

**UNIVERSITE MONTPELLIER II
SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC**

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER II

Discipline : Eco-épidémiologie
Formation Doctorale : Biologie de l'Evolution et Ecologie
Ecole Doctorale : Biologie des Systèmes Intégrés - Agronomie - Environnement

présentée et soutenue publiquement

par

Guillaume CONSTANTIN de MAGNY

le 06 avril 2006

Titre :

**Evolution Climatique et Santé :
Eco-Epidémiologie du Choléra en Afrique**

JURY

Pr B. Godelle, Université Montpellier II

Dr J.F. Guégan, Institut de Recherche pour le Développement (IRD)

Dr M. Petit, Institut de Recherche pour le Développement (IRD)

Pr R. Colwell, Université du Maryland, USA

Dr J. Lebel, Centre International de Recherche pour le Développement, Canada

Pr B. Cazelles, Université Paris VI

Professeur d'Université

Directeur de Thèse

Co-directeur de Thèse

Rapporteur

Rapporteur

Examinateur

Remerciements

A la fois l'épreuve la plus attendue de la rédaction de la thèse, les remerciements, car cela sent la fin... et la plus difficile aussi avec le risque d'oublier des personnes...

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Jean-François Guégan et mon co-directeur de thèse Michel Petit.

Merci aux autres membres du jury pour avoir accepté d'y participer : au Pr. Rita R. Colwell et au Dr. Jean Lebel, mes rapporteurs, au Pr. Bernard Godelle et Pr. Bernard Cazelles, mes examinateurs.

Merci au Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable, au Centre National d'Etudes Spatiales pour le financement de cette thèse et à l'IRD pour m'avoir accueilli au sein de l'UMR IRD/CNRS Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses.

Merci à Jean-François, qui a été à l'origine de ce travail et a permis sa réalisation. C'est au détour d'un couloir, 2 ans avant le début de la thèse que la première discussion à l'origine de cette collaboration a eu lieu. Sa motivation pour la recherche, son soutien sans faille et son amitié ont permis d'avancer pendant toutes ces années. La communication entre nous a été vite établie car il a très rapidement décrypté ce nouveau langage, le « Constantinien » !!!

Merci à Michel Petit pour ses discussions sur les thons dans un premier temps puis sur l'océanographie par la suite car pour lui, les thons ou les bactéries *Vibrio cholerae*, même combat... Merci à Frédéric Huynh, directeur de l'unité ESPACE, de m'avoir héberger dans son unité pendant les deux premières années de thèse. Merci aussi à toute la joyeuse équipe de l'US (Isabelle, Monique, Florence, Christophe, Martin, Rémy, Vincent, Laurent et Stéphane) pour tous les bons moments et les joyeuses discussions.

Merci à Martin Desruisseaux, dit Magic Martin ou le Martinos, le roi du développement informatique et pour qui ACCESS n'a plus aucun secret. Tu as été un compagnon de bureau hors pair et surtout un collaborateur très patient sans qui la base choléra et tout ce qui va avec ne serait pas...

Merci à Bernard Cazelles pour sa collaboration enrichissante et son accueil sympathique, et pour avoir initié la collaboration du CEMRACS 2004... Merci à Christian Paroissin pour ces 4 semaines passées au milieu de la pinède marseillaises et nos échanges qui continuent depuis.

Merci au GEMI... pour tous ces bons moments, les fructueuses collaborations et les profondes discussions mais aussi pour avoir rigolé à mes blagues et apprécié (ou souffert en silence) mes chemises à carreaux.

Merci à toute la joyeuse équipe du « bamos a comère ? » (moi pas ablo *picasso* Espagnol) à l'heure très précise de 11h42, pour arriver à 11h44 et donner le premier coup de fourchette à 11h48, Sylvain G., alias speedy godreuillès, donnant son dernier à 11h52.

Merci aux toubibs, Philippe pour ne pas m'avoir fait interner et pour m'avoir offert le pote à Mani du pays des corn flakes... Et à Sylvain pour ses petites chansons du matin et pour la très grande délicatesse de ses blagues. Je me suis senti moins seul !!!

Merci au super groupe d'amis qui n'a cessé de grossir au fil du temps, Mallo (sans allusion à ta grosseur...), Stéphanie, Doc'Cec, Francky, Marco, Christine, Chrissetine, Céline et Benjamin sans oublier tous les conjoints.... Toujours là au bon moment et bravo pour s'être laissé convaincre du bienfait de porter une chemise à carreaux le dernier jours de ma thèse.

Merci à l'équipe du bureau 332, Karen, Benjamin et Eric, pour cette colocation bureautique dans la joie et la bonne humeur. Benjamin, merci pour tes connaissances en informatique qui ont été mise à rudes épreuves avec mes magny de toucher à tout... Maintenant, si tu veux imprimer ou récupérer les photos sur ton téléphone portable, demande moi !!!

Merci à mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes choix scolaires et universitaires, participant à l'effort de recherche français. C'est à mes parents que je dédie cette thèse. Merci à toute ma famille pour leur soutient, du Nord de la France, de la Haute-Savoie, de l'Ardèche, de Lyon et de Bönn.

Merci à la personne qui m'accompagne dans la vie depuis les carottes sauvages de la presqu'île de Fadiout, en passant par les nénuphars du bassin d'El Rétiro de Madrid aux caféiers de Montpellier et aux Wacapou de Lille. Il s'agit de

mon épouse et mère de cette merveilleuse petite Marie qui ne cesse de sourire à la vie.

Merci au futur lecteur de s'intéresser à mon travail et bonne lecture.

Liste des publications

- Page 50 : G. Constantin de Magny, B. Cazelles et J.F. Guégan, « Cholera threat to humans in Ghana influenced by both global and regional climatic variability », soumis à "*Environmental Health Perspectives*" le 16 novembre 2005, et actuellement en revue.
- Page 73 : G. Constantin de Magny, J.F. Guégan, M. Petit et B. Cazelles, « Regional-scale synchrony of cholera epidemics in western Africa with climate variability ». Soumis aux "*Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*", le 13 février 2006.
- Page 127 : G. Constantin de Magny, C. Paroissin, B. Cazelles, M. de Lara, J.F. Delmas et J.F. Guégan, « Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics ». *Centre d'été Mathématique de Recherche Avancée en Calcul Scientifique (CEMRACS) 2004 - Mathematics and applications to biology and medicine* (ed. E. Cancès & J. F. Gerbeau), pp. 156-173. EDP Sciences, Paris.
- Annexe 1 : Constantin de Magny G. and Choisy M. 2004. Mathematical and technological tools: when cholera meets the satellite, p. 126-128. In R. Barbault and B. Chevassus-au-Louis (eds.), *Biodiversity and Global Change*. ADPF/MAE editions, Paris.
- Annexe 2 : Guégan J.-F. and Constantin de Magny G. 2006. Epidemiology in a Changing World: the Need for a Bigger Picture! In M. Tibayrenc (ed.), *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern Methodologies*. Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA.
- En préparation : G. Constantin de Magny, Y. Laïd, and J.F. Guégan « Spatial dynamics of Cholera in Algeria ».

Table des matières

TABLE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
RESUME	XIV
INTRODUCTION GENERALE	2
LES MALADIES INFECTIEUSES CHEZ L'HOMME.....	2
DES CROYANCES A LA DECOUVERTE DE L'AGENT ETIOLOGIQUE : UN PEU D'HISTOIRE DU CHOLERA	3
LE CHOLERA : LA BACTERIE RESPONSABLE, LES SYMPTOMES PHENOTYPIQUES	6
TOXICITE ET PATHOGENICITE, LE ROLE D'UN BACTERIOPHAGE	7
L'EPIDEMIOLOGIE ET LA DYNAMIQUE DU CHOLERA	8
LE CHOLERA : UNE MALADIE ENVIRONNEMENTALE SENSIBLE AU CLIMAT.....	11
L'APPORT DE LA TELEDETECTION EN EPIDEMIOLOGIE HUMAINE	12
NIVEAUX D'ORGANISATION ET CHANGEMENTS D'ECHELLES.....	13
LA MODELISATION MATHEMATIQUE.....	18
PLAN DE THESE.....	19
PARTIE I. ECOLOGIE DE <i>VIBRIO CHOLERAE</i> ET RELATION CHOLERA/ENVIRONNEMENT : ETAT DE L'ART	22
I.1. LE GENRE <i>VIBRIO</i>	22
I.2. ECOLOGIE DE <i>V. CHOLERAE</i>, UNE BACTERIE ENVIRONNEMENTALE	23
I.2.A. SURVIE ET ADAPTATION DE <i>VIBRIO</i>	23
I.2.B. UNE BACTERIE SYMBIOTIQUE ET/OU COMMENSALE	24
I.3. RELATION CHOLERA/VARIABILITE ENVIRONNEMENTALE	26
I.3.A. LA SAISONNALITE.....	26
I.3.B. VARIABILITE INTER-ANNUELLE.....	27

PARTIE II. BASES DE DONNEES ET METHODOLOGIE GENERALE.....	31
II.1. LES DONNEES : SOURCES ET METHODES D'EXTRACTION	31
II.1.A. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	31
II.1.B. LES DONNEES ENVIRONNEMENTALES ISSUES DE LA TELEDETECTION SPATIALE.....	33
II.1.C. LES DONNEES CLIMATIQUES	39
II.2. ANALYSES DES SERIES TEMPORELLES	41
II.2.A. LES ONDELETTES	42
II.2.B. LA COHERENCE	44
II.2.C. LES ANALYSES DE PHASES	45
 PARTIE III. RELATIONS CLIMAT/EPIDEMIOLOGIE POUR LE CHOLERA EN AFRIQUE.....	 47
CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	47
III.1. CHOLERA AU GHANA ET INDICES CLIMATIQUES	48
CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	48
III.1.A. LES DONNEES	49
III.1.B. METHODES D'ANALYSE	49
III.1.C. RESULTATS - DISCUSSION.....	50
III.1.D. CONCLUSIONS	71
III.2. EPIDEMIOLOGIE COMPARATIVE DU CHOLERA DANS CINQ PAYS DU GOLFE DE GUINEE : SYNCHRONISME ET CLIMAT	71
CONTEXTE ET OBJECTIFS.....	71
III.2.A. LES DONNEES	72
III.2.B. METHODES D'ANALYSES.....	72
III.2.C. RESULTATS - DISCUSSION.....	73
III.2.D. CONCLUSIONS	92
III.3. APPROCHE LOCALE : LE CAS DU CHOLERA EN ALGERIE	93
INTRODUCTION.....	93
III.3.A. ZONE D'ETUDE ET DONNEES	94
III.3.B. PERSISTANCE	98
III.3.C. VARIABILITE INTER-ANNUELLE ET SAISONNALITE : ANALYSE DES SERIES TEMPORELLES.....	107

III.3.D. RELATION CHOLERA/CLIMAT EN ALGERIE	113
III.3.E. CONCLUSION SUR LE CHOLERA EN ALGERIE.....	116
III.4. CONCLUSION	118
PARTIE IV. LA MODELISATION MATHEMATIQUE COMME OUTIL DE PREDICTION	120
INTRODUCTION.....	120
IV.1. MODELISATION DES EPIDEMIES	123
IV.1.A. LES DONNEES	123
IV.1.B. METHODES	123
IV.1.C. RESULTATS.....	127
IV.1.D. DISCUSSION.....	145
IV.2. PREDICTION DU RISQUE EPIDEMIQUE EN AFRIQUE DE L'OUEST ET DANS LE BASSIN MEDITERRANEEN : L'APPLICATION CHOLCLIM VIEWER	146
IV.2.A. OBJECTIF	146
IV.2.B. SCHEMA CONCEPTUEL	146
IV.2.C. SPECIFICITES	148
IV.2.D. LES DOMAINES D'ACTIONS DES INTERVENANTS	149
IV.2.E. L'APPLICATION	150
IV.3. CONCLUSION	151
CONCLUSION - PERSPECTIVES.....	153
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
ANNEXES	168
ANNEXE 1	169
ANNEXE 2	172

Table des figures

FIGURE 1 : PHOTOGRAPHIE DE JOHN SNOW (1813-1858) EN 1857, A L'AGE DE 44 ANS (SOURCE : WELLCOME HISTORICAL MEDICAL MUSEUM AND LIBRARY, LONDON IN L. GORDIS, EPIDEMIOLOGY, WB SAUNDERS, PHILADELPHIA, 1996).....	4
FIGURE 2 : ILLUSTRATION DE LA CARTOGRAPHIE DES CAS DE CHOLERA ET DES POMPES A EAU AU COEUR DE LONDRES (SOURCE : PUBLIE PAR C.F. CHEFFINS, LITH, SOUTHAMPTON BUILDINGS, LONDON, ENGLAND, 1854 DANS SNOW, JOHN. <i>ON THE MODE OF COMMUNICATION OF CHOLERA</i> , 2ND ED, JOHN CHURCHILL, NEW BURLINGTON STREET, LONDON, ENGLAND, 1855).....	5
FIGURE 3 : CHOLERA, LES VOIES DE TRANSMISSION DANS LES ZONES ENDEMIQUES ET EPIDEMIQUES (D'APRES SHEARS, 1994).....	10
FIGURE 4 : LE CHOLERA DANS LE MONDE EN 2005 [SOURCE : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)]......	11
FIGURE 5 : SCHEMATISATION DE L'APPROCHE MULTI-EHELLES DANS LE CADRE DE L'ETUDE DES LIENS ENTRE CLIMAT ET CHOLERA (MODIFIE DE B. SULTAN).....	15
FIGURE 6 : SCHEMA CONCEPTUEL DE LA CHAINE DE CAUSALITE BASEE SUR DES PROBABILITES CONDITIONNELLES DU RISQUE D'EMERGENCE ENVIRONNEMENTALE DU CHOLERA DANS LES POPULATIONS HUMAINES.....	17
FIGURE 7 : LA BACTERIE DANS L'ENVIRONNEMENT AQUATIQUE ET SES PRINCIPAUX RESERVOIRS (RELIES PAR LES FLECHES NOIRES). LES FLECHES ORANGES REPRESENTENT LES LIENS TROPHIQUES ENTRE CES ORGANISMES.	25
FIGURE 8 : ILLUSTRATION D'UNE NOTIFICATION DE CHOLERA PUBLIEE DANS LE BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE N°30 DU 29 JUILLET 2004 CONCERNANT LES NOTIFICATIONS DES MALADIES SOUMISES AU REGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL REÇUES DU 16 AU 22 JUILLET 2004.....	32
FIGURE 9 : CAPTURE D'ECRAN DE LA BASE DE DONNEES CHOLERA.....	32
FIGURE 10 : PRINCIPE DE LA TELEDETECTION (REALISATION : THOMAS POUCHIN).....	35
FIGURE 11 : SYNTHESE DE PRODUITS DE TELEDETECTION SPATIALE DE COUVERTURE MONDIALE (SYNTHESE MENSUELLE, SEPTEMBRE 2002, RESOLUTION GAC). (A) TEMPERATURE DE LA SURFACE DE L'EAU ; (B) CONCENTRATION EN CHLOROPHYLLE-A.....	37
FIGURE 12 : SCHEMATISATION DU PROTOCOLE D'EXTRACTION DES DONNEES ENVIRONNEMENTALES PAR UN EXEMPLE ILLUSTRANT LA DYNAMIQUE TEMPORELLE DE LA CONCENTRATION EN CHLOROPHYLLE-A ET DE LA TEMPERATURE DE SURFACE DE L'EAU AU LARGE DES COTES ALGERIENNES.....	39
FIGURE 13 : ONDELETTE MERE DITE DE 'MORLET'.....	42
FIGURE 14 : (A) SCHEMA THEORIQUE DU SPECTRE D'ONDELETTES. IL S'AGIT D'UNE REPRESENTATION EN TROIS DIMENSIONS (PERIODE, TEMPS ET CORRELATION) DE LA DECOMPOSITION PAR LA METHODE DES ONDELETTES D'UN SIGNAL. LA CORRELATION	

