



**THÈSE DE DOCTORAT DE
SORBONNE UNIVERSITÉ**

spécialité : Épidémiologie

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

présentée par
M. Julien Riou

pour obtenir le grade de
Docteur de Sorbonne Université

**Analyse comparative et prédictibilité des épidémies
transmises par les moustiques du genre *Aedes***

soutenue le

devant le jury composé de :

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

Directeur de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examinateur

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*, xx :xx–xx, 2018. doi :xxx

Posters

Table des matières

1 Les invasions mondiales des moustiques du genre <i>Aedes</i> et leurs conséquences	3
1.1 Origines, adaptations et 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>	11
1.2 Émergences et réémergences	14
1.2.1 Fièvre jaune	15
1.2.2 Dengue	15
1.2.3 Filariose lymphatique	16
1.2.4 Chikungunya	16
1.2.5 Zika	16
1.2.6 Le futur : Mayaro, Usutu, Ross River	16
1.3 Stratégies de lutte	16
1.3.1 Vaccins	16
1.3.2 Lutte antivectorielle	16
2 Aspects méthodologiques	17
2.1 Les modèles de maladies vectorielles	18
2.1.1 Ross, Macdonald et le développement des modèles de transmission du paludisme	18
2.1.2 Extension du modèle de Ross-Macdonald aux maladies transmises par les moustiques du genre <i>Aedes</i>	24
2.1.3 Un autre classe de modèles mécanistes : les modèles à vecteurs implicites	28
2.1.4 Modèles non-mécanistes	28
2.2 Discréttisation	31
2.2.1 Le modèle TSIR	31
2.2.2 Reconstruction mécaniste du temps de génération	31
2.2.3 Facteurs influençant le niveau de transmission	31
2.3 Approche multi-niveaux	31
2.3.1 Différences avec les approches classiques	31
2.4 Inférence Bayésienne et méthodes de type MCMC	31
2.4.1 Mieux prendre en compte l'incertitude	31
2.4.2 Efficacité computationnelle : Stan et l'algorithme NUTS	31
2.4.3 Mise en commun de plusieurs sources d'information	31
2.4.4 Intégrer l'information <i>a priori</i>	31

3 Analyse comparative des épidémies transmises par les moustiques du genre <i>Aedes</i>	33
3.1 Distinguer les facteurs influençant la transmissibilité	34
3.1.1 Vecteurs	34
3.1.2 Hôtes	34
3.1.3 Virus	34
3.2 Analyse comparative de la transmission du Chikungunya et du Zika aux Antilles et en Polynésie française entre 2013 et 2017	34
3.2.1 Résumé de l'article en français	34
3.2.2 Article : Riou, Poletto, Boëlle, A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission, <i>Epidemics</i> , 19 :43–52, 2017 . .	34
3.3 Commentaires et perspectives	36
4 Utiliser les ressemblances entre les maladies transmises par <i>Aedes</i> pour améliorer les outils de prédition épidémique	37
4.1 Guider les interventions de prévention et de contrôle en situation d'épidémie émergente	38
4.1.1 Approches classiques en prédition	38
4.1.2 Récents développements : les challenges	38
4.2 Améliorer les prédictions à la phase précoce d'une épidémie de Zika grâce aux données historiques sur la transmission du Chikungunya . .	38
4.2.1 Résumé de l'article en français	38
4.2.2 Article : Riou, Poletto, Boëlle, Improving early epidemiological assessment of emerging <i>Aedes</i> -transmitted epidemics using historical data	38
4.3 Commentaires et perspectives	40
5 Conclusions	41

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 : d'après CDC)	5
1.3	Oeufs d' <i>Ochlerotatus japonicus</i> déposés au bord d'un récipient (source : Omar Fahmy, 2006).	6
1.4	Probabilité de présence d' <i>Ae. aegypti</i> dans le monde (source : Kraemer et al, 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 (SNP) de spécimens contemporains d' <i>Ae. aegypti</i> 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 al, 2014)	11
1.7	Probabilité de présence d' <i>Ae. albopictus</i> dans le monde (source : Kraemer et al, 2015)	12
1.8	Exemple de site de développement larvaire naturel (A) ou artificiel (B) d' <i>Aedes albopictus</i> (source : Didier Fontenille, IRD)	13
1.9	Extension géographique des zones de circulation des sérotypes de DENV entre 1943 et 2013 (source : Messina et al, 2014)	16
2.1	Prévalences à l'équilibre chez les humains et les moustiques en fonction de \mathcal{R}_0 selon le modèle de Ross-Macdonald présenté suivant les équations 2.6 et 2.7 (source : Koella, 1991).	22
2.2	Evolution du nombre de modèles de maladies vectorielles publiés entre 1970 et 2010 selon la maladie (source : Reiner et al, 2013)	23
2.3	Incidence mensuelle de dengue en Thaïlande entre janvier 1984 et mars 1985 (source : Pandey et al, 2013)	30

Liste des tableaux

2.1 Résultats des modèles vecteurs-hôtes (VH) et SIR dans Pandey et al, 2013.	30
--	----

Introduction

 Lorem ipsum

Chapitre 1

Les invasions mondiales des moustiques du genre *Aedes* et leurs conséquences

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 *Anophelinae* ou anophèles). Le nom vient du grec ancien $\alpha\eta\delta\eta\varsigma$ (aedes), signifiant «déplaisant» 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, en particulier *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, vecteurs de nombreuses maladies humaines et animales. Plus

