.5 weeks (standard deviation 0.7) for ZIKV and mean 1.6 weeks (standard deviation 0.6) for CHIKV. These distributions were then discretized to be used as the weights w_t in the statistical models (Fig. S1).

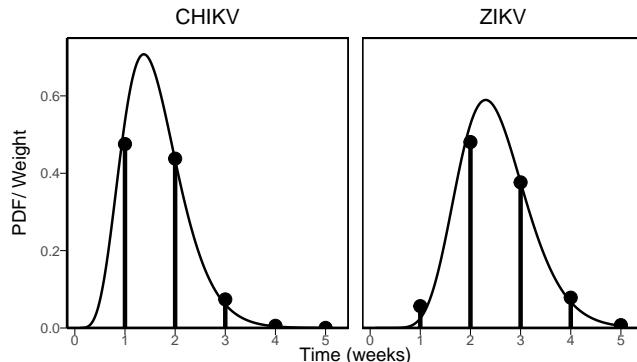


Figure S1: Probability distribution of the serial interval for CHIKV and ZIKV (lines) and corresponding discrete weights to be used in the models (dots).

3 Information extracted from historical data

The analysis of past CHIKV outbreaks in the French West Indies (dataset \mathcal{D}_2) using the model described in section 1.2 and of past ZIKV and CHIKV outbreak in French Polynesia (dataset \mathcal{D}_3) using the model described in section 1.3 led to posterior distributions for R_0 and ρ summarised in Table S4. In addition, dataset \mathcal{D}_3 was used to estimate the relative transmissibility (with a ratio β_{R_0} estimated to 1.03 with 95% credible interval 0.90-1.18) and the relative reporting (with a ratio β_ρ estimated to 0.46, with 95% credible interval 0.42-0.50) of ZIKV with respect to CHIKV.

Region	Virus	Island	Dataset	R_0	ρ
French West Indies	CHIKV	Guadeloupe	D2	1.49 (1.38; 1.60)	0.34 (0.31; 0.39)
	–	Martinique	D2	1.26 (1.16; 1.37)	0.50 (0.39; 0.69)
	–	Saint-Martin	D2	1.31 (1.01; 1.70)	0.35 (0.14; 0.87)
	–	<i>Regional</i>	D2	1.35 (0.00; 2.76)	0.42 (0.03; 0.95)
French Polynesia	CHIKV	Australes	D3	1.98 (1.61; 2.25)	0.54 (0.42; 0.74)
	–	Marqueses	D3	2.06 (1.81; 2.37)	0.63 (0.56; 0.72)
	–	Mo’orea	D3	2.04 (1.76; 2.36)	0.29 (0.26; 0.33)
	–	Sous-le-vent	D3	2.04 (1.80; 2.31)	0.31 (0.28; 0.36)
	–	Tahiti	D3	2.04 (1.87; 2.22)	0.29 (0.28; 0.31)
	–	Tuamotus	D3	2.00 (1.69; 2.26)	0.40 (0.35; 0.48)
	–	<i>Regional</i>	D3	2.03 (1.61; 2.44)	0.42 (0.09; 0.83)
French Polynesia	ZIKV	Australes	D3	2.03 (1.63; 2.36)	0.25 (0.19; 0.34)
	–	Marqueses	D3	2.12 (1.82; 2.47)	0.29 (0.25; 0.34)
	–	Mo’orea	D3	2.10 (1.78; 2.47)	0.13 (0.11; 0.16)
	–	Sous-le-vent	D3	2.10 (1.80; 2.43)	0.14 (0.13; 0.16)
	–	Tahiti	D3	2.10 (1.86; 2.35)	0.13 (0.13; 0.14)
	–	Tuamotus	D3	2.05 (1.71; 2.37)	0.18 (0.16; 0.22)
	–	<i>Regional</i>	D3	2.09 (1.64; 2.52)	0.21 (0.03; 0.59)

Table S4: Posterior distributions for R_0 and ρ obtained from historical data on CHIKV outbreaks in the French West Indies and on CHIKV and ZIKV outbreaks in French Polynesia. Distributions are summarized by their mean and 95% credible interval.

4 Parameter estimates for the ZIKV epidemics in the French West Indies

The evolution of the posterior distributions (mean and 95% credible intervals) of the basic reproduction number $\mathcal{R}_{0,Z}$ (panel A) and the reporting rate ρ_Z (panel B) throughout the ZIKV epidemics of the French West Indies is shown in Fig. 5 of the main paper. In addition, we present summaries of the posteriors at dates "P" (peak) and "E" (end of the period of epidemic activity) in Table S5.

Island	Prior	$\mathcal{R}_{0,Z}$		ρ_Z	
		Date "P"	Date "E"	Date "P"	Date "E"
Guadeloupe	NI	1.88 (1.62; 2.20)	1.88 (1.66; 2.12)	0.57 (0.12; 0.98)	0.10 (0.09; 0.11)
	R	1.90 (1.63; 2.23)	1.86 (1.63; 2.09)	0.33 (0.10; 0.89)	0.10 (0.09; 0.11)
	L	1.75 (1.56; 1.93)	1.54 (1.39; 1.71)	0.16 (0.14; 0.18)	0.13 (0.11; 0.15)
Martinique	NI	1.62 (1.15; 2.46)	1.30 (1.04; 1.58)	0.39 (0.05; 0.96)	0.30 (0.16; 0.80)
	R	1.62 (1.20; 2.24)	1.36 (1.12; 1.61)	0.20 (0.06; 0.66)	0.23 (0.15; 0.41)
	L	1.36 (1.18; 1.54)	1.32 (1.19; 1.46)	0.23 (0.17; 0.30)	0.23 (0.18; 0.29)
Saint-Martin	NI	1.50 (1.19; 2.00)	1.34 (1.05; 1.66)	0.44 (0.08; 0.97)	0.25 (0.14; 0.71)
	R	1.57 (1.26; 1.98)	1.38 (1.13; 1.66)	0.22 (0.08; 0.69)	0.20 (0.13; 0.35)
	L	1.50 (1.27; 1.77)	1.38 (1.18; 1.61)	0.18 (0.09; 0.34)	0.19 (0.14; 0.29)