EST REPRESENTEE DE LA VALEUR MINIMALE EN BLEU SOMBRE A LA VALEUR MAXIMALE EN ROUGE SOMBRE. (B) EXEMPLE DE SPECTRE D'ONDELETTES D'UNE SERIE DE PRECIPITATION MENSUELLE EN ALGERIE POUR LA PERIODE DE 1986 A 1998. LE SPECTRE MONTRE UN SIGNAL PERIODIQUE AVEC UNE FREQUENCE CENTREE SUR UN AN.....	43
FIGURE 15 : ILLUSTRATION THEORIQUE DE L'ANALYSE COMPARATIVE DES PERIODICITES T_1 ET T_2 DANS UN SIGNAL PAR L'ANALYSE EN ONDELETTES ET L'ANALYSE SPECTRALE. (A) LE SIGNAL EST UNE FONCTION AVEC UNE DOUBLE COMPOSANTE PERIODIQUE SINUSOÏDALE DE PERIODES T_1 ET T_2 CONSTANTE AU COURS DU TEMPS (B). LE SIGNAL EST COMPOSE SUCCESSIVEMENT DE DEUX FONCTIONS PERIODIQUES SINUSOÏDALES DE PERIODE T_1 PUIS T_2 . L'ANALYSE SPECTRALE DONNE LE MEME RESULTAT TANDIS QUE LE SPECTRE D'ONDELETTE MET EN EVIDENCE LE CHANGEMENT DE PERIODE (VOIR FLECHE NOIRE) DANS LE SIGNAL (D'APRES B. CAZELLES).	44
FIGURE 16 : ILLUSTRATION D'UN SPECTRE DE COHERENCE ENTRE LE NOMBRE DE CAS MENSUEL DE CHOLERA AU NIGERIA ET UN INDICE CLIMATIQUE (INDICE DE L'OSCILLATION INDIENNE) POUR LA PERIODE DE TEMPS ENTRE 1975 ET 1996. LES CORRELATIONS POUR UNE PERIODE DONNEE (AXE DES ORDONNEES) EN FONCTION DU TEMPS (AXE DES ABSCISSES) SONT REPRESENTEES PAR UN CONTINUUM DE COULEURS DE LA CORRELATION LA MOINS IMPORTANTE EN BLEU SOMBRE A LA PLUS FORTE EN ROUGE SOMBRE. LE TRAIT NOIR CURVILIGNE REPRESENT LE CONE D'INFLUENCE EN DEHORS DUQUEL LES RESULTATS PEUVENT ETRE INFLUENCES PAR UN EFFET DE BORD. LES TRAIT POINTILLES BLANCS DELIMITENT LES CORRELATIONS TESTEES SIGNIFICATIVEMENT POUR UN RISQUE $\alpha=10\%$ ET $\alpha=5\%$ (METHODE DE BOOTSTRAP, N=1000).....	45
FIGURE 17 : DIAGRAMME DE L'EVOLUTION DES PHASES EXTRAITES DANS LA BANDE DE PERIODE CENTREE SUR 2 ANS POUR CINQ SERIES DE CAS DE CHOLERA EN AFRIQUE. LA PHASE VARIE ENTRE π ET $-\pi$ (AXE DES ORDONNEES).	45
FIGURE 18 : SERIE TEMPORELLE DU NOMBRE DE CAS MENSUELS DE CHOLERA (TRANSFORMES EN RACINE CARREE) AU GHANA ENTRE 1975 ET 1996.	49
FIGURE 19 : CARTE DE L'ALGERIE AVEC LES DIVISIONS ADMINISTRATIVES (48 WILAYAS)...	95
FIGURE 20 : INCIDENCE ANNUELLE POUR 100000 HABITANTS DU CHOLERA EN ALGERIE ENTRE 1963 ET 1998 (SOURCE : LAÏD ET AL., 1999).	96
FIGURE 21 : INCIDENCE MENSUELLE DU CHOLERA EN ALGERIE ENTRE 1986 ET 1998. LES POINTS NOIRS, EN HAUT DU GRAPHE, REPRESENTENT LES MOIS POUR LESQUELS IL N'Y A PAS EU DE CAS DE CHOLERA DECLARES DANS LA POPULATION (EXTINCTIONS).	97
FIGURE 22 : NOMBRE TOTAL D'EXTINCTIONS EN FONCTION DE LA TAILLE DE POPULATION. EN NOIR, LA DROITE DE REGRESSION LINEAIRE AVEC UNE PENTE POSITIVE SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTE DE ZERO ($Y = 0,000004X + 2,92$; $R^2=0,30$; $DDL=46$; $P-VALUE<0,001$).	101

FIGURE 23 : DUREE TOTALE DES EXTINCTIONS OBSERVEES ENTRE 1986 ET 1998 EN FONCTION DE LA TAILLE DES POPULATIONS POUR CHACUNE DES 48 WILAYAS. EN NOIR, LA DROITE DE REGRESSION LINEAIRE AVEC UNE PENTE NEGATIVE SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTE DE ZERO ($Y = -0,00001X + 152,91$; $R^2=0,27$; $DDL=46$; $P-VALUE<0,001$).	102
FIGURE 24 : DUREE MOYENNE DES EXTINCTIONS EN FONCTION DE LA TAILLE DES POPULATIONS. LES DONNEES ONT ETE AJUSTEES A UNE FONCTION PUISSANCE ($Y = 4679,2X^{-0,3821}$; $R^2= 0,31$; $DDL=46$; $P-VALUE < 0,001$).	103
FIGURE 25 : NOMBRE TOTAL D'EXTINCTIONS EN FONCTION DE LA DUREE TOTALE DES EXTINCTIONS POUR LES 48 WILAYAS. LA TAILLE DES SYMBOLES EST PROPORTIONNELLE A LA TAILLE DES POPULATIONS. EN NOIR, LA DROITE DE REGRESSION LINEAIRE AVEC UNE PENTE NEGATIVE SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTE DE ZERO ($Y = -27,01X + 44,52$; $R^2=0,81$; $DLL=46$; $P-VALUE<0,001$).....	105
FIGURE 26 : DISTRIBUTION DU POURCENTAGE DE L'INCIDENCE MENSUELLE CUMULEE SUR LA PERIODE 1986-1998. LES TRAIT NOIRS REPRESENTENT LA SOMME DES INCIDENCES CUMULEES (EN %) POUR LES MOIS DELIMITES PAR LES EXTREMITES DES TRAIT.	108
FIGURE 27 : SPECTRE D'ONDELETTES DE L'INCIDENCE ANNUELLE DU CHOLERA EN ALGERIE POUR LA PERIODE 1971-1998. LE GRAPHIQUE DE GAUCHE REPRESENTE LA SERIE TEMPORELLE. LE GRAPHIQUE CENTRAL ILLUSTRE LE SPECTRE D'ONDELETTES DE L'INCIDENCE ANNUELLE DU CHOLERA ; LES COULEURS SONT CODEES DU MOINS CORRELE EN BLEU SOMBRE, AU PLUS CORRELE EN ROUGE SOMBRE. LE TRAIT NOIR POINTILLE CORRESPOND AU NIVEAU $\alpha=5\%$ DE SIGNIFICATIVITE OBTENU APRES 1 000 PERMUTATIONS. LE TRAIT NOIR PLEIN, OU CONE D'INFLUENCE, DELIMITE LA ZONE DE RESULTAT NON INFLUENCEE PAR LES EFFETS DE BORD. LE GRAPHIQUE DE DROITE REPRESENTE LE SPECTRE MOYEN (TRAIT BLEU) AVEC LE SEUIL DE SIGNIFICATIVITE A 5% (TRAIT NOIR POINTILLE).	110
FIGURE 28 : ANALYSES EN ONDELETTES DES CAS DE CHOLERA MENSUELS EN ALGERIE SUR LA PERIODE DE 1986 A 1998 : (A) DONNEES NATIONALES, (B) POUR LE TELL, (C) POUR LES HAUTES PLAINES, (D) POUR LE SAHARA. LES GRAPHIQUES DE GAUCHE CORRESPONDENT A LA SERIE TEMPORELLE (RACINE CARREE). POUR LES GRAPHIQUES CENTRAUX ET CEUX DE DROITE, MEME LEGENDE QUE POUR LA FIGURE 27.	111
FIGURE 29 : ANALYSES DU SYNCHRONISME ENTRE LES TROIS REGROUPEMENTS GEOGRAPHIQUES DES WILAYAS : (A)TELL/Haute plaine, (B) TELL/SAHARA, ET (C) Haute plaine/SAHARA. LES GRAPHES DE GAUCHE REPRESENTENT LES SPECTRES DE COHERENCE : LES COULEURS SONT CODEES DU MOINS CORRELE EN BLEU SOMBRE, AU PLUS CORRELE EN ROUGE SOMBRE. LE TRAIT NOIR POINTILLE REPRESENTE LE NIVEAU $\alpha=5\%$ DE SIGNIFICATIVITE OBTENU APRES 500 PERMUTATIONS. LE TRAIT NOIR PLEIN, OU CONE D'INFLUENCE, DELIMITE LA ZONE DE	

RESULTAT NON INFLUENCEE PAR LES EFFETS DE BORD. LES GRAPHES AU CENTRE CORRESPONDENT AU DIAGRAMME DES PHASES EXTRAITES POUR LA BANDE DE PERIODE 0,8-1,2 ANS. LE TRAIT NOIR REPRESENTE LA DIFFERENCE DE PHASE ENTRE LES DEUX SIGNAUX. LES GRAPHES DE DROITE CORRESPONDENT AU CUMUL DU DECALAGE DE PHASE SUR TOUTE LA PERIODE DE TEMPS.....	112
FIGURE 30 : ANALYSE DES PERIODICITES ET DU SYNCHRONISME ENTRE LA DYNAMIQUE MENSUELLE DU CHOLERA EN ALGERIE ET LES PRECIPITATIONS MENSUELLES POUR LA PERIODE 1986 A 1998 : (A) SPECTRE D'ONDELETTES DE LA SERIE DE CAS DE CHOLERA (RACINE CARREE) A GAUCHE ET SPECTRE GLOBAL A DROITE, (B) SPECTRE D'ONDELETTES DE LA SERIE DES PRECIPITATIONS A GAUCHE ET SPECTRE GLOBAL A DROITE. (C) SPECTRE DE COHERENCE ENTRE LES DEUX SERIES. (D) DIAGRAMME DES PHASES EXTRAITES DANS LA BANDE DE PERIODE 0,8-1.2 ANS AVEC EN ROUGE LES PRECIPITATIONS ET EN BLEU LES CAS DE CHOLERA.	114
FIGURE 31 : ANALYSE DES PERIODICITES ET DU SYNCHRONISME ENTRE LA DYNAMIQUE MENSUELLE DU CHOLERA EN ALGERIE ET DE LA TEMPERATURE MENSUELLE DE SURFACE DE L'OCEAN A 50 KM AU LARGE DE LA COTE ALGERIENNE POUR LA PERIODE 1986 A 1998 : (A) SPECTRE D'ONDELETTES DE LA SERIE DE CAS DE CHOLERA (RACINE CARREE) A GAUCHE ET SPECTRE GLOBAL A DROITE, (B) SPECTRE D'ONDELETTES DE LA SERIE DES TEMPERATURES DE SURFACE DE L'OCEAN A GAUCHE ET SPECTRE GLOBAL A DROITE. (C) SPECTRE DE COHERENCE ENTRE LES DEUX SERIES. (D) DIAGRAMME DES PHASES EXTRAITES DANS LA BANDE DE PERIODE 0,8-1.2 ANS AVEC, EN ROUGE, LA TEMPERATURE DE SURFACE DE L'OCEAN ET, EN BLEU, LES CAS DE CHOLERA.....	116
FIGURE 32 : SCHEMA CONCEPTUEL DE L'APPLICATION "CHOLCLIM VIEWER" © UMR 2724 ET UNITE ESPACE (S140).....	148
FIGURE 33 : DISPOSITION HIERARCHIQUE DES DONNEES GEOGRAPHIQUES ET EPIDEMIO-DEMOGRAPHIQUES	149
FIGURE 34 : PROPOSITION D'INTERFACE GRAPHIQUE POUR LA CARTOGRAPHIE DU RISQUE EPIDEMIQUE.	150

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PANDEMIES DE CHOLERA.	9
TABLEAU 2 : RESUME DU MODELE LINEAIRE GENERALISE DE LA DUREE MOYENNE TOTALE DES EXTINCTIONS DANS LES 48 WILAYAS ALGERIENNES AVEC L'EFFET DE LA TAILLE DE POPULATION, LA DENSITE ET LE TERME D'INTERACTION A DEUX FACTEURS (NOUS AVONS UTILISE LA RACINE CARREE DE LA TAILLE DES POPULATIONS. D.D.L. SONT LES DEGRES DE LIBERTE RESIDUELS DANS L'ANALYSE.)	104
TABLEAU 3 : RESUME DES 5 WILAYAS LES PLUS TOUCHEES PAR LE CHOLERA ENTRE 1986 ET 1998.	105
TABLEAU 4 : RECURRENCE (NOMBRE DE MOIS) DES WILAYAS AYANT NOTIFIE DES CAS EN DEBUT D'EPIDEMIES SUR LA PERIODE DE 1986 A 1993.....	106
TABLEAU 5 : REPARTITION DES WILAYAS PAR ZONES GEOGRAPHIQUES.	109
TABLEAU 6 : LISTE DES VARIABLES ET PARAMETRES DU MODELE SIDR.....	125
TABLEAU 7 : VALEURS DES PARAMETRES FIXES DANS LE MODELE.....	126

Résumé

Le choléra, dû aux souches pathogènes de la bactérie *Vibrio cholerae*, est une maladie très contagieuse, avec en 2004 au moins 100000 cas déclarés, principalement sur le continent africain. La nature autochtone de *V. cholerae* dans le milieu aquatique rappelle que cette bactérie, avant d'être pathogène pour l'homme, joue un rôle écologique dans son écosystème. Cette dernière propriété implique une influence directe des conditions environnementales et climatiques sur la présence, la persistance et l'abondance de la bactérie dans l'écosystème aquatique, et donc indirectement sur l'émergence du choléra chez l'homme.

Cette relation choléra/environnement a déjà été étudiée en Asie et en Amérique du Sud mais aucune étude ne s'est intéressée à ce jour, à la situation sur le continent le plus affecté, l'Afrique. Dans ce contexte, nous avons d'abord étudié les dynamiques de cas de choléra dans différents pays d'Afrique de l'Ouest et du Nord par les analyses d'ondelettes. Ensuite, nous avons testé l'existence d'un lien entre ces dynamiques et différents paramètres caractérisant la variabilité climatique (*i.e.* Indice de l'Oscillation Indienne, *IOI*) et environnementale (*i.e.* *précipitations* et *anomalies de température de surface terrestre et océanique*, données issues de la télédétection). Enfin, nous avons réalisé un *modèle épidémiologique* de type SIR intégrant des paramètres environnementaux pour expliquer la dynamique du choléra dans deux pays africains. L'application directe a été la mise en place d'un *premier outil de prédiction* des épidémies de choléra grâce à la surveillance de l'environnement par satellite.

Les résultats ont montré, en dehors du cycle annuel déjà bien connu pour les dynamiques de choléra, un cycle compris entre 3 et 6 ans, ainsi qu'un synchronisme des épidémies pour un ensemble de cinq pays adjacents du Golfe de Guinée. De plus, des corrélations ont été détectées entre ces dynamiques et les variations climatiques et environnementales. Enfin, le développement d'un modèle mathématique a servi à l'élaboration d'un système d'alerte basé sur le suivi des conditions environnementales par télédétection spatiale, et ce afin de répondre à un meilleur contrôle de la maladie.

Introduction générale

Introduction générale

Les maladies infectieuses chez l'homme

La peste, la variole, la lèpre, la tuberculose, la poliomyélite, la grippe espagnole ou, encore, le choléra et le SIDA évoquent des sentiments de peur issus du passé et d'un héritage culturel lié aux ravages qu'ont pu faire ces maladies infectieuses dans les populations humaines jusqu'à présent (Gualde, 2003). Un exemple d'actualité est celui de l'évocation du risque d'émergence et de propagation de la grippe aviaire dans la population mondiale (Renaud, 2005). Pour les sociétés frappées par ces fléaux, les effets sont encore perceptibles aujourd'hui. Parmi les séquelles laissées par les grandes épidémies, la plus importante est celle qui affecte la démographie avec ses conséquences sociales, politiques, économiques marquées habituellement par le chaos social, l'inconstance politique, la paupérisation générale, ou non (Gualde, 2003). Pour la peste noire par exemple, le dépeuplement des populations européennes a été très important ; la yersinoise funeste emporta deux tiers des génois, au moins la moitié des barcelonais et 50 à 80% de la population de Marseille, Montpellier et Avignon (Lucenet, 1985). Les effets économiques, systématiques et de grande importance, se conçoivent aisément. Outre les répercussions démographiques et économiques, d'autres effets ont façonné les sociétés en provoquant des réactions de xénophobie, des migrations de populations ou, encore, en incitant les témoins d'alors à croire à des causes surnaturelles. De nombreuses croyances trouvent ainsi leur origine dans l'histoire des maladies infectieuses humaines comme, par exemple, la croyance d'un châtement divin pour expliquer certaines épidémies (Guégan & Constantin de Magny, *sous presse*).

Autrefois, les moyens de lutter contre ces maladies se résumaient à la mise en place de quarantaines (soit de malades, soit de villes entières) et à la préparation des potions ou remèdes. Les médecins possédaient alors, en effet, peu de moyens pour lutter contre ces maladies infectieuses. La connaissance et la tradition de se soigner grâce à des préparations à base de plantes ont donné lieu à des « recettes » en tout genre contre ces maladies, principalement élaborées à des fins collectives et d'utilités publiques. Ces recettes étaient toutefois aussi utilisées de façon moins honnête, par exemple par les brigands afin de se protéger lors du pillage des habitations de pestiférés ou encore lors de la propagation volontaire de la maladie à

des fins politiques. Un exemple de ce type de recueil, daté du XVIII^{ème} siècle et issu d'archives familiales, détaille ces fameuses recettes prétendant à des vertus protectrices contre la peste. Son intitulé, sans modification de la syntaxe orthographique de l'époque, est le suivant : « *Receuil très utile et Necessaire de plusieurs preservatifs et remedes contre la peste, et autres maladies contagieuses donné par Deme^{lle} M. G. C. D. M. pour l'utilité du public* » (M. G. C. D. M. pour Marie Gasparde de Grimaldi Constantin de Magny).