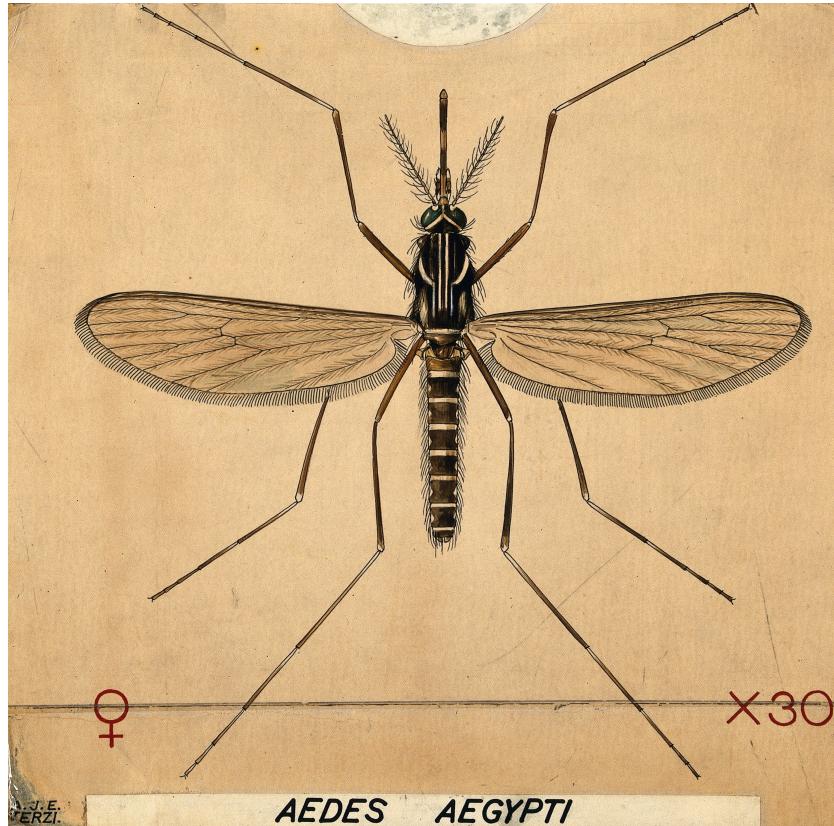


FIGURE 1.1 – *Aedes aegypti* femelle (source : A.J.E. Verzi, Wellcome collection)

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, pupa 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.

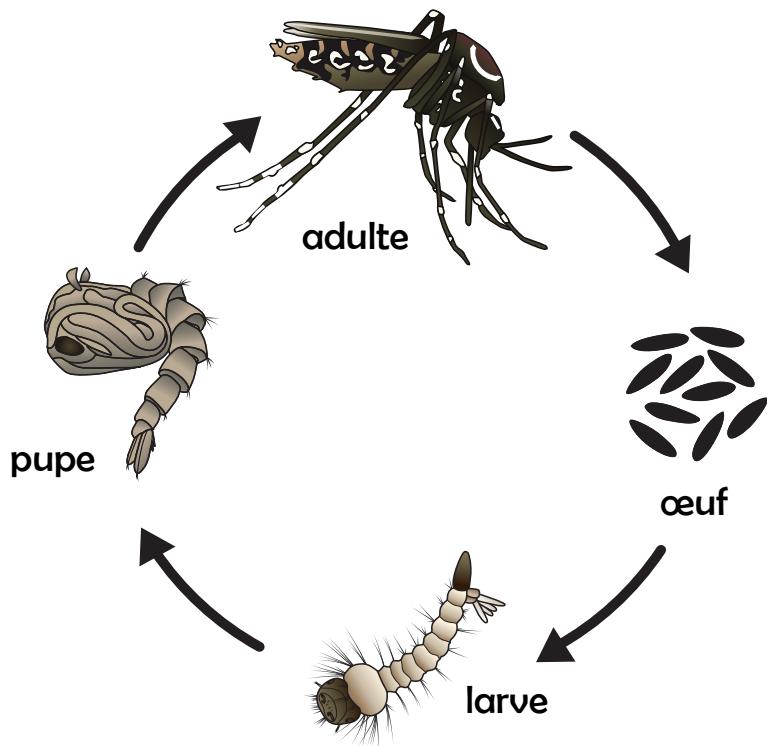


FIGURE 1.2 – Cycle de vie d'*Aedes aegypti* (source : d'après CDC)

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]. 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.



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

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 nombreuses 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 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 de la pluie pour sa reproduction.

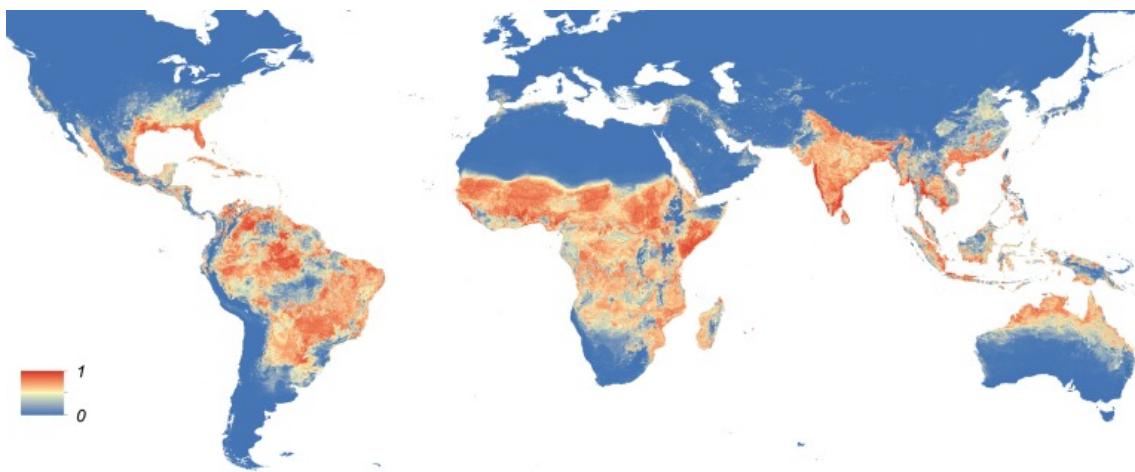


FIGURE 1.4 – Probabilité de présence d'*Ae. aegypti* dans le monde (source : Kraemer et al., 2015)

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 Walter Reed et James Carroll, médecins militaires américains, 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 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.