Table S5: Posterior distributions of $\mathcal{R}_{0,Z}$ and ρ_Z at dates "P" (peak) and "E" (end of the period of epidemic activity) during the ZIKV epidemics in the French West Indies using different *a priori* distributions on the parameters: non-informative priors (NI) or informative priors based on historical data considered either at the regional (R) or the local (L) level. Distributions are summarized by their mean and 95% credible interval.

5 Sensitivity analyses and comparison with alternative priors

5.1 Impact of the serial interval

Our estimate of the distribution of the serial interval was based on a mechanistic reconstruction based on several assumptions (section 2). In this sensitivity analysis, we verify whether the main results would hold if the mean of the distribution of the serial interval was translated by +1 week or -1 week (Fig. S2). The advantages of using informative priors, in particular local, over non-informative priors were still noticeable with this alternative parameterizations (Fig. S3).

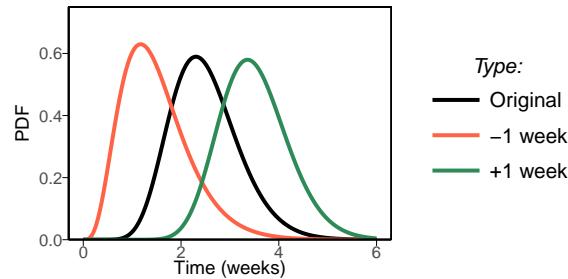


Figure S2: Original and alternative distributions of the serial interval used in sensitivity analyses.

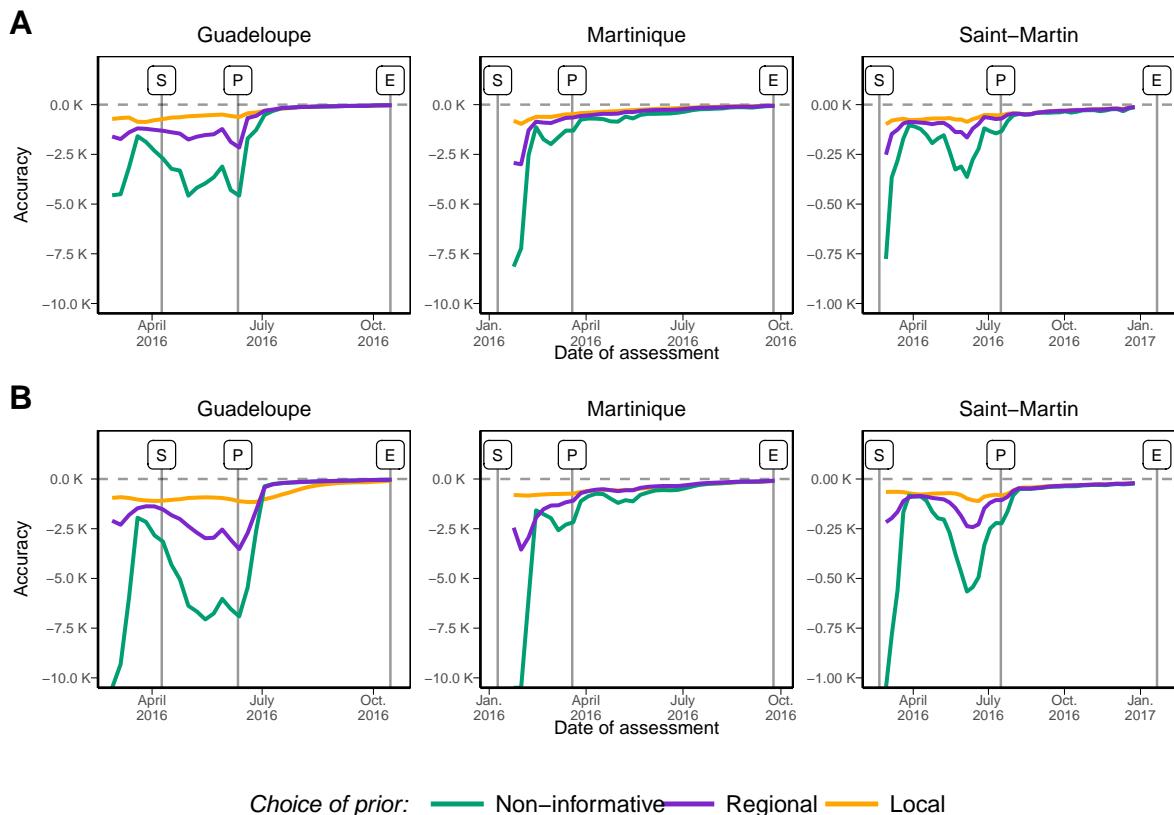


Figure S3: Accuracy of the predictive distribution of future incidence based on epidemiological assessments conducted each week with the serial interval shifted by -1 week (panel A) or +1 week (panel B). Lines refer to different *a priori* distributions.