Parmi les grandes épidémies, le choléra a largement sa place dans l'histoire des maladies infectieuses pour ses effets dévastateurs dans les populations depuis l'Antiquité, et encore de nos jours. Entre "la peste ou le choléra", on ne sait que choisir, j'ai choisi pour la thèse, le choléra...

Des croyances à la découverte de l'agent étiologique : un peu d'histoire du choléra

Parmi les premières descriptions de la maladie, les écrits d'Hippocrate et Sanskrit (*Shushruta Samshita*) datant de 500 av. J.-C. mentionnent des décès par déshydratation suite à des diarrhées (Gualde, 2003, Kelley, 2001). Au début du XVI^{ème} siècle, des épidémies de maladies semblables au choléra ont aussi été décrites en Inde. Le choléra apparaît d'abord principalement comme une maladie d'Asie du Sud. C'est à partir de 1817 que la propagation du choléra devient mondiale ; on parle alors de la première pandémie (Pollitzer, 1959).

L'agent responsable du choléra est décrit pour la première fois en 1854 en Italie par Pacini, qui découvre un grand nombre de bactéries curvilignes dans le contenu intestinal de victimes du choléra lors d'une épidémie à Florence. Il décrit pour la première fois le *Vibrio* en forme de virgule, le « comma bacillus ». Il étudie le choléra pendant plus de 20 ans et publie de nombreux articles dans lesquels il décrit la destruction de la muqueuse intestinale durant la maladie, désignant alors la bactérie comme responsable (Lipp, *et al.*, 2002). De plus, Pacini fait clairement état du caractère contagieux de la maladie dans un contexte scientifique de débat à ce sujet. Ses travaux ont été ignorés jusqu'à la publication du travail de Robert Koch, trente ans après ceux de Pacini et un an après la mort de ce dernier. Koch étudia le choléra en Egypte et démontra en 1884 que le choléra est causé par des organismes en forme de virgule, et appela cet organisme *Kommabazillen*. Dans ses travaux, Pacini

avait donné le nom *Vibrio cholerae* qui fut alors retenu pour le nom de l'agent responsable du choléra (Kaper, *et al.*, 1995).



A la même époque où Pacini réalise ses travaux, le choléra ravage l'Europe de l'Ouest et les réponses efficaces en santé publique pour lutter contre la maladie sont peu nombreuses. C'est à la fin de l'année 1831 que la vague de choléra en provenance d'Asie touche pour la première fois l'Angleterre et toute l'Europe par la suite, et que l'on pense alors que la maladie se propage par des miasmes dans l'atmosphère. Mais lors de l'épidémie qui eu lieu 23 ans plus tard à Soho, un quartier de Londres, les mentalités changent brusquement et ce, grâce à un homme, John Snow (Figure 1), anesthésiste de formation et pionnier en épidémiologie. Il publie un article spéculant que le choléra se transmet par de l'eau contaminée, idée en laquelle ni les autorités, ni le corps médical ne croit à l'époque.



Figure 1 : Photographie de John Snow (1813-1858) en 1857, à l'âge de 44 ans (source : Wellcome Historical Medical Museum and Library, London in L. Gordis, *Epidemiology*, WB Saunders, Philadelphia, 1996).

C'est dans la nuit du 31 août 1854 qu'une épidémie, que John Snow qualifia par la suite de « la plus terrible épidémie de choléra que connut le royaume »¹, enflamma le quartier autour de Broad Street à Londres. Durant les trois jours qui

¹ Les informations ont été extraites du site Internet du département d'Epidémiologie de l'Université de Californie, Los Angeles (<http://www.ph.ucla.edu/epi/snow/broadband.html>)

suivirent, 127 personnes décédèrent, et au bout de dix jours on comptabilisait plus de 500 décès. Habitant le quartier, Snow est directement concerné et mène une enquête auprès des familles des victimes. Ces recherches le conduisent à la pompe à eau du puits situé à l'angle de Broad Street et de Cambridge Street (Figure 2), à l'épicentre de l'épidémie. Il réalise ensuite un prélèvement d'eau qu'il examine au microscope. Il y découvre des particules flocculentes blanches (Cf. paragraphe suivant sur la maladie). Convaincu d'avoir identifié la source de contamination, il présente ses résultats aux membres du conseil municipal responsable de la gestion de la pompe. Bien que sceptiques à la théorie de John Snow, ils acceptent à titre expérimental de démonter la poignée de la pompe, et la progression de l'épidémie stoppe alors brusquement. Mais cela ne change pas pour autant les forts préjugés sur la maladie causée par des comportements immoraux et la pauvreté.



Figure 2 : Illustration de la cartographie des cas de choléra et des pompes à eau au coeur de Londres (source : Publié par C.F. Cheffins, Lith, Southhampton Buildings, London, England, 1854 dans Snow, John. *On the Mode of Communication of Cholera*, 2nd Ed, John Churchill, New Burlington Street, London, England, 1855).

Le choléra : la bactérie responsable, les symptômes phénotypiques

Le choléra, la maladie de la mort bleue parce qu'elle donnait un teint particulier aux malades, est un fléau qui a gardé toute sa modernité. C'est une maladie infectieuse diarrhéique, à caractère épidémique, d'origine bactérienne. Les résurgences de la maladie se caractérisent par leur association presque constante avec des désordres sociaux et/ou écologiques.

L'agent pathogène responsable du choléra est le vibron cholérique, un bacille mobile, Gram négatif, oxydase positif, appartenant à la famille des *Vibrionaceae*, au genre *Vibrio*, et à l'espèce *V. cholerae*. Toutes les souches de l'espèce *V. cholerae* ne sont pas responsables de choléra. En effet, les souches appartenant à l'espèce *V. cholerae* peuvent être classées selon la structure de l'antigène O (Fournier, 1996a). A ce jour, près de 200 sérogroupes O sont connus (Lipp, *et al.*, 2002), mais seules les souches appartenant aux sérogroupes O1 et O139 ont été associées à des épidémies majeures. Les souches de *V. cholerae* appartenant aux autres sérogroupes peuvent provoquer des diarrhées sporadiques, des abcès ou des septicémies (Hervio-Heath, *et al.*, 2002). Parmi les souches de sérogruppe O1, il est fait distinction de deux biotypes, le premier dit « classique » responsable des cinquième et sixième pandémies, et le second nommé « El Tor » responsable de la septième. Pour chacun de ces biotypes, il existe trois sérotypes : *Ogawa*, *Iniba* et *Hikojima*. Aussi, on assiste fin 1992 à l'apparition en Inde et au Bangladesh d'une nouvelle souche de vibron cholérique désignée par un nouveau sérogruppe O139 de l'espèce *V. cholerae* semblable à la souche O1. De plus, l'immunité acquise lors d'infections antérieures à *V. cholerae* O1 est inefficace face à cette nouvelle souche.

Le choléra résulte de l'absorption, par ingestion, du vibron cholérique présent dans l'eau ou les aliments mais peut également être le résultat d'une contamination de personne à personne à partir de produits pathologiques (selles, vomissements, sueur). La dose infectieuse, déterminée expérimentalement, est de l'ordre de 10^8 à 10^{11} bactéries (Cash, *et al.*, 1974). L'acidité gastrique est peu propice à la survie de la bactérie dans l'estomac. Lorsque les vibrions cholériques sont inclus dans des aliments ou que l'acidité gastrique a été neutralisée par une solution de bicarbonate de soude, la dose infectieuse est de l'ordre de 10^4 à 10^6 bactéries. Après le passage de la barrière gastrique, les vibrions se fixent dans la partie proximale de l'intestin grêle, traversent la couche de mucus et sécrètent la toxine cholérique. La toxine

cholérique modifie les échanges d'eau et d'électrolytes en empêchant la pénétration du sodium à l'intérieur de la cellule. Cela provoque un passage dans la lumière du tube intestinal d'une très grande quantité d'eau pouvant atteindre 15 litres par jour, et entraîne une déshydratation sévère chez l'individu malade (Fournier, 1996a).

Après une incubation de quelques heures à quelques jours, le choléra se manifeste par de violentes diarrhées, des vomissements, mais sans élévation de température. Les selles, fécaloïdes au début, deviennent rapidement aqueuses, couleur eau de riz. Cette importante fuite d'eau entraîne des crampes intenses se propageant dans tout le corps, "enfonçant" les yeux dans les orbites, crispant les muscles orbiculaires des lèvres conduisant alors à donner une allure cyanosée au visage du malade. Ces symptômes sont à l'origine de l'expression "avoir une peur bleue" (Fournier, 1996a).

Toxicité et pathogénicité, le rôle d'un bactériophage

La production de la toxine cholérique par les souches épidémiques et pandémiques de *V. cholerae* est responsable de l'expression phénotypique de la maladie. La pathogénicité de ces souches est le résultat de l'action conjuguée d'un ensemble de facteurs autorisant la colonisation du milieu (motilité, attachement) et de toxines (Faruque, *et al.*, 1998, Kaper, *et al.*, 1995). Le génome du bactériophage filamenteux lysogène CTX Φ renferme les gènes *ctxAB* qui codent la toxine cholérique (Waldor & Mekalanos, 1996). CTX Φ , par sa capacité à lyser la paroi bactérienne, intègre la totalité ou une partie de son génome dans celui de *V. cholerae* et permet ainsi la production de la toxine (Kaper, *et al.*, 1995). Cette transduction est un très bon exemple de transfert horizontal de gènes qui codent pour la toxine cholérique, ainsi que du transfert des gènes qui constituent l'îlot de pathogénicité de *V. cholerae* (VIP) (Karaolis, *et al.*, 1998).

Un autre facteur important impliqué dans la virulence des souches pathogènes de *V. cholerae* est un poil co-régulé avec la toxine (TCP - "toxin co-regulated pili"). Son rôle a d'abord été identifié dans la colonisation par *V. cholerae* de la paroi intestinale (Kaper, *et al.*, 1995), mais s'avèrerait, en réalité, plus directement lié au développement du pouvoir pathogène en servant de récepteur pour le bactériophage CTX Φ (Waldor & Mekalanos, 1996).

Les différentes souches pathogènes de *V. cholerae* libèrent par la suite de nouveaux bactériophages d'une part dans le tube digestif de l'hôte humain, et d'autre

part dans l'environnement aquatique (Faruque, *et al.*, 1998, Faruque, *et al.*, 2005). L'identification et la quantification des bactériophages et des souches de *V. cholerae* dans des prélèvements d'eaux de rivières réalisés au cours d'un suivi au Bangladesh a montré que la densité de souches pathogènes et les incidences reportées localement étaient inversement corrélées à la densité de bactériophages (Faruque, *et al.*, 2005). Ce phénomène ainsi que l'induction du CTX Φ pourraient jouer un rôle prépondérant dans la saisonnalité observée des épisodes épidémiques en zone d'endémicité du choléra (Faruque, *et al.*, 2000, Faruque, *et al.*, 2005).

L'épidémiologie et la dynamique du choléra

Lorsque la propagation d'une maladie infectieuse dans les populations humaines est à l'échelle mondiale, pour le choléra par exemple, on utilise le terme de pandémie. C'est à partir de 1817 que le choléra commença à se propager mondialement et pendant plus de cent ans après. Les historiens attribuent ce changement à la colonisation de nouveaux territoires par les Européens et à une augmentation des migrations et des restructurations des communautés locales (Kelley, 2001). On attribue à la souche *V. cholerae* O1, biotype « classique », les six premières pandémies. L'apparition en 1961 d'un biotype nouveau dit « El Tor » sur l'île de Sulawesi en Indonésie a marqué le commencement de la septième pandémie. Nous sommes actuellement à la fois dans la septième pandémie qui continue de causer des épidémies saisonnières dans la plupart des pays en développement, et dans la huitième, suite à l'apparition en 1992 d'un nouveau sérotype, la souche pathogène O139 rapportée en Inde et au sud du Bangladesh (Cholera Working Group, 1993, Faruque, *et al.*, 1998, Ramamurthy, *et al.*, 1993). Le tableau 1, ci-dessous, résume les caractéristiques chronologiques des différentes pandémies.

Tableau 1 : Caractéristiques des pandémies de choléra.

Pandémie n° (durée en années)	Périodes
1 (6 ans)	1817 – 1823
2 (12 ans)	1826 – 1838
3 (16 ans)	1839 – 1855
4 (11 ans)	1863 – 1874
5 (15 ans)	1881 – 1896
6 (24 ans)	1899 - 1923
7 (?)	1961 - ...
8 (?)	1992 - ...

Au cours de la septième pandémie, l'introduction du choléra dans de nouvelles localités, notamment en Afrique et en Amérique du Sud, et l'endémisation de la maladie sont le résultat d'interactions complexes des différents modes de propagation de la maladie. La Figure 3 représente les différentes voies de transmission par lesquelles la bactérie pathogène responsable du choléra peut être introduite et peut s'installer dans les populations humaines (Shears, 1994).

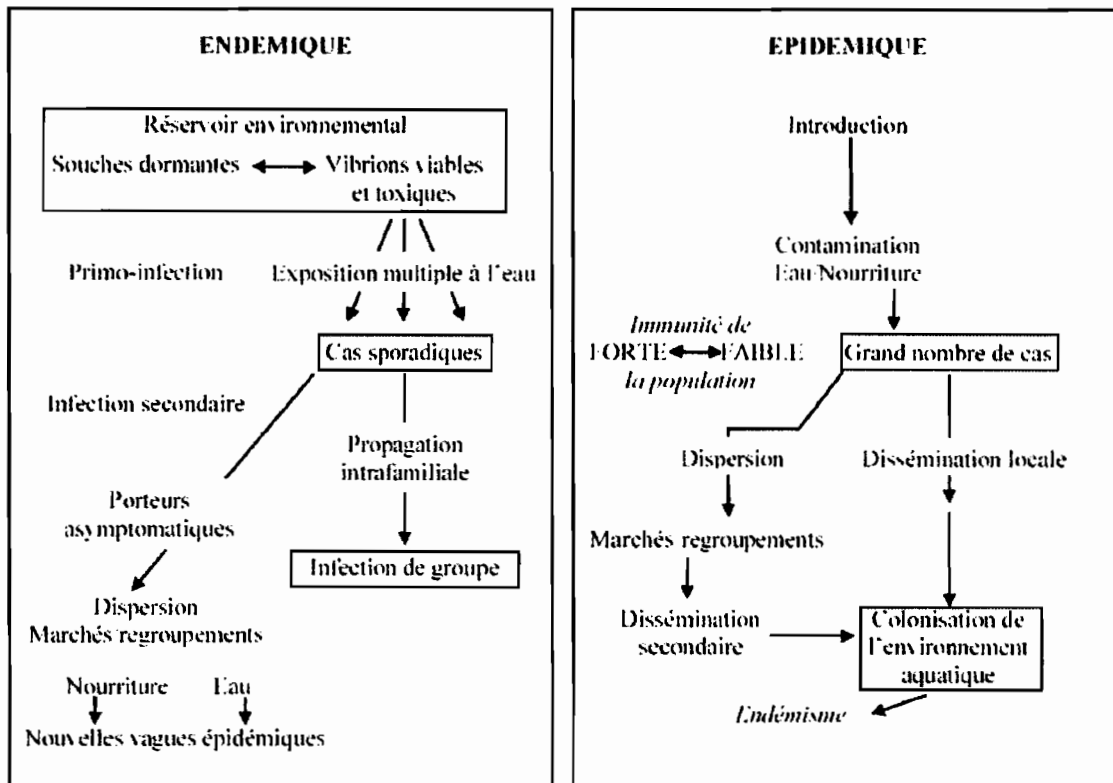


Figure 3 : Choléra, les voies de transmission dans les zones endémiques et épidémiques (d'après Shears, 1994).

Bien que la maladie ait disparu de la plupart des pays développés, elle constitue toujours un problème majeur de santé publique pour les pays du Sud, principalement en zone intertropicale (Faruque, *et al.*, 1998, World Health Organization, 2005). En 2004, au moins 100000 cas de choléra et plus de 2300 décès ont été déclarés dans 56 pays avec la majorité de la morbidité et de la mortalité présente sur le seul continent africain (World Health Organization, 2005) (Figure 4).