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)

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 le commerce triangulaire. 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* [12]. A l'inverse, une autre étude indique que la compétence vectorielle de *Aaa* est plus faible pour une souche sylvatique «sauvage» de dengue que pour une souche causant des épidémies parmi les populations humaines [13]. 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

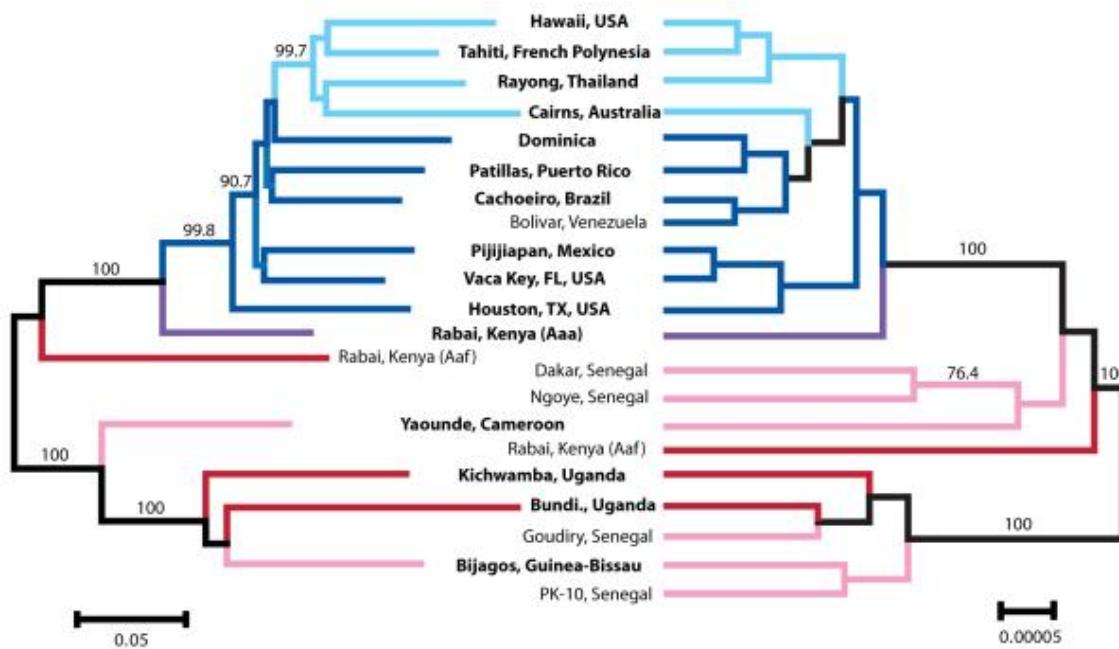


FIGURE 1.6 – Analyse du polymorphisme génétique (SNP) de spécimens contemporains d’*Ae. aegypti* selon deux méthodes («neighbor-joining» à gauche et «Bayesian population tree» à droite). La couleur correspond à l’origine des spécimens : en rouge l’Afrique de l’Est, en rose d’Afrique de l’Ouest, en bleu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

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.

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 réper-

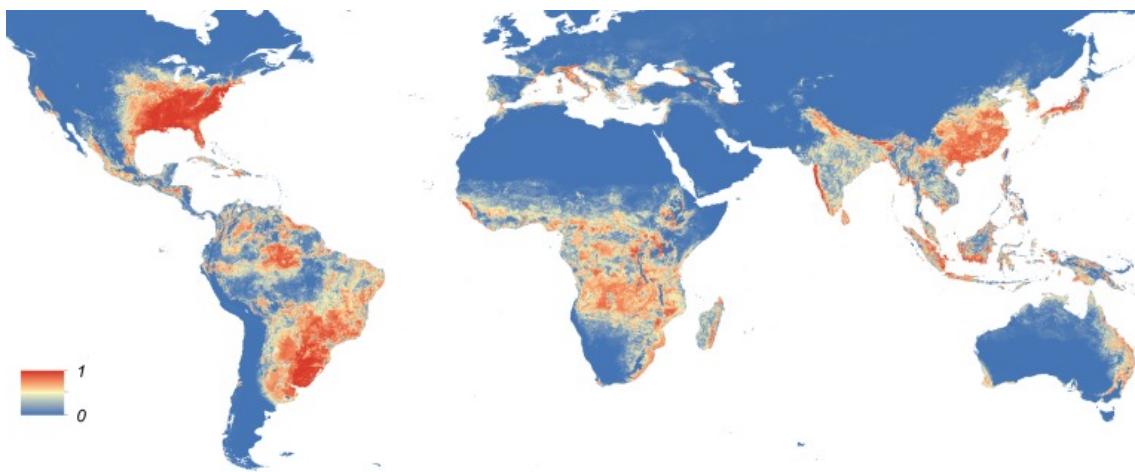


FIGURE 1.7 – Probabilité de présence d'*Ae. albopictus* dans le monde (source : Kraemer et al., 2015)

cussions sur la santé publique ont été longtemps minimisées, de nombreux spécialistes considérant qu'il avait une faible capacité de transmission de maladies humaines [14]. 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*) [15]. 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 [14]. 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.*



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

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, même s'il semble avoir une préférence pour les humains. 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 [14]. 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 de ce dernier. En effet, *Ae. albopictus* présente en effet 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) [16]. L'installation d'*Ae. albopictus* a ainsi été associée au déclin des populations d'*Ae. aegypti* en Amérique du Nord et au Brésil [14].