5.2 Using information from CHIKV in the same island without adjusting for the differences between CHIKV and ZIKV

In this sensitivity analysis, we replace the informative prior distributions on \mathcal{R}_0 and ρ by the posterior estimates of these parameters obtained using data on CHIKV in the same islands, without adjusting for the ratios between CHIKV and ZIKV as advocated in our approach. Compared to the local priors used in the main analysis, this change mainly affects the prior on ρ , which was estimated in French Polynesia to be lower for ZIKV than for CHIKV (β_ρ was estimated to 0.46 with 95% credible interval 0.42-0.50), while the estimates of \mathcal{R}_0 were similar for both diseases ($\beta_{\mathcal{R}_0}$ was estimated to 1.03 with 95% credible interval 0.90-1.18). The results show that omitting the ratios between ZIKV and CHIKV consistently leads to significantly lower forecasting accuracy (Fig. S4). This highlights the importance of the comparative analysis between the different diseases of interest to inform the use of historical data from one disease in the epidemic forecast of the other.

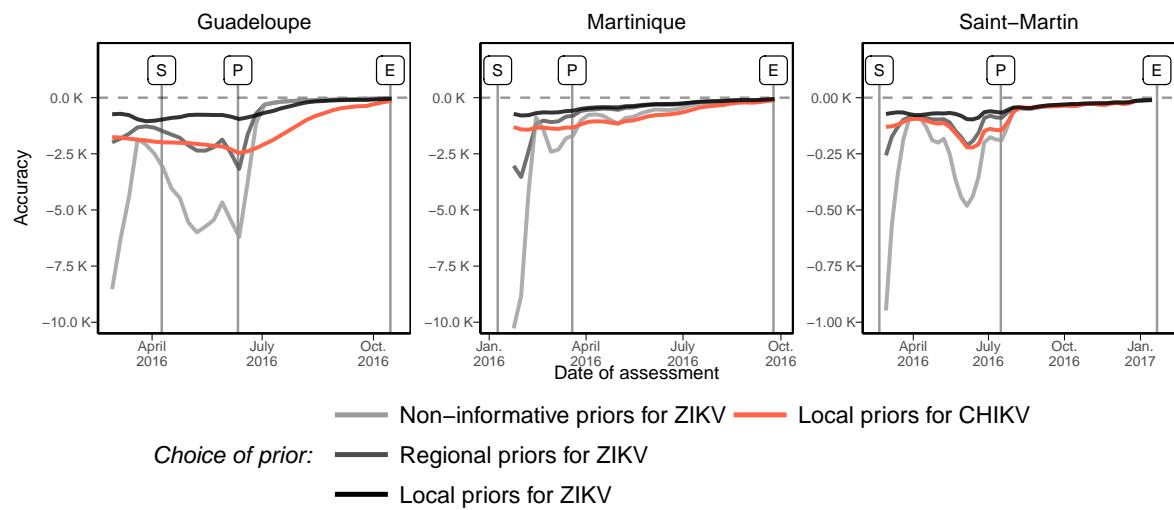


Figure S4: Accuracy of the predictive distribution of future incidence based on epidemiological assessments conducted each week. Lines refer to different *a priori* distributions. The results of the main paper are shown in black and grey as a reference (see Fig. 4 of the main paper), and coloured lines correspond to alternatives tested in sensitivity analyses.

5.3 Using information from the ZIKV epidemics in other islands

Here, we use the posterior estimates of \mathcal{R}_0 and ρ obtained from the ZIKV epidemics in each of six islands of French Polynesia as priors for the ZIKV epidemics in the French West Indies. Compared to the local priors built for Guadeloupe, Martinique and Saint-Martin using data from these islands, this change leads to consistently higher priors on \mathcal{R}_0 , centered around 2 (Fig. ??). The modifications induced on the priors on ρ differ for each island. For instance, the estimates of ρ in Mo'orea, the Sous-le-vent islands and Tahiti – concentrated around 0.15 – are very close to the local prior on ρ applied to Guadeloupe, while they are higher in the Australes, Marqueses and Tuamotu islands. These differences in the range of prior specification translate into differences in forecasting accuracy (Fig. S5), with a large drop in accuracy when using estimates from the Australes, Marqueses or Tuamotu islands as priors. In Martinique and Saint-Martin, local priors computed according to our approach led to better results than priors directly taken from any area of French Polynesia at the early stages. In Guadeloupe however, the accuracy obtained with priors from Sous-le-vent, Tahiti or Mo'orea was similar to that obtained with local priors computed according to our approach. This sensitivity analysis emphasizes that directly using the estimates obtained from an epidemic of the same pathogen in a different location might lead to prior misspecifications causing large inaccuracies in some cases.