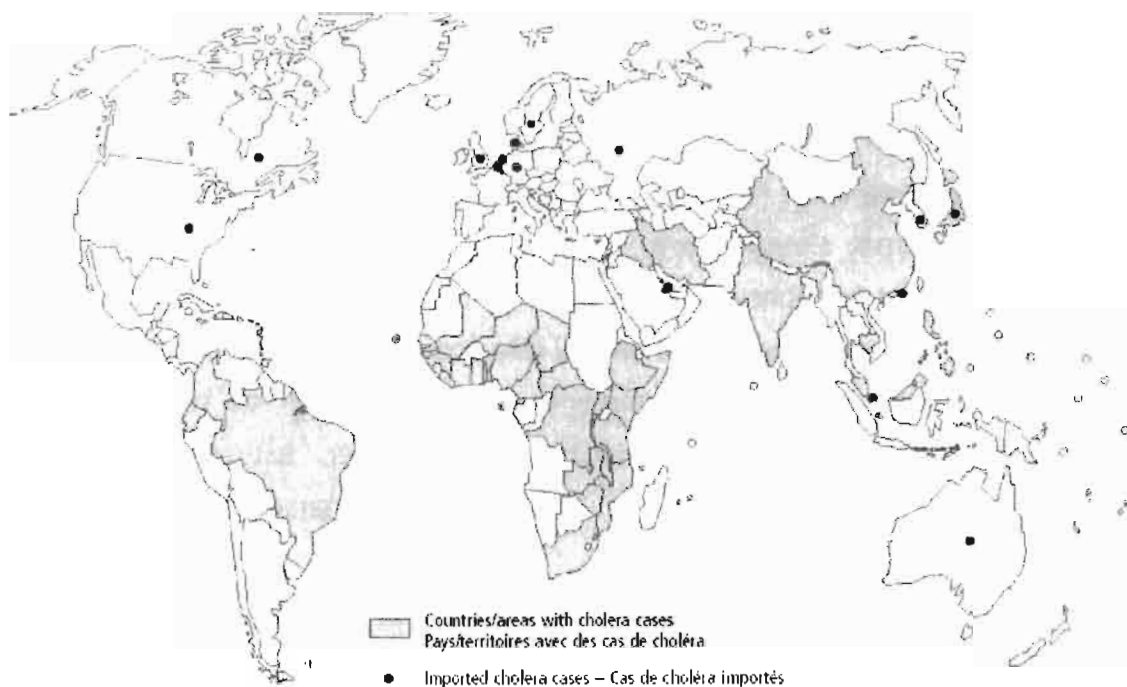


Figure 4 : Le choléra dans le monde en 2005 [source : Organisation Mondiale de la Santé (OMS)].

Une classification en trois groupes est actuellement utilisée pour catégoriser les zones géographiques où la maladie est, ou était autrefois, présente : (1) *les zones où la population est exempte de choléra*, c'est-à-dire qu'il n'y a aucune transmission de cas de choléra localement ; (2) *les zones épidémiques*, où les cas apparaissent dans la population sous forme de flambées épidémiques, c'est-à-dire qu'après l'apparition d'un grand nombre de cas, la maladie régresse jusqu'à devenir totalement absente dans la population jusqu'à l'épidémie suivante ; (3) *les zones endémiques* où la maladie, après des pics épidémiques, reste persistante dans la population et présente une évolution plutôt cyclique (Codeco, 2001). La saisonnalité marquée des épidémies de choléra dans les populations et plus particulièrement dans les zones endémiques est, quant à elle, bien établie (Bouma & Pascual, 2001, Russell, 1925-1926).

Le choléra : une maladie environnementale sensible au climat

Pour de nombreuses maladies, dites à transmission vectorielle, aérienne ou encore hydrique, la détection et l'isolement du pathogène ainsi que la prévalence de la maladie se caractérisent par une tendance saisonnière évidente. La saisonnalité et

l'apparition simultanée d'épidémies de choléra dans des localités géographiques différentes et éloignées ont incité la recherche d'une origine exogène et notamment d'ordre climatique, à ces phénomènes (Pascual, *et al.*, 2002). De plus, depuis la première description en 1977 par R.R. Colwell, de la présence naturelle de la bactérie *V. cholerae* dans l'écosystème aquatique, les évidences d'un lien entre le choléra et le climat s'accumulent. La bactérie *V. cholerae* se trouve en effet naturellement dans les écosystèmes marins et estuariens. Avant d'être pathogène pour l'homme, la bactérie joue donc un vrai rôle écologique dans son environnement. Ces aspects écologiques, environnementaux et climatiques en relation avec la dynamique de la bactérie dans l'environnement côtier, estuarien et dans la population humaine seront abordés en détails dans la première partie du présent document.

Un nouveau champ d'investigation dans l'étude des maladies infectieuses avec un fort déterminisme environnemental, comme pour le choléra, est désormais accessible dès lors que certains paramètres écologiques et environnementaux sont suivis et enregistrés par télédétection spatiale. En effet, cette technique permet un suivi au long terme de la caractérisation de l'environnement aquatique ou terrestre ainsi que du climat et de leur variabilité.

L'apport de la télédétection en épidémiologie humaine

La connaissance de tout ce qui est extra-terrestre a toujours fait l'objet d'un regain d'intérêt et de curiosité de la part de l'homme. Les avancées technologiques prodigieuses faites dans ce domaine ont permis, par exemple, d'envoyer des hommes sur la lune, mais aussi la création des outils d'observation de l'espace ou de la Terre depuis l'espace : la télédétection spatiale. Les domaines d'applications sont très divers. Elle est employée en météorologie, en océanographie, en urbanisme, en agriculture, en géologie, à des fins militaires, et plus récemment en épidémiologie (Beck, *et al.*, 2000, Epstein, *et al.*, 1993, Hay, *et al.*, 2002, Kitron, 1998, Lobitz, *et al.*, 2000, Rogers, *et al.*, 2002, Tran, 2004).

Pour des maladies infectieuses comme le choléra, qui se caractérisent par une forte composante environnementale, le suivi des conditions environnementales jouant sur l'abondance et la diversité du pathogène dans le milieu est indispensable pour la surveillance des risques d'émergence ou de résurgence de la maladie chez

l'homme. L'utilisation de la télédétection spatiale constitue dans ce domaine une avancée majeure (Lobitz, *et al.*, 2000).

La télédétection spatiale apporte une grande diversité d'informations sur la surveillance de l'environnement terrestre et océanique, à différentes échelles spatiales (différentes résolutions) et temporelles (observations à différents pas de temps). De nombreux paramètres en lien avec l'étude des écosystèmes, de leur caractérisation et de leur évolution sont ainsi accessibles. Elle permet en particulier la surveillance des océans par la mesure des facteurs abiotiques (e.g. température de la surface de l'eau en degré Celsius) et biotiques (e.g. concentration en chlorophylle-a en mg/m^3) de l'environnement marin en relation directe par exemple avec l'écologie et la dynamique de la bactérie *Vibrio cholerae* (Cf. partie I).

A partir d'images satellitaires, il est possible d'extraire des séries temporelles de données environnementales pour mieux décrire et comprendre l'évolution des conditions du milieu. Dans ce travail de thèse, j'ai utilisé cet outil afin de connaître l'évolution de certains facteurs abiotiques et biotiques en relation avec les cas de choléra. La méthodologie d'extraction et la description de ces facteurs seront détaillées dans la deuxième partie de ce document.

L'énorme source d'information obtenue par la télédétection spatiale et la possibilité de l'intégrer dans des objets de recherches nécessitent au préalable une réflexion sur les échelles d'observations et d'analyses des phénomènes étudiés.

Niveaux d'organisation et changements d'échelles

Le choléra représente un très bon exemple de la compréhension d'une maladie infectieuse. Compréhension qui a évolué d'un modèle linéaire réductionniste focalisé sur la transmission fécale/orale (ou péril fécal) d'une bactérie aquaphile à son hôte humain, vers un modèle bien plus complexe de maladie infectieuse écologique (Wilcox & Colwell, 2005). Ce modèle résulte, en effet, de l'intégration supplémentaire de toute ou partie du climat et de son évolution, de la variabilité des réservoirs aquatiques (zoo- et phyto- planctoniques) et des bactériophages dans l'environnement aquatique, et de la flexibilité de son génome ... (partie I). C'est un modèle biologique qui illustre la « biocomplexité » caractérisant la richesse des interactions entre la population humaine et les systèmes naturels (Colwell, 1998). Cela se base sur une conceptualisation du monde biologique comme une structure en niveaux d'organisations différents, emboîtés hiérarchiquement. Par exemple, la

biosphère est composée de paysages, eux-mêmes composés d'écosystèmes, eux-mêmes composés de peuplements, ces peuplements sont composés de populations, ces populations sont composées d'individus, ces individus de cellules... jusqu'au niveau sub-atomique ou particule élémentaire (Pavé, 1994). Chaque niveau d'organisation a des propriétés et une dynamique propres qui peuvent être totalement indépendantes ou non des processus des niveaux directement inférieurs et supérieurs.

Suivant l'échelle d'observation des phénomènes à laquelle on se place, des structures peuvent apparaître successivement complexes et simples. Pour l'étude de la dynamique régionale ou locale d'une maladie en relation avec le climat comme le choléra, il est nécessaire de définir et ajuster les échelles d'observations et d'analyses des paramètres étudiés (Maurer, 1999). En effet, ces études intègrent des données de sources et de caractéristiques différentes ; la définition de l'échelle d'étude des phénomènes est donc un aspect à traiter en priorité. Pour cela, il faut agréger ou désagréger les données aussi bien dans le temps que dans l'espace en fonction des caractéristiques de chacune et des objectifs que l'on s'est fixés. Le schéma suivant (Figure 5) proposé par B. Sultan sur l'appréhension du changement d'échelles pour l'étude de l'impact du climat sur les populations humaines illustre ces changements d'échelles. Le point "Impacts" correspond à une recherche de l'échelle adéquate à laquelle étudier un phénomène. C'est un des problèmes et des sujets majeurs en recherche aujourd'hui.

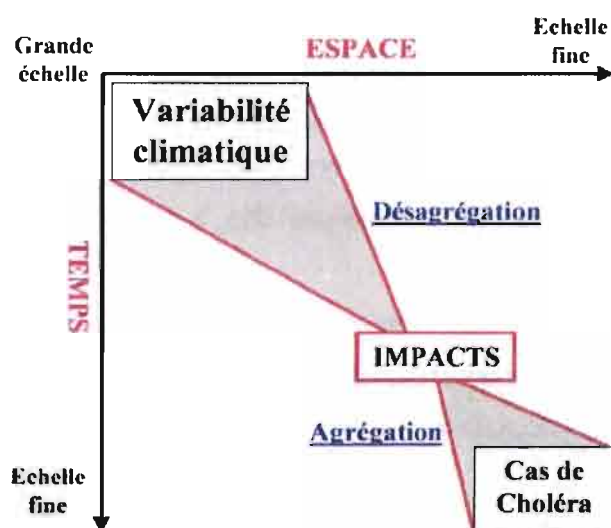


Figure 5 : Schématisation de l'approche multi-échelles dans le cadre de l'étude des liens entre climat et choléra (modifié de B. Sultan²).

Dans le cadre de la thèse, ce travail de définition et de caractérisation des échelles d'observations des phénomènes en fonction des paramètres sélectionnés a été réalisé. Il a été effectué en début de thèse par la mise en place du schéma structuré des hypothèses (Figure 6). En effet, l'enchaînement des hypothèses se structure selon une cascade d'évènements reliés entre eux par des probabilités conditionnelles :

1. La *variabilité climatique globale*, quantifiée par les indices de l'Oscillation Australe (*SOI*) et de l'Oscillation Indienne (*IOI*), influencerait par ses évènements extrêmes, 'P(1)' ou n'influencerait pas '1-P(1)' les conditions environnementales locales en les rendant favorables.

2. Les *conditions environnementales favorables*, quantifiées par la *température de surface terrestre* (Land Surface Temperature Anomalies, *LSTA*) et *océanique* (Sea Surface Temperature), influencerait, 'P(2)' ou n'influencerait pas '1-P(2)' la densité des réservoirs de la bactérie *V. cholerae* dans l'environnement aquatique.

3. La *densité des réservoirs aquatiques*, quantifiée directement pour le phytoplancton par la *concentration en chlorophylle-a* à la surface de l'océan et indirectement pour le zooplancton qui s'en nourrit, influencerait, 'P(3)' ou

² B. Sultan, S. Janicot, P. Yaka, S. Philippon, J.F. Guégan, Etude des liens climat-méningite en Afrique de l'Ouest aux échelles saisonnières et interannuelles, octobre 2005, Action Thématique Incitative IRD « Climat-Santé », IRD de Montpellier.

n'influencerait pas ' $1-(P3)$ ' la densité de pathogènes fixés sur ces derniers, et influencerait ' $P(3 \text{ et } 4)$ ', ou n'influencerait pas ' $1-P(3 \text{ et } 4)$ ' via la densité de pathogènes, la probabilité d'ingestion par des humains.

4.-1 La *densité de pathogènes* influencerait, ' $P(4)$ ' ou n'influencerait pas ' $1-(P4)$ ' la probabilité d'ingestion de pathogènes par des humains en contact avec le milieu aquatique.

4.-2 La probabilité *d'ingestion par des individus* influencerait, ' $P(5)$ ', ou n'influencerait pas ' $1-P(5)$ ', l'émergence de la maladie, caractérisée dans ce travail par les *notifications des hospitalisations pour des diarrhées cholériques* déclarées à l'OMS.

Couplée à l'approche statistique de l'analyse des données, la modélisation mathématique va permettre d'analyser et de définir par des équations mathématiques, plus ou moins compliquées, tout ou partie de cette chaîne de causalité de l'aléa environnemental à l'origine du risque d'émergence du choléra dans les populations humaines.

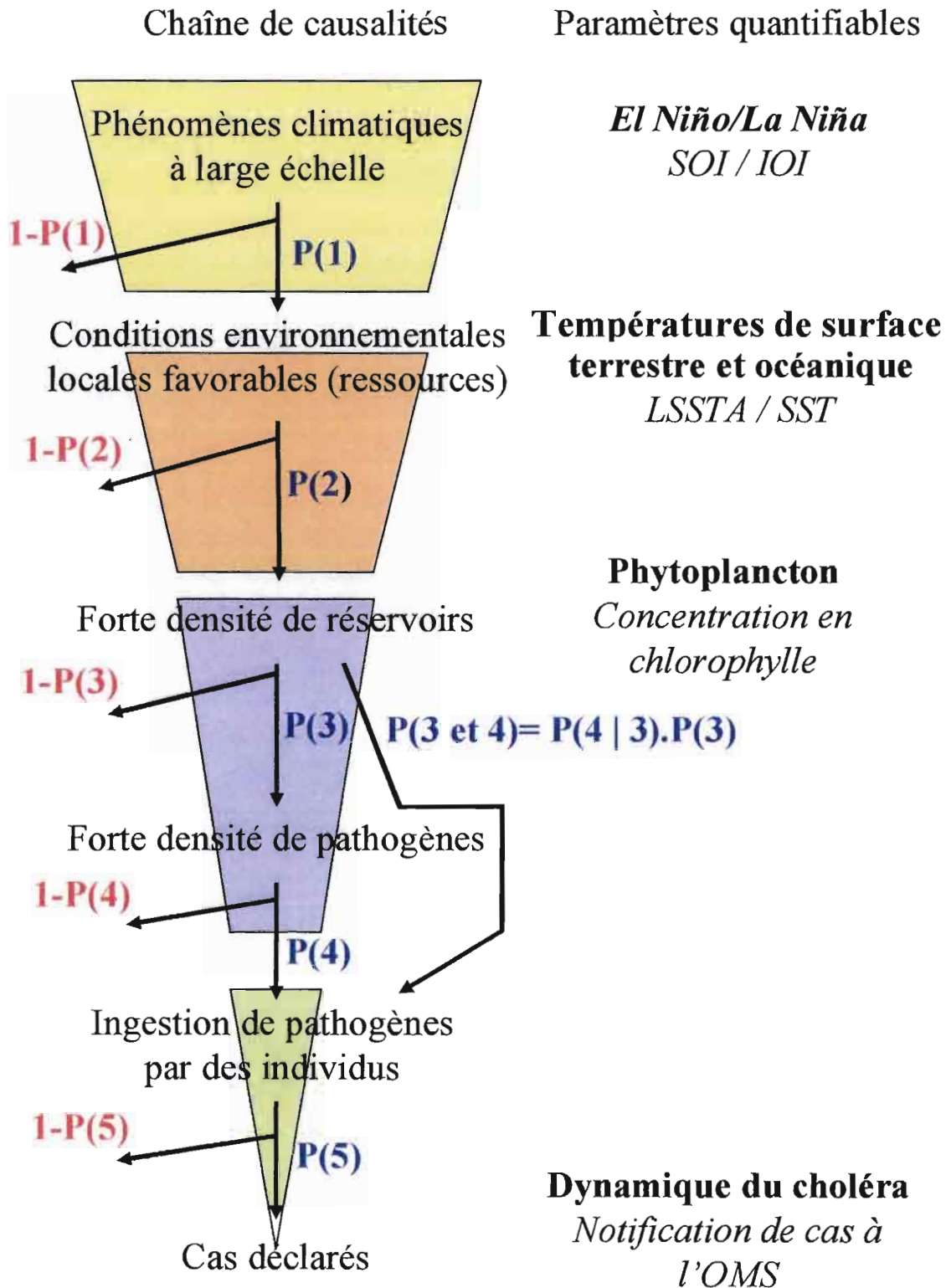


Figure 6 : Schéma conceptuel de la chaîne de causalité basée sur des probabilités conditionnelles du risque d'émergence environnementale du choléra dans les populations humaines.