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 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 [17]. 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 (mais pas en Polynésie française, où *Ae. aegypti* et *Ae. polynensis* dominent), en Afrique australe et centrale, en Europe méditerranéenne (dans les Balkans, en Italie, en Espagne, dans le sud de la France) et poursuit sa progression vers l'Europe centrale (Nord de la France, Suisse, Allemagne, 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 des XVI^{ème} et XVII^{ème} siècles.

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 Fièvre jaune

1.2.2 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 ces sérotypes aient émergé il y a environ mille ans, mais n'ont pas établi de transmission endémique chez l'humain que depuis quelques centaines d'années [18]. 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. 1.9), 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 [19, 20].

L'infection par DENV est asymptomatique dans 75 à 90% des cas, mais peut aussi se traduire par une fièvre indifférenciée et spontanément résolutive en 3 à 7 jours, parfois accompagnée de myalgies, d'arthralgies et d'éruptions cutanées. Dans de rares cas, l'infection peut causer une fièvre hémorragique avec complication possible en syndrome de choc, qui peut être fatal dans 1 à 13% des cas. La survenue de cas graves étant plus fréquente si le sujet a été infecté par un autre sérototype dans le passé [21]. L'infection par un sérototype donné confère une immunité temporaire contre tous les sérotypes, et une immunité à long terme contre ce sérototype seulement. Cette caractéristique fait que les dynamiques de transmission et de dissémination dans les populations sont très complexes. Les tests

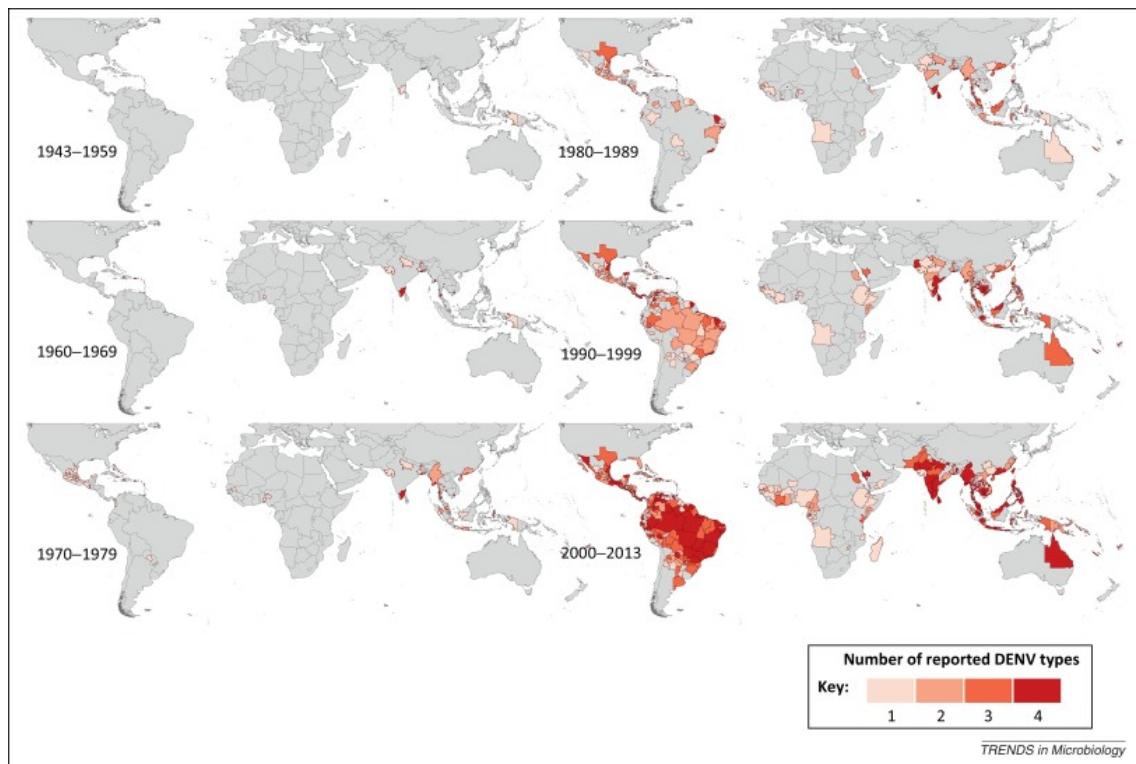


FIGURE 1.9 – Extension géographique des zones de circulation des sérotypes de DENV entre 1943 et 2013 (source : Messina et al, 2014)