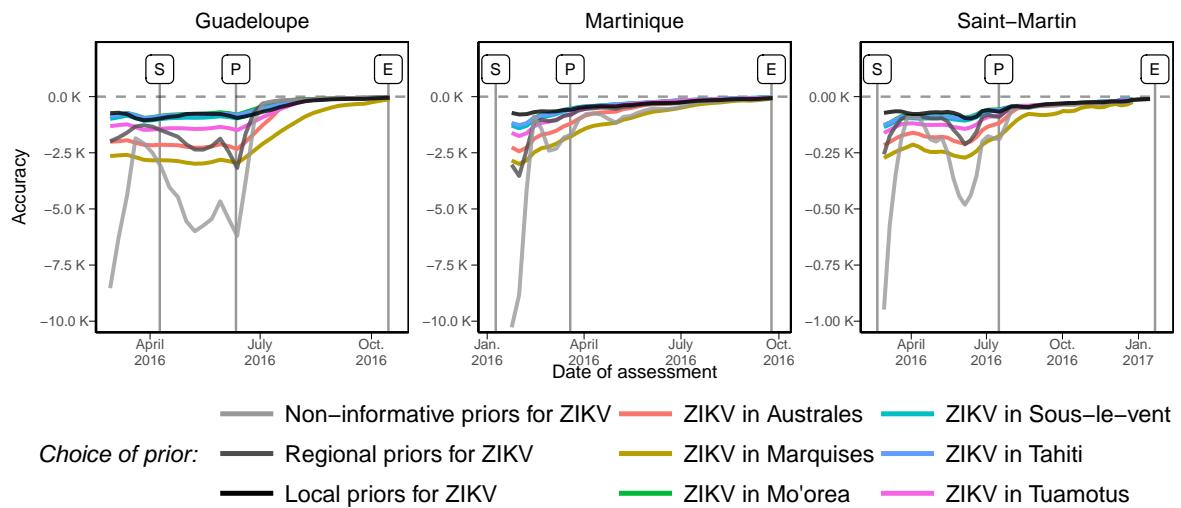


Figure S5: Accuracy of the predictive distribution of future incidence based on epidemiological assessments conducted each week. Lines refer to different *a priori* distributions. The results of the main paper are shown in black and grey as a reference (see Fig. 4 of the main paper), and coloured lines correspond to alternatives tested in sensitivity analyses.

5.4 The respective impact of the informative priors on ρ and \mathcal{R}_0

One of the conclusions of this work is that improvements in forecasting quality come together with improvements in the estimation of the reporting rate ρ rather than of the transmission rate \mathcal{R}_0 . This suggests that prior information is essentially required for the reporting rate, a difficult-to-estimate quantity as already noted in [21]. In a sensitivity analysis, we test this hypothesis, by testing separately the informative priors given on \mathcal{R}_0 and on ρ . The results confirm the greater importance of using informative priors on ρ in forecasting accuracy (Fig. S6). Indeed, after the first 2-4 weeks of circulation, by providing a prior for ρ only we obtain the same accuracy as providing priors for ρ and \mathcal{R}_0 . This small delay is coherent with Fig. 5 of the main paper, which shows that \mathcal{R}_0 estimates are close to the final ones from weeks 2-4.

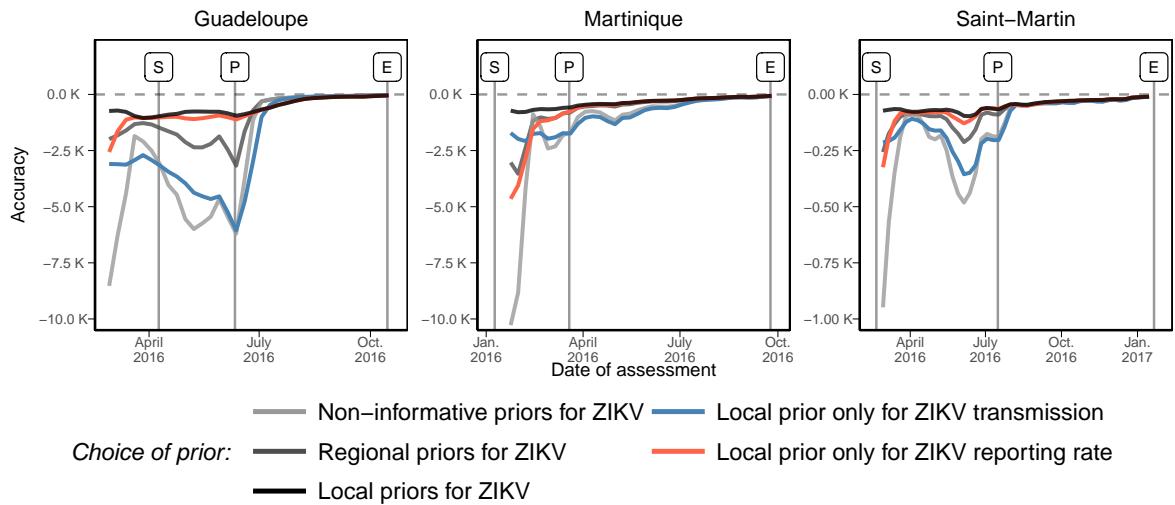


Figure S6: Accuracy of the predictive distribution of future incidence based on epidemiological assessments conducted each week. Lines refer to different *a priori* distributions. The results of the main paper are shown in black and grey as a reference (see Fig. 4 of the main paper), and coloured lines correspond to alternatives tested in sensitivity analyses.

5.5 Informative priors on the overdispersion parameter

The parameter ϕ is related to the imprecise nature of observed incidence data, which was extrapolated from the limited information provided by a network of local health practitioners (see section 1.1). In this sensitivity analysis, we measure the impact of introducing an informative prior on ϕ , obtained directly from the analysis of past CHIKV epidemics in the French West Indies. No hierarchical structure was introduced for this parameter, which was thus considered the same in every island. Moreover, we did not consider meaningful to adjust the estimate of ϕ obtain during the CHIKV epidemics in the French West Indies for ZIKV, and this directly used this estimate as prior for the ZIKV epidemics in the region. Adding an informative prior on this parameter has a very limited effect on forecasting accuracy (Fig. S7).