La modélisation mathématique

De façon générale, un modèle est un objet d'imitation utilisé comme image simplifiée de la réalité dans le but de comprendre les phénomènes observés. Parmi la variété des modèles utilisés, les modèles mathématiques développés en épidémiologie sont caractérisés par leur étroite intimité avec les données réelles (Constantin de Magny & Choisy, 2004). L'utilisation conjointe des modèles mathématiques et des données épidémiologiques présente plusieurs avantages car elle permet :

1. *d'estimer les paramètres* du modèle. Un modèle mathématique décrit la réalité sous forme d'équations, c'est-à-dire de phrases dont les noms représentent des concepts (souvent notés par des lettres plus ou moins exotiques : χ , β , ξ , λ etc...), et les verbes sont des sommes, des variations, des multiplications (là encore notés par des signes cabalistiques : +, =, >, -, etc...). On appelle paramètres du modèle les grandeurs χ , β , ξ , λ et leur estimation consiste à leur affecter une valeur numérique. Le bon choix de ces valeurs numériques se fait grâce aux données réelles. La valeur du paramètre retenue est celle qui permet au modèle de rendre compte le mieux des données observées.

2. *de sélectionner les paramètres importants*, car un modèle est issu de compromis. Tous les modèles sont faux et plus les modèles sont compliqués (en terme de nombre de paramètres), moins ils sont faux mais moins ils sont universaux également. Les données aident à choisir parmi plusieurs modèles le plus parcimonieux et à mettre ainsi en avant les paramètres les plus importants dans la compréhension du phénomène étudié.

3. *de tester des scénarios* fondés sur des hypothèses. Le modèle sélectionné correspondant aux hypothèses représente alors le scénario le plus probable. Par exemple, pour tester l'hypothèse d'un forçage climatique sur les épidémies, on pourra confronter deux modèles avec et sans forçage.

4. *de prédire*. Jusqu'à présent les modèles mathématiques ont été élaborés à partir de données historiques. L'estimation des paramètres et la sélection du meilleur modèle permettent un gain dans la compréhension du phénomène étudié. Par exemple, il serait possible de tester si le climat joue un rôle dans la dynamique des maladies. Plus que ça, en faisant l'hypothèse que le futur ressemblera au passé, notre modèle acquiert un pouvoir prédictif, très important dans les applications en

épidémiologie. C'est dans cet objectif que nous utiliserons dans la partie IV de ce mémoire la modélisation afin d'étudier les effets des changements climatiques et/ou environnementaux sur la dynamique du choléra dans les populations humaines.

Actuellement, il y a très peu de modèles élaborés sur le choléra. Ils se focalisent soit (i) uniquement sur la dynamique épidémiologique dans une population de taille restreinte et sur une période de temps couvrant une épidémie, ou alors (ii) sur le couplage entre la dynamique d'un réservoir et son influence sur la dynamique épidémiologique mais par une approche purement théorique. Une revue détaillée sur la modélisation mathématique sur le choléra fait l'objet du quatrième et dernier chapitre de ce document avec une proposition de modélisation intégrant des paramètres environnementaux issus du suivi de l'environnement aquatique par télédétection spatiale et des données d'incidence du choléra observées pour le Mozambique et la Somalie.

Plan de thèse

Forts de tous ces éléments, nous avons voulu étudier cette relation choléra/climat à différentes échelles spatiales et pour la zone géographique la plus touchée par la maladie et encore non étudiée, l'Afrique. Mon point d'intérêt se situe au niveau de la recherche des conditions environnementales qui vont favoriser l'émergence de la maladie dans les populations. Ainsi, par l'étude statistique de données épidémiologiques en relation avec la variabilité environnementale à l'échelle locale ou par des indices qui caractérisent la variabilité climatique plus globale, j'ai étudié la dynamique du choléra dans et entre différents pays du continent africain. L'une des applications directes de ces études est la réalisation d'un modèle prédictif du risque d'émergence du choléra chez l'homme par le suivi environnemental à l'aide de la télédétection spatiale.

Après une *première partie* détaillant l'état des connaissances sur l'écologie de la bactérie *V. cholerae* et sur le lien choléra/climat, je détaillerai dans *une deuxième partie* les données et bases de données créées et utilisées au cours de ce travail. Je présenterai dans *une troisième partie*, les études sur la relation choléra/climat en Afrique réalisées à différentes échelles spatiales : au Ghana, dans cinq pays du Golfe de Guinée et à l'échelle intra-pays en Algérie. Enfin, la modélisation mathématique intégrant les connaissances et données épidémiologiques ainsi que

les données de surveillance de l'environnement par satellite pour deux pays de la côte de l'Afrique de l'Est constituera *la quatrième et dernière partie* de ce document.

•

Partie I

Ecologie de

Vibrio cholerae

et relation

choléra/environnement :

Etat de l'art

Partie I. Ecologie de *Vibrio cholerae* et relation choléra/environnement : Etat de l'art

Cette première partie, basée sur une synthèse bibliographique, a pour objectif d'établir un état de l'art (i) des connaissances acquises sur l'écologie de la bactérie *V. cholerae*, et (ii) de l'effet des conditions environnementales et de leurs modifications sur la dynamique de cas de choléra.

1.1. Le genre *Vibrio*

Le genre bactérien *Vibrio* fait partie des bactéries autochtones, hétérotrophes et ubiquistes, des eaux et des zones côtières, et participe au fonctionnement de ces écosystèmes aquatiques (Fukushima & Seki, 2004). La mise à jour de la taxonomie de la dernière édition du *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (2005) décrit 68 espèces de *Vibrio* et de nouvelles espèces ont été identifiées depuis. Le site web du NCBI (National Center for Biotechnology Information) fait état actuellement de plus de 70 espèces du genre *Vibrio* dans la rubrique Taxonomie de la famille de *Vibrionaceae*³. Parmi ces espèces, certaines sont pathogènes pour l'homme et les animaux aquatiques, et engendrent de plus en plus de problèmes de santé publique humaine et animale.

Plusieurs espèces du genre *Vibrio*, telles que *Vibrio vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. mimicus* ou encore *V. alginolyticus* sont pathogènes pour l'homme et responsables d'épidémies de gastro-entérites. Ces espèces ont été isolées dans les eaux côtières de nombreux pays comme les Etats-Unis, l'Espagne, l'Italie, la France ou encore le Japon (Alam, *et al.*, 2002, Arias, *et al.*, 1999, Colwell, *et al.*, 1977, DePaola, *et al.*, 2003, Ripabelli, *et al.*, 1999). Plus précisément, les infections à *V. vulnificus*, en particulier chez des personnes immunodéprimées, peuvent rapidement évoluer en septicémie. Cette espèce est présente dans les eaux côtières et saumâtres (à salinité variable) comme les estuaires et les lagunes (Pfeffer, *et al.*, 2003).

Pour *V. cholerae*, où seuls les sérotypes O1 et O139 sont responsables du choléra, d'autres sérotypes non-O1/non-O139 sont aussi responsables de gastro-

³http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=662&lvl=3&p=mapview&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock

entérites chez l'homme. Moins virulents que les sérotypes O1/O139, ils ont toutefois été isolés dans les eaux côtières françaises de l'Atlantique et de la Manche (Hervio-Heath, *et al.*, 2002) ainsi que dans des échantillons d'eau côtière méditerranéenne (Aubert, *et al.*, 2001). Ainsi, ces éléments illustrent la grande adaptation de ces organismes aux différents écosystèmes aquatiques, et pas uniquement dans la zone intertropicale où l'on évoque régulièrement leur forte présence.

1.2. *Ecologie de V. cholerae, une bactérie environnementale*

En 1977, la mise en évidence de la nature autochtone de *Vibrio cholerae* dans les eaux stagnantes et estuariennes de la baie du Chesapeake (*e.g.* Colwell *et al.*, 1977) a été un élément déterminant du développement de la recherche sur le choléra et de son écologie sur les deux dernières décennies.

V. cholerae peut-être isolé par des techniques appropriées dans toutes les eaux côtières et plus précisément dans les eaux de la ceinture intertropicale (Lipp, *et al.*, 2002). Des études, sur des expérimentations en microcosme simulant des environnements marins, estuariens, d'eaux saumâtres ou d'eaux douces, ont élargi les connaissances sur la physiologie de *V. cholerae*. Cela a permis, entre autres, de quantifier la relation entre l'abondance de la bactérie et la température de l'eau : il est en effet plus fréquent d'isoler la bactérie durant la période chaude. D'autres travaux ont montré que la fréquence d'isolement de la bactérie est également reliée linéairement avec la salinité du milieu qui est optimale pour des valeurs comprises entre 0,2 et 2‰ (Colwell & Huq, 1994).

1.2.a. *Survie et adaptation de Vibrio*

La détection de *V. cholerae* O1 dans l'environnement a été pendant longtemps peu fructueuse car les moyens de caractérisation utilisés étaient ceux développés pour le diagnostic du choléra à l'hôpital. L'avènement de la biologie moléculaire, associé à des méthodes immunologiques de détection directe, a permis de mettre en évidence la bactérie dans les prélèvements effectués dans l'environnement aquatique. De plus, il a été décrit pour des bactéries autochtones des milieux aquatiques comme *V. cholerae* O1 et *V. cholerae* non-O1, la capacité de s'adapter à des stress provoqués par la variation de certains facteurs du milieu, comme la température, le *pH* ou le manque de ressources nutritives (Colwell, *et al.*, 1985, Xu, 1982).

L'adaptation de ces bactéries à leur environnement va se traduire par des changements métaboliques et phénotypiques qui vont conditionner leur survie ; ce qui peut être comparé à un phénomène de dormance. Les cellules sont dites alors « Viables mais Non Cultivables » (VNC) car le principal effet est la perte de la capacité d'être cultivée sur un milieu de culture bactériologique. Cet état de dormance a été décrit pour de nombreuses espèces de bactéries comme une stratégie de survie dans l'environnement naturel (Roszak & Colwell, 1987).

Le changement d'état vers un retour à l'état cultivable est possible en particulier si les facteurs à l'origine du stress redeviennent favorables au développement et à la croissance de la population bactérienne (Carroll, *et al.*, 2001, Colwell, *et al.*, 1985, Colwell, *et al.*, 1990, Huq, *et al.*, 1990, Jesudason, *et al.*, 2000). Ce phénomène implique de reconsidérer le mode de pensée à propos de la survie de la bactérie pathogène *V. cholerae* disséminée dans l'environnement et de sa dynamique dans l'écosystème aquatique. Cette viabilité (VNC) des cellules est avancée comme une hypothèse possible à l'origine de la « disparition » observée de la bactérie *V. cholerae* de l'écosystème aquatique durant les mois les plus froids.

I.2.b. Une bactérie symbiotique et/ou commensale

V. cholerae se trouve donc à l'état libre dans l'environnement, mais elle présente une survie accrue lorsqu'elle est associée à d'autres organismes aquatiques et en particulier avec de copépodes vivants (Huq, *et al.*, 1984). La nature de cette relation entre la bactérie et ces organismes n'est pas clairement définie ; elle serait de *type commensale* (association entre deux organismes d'espèces différentes dans laquelle l'un des deux profite de la relation sans nuire à l'autre), ou *symbiotique* (association à bénéfices réciproques).

La bactérie *V. cholerae* synthétise, en effet, deux enzymes plus particulièrement impliquées directement dans sa relation avec ses réservoirs (Huq, *et al.*, 1983). D'une part, la synthèse de *chitinase* dégrade la chitine, constituée en majorité de mucopolysaccharides, qui est le constituant principal de la carapace des crustacés. Il a aussi été montré que la bactérie peut se développer sur un substrat avec de la chitine comme seule source de carbone (Colwell & Spira, 1992, Nalin, *et al.*, 1979). Les souches de *V. cholerae* colonisent ainsi la surface des copépodes (Chiavelli, *et al.*, 2001, Huq, *et al.*, 1983, Tamplin, *et al.*, 1990) se fixant préférentiellement dans la partie buccale et les sacs ovigères chez les femelles de

ces arthropodes (Colwell & Spira, 1992). D'autre part, la *mucinase*, une protéase hémagglutinine soluble, permet à la bactérie de coloniser plus facilement les algues bleues et favorise sa survie au long terme dans l'environnement aquatique. Par exemple, il a été mis en évidence en laboratoire une production accrue de toxine par la bactérie *V. cholerae* O1 lorsqu'elle est associée avec une algue verte commune, *Rhizoclonium fontanum* (Islam, 1990).

Ces organismes constituant donc les réservoirs principaux de la bactérie peuvent être des microphytes ou des macrophytes d'eaux douces ou marines, ou encore, des organismes du zooplancton, principalement les copépodes (Chiavelli, *et al.*, 2001, Colwell & Huq, 1994, Islam, *et al.*, 1994, Islam, *et al.*, 1999). De plus, tous ces réservoirs de *V. cholerae* entretiennent des interactions continues de type "réseaux trophiques", favorisant ainsi la persistance et la propagation de la bactérie dans l'environnement aquatique (Figure 7).

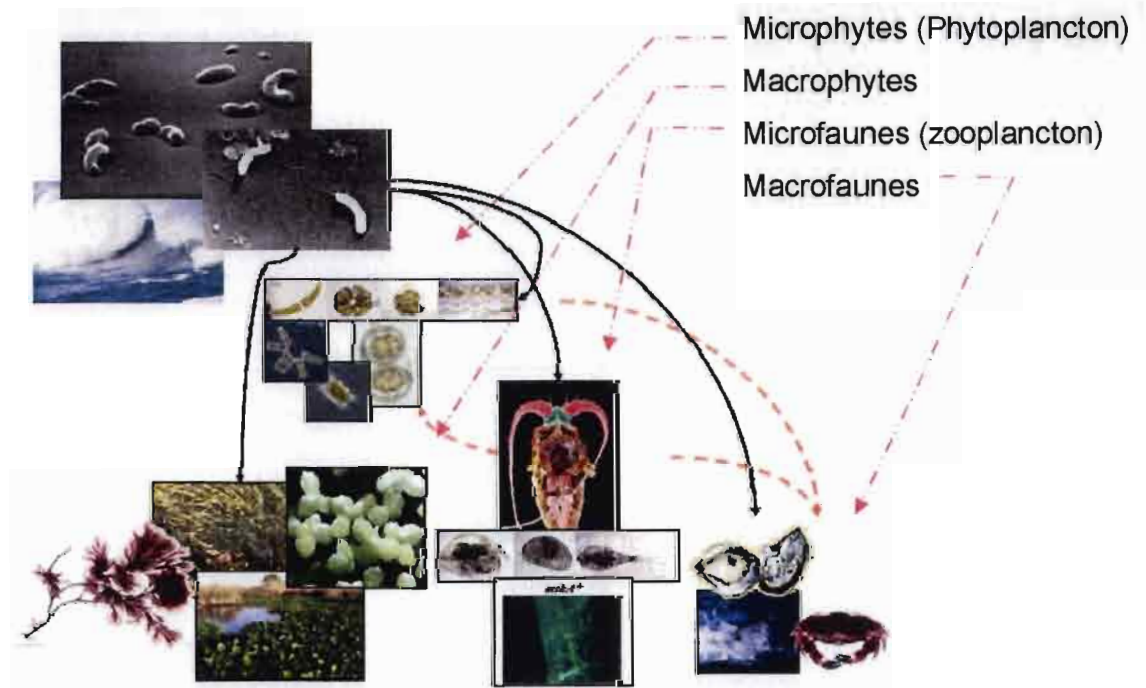


Figure 7 : La bactérie dans l'environnement aquatique et ses principaux réservoirs (reliés par les flèches noires). Les flèches oranges représentent les liens trophiques entre ces organismes.

Toutes ces caractéristiques écologiques de *V. cholerae* impliquent une influence directe des conditions environnementales sur la présence, la persistance et

l'abondance de la bactérie dans l'écosystème aquatique. Ainsi, ces variations d'abondance de *V. cholerae* dans l'environnement conditionnent en partie la probabilité de contact avec les populations humaines, et sont, de fait, étroitement liées à l'émergence des cas de choléra chez l'homme (Bouma & Pascual, 2001, Colwell, 1996, Lipp, *et al.*, 2002, Pascual, *et al.*, 2002).