1.2.3 Filariose lymphatique

1.2.4 Chikungunya

1.2.5 Zika

1.2.6 Le futur : Mayaro, Usutu, Ross River

1.3 Stratégies de lutte

1.3.1 Vaccins

1.3.2 Lutte antivectorielle

Chapitre 2

Aspects méthodologiques

L'existence de fortes concentrations de moustiques du genre *Aedes* à proximité de centres de population humaine dans les zones tropicales et tempérées exerce une pression de sélection favorisant l'émergence de maladies humaines transmises par ces vecteurs. Nous avons passé en revue au chapitre 1 les origines de cette situation et les conséquences déjà observées. Malgré de récents développements dans les stratégies de lutte antivectorielle, il est probable que de nouvelles émergences vont se produire, avec des conséquences imprévisibles sur la santé des populations. Au delà de l'étude individuelle des épidémies passées, qui reste un sujet important, l'observation plus générale des dynamiques épidémiques caractéristiques des maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes* pourrait permettre de mieux anticiper et contrôler les émergences futures. Avec cet objectif, nous proposons une approche innovante consistant à comparer directement plusieurs épidémies partageant le même mode de transmission et touchant les mêmes populations. Nous nous sommes concentrés sur l'analyse des épidémies successives de Chikungunya et de Zika ayant eu lieu en Polynésie française et aux Antilles françaises entre 2013 et 2017 au moyen d'un modèle unique hiérarchique, permettant de distinguer les influences respectives de plusieurs facteurs sur les niveaux de transmission. Le développement de ce modèle nous a conduit à emprunter des concepts venant de plusieurs champs de l'épidémiologie et des biostatistiques, que nous passerons en revue dans ce chapitre.

2.1 Les 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 [22]. Nous nous proposons dans une première partie de retracer brièvement les avancées qui ont conduit aux modèles utilisés de nos jours.

2.1.1 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 identifie le parasite du paludisme, Ronald Ross démontre que cette maladie est transmise par les anophèles femelles en 1889. 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, Ross conçoit un premier modèle de transmission du paludisme [23]. 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.

Ce modèle met en évidence la relation non-linéaire entre le nombre de vecteurs et l'intensité de la transmission. Il suggère 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 [24].

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'OMS. S'appuyant sur les travaux de Ross, Macdonald aboutit à la formulation d'un modèle reflétant directement le cycle biologique du parasite [25, 26]. Considérons d'abord la transmission du parasite des vecteurs aux 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. 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, cela réduit le nombre de piqûres infectieuses par hôte et par jour à $mabz$. Si on fait l'hypothèse qu'une infection ne peut se produire que chez un hôte non-encore infecté, et si la proportion d'hôtes infectés est w , alors w augmente chaque jour de $mabz(1 - w)$. Si 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 :

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

Considérons maintenant la transmission du parasite des hôtes vers les vecteurs. La population des vecteurs peut être divisée en trois catégories : x la proportion de vecteurs susceptibles, z la proportion de vecteurs dont les glandes salivaires sont infectées par le parasite, et y la proportion de vecteurs infectés mais latents, c'est à dire chez qui le

parasite n'a pas encore atteint les glandes salivaires ($x + y + z = 1$). 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 augmente chaque jour de $acw(1 - y - z)$. 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. Les variations de y et de z dans le temps peuvent être résumées par les équations suivantes :

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

$$\frac{dz}{dt} = acw'(1 - y' - z')e^{-vg} - gz, \quad (2.4)$$

où w' , y' et z' correspondent respectivement à w , y et z au temps $t - v$. Ce système de trois équations différentielles constitue 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 [22] :

- on considère un seul type de pathogène, un seul type d'hôte et un seul type de vecteur, dont les contacts sont pris en compte explicitement ;
- on considère une zone géographique donnée, sans émigration ni immigration ;
- la valeur des paramètres est constante au cours du temps, les durées ont une distribution exponentielle ;
- le cycle aquatique du vecteur n'est pas pris en compte explicitement ;
- la distribution des piqûres parmi les hôtes est homogène ;
- les populations d'hôtes et de vecteurs sont homogènes ;
- l'immunité acquise chez l'hôte n'est pas prise en compte ;
- la coinfection ou la superinfection des hôtes n'est pas prise en compte.

En plus de compléter les travaux de Ross, Macdonald apporta des avancées conceptuelles majeures, faisant le lien entre plusieurs domaines scientifiques. Il emprunta notamment à Lotka la notion démographique de *taux de reproduction de base*, qu'il nomma d'abord Z_0 , et qui deviendra \mathcal{R}_0 . \mathcal{R}_0 est le nombre attendu de cas humains secondaires infectés par un seul cas index, ce dans une population entièrement susceptible. Il représente donc une mesure de l'intensité de la transmission qui peut être dérivée analytiquement du modèle présenté ci-dessus :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ma^2bc}{gr} e^{-vg}. \quad (2.5)$$

Cette formule peut être interprétée intuitivement : 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). 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 : ainsi, 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 nombre de piqûres par deux, par exemple au moyen de moustiquaires, réduit \mathcal{R}_0 d'un facteur quatre.

L'analyse du système montre qu'il existe deux points d'équilibre : un premier où la maladie est absente, et un deuxième où la maladie reste endémique. La relation entre \mathcal{R}_0 et la prévalence à l'équilibre chez les hôtes \hat{w} est :

$$\hat{w} = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 - \frac{a}{g}}; \quad (2.6)$$

et entre \mathcal{R}_0 et la prévalence à l'équilibre chez les vecteurs \hat{z} est :

$$\hat{z} = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0} \frac{\frac{a}{g}}{1 + \frac{a}{g}} e^{-vg}. \quad (2.7)$$