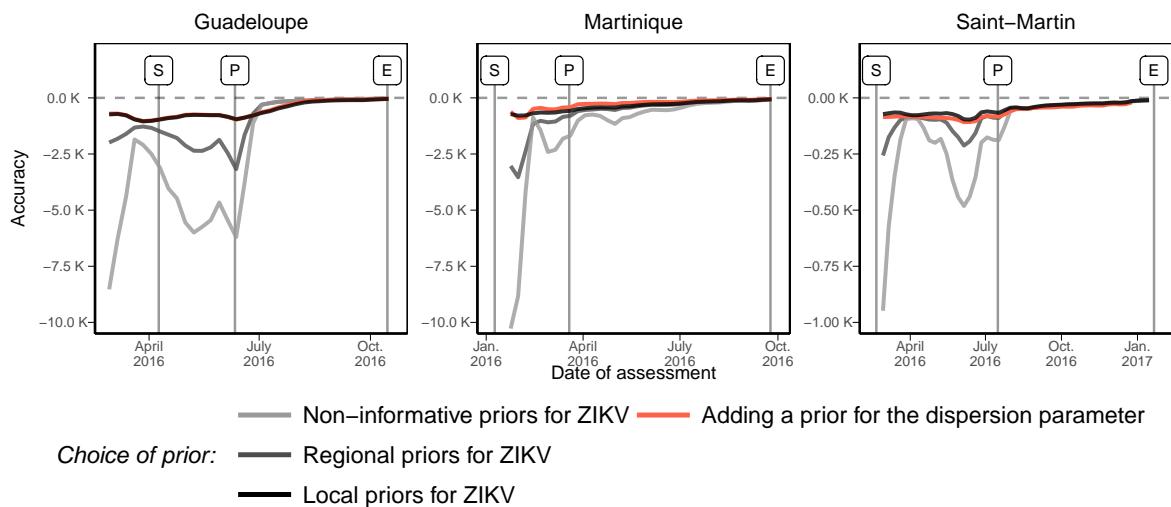


Figure S7: Accuracy of the predictive distribution of future incidence based on epidemiological assessments conducted each week. Lines refer to different *a priori* distributions. The results of the main paper are shown in black and grey as a reference (see Fig. 4 of the main paper), and coloured lines correspond to alternatives tested in sensitivity analyses.

6 Stan code

All the models described in section 1 were implemented within Stan 2.15.1.

6.1 Model for \mathcal{D}_1

```
data {
    // data
    int W; // number of records
    int O_t[W]; // number of reported cases
    int sumO_t[W]; // cumulative number of reported cases
    int pop; // island total population
    int siL; // length of discretized serial interval distribution (in weeks)
    vector[siL] siW; // discretized serial interval distribution

    // prior settings
    int P_R0_type; // 1=exponential; 2=uniform; 3=normal; 4=gamma; 0=hyperprior
    int P_rho_type; // 1=beta; 2=uniform; 0=hyperprior
    real<lower=0> P_R0[2];
    real<lower=0> P_rho[2];

    // hyperprior settings (only used for region-specific priors, type=0)
    real P_mu_R0[2]; // R0 mean (gamma distribution)
    real P_sigma_R0[2]; // R0 standard deviation (gamma distribution)
    real P_IL_mu_rho[2]; // rho mean (inverse logit scale, normal distribution)
    real P_IL_sigma_rho[2]; // rho standard deviation (inverse logit scale, gamma distribution)

    // prediction
    int pW; // number of weeks of prediction
}

parameters {
    // declaring island-specific random parameters
    real<lower=0> R0; // island-level base transmission
    real raw_rho; // reporting rate

    // declaring region-specific hyperparameters (only used for region-specific priors, type=0)
    real<lower=0> mu_R0;
    real<lower=0> sigma_R0;
    real IL_mu_rho;
    real<lower=0> IL_sigma_rho;

    // declaring dispersion parameter
    real<lower=0> phi;
}

transformed parameters {
    // declaring model intermediates
    real<lower=0,upper=1> rho; // rescaled raw_rho if region-specific prior
    real<lower=0> lp[W]; // mean prediction
    real<lower=0> sampledisp[W]; // dispersion = mean/phi
    vector[siL] lag0; // past reported cases
    real Ostar_t; // exposition
```

```

if(P_rho_type==0) rho = inv_logit(raw_rho); else rho = raw_rho;
for(i in 1:W) {
    // computing exposition from past reported cases
    if(i>1) {
        for(j in 1:sil) {
            if((i-j)>1) {
                lag0[j] = O_t[i-j];
            } else {
                lag0[j] = 0;
            }
        }
        Ostar_t = sum(lag0 .* siW);
    } else {
        Ostar_t = 0;
    }
    // building negative binomial model
    lp[i] = R0 * Ostar_t * ( 1 - sumO_t[i] / ( rho * pop ) );
    if(lp[i]==0) lp[i] = 0.0001;
    sampledisp[i] = lp[i]/phi;
}
}

model {
    // region-specific hyperpriors (only used for region-specific prior)
    mu_R0 ~ gamma(P_mu_R0[1],P_mu_R0[2]);
    sigma_R0 ~ gamma(P_sigma_R0[1],P_sigma_R0[2]);
    IL_mu_rho ~ normal(P_IL_mu_rho[1],P_IL_mu_rho[2]);
    IL_sigma_rho ~ gamma(P_IL_sigma_rho[1],P_IL_sigma_rho[2]);

    // island-specific prior for R0
    if(P_R0_type==1) R0 ~ exponential(P_R0[1]);
    if(P_R0_type==2) R0 ~ uniform(P_R0[1],P_R0[2]);
    if(P_R0_type==3) R0 ~ normal(P_R0[1],P_R0[2]);
    if(P_R0_type==4) R0 ~ gamma(P_R0[1],P_R0[2]);
    if(P_R0_type==0) R0 ~ normal(mu_R0,sigma_R0);

    // island-specific prior for rho
    if(P_rho_type==1) raw_rho ~ beta(P_rho[1],P_rho[2]);
    if(P_rho_type==2) raw_rho ~ uniform(P_rho[1],P_rho[2]);
    if(P_rho_type==0) raw_rho ~ normal(IL_mu_rho,IL_sigma_rho);

    // prior for phi
    phi ~ cauchy(0,2.5);

    // likelihood
    target += neg_binomial_2_lpmf(O_t|lp,sampledisp);
}

generated quantities {
    real log_liik[W]; // save the likelihood
    real pred_lp[W]; // predicted values
    real resid_lp[W]; // residuals
    real totlp;
    real totoverall;
}