1.3. Relation choléra/variabilité environnementale

La nature environnementale de *V. cholerae*, expliquée ci-dessus, implique une part significative du rôle des facteurs environnementaux et du climat dans l'émergence et la dynamique de la maladie chez l'homme. Cette observation n'exclut pas évidemment l'importance des facteurs démographiques et immunitaires (taille des populations, immunité, conditions sanitaires) dans la propagation et la dynamique de la maladie (amplitude des épidémies). D'ailleurs, c'est, par exemple, grâce aux infrastructures produisant de l'eau potable et le traitement des eaux usées dans les pays industrialisés que la probabilité de transmission du choléra a été très fortement réduite (Tauxe, *et al.*, 1995). Cependant, le climat et son influence sur le domaine océanographique et côtier où se rencontre la bactérie est un facteur important dans la dynamique de la maladie (Bouma & Pascual, 2001, Colwell, 1996, Lipp, *et al.*, 2002, Pascual, *et al.*, 2000, Rodo, *et al.*, 2002).

1.3.a. La saisonnalité

La saisonnalité marquée du choléra, ou variabilité intra-annuelle, et l'apparition simultanée des cas en différents lieux géographiquement distants sont à l'origine de la recherche de "forçages environnementaux ou climatiques"⁴ pour expliquer ces phénomènes d'émergence ou de résurgence parallèles et indépendants. C'est le cas également pour d'autres agents pathogènes, notamment à transmission vectorielle ou à réservoir.

Des facteurs physiques (*i.e.* extrinsèques), comme la température de l'eau, peuvent expliquer la saisonnalité de la maladie soit en exerçant une influence directe sur l'abondance et/ou la toxicité de *V. cholerae* dans l'environnement, soit en

⁴ Un "forçage environnemental ou climatique" est l'effet contraignant d'un phénomène environnemental ou climatique sur une dynamique de population d'une espèce hôte ou associée (exemple : des réservoirs, de la bactérie pathogène, ou encore de son expression pathologique, en nombre de cas, dans les populations humaines).

agissant de manière indirecte, par exemple, sur les réservoirs ou même sur des paramètres ayant une incidence sur ces derniers (Colwell, 1996, Islam, *et al.*, 1990).

D'autres paramètres physiques influençant les niveaux de l'eau, comme les précipitations, ont été invoqués pour expliquer la distribution de cas de choléra dans le monde. En effet, les inondations et les sécheresses n'affectent pas uniquement la concentration de la bactérie dans l'environnement mais aussi sa survie au travers des effets sur la salinité, le *pH* ou la concentration en nutriments dans le milieu (Pascual, *et al.*, 2002). Les inondations, comme en Inde et au Bangladesh, entraînent aussi dans les zones fluviales, une plus grande promiscuité des personnes devant partager les espaces réduits par l'élévation du niveau des eaux.

Les liens choléra/environnement ne s'observent pas que dans la variabilité saisonnière de cas de choléra mais aussi dans la variabilité inter-annuelle, c'est-à-dire sur un pas de temps moyen de l'ordre de 3 à 8 ans.

I.3.b. Variabilité inter-annuelle

On entend par variabilité inter-annuelle, en partie, les phénomènes cycliques qui ont une fréquence d'apparition supérieure à une année. Au-delà des principales pandémies du choléra, ces phénomènes périodiques ont été mis en évidence depuis plus d'une centaine d'années. Il s'agit de cycles inter-annuels globalement compris entre 3 et 8 ans. Ils ont été décrits pour la région du Golfe du Bengale, où le choléra est endémique (Bellew, 1884, Pascual, *et al.*, 2000, Rodo, *et al.*, 2002, Russell, 1925-1926, 1926-1927). Par exemple, les travaux de Bellew (1884) font état d'observations reliant un cycle à trois ans des pics d'incidence de choléra avec les années de sécheresse et de famine, et ce, pour de nombreuses provinces du Golfe du Bengale, ainsi que sur l'ensemble de l'Inde entre 1862 et 1881. Tout comme pour la saisonnalité, le climat a été rapidement l'une des causes invoquées à l'origine de ces cycles inter-annuels. Les différents facteurs supposés être impliqués sont les phénomènes liés d'une part aux précipitations, *i.e.* excédentaires ou déficitaires, favorisant respectivement la transmission et limitant l'accès à l'eau potable, et d'autre part, à la température ambiante, comme la sécheresse, induisant la prolifération du vibron cholérique et de ses réservoirs (Drasar, 1996, Rogers, 1928).

C'est plus récemment qu'un phénomène climatique à large échelle dont la période dominante d'apparition est de 4 ans, le fameux phénomène *El Niño/Oscillation Australe* (El Niño Southern Oscillation, ENSO) a été suspecté

avoir un impact sur la dynamique inter-annuelle du choléra (Colwell, 1996, Pascual, *et al.*, 2000). En effet, l'oscillation australe caractérise la renverse du système des hautes et basses pressions atmosphériques couvrant le bassin Pacifique à l'échelle pluriannuelle. Ce système de pressions atmosphériques et la variabilité de l'Océan Pacifique sont interdépendants ; on parle de mode couplé océan/atmosphère. Le terme « El Niño » désigne un événement de grande intensité issu d'une instabilité couplée océan-atmosphère reliant la température de surface de la mer et les alizés à l'échelle du bassin Pacifique et provoquant le réchauffement quasi-global du Pacifique équatorial (Pascual, *et al.*, 2000, Rodo, *et al.*, 2002). C'est la concomitance de l'explosion épidémique du choléra au Pérou en 1990/1991, sans notification de cas de choléra sur le continent sud américain depuis plus de cent ans, avec l'un des phénomènes ENSO les plus longs qui est à l'origine de l'hypothèse de l'impact de ce phénomène sur le choléra (Colwell, 1996). Ainsi, deux types d'observations ont été menés afin de mettre en évidence cette interaction :

1. des *observations qualitatives* de la relation entre un événement El Niño, la température ambiante et côtière, et les admissions de malades pour des diarrhées aiguës au Pérou (Checkley, *et al.*, 2000, Colwell, 1996, Epstein, 1993, Speelman, *et al.*, 2000).

2. des *observations quantitatives* de l'interaction entre la dynamique des phénomènes ENSO et celles du choléra au Bangladesh et au Pérou (Bouma & Pascual, 2001, Pascual, *et al.*, 2000, Rodo, *et al.*, 2002, Speelman, *et al.*, 2000). Ce deuxième type d'étude est réalisable uniquement avec de longues séries temporelles, climatiques mais surtout épidémiologiques, concourantes. Ainsi, ces études concernent essentiellement les zones géographiques où la maladie est endémique, car la prise en charge et le suivi de la maladie sont réalisés par des centres sanitaires, comme celui installé à Dhaka au Bangladesh⁵.

En résumé, ces différentes études mettent en évidence *l'association temporelle entre la variabilité climatique globale, ENSO, et la variabilité inter-annuelle de la dynamique de cas de choléra*, mais non constante au cours du temps. Cependant, les températures ambiantes et/ou de surface de l'océan ne seraient pas les seuls facteurs impliqués dans la chaîne de causalité entre les phénomènes ENSO et la déclaration de cas de choléra. D'autres facteurs comme ceux qui affectent la hauteur

⁵ <http://202.136.7.26/index.jsp>

du niveau de la mer, la salinité ou encore les caractéristiques physico-chimiques des rivières sont invoqués comme avoir une importance dans l'émergence du choléra (Pascual, *et al.*, 2002). Lipp *et al.* (2002) ont revisité le modèle environnemental d'hypothèses de transmission du choléra proposé par Colwell et Huq (1994) en illustrant à l'aide d'un modèle conceptuel hiérarchique l'influence du climat sur la dynamique de cas de choléra et de *V. cholerae* dans l'environnement aquatique.

Aussi, ces études se sont focalisées sur des zones géographiques et démographiques restreintes, essentiellement où la maladie est endémique. Ainsi, par l'acquisition des longues séries épidémiologiques de cas morbides dus au choléra notifiés et publiés par l'Organisation Mondiale de la Santé⁶ (OMS), nous avons pu explorer et étudier ce lien entre les dynamiques climatiques, environnementales et épidémiologiques pour le continent actuellement le plus atteint par la maladie, l'Afrique, mais pour lequel aucune étude de cet ordre n'a été à ce jour réalisée, et dans un contexte où la maladie est acceptée être épidémique.

⁶ www.who.int

Partie II

Bases de données et méthodologie générale

Partie II. Bases de données et méthodologie générale

II.1. Les données : sources et méthodes d'extraction

II.1.a. Les données épidémiologiques

Les différentes études présentées dans cette thèse sont basées sur les incidences de choléra dans les populations humaines notifiées à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le choléra est une maladie à déclaration obligatoire d'après le règlement sanitaire international institué par cet organisme international. Les données concernées correspondent aux notifications de cas et de décès de choléra publiées dans les relevés épidémiologiques hebdomadaires. Ces bulletins sont téléchargeables sur le site Internet de l'OMS (<http://www.who.int/wer/en/>).

Afin de constituer le jeu de données épidémiologiques utilisé au cours de cette thèse, toutes les notifications de cas et décès de choléra ont été saisies pour la période de janvier 1970 à décembre 2004 dans une base de données gérée par le logiciel ACCESS (Microsoft® ACCESS 2000). Cela représente 23734 notifications pour 149 pays. Les déclarations entre 1970 et juillet 1974 se caractérisent par une grande précision de la localisation géographique des notifications dans un pays puisqu'elles sont notifiées par province administrative, région, département, ou ville. Particularité à partir d'août 1974, les données sont agrégées géographiquement à l'échelle du pays. Du fait (i) de ce changement dans la politique de précision de l'information géographique des déclarations des cas et décès, et (ii) de la trop importante quantité de données manquantes des notifications de décès, seules les incidences à partir de janvier 1975 ont été prises en considération par la suite. Bien que compilées, les données antérieures à 1975 n'ont pas été également utilisées car le recouvrement avec les données climatiques et environnementales n'est pas possible. Les notifications de cas de choléra dans les bulletins postérieurs à l'année 1974 sont illustrées par un exemple extrait d'un bulletin (Figure 8).

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL				
Notifications of diseases received from 16 to 22 July 2004 / Notifications de maladies reçues du 16 au 22 juillet 2004				
Cholera / Choléra	Cases / Deaths Cas / Décès		Cases / Deaths Cas / Décès	Cases / Deaths Cas / Décès
Africa / Afrique		Liberia / Libéria	5-11.VII	Europe / Europe
Democratic Republic of the Congo / République démocratique du Congo	14.VI-7.VII	Mali	17 0 24.V-7.VII	Russian Federation / Fédération de Russie
	536 6		100 1	2-2.VII 1(5)
i = imported case - cas importé				
RELEVÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, N° 30, 23 JUILLET 2004				279

Figure 8 : Illustration d'une notification de choléra publiée dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire N°30 du 29 juillet 2004 concernant les notifications des maladies soumises au règlement sanitaire international reçues du 16 au 22 juillet 2004.

Les données brutes ont été saisies avec le maximum d'informations publié comme : (i) la période concernée par le nombre de cas notifiés avec une date de début et une date de fin, (ii) les références géographiques des pays (noms), (iii) le nombre de cas déclarés, (iv) le nombre de décès, (v) la référence du bulletin de la notification, (vi) la spécification du caractère importé du cas ou non, (vii) ainsi que d'autres paramètres informatifs sur les notifications. La table que j'ai ainsi créée en début de thèse est illustrée par la capture d'écran suivante (Figure 9).

ID	début	fin	adresse	cas	décès	WER N°	importé	Etat	Chi
27464	18/10/2004	07/11/2004	Guinea	373	17	7947	<input type="checkbox"/>		
27463	11/10/2004	31/10/2004	Democratic Republic of Congo	137	2	7947	<input type="checkbox"/>		
27462	07/11/2004	07/11/2004	Burundi	117	1	7947	<input type="checkbox"/>		
27468	03/10/2004	10/10/2004	Singapore	10	1	7947	<input type="checkbox"/>		
27461	01/10/2004	15/10/2004	Germany	3	0	7945	<input checked="" type="checkbox"/>		
27460	16/10/2004	22/10/2004	United Republic of Tanzania	278	13	7945	<input type="checkbox"/>		
27458	01/10/2004	25/10/2004	Burundi	130	0	7945	<input type="checkbox"/>		
27454	27/09/2004	10/10/2004	Chad	464	36	7944	<input type="checkbox"/>		
27453	27/09/2004	10/10/2004	Benin	46	0	7944	<input type="checkbox"/>		
27457	10/02/2004	07/04/2004	United States of America	2	0	7944	<input checked="" type="checkbox"/>		
27456	13/09/2004	10/10/2004	Niger	245	6	7944	<input type="checkbox"/>		
27455	30/08/2004	10/10/2004	Democratic Republic of Congo	482	8	7944	<input type="checkbox"/>		
27452	25/09/2004	15/10/2004	United Republic of Tanzania	193	4	7943	<input type="checkbox"/>		
27451	04/10/2004	17/10/2004	Guinea	65	7	7943	<input type="checkbox"/>		
27449	13/09/2004	26/09/2004	Benin	27	0	7943	<input type="checkbox"/>		
27448	01/06/2004	28/08/2004	India	1783	3	7942	<input type="checkbox"/>		
27447	27/09/2004	03/10/2004	Guinea	83	6	7942	<input type="checkbox"/>		
27446	09/08/2004	29/09/2004	Democratic Republic of Congo	251	14	7942	<input type="checkbox"/>		
27445	15/09/2004	26/09/2004	Chad	214	1	7942	<input type="checkbox"/>		
27443	06/09/2004	26/09/2004	Guinea	193	9	7941	<input type="checkbox"/>		
27441	30/08/2004	12/09/2004	Niger	128	5	7940	<input type="checkbox"/>		
27440	06/09/2004	14/09/2004	Chad	680	28	7940	<input type="checkbox"/>		

Figure 9 : Capture d'écran de la base de données CHOLERA.

Une procédure automatique de vérification des données pour chaque pays a été mise en place afin de rechercher les notifications chevauchantes temporellement

ou en double pour chacun des pays. Le principe de sous-estimation systématique du nombre de cas déclarés a été suivi lors de la détection d'ambiguïtés.

Les données se caractérisent par une grande hétérogénéité des périodes de déclaration de chacune des notifications, à savoir le nombre de jours entre la date de début et la date de fin. Ainsi, afin de les rendre homogènes et comparables entre elles, une procédure automatisée de redressement des données a été mise en place sur des échelles temporelles fixes : la semaine, le mois, le trimestre, le semestre ou encore l'année. Afin de limiter l'introduction de biais dans les données, les cas sont interpolés linéairement sur l'échelle temporelle déterminée au *pro rata* du nombre de jours concernés par la période de notification.

Prenons comme exemple la notification pour la République Démocratique du Congo (Figure 8) : pour la période du 14/06/2004 au 07/07/2004, 536 cas et 6 décès sont déclarés. Voici comment est réalisé un redressement des données sur un pas de temps mensuel : le nombre total de jours concernés par la notification est de 24 jours ; cela concerne 17 jours en juin et 7 jours en juillet. Il y aura alors $(536/24) \times 17 = 379$ cas distribués sur le mois de juin et $536 - 379 = 157$ cas distribués sur le mois de juillet.

Seules les notifications de cas non importés ont été prises en compte dans les différents travaux présentés par la suite puisque l'objectif de la thèse est d'étudier l'influence environnementale et climatique sur la dynamique locale de la maladie.

II.1.b. Les données environnementales issues de la télédétection spatiale

Dans la suite du document, seront regroupées sous la dénomination de données environnementales, les données issues uniquement de la télédétection spatiale du milieu océanique. Deux paramètres de l'environnement aquatique ont été sélectionnés en regard de leur implication dans le cycle biologique du pathogène et de ses réservoirs.

a) La télédétection spatiale

La télédétection est l'ensemble des connaissances et des techniques utilisées pour déterminer des caractéristiques physiques et biologiques d'objets par des

mesures effectuées à distance, sans contact matériel avec ceux-ci. "Télé" signifie "à distance" et "détection" veut dire "découvrir" ou "détecter"⁷.

Les premières tentatives de photographie de la Terre depuis un ballon, vers le milieu du XIX^{ème} siècle, puis les missions aériennes du siècle dernier ont permis de constituer une remarquable photothèque. Mais il a fallu attendre 1972 pour assister à la mise sur orbite du premier satellite de télédétection, ERS 1, consacré à l'environnement capable d'offrir des images de la Terre vues depuis l'espace, à une altitude de 900 km environ⁸. Cette date relativement récente dans l'apparition des premières données issues de la télédétection spatiale explique en partie la raison pour laquelle le couplage avec les données épidémiologiques, souvent anciennes, ne peut être réalisé.

La télédétection est à la fois un outil d'inventaire (en occupation des sols, par exemple), d'analyse (en météorologie, par exemple) et d'aide à la prévision (en agriculture, par exemple). Les principaux enjeux de l'observation de la Terre depuis l'espace sont donc scientifiques, économiques et stratégiques.

Le principe de base de la télédétection est similaire à celui de la vision chez l'homme. La télédétection est le fruit de l'interaction entre trois éléments fondamentaux : une source d'énergie, une cible et un capteur (Figure 10).