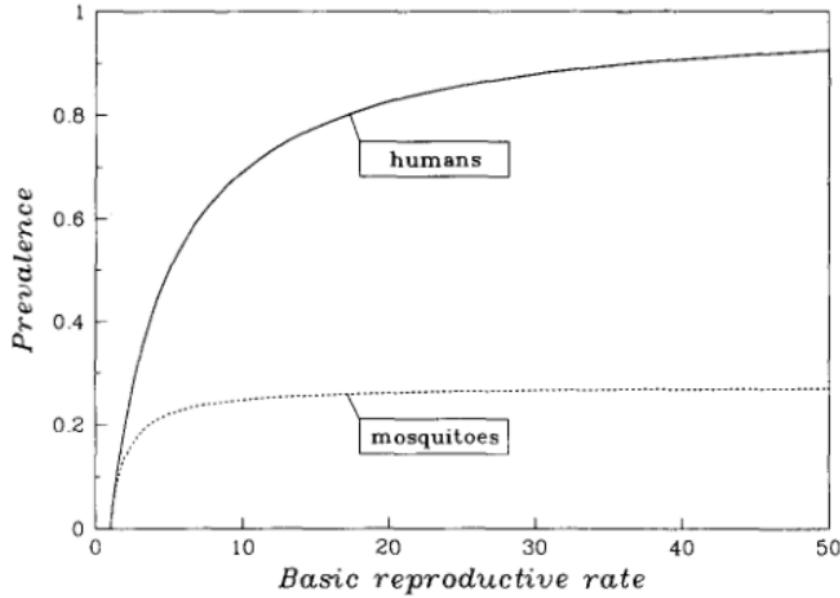


FIGURE 2.1 – Prévalences à l'équilibre chez les humains et les moustiques en fonction de \mathcal{R}_0 selon le modèle de Ross-Macdonald présenté suivant les équations 2.6 et 2.7 (source : Koella, 1991).

Ces valeurs sont positives seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$, ce qui correspond au point d'équilibre endémique. Si $\mathcal{R}_0 < 1$ au contraire, le niveau de transmission de la maladie n'est pas suffisante pour assurer sa perpétuation, ce qui correspond au point d'équilibre sans maladie. 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).

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

$$V = \frac{ma^2}{g} e^{-gv}. \quad (2.8)$$

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

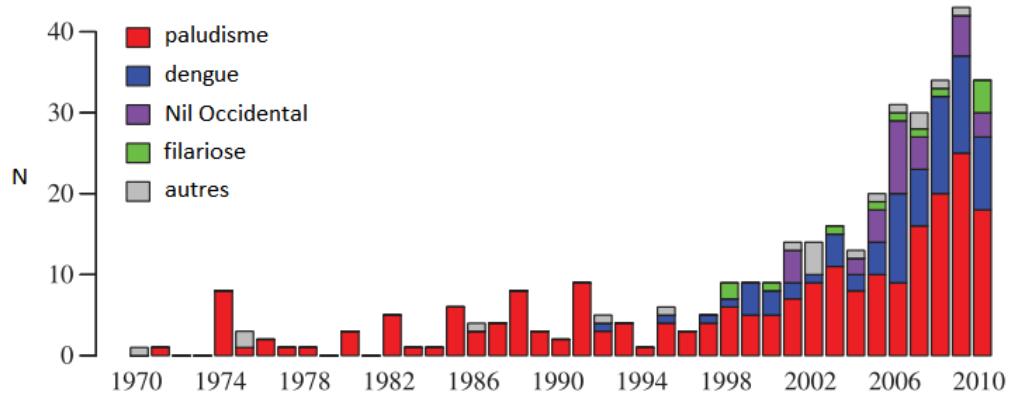


FIGURE 2.2 – Evolution du nombre de modèles de maladies vectorielles publiés entre 1970 et 2010 selon la maladie (source : Reiner et al, 2013)

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 d'actualité. Une revue systématique 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 [27]. 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 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 taux 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.

2.1.2 Extension du modèle 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. 2.2) [27]. Sur le sujet des maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*, une première tentative d'adaptation du modèle de Ross-Macdonald à la transmission d'un seul sérotype de dengue fut proposée par Bailey [28, 29]. 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 :

$$mabz(1 - w)N = \frac{M}{N}ab\frac{Z}{M}(1 - \frac{I}{N})N = ab\frac{SZ}{N}. \quad (2.9)$$

On peut remarquer que cette formule n'est pas sans rappeler le terme $\beta \frac{SI}{N}$ intervenant dans le modèle SIR. Le modèle est décrit par le système suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= fN - ab\frac{SZ}{N} - fS \\ \frac{dI}{dt} &= ab\frac{SZ}{N} - rI - fI \\ \frac{dR}{dt} &= rI - fR \\ \frac{dX}{dt} &= A - ac\frac{XI}{N} - gX \\ \frac{dZ}{dt} &= ac\frac{XI}{N} - gZ\end{aligned}\tag{2.10}$$

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. Les autres symboles correspondent à ceux utilisés dans le premier modèle : a est le nombre de piqûres par moustique et par unité de temps, b la probabilité que la piqûre de moustique infectieux résulte en une infection chez l'homme, c la probabilité que la piqûre d'un humain infectieux résulte en une infection chez le moustique, r est le taux de guérison chez l'humain et g le taux de mortalité chez le moustique. Ce modèle fut utilisé pour étudier l'efficacité des pulvérisations d'insecticides 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 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 [30]. Il obtient une estimation de \mathcal{R}_0 de 3.4. Dumont et al (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 [31]. 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 fournies sont très dépendantes des valeurs choisies pour les différents paramètres.