```

```

real attackrate;
real pS;
vector[siL] lagp0;
real p0star;
real p0[pW];
real plp;
real ptotlp;
real ptotoverall;
real pattackrate;

// diagnostics
for (i in 1:W) {
    log_lik[i] = neg_binomial_2_lpmf(0_t[i]|lp[i],sampledisp[i]);
    pred_lp[i] = neg_binomial_2_rng(lp[i],sampledisp[i]);
    resid_lp[i] = 0_t[i] - pred_lp[i];
}

// transformed outcomes
totlp = sum(lp);
totoverall = totlp / rho;
attackrate = totoverall / pop;

// forecasts
pS = pop - totlp / rho ;
lagp0 = tail(to_vector(0_t),siL);
for(week in 1:pW) {
    p0star = 0;
    for (j in 1:siL) {
        p0star = p0star + (lagp0[siL+1-j] * siW[j]);
    }
    plp = R0 * p0star * pS / pop;
    p0[week] = 0;
    if(plp>0) {
        p0[week] = neg_binomial_2_rng(plp,plp/phi);
    }
    pS = pS - ( p0[week] / rho );
    for(j in 1:(siL-1)) {
        lagp0[j] = lagp0[j+1];
    }
    lagp0[siL] = p0[week];
}
ptotlp = sum(p0) + totlp;
ptotoverall = ptotlp / rho;
pattackrate = ptotoverall / pop ;
}

```

6.2 Model for \mathcal{D}_2

```

data {
    int W; // number of records
    int K; // number of islands
    int O_t[W]; // number of reported cases

```

```

real Ostar[W]; // exposition (past incidence weighted by the discretized serial interval)
int sum0_t[W]; // cumulative number of reported cases
int island[W]; // island index (1 to K)
int pop[K]; // island population
}

parameters {
  // declaring hyperparameters (normally distributed random effects)
  real<lower=0> mu_R0_CHIKV; // non-centered
  real<lower=0> sigma_R0_CHIKV;
  real IL_mu_rho_CHIKV; // non-centered, with logit transformation
  real<lower=0> IL_sigma_rho_CHIKV;

  // declaring random parameters by island (non-centered)
  real R0_CHIKV_TILDE[K]; // island-level base transmission for CHIKV
  real IL_rho_CHIKV_TILDE[K]; // reporting rate by island (inverse-logit transformed)

  // declaring dispersion parameter
  real<lower=0> phi;
}

transformed parameters {
  // declaring rescaled random parameters
  real<lower=0> R0_CHIKV[K]; // island-level base transmission for CHIKV
  real<lower=0,upper=1> rho_CHIKV[K]; // reporting rate by island

  // declaring model intermediates
  real<lower=0> lp[W]; // mean prediction
  real<lower=0> sampledisp[W]; // dispersion = mean/phi

  // rescaling random parameters
  for(i in 1:K) {
    R0_CHIKV[i] = mu_R0_CHIKV + sigma_R0_CHIKV * R0_CHIKV_TILDE[i];
    rho_CHIKV[i] = inv_logit(IL_mu_rho_CHIKV + IL_sigma_rho_CHIKV * IL_rho_CHIKV_TILDE[i]);
  }

  // building negative binomial model
  for(i in 1:W) {
    lp[i] = R0_CHIKV[island[i]] * Ostar[i] * ( 1 - sum0_t[i] / ( rho_CHIKV[island[i]] * pop[island[i]] ) );
    if(lp[i]==0) lp[i] = 0.0001;
    sampledisp[i] = lp[i]/phi;
    if(sampledisp[i]==0) sampledisp[i] = 0.0001;
  }
}

model {
  // priors
  mu_R0_CHIKV ~ gamma(1,0.2); // implies: R0 strictly positive, away from 0, probably between 1 and 5
  sigma_R0_CHIKV ~ cauchy(0,2.5);
  IL_mu_rho_CHIKV ~ normal(0,1.5); // implies: mu_rho_CHIKV uniform on [0,1]
  IL_sigma_rho_CHIKV ~ cauchy(0,2.5);
  for(i in 1:K) {
    R0_CHIKV_TILDE[i] ~ normal(0,1); // implies R0_CHIKV ~ normal( mu_R0_CHIKV,sigma_R0_CHIKV )
    IL_rho_CHIKV_TILDE[i] ~ normal(0,1); // implies rho_CHIKV ~ inverse_logit( normal( IL_mu_rho_CHIKV,
}