⁷ <http://tpouchin.club.fr/chapitre1/introduction.htm>

⁸ <http://www.educnet.education.fr/obter/principe/obter3.htm>

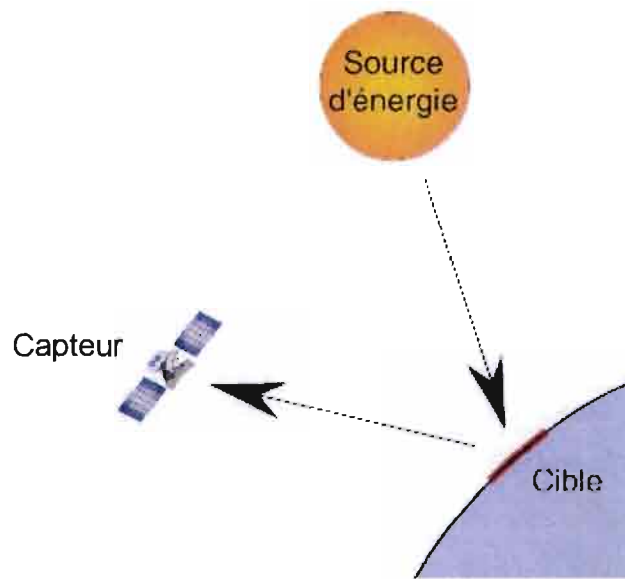


Figure 10 : Principe de la télédétection (réalisation : Thomas POUCHIN).

La cible est la portion de la surface terrestre observée par le satellite. Sa taille peut varier de quelques dizaines de km² à plusieurs milliers. La source d'énergie est l'élément qui "éclaire" la cible en émettant une onde électromagnétique (flux de photons). Les paramètres issus de la télédétection utilisés dans le cadre de cette thèse ont comme source d'énergie le soleil. Le capteur ou plate-forme de télédétection mesure l'énergie solaire (rayonnement électromagnétique) réfléchi par la cible. Le vecteur peut-être un satellite ou un avion sur lequel est embarqué le capteur, dominant la cible de quelques mètres à plusieurs dizaines de milliers de kilomètres.

b) Les paramètres utilisés

La température de surface de l'eau

Ce paramètre physique du milieu aquatique directement impliqué dans la croissance, la survie et la reproduction, aussi bien de la bactérie que de ses réservoirs (Cf. partie I), est quantifiable par les mesures issues de la télédétection spatiale. Nous avons utilisé les produits *GAC* (*Global Area Coverage*) qui couvrent toute la surface des océans du globe, dérivées des données acquises par le radiomètre à infrarouge thermique *AVHRR* (*Advanced Very High Resolution Radiometer*) à bord des satellites de la *NOAA* (*National Oceanic Atmospheric*

Administration, agence nord-américaine de surveillance météorologique et océanographique). La résolution spatiale des données est de 9 km et la résolution temporelle de 8 jours. La série de capteurs de la NOAA fournit des données de manière constante depuis le 01 janvier 1985. La mesure radiométrique permet de dériver la température des eaux de surfaces en degré Celsius. La Figure 11(A) illustre une synthèse mensuelle mondiale de la température des eaux de surfaces élaborée à partir d'images satellitales hebdomadaires.

Concentration en chlorophylle-a

Ce paramètre biotique du milieu aquatique représente la mesure indirecte de la densité de la bactérie et de ses réservoirs (Lobitz, *et al.*, 2000). Nous avons utilisé également les produits GAC (*Global Area Coverage*) dérivés des données acquises par le capteur *SeaWiFS* (*Sea-viewing Wide Field-of-view Sensor*). La résolution spatiale des données est également de 9 km et la résolution temporelle de 8 jours. Ses huit canaux du vert au proche infrarouge analysent avec une grande précision les composants de la colonne d'eau et leurs concentrations. Le canal 1 est utilisé pour distinguer les substances jaunes ; les canaux 2,3,4 pour calculer la concentration en pigments chlorophylliens ; les canaux 6,7,8 pour évaluer la turbidité et corriger les effets atmosphériques. Dans le cas des eaux du large, la couleur de l'eau dépend essentiellement de la concentration chlorophyllienne. En revanche, pour les eaux côtières, l'interprétation des mesures radiométriques est plus complexe en raison de la présence simultanée de la matière organique en suspension, des particules en suspension et des pigments chlorophylliens. Afin de s'affranchir des incertitudes sur la mesure de concentration en chlorophylle-a, il a été décidé d'extraire à une distance importante des côtes (*i.e.* 100 km), les données utilisées pour la modélisation. Les données de concentration en chlorophylle-a dérivées de la mesure radiométrique sont en mg/m^3 . Les données sont disponibles depuis le 14 septembre 1997. La Figure 11(B) illustre une synthèse mensuelle mondiale de la concentration en chlorophylle-a élaborée à partir des synthèses d'images hebdomadaires.

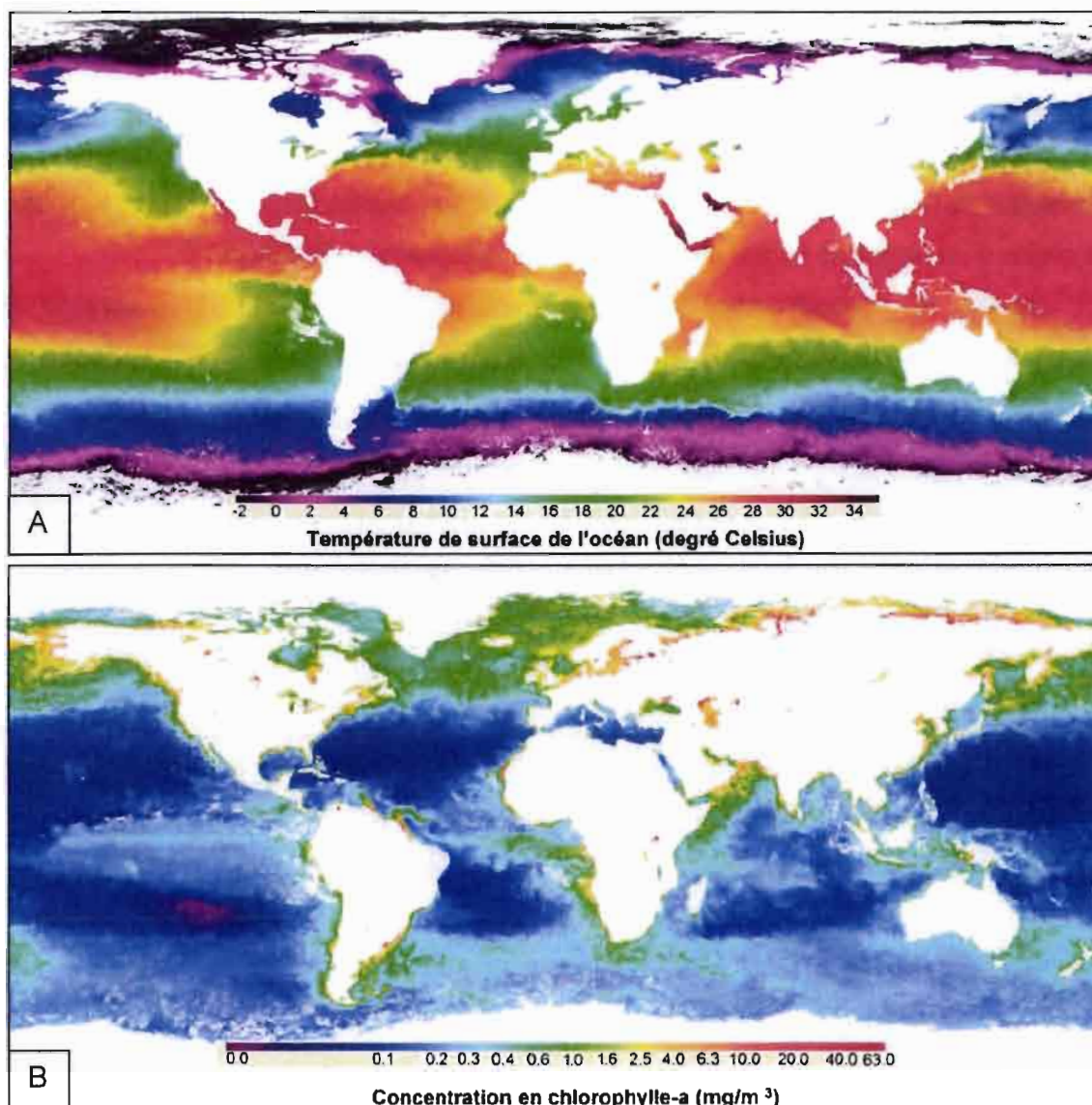


Figure 11 : Synthèse de produits de télédétection spatiale de couverture mondiale (synthèse mensuelle, septembre 2002, résolution GAC). (A) température de la surface de l'eau ; (B) concentration en chlorophylle-a.

c) Extraction des données à partir d'images satellites

Chaque image satellite représente à un instant t une mesure en deux dimensions spatiales d'un paramètre avec une résolution spatiale de l'information par unité de 9 km². Une succession d'images dans le temps permet de reconstituer l'évolution du paramètre mesuré dans une dimension supplémentaire, la dimension temporelle. Ainsi, la compilation en chacune des unités d'informations uniformes spatialement, ou pixel, de la mesure sur un ensemble d'images successives dans le

temps permet de reconstituer la dynamique temporelle du paramètre à une localisation précise (Figure 12). Afin de caractériser la variabilité de la température de surface et de la concentration en chlorophylle-a au large des côtes des pays considérés au cours de ce travail de thèse, j'ai utilisé le programme gestionnaire d'images de télédétection, Seas-View développé par Martin Desruisseaux (IRD) dans le cadre d'un projet de l'unité ESPACE (I.R.D., programme Palangre)⁹.

Aussi, la caractérisation de l'environnement côtier proche, favorable au développement de la bactérie et de ses réservoirs auxquels sont exposées les populations humaines considérées, a été réalisée selon la procédure suivante (Figure 12) :

1. La bande côtière considérée a été définie d'une largeur de 100 km et subdivisée en trois tracés, à 10, à 50 et à 100 km du trait côtier.

2. Sur chacun de ces tracés et parallèlement au trait de côte, il a été défini un point d'extraction de la donnée environnementale tous les 100 km.

3. Pour chacune des images disponibles, la valeur du paramètre considéré par l'image a été extraite et stockée dans une base de données référencée. Les séries temporelles de chacun des paramètres pour chacune des localisations ainsi définies ont aussi été reconstituées avec un pas de temps de 8 jours (Figure 12).

⁹ Ce projet est intégré dans un programme international Open Source SEAGIS : <http://seagis.sourceforge.net>

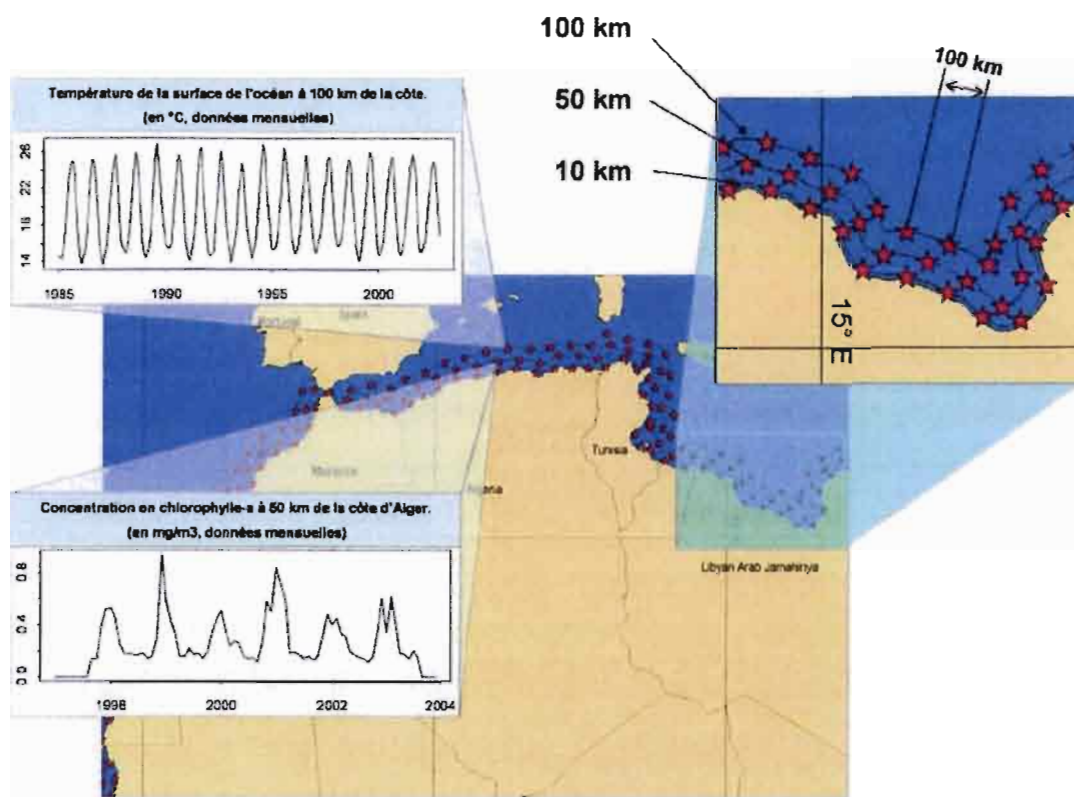


Figure 12 : Schématisation du protocole d'extraction des données environnementales par un exemple illustrant la dynamique temporelle de la concentration en chlorophylle-a et de la température de surface de l'eau au large des côtes algériennes.

II.1.c. Les données climatiques

a) *Indice de l'Oscillation Australe (SOI) et l'Indice de l'Oscillation Indienne (IOI)*

La caractérisation de la variabilité climatique globale est quantifiable par des indices climatiques définis à partir de mesures de paramètres climatiques. L'Indice de l'Oscillation Australe (*Southern Oscillation Index, SOI*) est calculé à partir des fluctuations mensuelles ou saisonnières de la différence de pression atmosphérique enregistrée entre Tahiti, Pacifique Est (20°S, 150°W), et Darwin, Pacifique Ouest (10°S, 130°E). Des valeurs négatives persistantes de *SOI* sont révélatrices d'évènements *El Niño*. Ces valeurs négatives sont généralement associées à (i) un réchauffement significatif de l'est et du centre de l'Océan Pacifique, (ii) une diminution de l'intensité des vents sur le Pacifique, (iii) une réduction des précipitations sur l'est et le nord de l'Australie. Des valeurs positives de *SOI* sont

associées à une intensification des vents sur le Pacifique et à un réchauffement des eaux côtières du nord de l'Australie, appelé un évènement *La Niña*. Les eaux tropicales du centre et de l'est du Pacifique deviennent alors plus froides. Cela a pour conséquence d'augmenter la probabilité pour que les conditions climatiques de l'est et du nord de l'Australie soient plus humides que la normale. Les données mensuelles pour la période 1975 à 2002 ont été téléchargées sur le site de la NOAA¹⁰.

Les oscillations entre les masses d'air de part et d'autre de l'Océan Pacifique ont une influence sur celles des bords est et ouest de l'Océan Indien (Webster, *et al.*, 1999). Les deux systèmes atmosphériques se rejoignent au dessus de l'Indonésie et les perturbations qui apparaissent dans le Pacifique peuvent également se répercuter sur l'Océan Indien (Pascual, *et al.*, 2000). Par une analyse quantitative, Saji *et al.* (1999) ont montré que les évènements ENSO expliquent 30% de la variabilité des anomalies de températures de surface de l'océan Indien. Tout comme pour SOI, l'indice de l'oscillation Indienne [Indian Oscillation Index, IOI, (Marsac & Le Blanc, 1998)] caractérise la variabilité des anomalies de pression atmosphérique de surface entre Mahé aux Seychelles (4°S, 55°E) et Darwin en Australie (10°S, 130°E). La série temporelle de l'IOI est construite à partir de données mensuelles d'anomalies standardisées de pression atmosphérique entre ces deux sites (Mahé moins Darwin). Les évènements chauds, l'augmentation de la température de surface de l'océan et l'intensification des vents d'est à l'équateur sont associés à des valeurs de l'IOI inférieures à -1. A l'opposé, des valeurs supérieures à +1 sont associées aux évènements froids (Marsac, 2001).

b) Anomalies de Températures Terrestre et Océanique

Les données mensuelles d'anomalies de températures terrestre et océanique (*Land and Sea Surface Temperature Anomalies*, LSSTA) pour la période de 1975 à 1995 ont été extraites de l'atlas global des températures de surface océanique (*Global Ocean Surface Temperature Atlas*, GOSTAplus). Les données sont disponibles sur le site internet de l'agence nationale aérospatiale et spatiale américaine¹¹ (*National Aeronautics and Space Agency*, NASA). Les données ont une

¹⁰ <http://www.cpc.ncep.noaa.gov/data/indices/index.html>

¹¹ <http://podaac.jpl.nasa.gov/>

résolution spatiale de 5 degrés carré de latitude et longitude, mais sont actuellement non disponibles après 1995.

c) Précipitations

Les données mensuelles de précipitations ont été extraites d'une base de données mondiale historique entre 1975 et 1995. Elles ont été téléchargées à partir du site Internet de l'unité de recherche sur le climat de l'Université d'East Anglia à Norwich (Royaume Uni)¹², laquelle représente aujourd'hui la référence pour les experts dans le domaine. La résolution spatiale des données est de 2,5 degrés de latitude sur 3,75 degrés de longitude.