D'autres travaux plus empiriques, utilisant des modèles similaires, se sont attachés un peu plus tard à analyser plus les dynamiques épidémiques du chikungunya dans un contexte spécifique. Poletti et al (2011) analyse l'épidémie italienne à l'aide d'un modèle suivant la même structure, 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 [32]. Cette fois, le modèle est ajusté aux données d'incidence non pas par le choix de valeurs plausibles pour différents paramètres, mais 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 plus complexe, qui a 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 peut alors être calculée selon la formule suivante :

$$\mathcal{R}_0 = a^2 m \frac{bc}{rg(T)} \frac{v}{v + g(T)}, \quad (2.11)$$

obtenue à partir du système d'équations différentielles par la méthode de la matrice de génération suivante [33]. 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). Enfin, Yakob et al (2011) 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 laquelle un cas symptomatique est identifié et notifié, ce qui correspond directement aux données d'incidence disponibles [34]. Il s'agit ainsi véritablement d'un modèle *génératif*, et permet l'ajustement du modèle selon la méthode des moindres carrés. L'estimation de \mathcal{R}_0 obtenue est de 4.1.

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 [35], puis de l'extension du virus vers la Polynésie française à partir de 2013 [36, 37], puis vers l'Amérique centrale à partir de 2015 [38, 39, 40]. En guise d'exemple, le premier modèle proposé par Champagne et al (2016) est décrit par le système suivant [37] :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta_H v_I S & (2.12) \\ \frac{dE}{dt} &= \beta_H z S - u E \\ \frac{dI}{dt} &= u E - r I \\ \frac{dR}{dt} &= r I \\ \frac{dx}{dt} &= g - \frac{\beta_V I}{N} x - g x \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{\beta_V I}{N} x - v y - g y \\ \frac{dz}{dt} &= v y - g z. \end{aligned}$$

Les principales différences avec le modèle de Bailey sont : (1) la population humaine est 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 grâce à l'introduction de 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) on ne s'intéresse pas à séparément au nombre de piqûres (a) et à la probabilité qu'une piqûre résulte en une infection (b ou c selon le sens), mais ces termes sont regroupés sous $\beta_H = ab$ et $\beta_V = ac$.

2.1.3 Un autre classe de modèles mécanistes : les modèles à vecteurs implicites

Une autre classe de modèles de maladies vectorielles s'inspire directement des théories et modèles utilisées pour les pathogènes transmis directement. Ces modèles, construits autour des données d'incidence fournies par les systèmes de surveillance, se distinguent principalement par l'absence de modélisation explicite des populations de vecteurs, considérant alors seulement la transmission entre hôtes.

cauchemez2006real

perkins drivers

roche2017drivers

2.1.4 Modèles non-mécanistes

Exponential growth (Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. Proc Biol Sci. 2007;274(1609) :599-604. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2006.3754>, Cauchemez, Nishiura)

Autoregression models ARIMA SARIMA

ecological niche modelling

neural networks thailand

Considérant

Nous terminerons cette présentation des modèles de maladies vectorielles par la présentation d'une comparaison d'un modèle de type Ross-Macdonald et d'un modèle de type SIR [41].

On retrouve donc trois compartiments humains, le nombre de susceptibles S , d'infectieux I et d'immunisés R , et deux compartiments de moustiques, le nombre de susceptibles X et le nombre d'infectieux Z (les notations ont été modifiées pour correspondre à la table ??). Le modèle VH est gouverné par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= fN - mab\frac{Z}{M}S - fS & (2.13) \\ \frac{dI}{dt} &= mab\frac{Z}{M}S - rI - fI \\ \frac{dR}{dt} &= rI - fR \\ \frac{dX}{dt} &= gM - ac\frac{I}{N}X - gX \\ \frac{dZ}{dt} &= ac\frac{I}{N}X - gZ\end{aligned}$$

Ce modèle fait l'hypothèse que les moustiques restent infectieux jusqu'à leur décès, et qu'il n'existe pas de mortalité additionnelle due à l'infection chez les hôtes comme chez les vecteurs. Les données de surveillance mensuelle du nombre de cas de dengue en Thaïlande de janvier 1984 à mars 1985 (Fig. 2.3) sont utilisées pour l'estimation des paramètres par inférence Bayésienne, en utilisant des méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC, cf. §2.4). Pour ce faire, un compartiment est ajouté représentant le nombre cumulé de cas rapportés par le système de surveillance, grâce à l'introduction du paramètre ρ :

Les auteurs font l'hypothèse que le taux de décès est égal au taux de naissances dans les deux populations, et fixent la mortalité humaine à $f = 1/69$ (correspondant à une durée de vie moyenne de 69 ans dans ce pays). Les paramètres estimés sont donc : le taux de mortalité chez les vecteurs g , deux paramètres composites mesurant la transmission des vecteurs vers les hôtes ($\beta_H = mab$) et des hôtes vers les vecteurs ($\beta_V =$

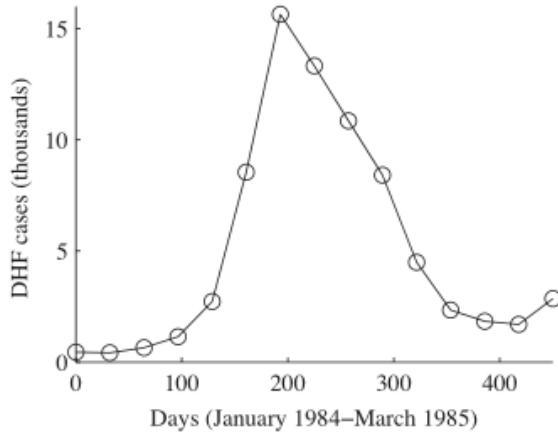


FIGURE 2.3 – Incidence mensuelle de dengue en Thaïlande entre janvier 1984 et mars 1985 (source : Pandey et al, 2013)

ac) puisque les paramètres a , b , c et m n'apparaissent que multipliés entre eux et ne sont donc pas identifiables séparément, le taux de guérison des hôtes r , et la proportion des cas infectés rapportés par le système de surveillance ρ . De plus, on estime la proportion initiale d'humains résistants $R(0)/N$ et de moustiques infectieux $Z(0)/M$. On note que \mathcal{R}_0 n'est pas un paramètre, mais plutôt une fonction de paramètres retrouvée grâce à l'analyse du système par la méthode de la matrice de génération suivante :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ma^2bc}{g(f+r)} \quad (2.14)$$