```

```

}

phi ~ cauchy(0,2.5);

// likelihood
target += neg_binomial_2_lpmf(0_t|lp,sampledisp);
}

generated quantities {
  real log_liik[W]; // save the likelihood
  real pred_lp[W]; // predicted values around lp
  real resid_lp[W]; // residuals
  real mu_rho_CHIKV;

  // diagnostics
  for (i in 1:W) {
    log_liik[i] = neg_binomial_2_lpmf(0_t[i]|lp[i],sampledisp[i]);
    pred_lp[i] = neg_binomial_2_rng(lp[i],sampledisp[i]);
    resid_lp[i] = 0_t[i] - lp[i];
  }

  // rescaling hyperparameter
  mu_rho_CHIKV = inv_logit(IL_mu_rho_CHIKV);
}

```

6.3 Model for \mathcal{D}_3

```

data {
  int W; // number of records
  int K; // number of islands
  int J; // number of viruses (=2)
  int O_t[W]; // number of reported cases
  real Ostar[W]; // exposition (past incidence weighted by the discretized serial interval)
  int sumO_t[W]; // cumulative number of reported cases
  int island[W]; // island index (1 to K)
  int virus[W]; // virus index (0=CHIKV ; 1=ZIKV)
  int pop[K]; // island population
}

parameters {
  // declaring hyperparameters (normally distributed random effects)
  real<lower=0> mu_R0_CHIKV; // non-centered
  real<lower=0> sigma_R0_CHIKV;
  real IL_mu_rho_CHIKV; // non-centered, with logit transformation
  real<lower=0> IL_sigma_rho_CHIKV;

  // declaring random parameters by island (non-centered)
  real R0_CHIKV_TILDE[K]; // island-level base transmission for CHIKV
  real IL_rho_CHIKV_TILDE[K]; // reporting rate by island (inverse-logit transformed)

  // declaring delta parameters between CHIKV and ZIKV
  real<lower=0> beta_R0;
  real<lower=0> beta_rho;
}

```

```

// declaring dispersion parameter
real<lower=0> phi;
}

transformed parameters {
    // declaring rescaled random parameters
    real<lower=0> R0_CHIKV[K]; // island-level base transmission for CHIKV
    real<lower=0,upper=1> rho_CHIKV[K]; // reporting rate by island

    // declaring ZIKV parameters in relation to CHIKV
    real<lower=0> R0_ZIKV[K];
    real<lower=0,upper=1> rho_ZIKV[K];

    // declaring model intermediates
    real<lower=0> lp[W]; // mean prediction
    real<lower=0> sampledisp[W]; // dispersion = mean/phi

    // rescaling random parameters
    for(i in 1:K) {
        R0_CHIKV[i] = mu_R0_CHIKV + sigma_R0_CHIKV * R0_CHIKV_TILDE[i];
        R0_ZIKV[i] = R0_CHIKV[i] * beta_RO;
        rho_CHIKV[i] = inv_logit(IL_mu_rho_CHIKV + IL_sigma_rho_CHIKV * IL_rho_CHIKV_TILDE[i]);
        rho_ZIKV[i] = rho_CHIKV[i] * beta_rho;
    }

    // building negative binomial model
    for(i in 1:W) {
        lp[i] = ( virus[i] == 0 ? R0_CHIKV[island[i]] : R0_ZIKV[island[i]] ) * Ostar[i] *
            ( 1 - sum0_t[i] / ( ( virus[i] == 0 ? rho_CHIKV[island[i]] : rho_ZIKV[island[i]] ) * pop[island[i]] ) );
        if(lp[i]==0) lp[i] = 0.0001;
        sampledisp[i] = lp[i]/phi;
        if(sampledisp[i]==0) sampledisp[i] = 0.0001;
    }
}

model {
    // priors
    mu_R0_CHIKV ~ gamma(1,0.1); // implies: R0 strictly positive, away from 0, probably between 1 and 10
    sigma_R0_CHIKV ~ cauchy(0,2.5);
    IL_mu_rho_CHIKV ~ normal(0,1.5); // implies: mu_rho_CHIKV uniform on [0,1]
    IL_sigma_rho_CHIKV ~ cauchy(0,2.5);
    beta_RO ~ exponential(1);
    beta_rho ~ exponential(1);
    for(i in 1:K) {
        R0_CHIKV_TILDE[i] ~ normal(0,1); // implies R0_CHIKV ~ normal( mu_R0_CHIKV,sigma_R0_CHIKV )
        IL_rho_CHIKV_TILDE[i] ~ normal(0,1); // implies rho_CHIKV ~ inverse_logit( normal( IL_mu_rho_CHIKV,IL_sigma_rho_CHIKV ) )
    }
    phi ~ cauchy(0,2.5);

    // likelihood
    target += neg_binomial_2_lpmf(0_t|lp,sampledisp);
}

```

```

generated quantities {
  real log_lik[W]; // save the likelihood
  real pred_lp[W]; // predicted values around lp
  real resid_lp[W]; // residuals
  real mu_rho_CHIKV;
  real IL_mu_rho_ZIKV;
  real mu_R0_ZIKV;
  real mu_rho_ZIKV;

  // diagnostics
  for (i in 1:W) {
    log_lik[i] = neg_binomial_2_lpmf(0_t[i]|lp[i],sampledisp[i]);
    pred_lp[i] = neg_binomial_2_rng(lp[i],sampledisp[i]);
    resid_lp[i] = 0_t[i] - lp[i];
  }

  // rescaling hyperparameter
  mu_rho_CHIKV = inv_logit(IL_mu_rho_CHIKV);
  mu_rho_ZIKV = mu_rho_CHIKV * beta_rho;
  IL_mu_rho_ZIKV = logit(mu_rho_ZIKV);
  mu_R0_ZIKV = mu_R0_CHIKV * beta_R0;
}