Les résultats du modèle VH sont présentés dans la table 2.1, en comparaison avec les résultats issus d'une approche implicite.

TABLE 2.1 – Résultats des modèles vecteurs-hôtes (VH) et SIR dans Pandey et al, 2013.

Paramètre	Unité	Distribution <i>a priori</i>	Distribution postérieure	
			Modèle VH	Modèle SIR
β_H	j^{-1}	$\mathcal{U}(0,1)$	0.05 (0.01 ; 0.22)	–
β_V	j^{-1}	$\mathcal{U}(0.1,2)$	0.49 (0.13 ; 1.68)	–
β	j^{-1}	$\mathcal{U}(0,10)$	0.49 (0.28 ; 0.94)	0.32 (0.19 ; 0.58)
r	j^{-1}	$\mathcal{U}(0.1,0.6)$	0.25 (0.15 ; 0.44)	0.27 (0.13 ; 0.53)
ρ	j^{-1}	$\mathcal{U}(0,0.1)$	0.002 (0.001 ; 0.009)	0.006 (0.002 ; 0.035)
g	j^{-1}	$\mathcal{U}(0.01,0.1)$	0.05 (0.04 ; 0.08)	–
$R(0)/N$	%	$\mathcal{U}(0,1)$	0.2 (0 ; 13)	0.2 (0 ; 14)
$Z(0)/M$	%	$\mathcal{U}(0,1)$	0.05 (0 ; 0.6)	–
\mathcal{R}_0	–	–	1.97 (1.36 ; 3.21)	1.20 (1.05 ; 1.52)

2.2 Discrétisation

2.2.1 Le modèle TSIR

On s'intéresse principalement aux dates d'incidence.

2.2.2 Reconstruction mécaniste du temps de génération

2.2.3 Facteurs influençant le niveau de transmission

2.3 Approche multi-niveaux

2.3.1 Différences avec les approches classiques

Construire un modèle complet avec SIR et moustiques (Kucharski), choisir R_0 , EIP etc.

Simuler des épidémies depuis ce modèle.

Récupérer le temps de génération, essayer de récupérer les paramètres avec un TSIR.

2.4 Inférence Bayésienne et méthodes de type MCMC

2.4.1 Mieux prendre en compte l'incertitude

2.4.2 Efficacité computationnelle : Stan et l'algorithme NUTS

2.4.3 Mise en commun de plusieurs sources d'information

2.4.4 Intégrer l'information *a priori*

Chapitre 3

Analyse comparative des épidémies transmises par les moustiques du genre *Aedes*

3.1 Distinguer les facteurs influençant la transmissibilité

3.1.1 Vecteurs

3.1.2 Hôtes

3.1.3 Virus

3.2 Analyse comparative de la transmission du Chikungunya et du Zika aux Antilles et en Polynésie française entre 2013 et 2017

3.2.1 Résumé de l'article en français

3.2.2 Article : Riou, Poletto, Boëlle, A comparative analysis of Chikungunya and Zika transmission, *Epidemics*,



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).

3.3 Commentaires et perspectives

Chapitre 4

Utiliser les ressemblances entre les maladies transmises par *Aedes* pour améliorer les outils de prédition épidémique

4.1 Guider les interventions de prévention et de contrôle en situation d'épidémie émergente

4.1.1 Approches classiques en prédition

4.1.2 Récents développements : les challenges

4.2 Améliorer les prédictions à la phase précoce d'une épidémie de Zika grâce aux données historiques sur la transmission du Chikungunya

4.2.1 Résumé de l'article en français

4.2.2 Article : Riou, Poletto, Boëlle, 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

4.3 Commentaires et perspectives

Chapitre 5

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] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Frederick A. Askew Skuse. The banded mosquito of bengal. *Indian Museum Notes*, 3(5) :20, 1894.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.

- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Cameron P Simmons, Jeremy J Farrar, Nguyen van Vinh Chau, and Bridget Wills. Dengue. *New England Journal of Medicine*, 366(15) :1423–1432, 2012.
- [22] 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.
- [23] Ronald Ross. *Report on the prevention of malaria in Mauritius*. New York : E. P. Dutton Company, 1908.
- [24] William O Kermack and Anderson G McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Philos Trans R Soc Lond*, 1927.
- [25] George Macdonald. The analysis of equilibrium in malaria. *Tropical diseases bulletin*, 49(9) :813, 1952.
- [26] Jacob C Koella. On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta tropica*, 49(1) :1–25, 1991.
- [27] 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, Christinah 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] O Diekmann, JAP Heesterbeek, and MG Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, page rsif20090386, 2009.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Alex T. 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.
- [40] 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.
- [41] Abhishek Pandey, Anuj Mubayi, and Jan Medlock. Comparing vector–host and sir models for dengue transmission. *Mathematical biosciences*, 246(2) :252–259, 2013.