```

7 References

References

- [1] Julien Riou, Chiara Poletto, and Pierre-Yves Boëlle. A comparative analysis of chikungunya and zika transmission. *Epidemics*, 19:43–52, 2017.
- [2] Andrew Gelman, Aleks Jakulin, Maria Grazia Pittau, and Yu-Sung Su. A weakly informative default prior distribution for logistic and other regression models. *The Annals of Applied Statistics*, 2(4):1360–1383, 2008.
- [3] P.-Y. Boëlle, G. Thomas, E. Vergu, P. Renault, A.-J. Valleron, and A. Flahault. Investigating Transmission in a Two-Wave Epidemic of Chikungunya Fever, Réunion Island. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 8(2):207–218, January 2008.
- [4] S Cauchemez, M Ledrans, C Poletto, P Quenel, H De Valk, V Colizza, and PY Boëlle. Local and regional spread of chikungunya fever in the americas. *Eurosurveillance*, 19(28):20854, 2014.
- [5] D Musso, EJ Nilles, and V-M Cao-Lormeau. Rapid spread of emerging zika virus in the pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(10):O595–O596, 2014.
- [6] Tu-Xuan Nhan, Aurore Claverie, Claudine Roche, Anita Teissier, Marc Colleuil, Jean-Marie Baudet, Van-Mai Cao-Lormeau, and Didier Musso. Chikungunya virus imported into french polynesia, 2014. *Emerg Infect Dis*, 20(10):1773–4, 2014.
- [7] Vaea Richard, Tuterarii Paoaafaite, and Van-Mai Cao-Lormeau. Vector competence of aedes aegypti and aedes polynesiensis populations from french polynesia for chikungunya virus. *PLOS Negl Trop Dis*, 10(5):e0004694, 2016.
- [8] Isabelle Leparc-Goffart, Antoine Nougairede, Sylvie Cassadou, Christine Prat, and Xavier De Lamballerie. Chikungunya in the americas. *The Lancet*, 383(9916):514, 2014.
- [9] Clarence J. Peters and Joel M. Dalrymple. Alphaviruses. In *Virology*, page an. Fields, B, Knipe, D, New York, raven press edition, 1990.
- [10] Hatsadee Appassakij, Paiwon Khuntikij, Marisa Kemapunmanus, Rochana Wutthanarungsan, and Kha-chornsakdi Silpapojakul. Viremic profiles in asymptomatic and symptomatic chikungunya fever: a blood transfusion threat? *Transfusion*, 53(10pt2):2567–2574, 2013.
- [11] Olivier Schwartz and Matthew L. Albert. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Micro*, 8(7):491–500, July 2010.
- [12] RN Charrel, I Leparc-Goffart, S Pas, X de Lamballerie, M Koopmans, and C Reusken. State of knowledge on zika virus for an adequate laboratory. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016.
- [13] J Erin Staples, Robert F Breiman, and Ann M Powers. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectious Diseases*, 49(6):942–948, 2009.
- [14] Musso D Mallet HP, Vial AL. Bilan de l'épidémie à virus zika en polynésie française 2013–2014. *Bulletin d'Information Sanitaire, Epidemiologiques et Statistiques*, 2015.
- [15] Mathieu Dubrulle, Laurence Mousson, Sara Moutailler, Marie Vazeille, and Anna-Bella Failloux. Chikungunya virus and aedes mosquitoes: saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *PloS one*, 4(6):e5895, 2009.
- [16] Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Valérie Caro, Laurent Guillaumot, Marie Vazeille, Eric D'Ortenzio, Jean-Michel Thibierge, Noémie Baroux, Ann-Claire Gourinat, Marc Grandadam, and Anna-Bella Failloux. Chikungunya virus and the mosquito vector aedes aegypti in new caledonia (south pacific region). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(12):1036–1041, 2012.

- [17] MeiZhi Irene Li, Pei Sze Jeslyn Wong, Lee Ching Ng, and Cheong Huat Tan. Oral susceptibility of singapore aedes (stegomyia) aegypti (linnaeus) to zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 6(8):e1792, 2012.
- [18] Lauren B Carrington, M Veronica Armijos, Louis Lambrechts, Christopher M Barker, and Thomas W Scott. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on aedes aegypti life-history traits. *PLoS One*, 8(3):e58824, 2013.
- [19] Oliver J Brady, Michael A Johansson, Carlos A Guerra, Samir Bhatt, Nick Golding, David M Pigott, Hélène Delatte, Marta G Grech, Paul T Leisnham, Rafael Maciel-de Freitas, et al. Modelling adult aedes aegypti and aedes albopictus survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites & vectors*, 6(1):1–12, 2013.
- [20] Justin T Lessler, Cassandra T Ott, Andrea C Carcelen, Jacob M Konikoff, Joe Williamson, Qifang Bi, Lauren M Kucirka, Derek AT Cummings, Nicholas G Reichd, and Lelia H Chaissona. Times to key events in the course of zika infection and their implications: a systematic review and pooled analysis. *Bull World Health Organ*, 94(11):841–849, 2016.
- [21] Hans Heesterbeek, Roy M Anderson, Viggo Andreasen, Shweta Bansal, Daniela De Angelis, Chris Dye, Ken TD Eames, W John Edmunds, Simon DW Frost, Sebastian Funk, et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science*, 347(6227):aaa4339, 2015.