II.2. Analyses des séries temporelles

En général, l'analyse des séries temporelles met très souvent en évidence l'existence de périodicité dans la dynamique des systèmes étudiés, e.g. système biologique, physique, économique, ou encore climatique (Box, *et al.*, 1994, Chatfield, 2004). Il existe différents outils mathématiques pour réaliser ces analyses, les plus classiques étant les autocorrélations temporelles¹³ et les analyses spectrales¹⁴. Ces deux outils déterminent l'existence ou non de périodicités au sein d'une série temporelle, mais ils n'intègrent pas la dimension temporelle. Ceci constitue un inconvénient majeur dans le cas des séries non stationnaires, c'est à dire des séries pour lesquelles les périodicités observées ne sont pas constantes au cours du temps, comme c'est le cas, en particulier, pour les dynamiques agents infectieux et parasites (Broutin, *et al.*, 2004a, Cazelles, *et al.*, 2005, Pascual, *et al.*, 2000, Rodo, *et al.*, 2002). En effet, les fréquences observées peuvent évoluer au cours du temps, augmenter, diminuer ou même disparaître. Dans ce cas, l'interprétation des fréquences issues de ces analyses peut devenir ambiguë.

¹² <http://www.cru.uea.ac.uk/~mikeh/datasets/global/>

¹³ La fonction d'autocorrélation permet de décrire la structure dépendante des séries temporelles univariées. Ceci met en évidence la corrélation entre les observations de la série, les unes par rapport aux autres.

¹⁴ L'analyse spectrale est basée sur la transformée de Fourier qui convertit tout signal en une somme de fonctions périodiques élémentaires (sinus et cosinus caractérisées par des amplitudes et phases différentes). Chacune de ces fonctions élémentaires est pondérée par des coefficients représentant leur poids dans le signal, les coefficients de Fourier. Le spectre de Fourier permet de déterminer les fréquences qui contribuent le plus fortement au signal observé.

L'outil actuel le plus performant pour l'analyse des séries temporelles, et plus particulièrement pour les séries non stationnaires, est l'analyse en ondelettes (Burke-Hubbard, 2000, Torrence & Compo, 1998).

II.2.a. Les ondelettes

Les ondelettes décomposent un signal complexe en une multitude de fonctions simples, dérivées d'une famille de fonctions déterminées préalablement, appelée 'l'ondelette mère'. Les fonctions simples issues de cette décomposition sont localisées en temps et en fréquence et correspondent à une succession d'ondelettes de même forme mais de tailles différentes. L'analyse en ondelettes utilise une seule ondelette qui se contracte ou s'étire suivant la période prospectée dans le signal. L'ondelette mère la plus utilisée dans le cadre d'analyse de séries temporelles biologiques, épidémiologiques et climatiques est l'ondelette de Morlet illustrée sur la Figure 13 (Cazelles & Stone, 2003, Grenfell, *et al.*, 2001, Rohani, *et al.*, 2003). Ce sera celle que nous utiliserons dans le présent mémoire.

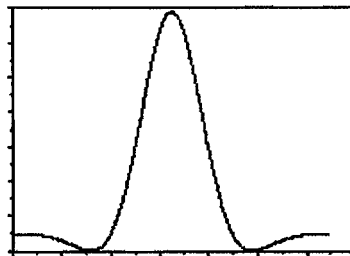


Figure 13 : Ondelette mère dite de 'Morlet'.

Le spectre résultant correspond à la corrélation entre l'ondelette et le signal en fonction de la fréquence (= taille de l'ondelette) et du temps. Ainsi, les périodicités, si elles existent, sont détectées à chaque instant et l'analyse met en évidence leur évolution au cours du temps. La Figure 14 A représente schématiquement un *spectre d'ondelettes*, c'est à dire la corrélation entre l'ondelette et le signal, codée du moins corrélé en bleu sombre au plus corrélé en rouge vif, avec en ordonnées les périodes explorées dans le signal, et en abscisse le temps. Sur chaque spectre d'ondelettes, il est représenté un *cône d'influence* symbolisé par un trait curviligne de part et d'autre du spectre (Figure 14 B). Celui-ci délimite par sa forme convexe la zone des résultats

susceptibles d'être influencés par des effets de bord inhérents à la technique. De même, sur chaque spectre, les aires de corrélation sont testées significativement par la méthode des échantillonnages répétés (au moins 500 tirages) et les zones significatives pour un risque $\alpha=10\%$ et $\alpha=5\%$ sont délimitées par des traits en pointillé.

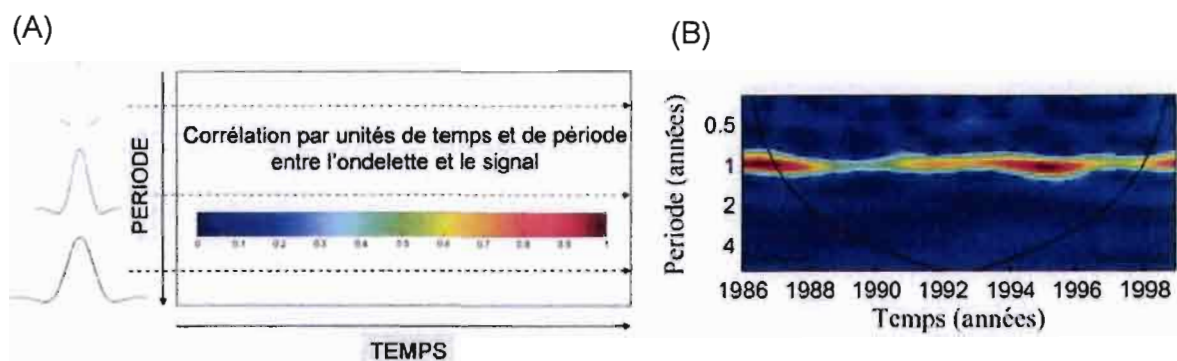


Figure 14 : (A) Schéma théorique du spectre d'ondelettes. Il s'agit d'une représentation en trois dimensions (période, temps et corrélation) de la décomposition par la méthode des ondelettes d'un signal. La corrélation est représentée de la valeur minimale en bleu sombre à la valeur maximale en rouge sombre. (B) Exemple de spectre d'ondelettes d'une série de précipitation mensuelle en Algérie pour la période de 1986 à 1998. Le spectre montre un signal périodique avec une fréquence centrée sur un an.

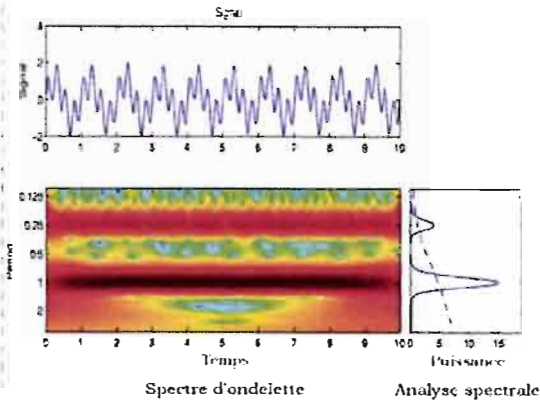
Le spectre d'ondelettes, en trois dimensions (période, temps et corrélation) permet donc de mettre en évidence la succession des fréquences dans le temps c'est à dire leur évolution, ce que n'autorise pas l'analyse spectrale simple. La Figure 15 ci-après illustre cet avantage de l'analyse des périodicités d'un signal par l'analyse en ondelettes en comparaison avec à l'analyse spectrale non discriminante et moins précise.

En appliquant cette méthode à l'étude des séries temporelles de cas de choléra et des variables environnementales et climatiques, nous avons caractérisé l'évolution dans le temps des cycles épidémiques du choléra, et l'évolution temporelle de la variabilité environnementale et climatique locale et/ou globale.

$$T_1 = 0.25 \quad T_2 = 1 \quad \varepsilon \approx N(\mu, \sigma)$$

A

$$y(t) = \sin\left(\frac{2\pi t}{T_1}\right) + \sin\left(\frac{2\pi t}{T_2}\right) + \varepsilon$$



B

$$y(t) = \sin\left(\frac{2\pi t}{T_1}\right) + \varepsilon \text{ pour } t < 5$$

$$y(t) = \sin\left(\frac{2\pi t}{T_2}\right) + \varepsilon \text{ pour } t \geq 5$$

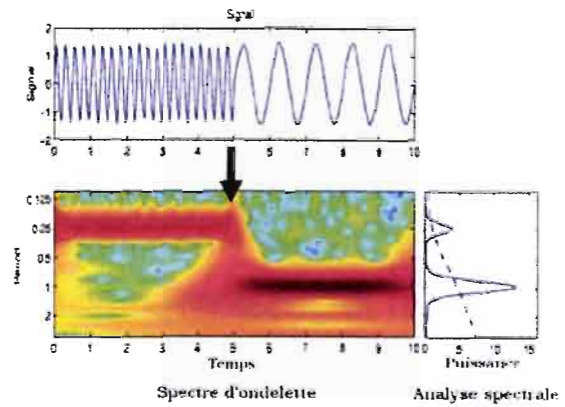


Figure 15 : Illustration théorique de l'analyse comparative des périodicités T_1 et T_2 dans un signal par l'analyse en ondelettes et l'analyse spectrale. (A) le signal est une fonction avec une double composante périodique sinusoïdale de périodes T_1 et T_2 constante au cours du temps (B). Le signal est composé successivement de deux fonctions périodiques sinusoïdales de période T_1 puis T_2 . L'analyse spectrale donne le même résultat tandis que le spectre d'ondelette met en évidence le changement de période (voir flèche noire) dans le signal (d'après B. Cazelles).

II.2.b. La cohérence

De la même manière que l'on étudie l'évolution des périodicités dans un signal, la méthode des ondelettes met en évidence comment localement au cours du temps deux séries non stationnaires sont corrélées en fonction de la période. Il s'agit de l'analyse de cohérence. La représentation est également sous forme de *spectre dit de cohérence*, en trois dimensions : Période-Temps-Corrélation entre les deux séries (Figure 16). La corrélation dans l'analyse de cohérence varie entre 0 et +1, où +1 définit une corrélation linéaire parfaite entre les deux séries. Ainsi lorsqu'une forte cohérence entre deux séries est observée, l'analyse des phases détermine si les deux séries sont synchrones ou décalées dans le temps. Tout comme pour le spectre d'ondelettes, le cône d'influence est représenté sur le spectre de cohérence.

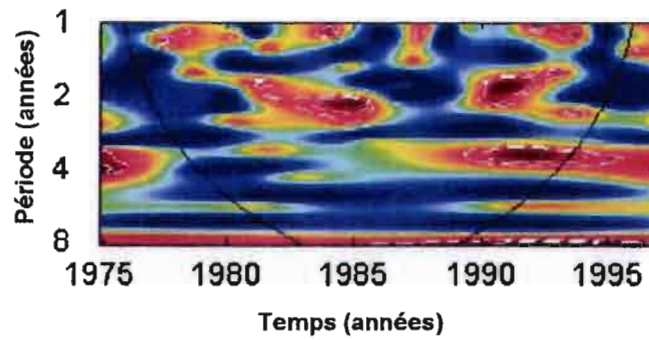


Figure 16 : Illustration d'un spectre de cohérence entre le nombre de cas mensuel de choléra au Nigeria et un indice climatique (indice de l'oscillation indienne) pour la période de temps entre 1975 et 1996. Les corrélations pour une période donnée (axe des ordonnées) en fonction du temps (axe des abscisses) sont représentées par un continuum de couleurs de la corrélation la moins importante en bleu sombre à la plus forte en rouge sombre. Le trait noir curviligne représente le cône d'influence en dehors duquel les résultats peuvent être influencés par un effet de bord. Les traits pointillés blancs délimitent les corrélations testées significativement pour un risque $\alpha=10\%$ et $\alpha=5\%$ (méthode de bootstrap, $n=1000$).

II.2.c. Les analyses de phases

En complément aux analyses en ondelettes, il est possible d'extraire pour une bande de période donnée, l'évolution des phases des signaux. Le calcul de la différence entre les phases des deux signaux à un instant donné détermine si les signaux sont *synchrones* (en phase) ou *asynchrones* (en décalage de phase). Dans le second cas de figure, le signe de la différence de phase détermine quel signal est en avance ou en retard sur l'autre. La Figure 17 illustre un exemple de résultat d'analyse de phase obtenu pour cinq séries temporelles de cas mensuels de choléra et montre un synchronisme marqué de 1988 à 1995 entre toutes les séries.

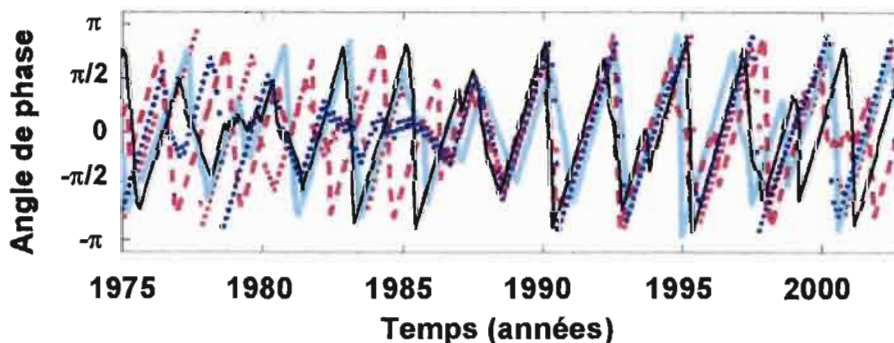


Figure 17 : Diagramme de l'évolution des phases extraites dans la bande de période centrée sur 2 ans pour cinq séries de cas de choléra en Afrique. La phase varie entre π et $-\pi$ (axe des ordonnées).

Partie III

Relations

climat/épidémiologie pour le choléra en Afrique

Partie III. Relations climat/épidémiologie pour le choléra en Afrique

Contexte et objectifs

Le développement de programmes interdisciplinaires entre les sciences de la vie (écologie, microbiologie, médecine) et les sciences de l'univers (océanographie, climatologie) a ouvert de nouveaux champs de recherche comme l'étude de l'impact du climat sur les maladies infectieuses. En effet, dans un contexte d'évolution vers un réchauffement global sur le long terme et d'une plus grande variabilité du climat, l'étude de l'impact de ces changements sur les écosystèmes et les populations végétales, animales et humaines fait l'objet de nombreux travaux de recherche depuis ces dix dernières années (Colwell, 1996, Colwell & Huq, 2001, Epstein, 1999, 2001, Harvell, *et al.*, 1999, Harvell, *et al.*, 2002, Kovats, *et al.*, 2003, Lipp, *et al.*, 2002, Pascual, *et al.*, 2000, Patz, 2002, Patz, *et al.*, 1996). Aussi, la variabilité saisonnière (exemple : la mousson ouest africaine, ou encore indienne) ou la variabilité interannuelle du climat (exemple : événements *El Niño*) joue un rôle majeur sur la dynamique d'un grand nombre de maladies infectieuses humaines (Colwell, 1996).

Parmi les maladies les plus sensibles à la variabilité climatique, il y a celles dites '*à transmission vectorielle*' comme le paludisme, la dengue ou encore les encéphalites virales (Colwell, 1996, Patz, *et al.*, 1996). En effet, le climat peut influencer l'aire de répartition mais aussi la reproduction des vecteurs, le taux de morsure ou encore la période d'incubation du pathogène (Patz, *et al.*, 1996). D'autres maladies dites '*à transmission hydrique*' sont également influencées par l'effet du climat au travers, par exemple, de la disponibilité en eau ou de l'augmentation de la température de l'eau qui devient alors plus propice au développement des pathogènes ou de leurs réservoirs (Colwell, 1996, Guemier, *et al.*, 2004, Lipp, *et al.*, 2002). Le choléra représente un très bon exemple de maladie influencée par le climat comme ceci est détaillé dans la partie I.

Si le lien entre la variabilité climatique interannuelle et l'incidence du choléra a été exploré pour une région d'Asie (Bangladesh) et un pays d'Amérique du Sud (Pérou) (*Cf.* partie I), aucune étude ne s'est intéressée jusqu'alors à l'Afrique, le continent pourtant le plus touché par la maladie avec plus de 95000 notifications de cas en 2004 (World Health Organization, 2005). Dans ce chapitre de thèse, nous avons souhaité étudier s'il existait un lien entre la variabilité climatique, globale ou

plus locale, et la dynamique de cas de choléra, et ce pour plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest et du Nord.

D'une part, nous avons exploré l'existence de ce lien à l'échelle d'un pays du Golfe de Guinée, le Ghana. Nous avons d'abord étudié la relation entre la *dynamique temporelle de cas de choléra* et la variabilité locale du climat et de l'environnement côtier, caractérisée respectivement par *les précipitations, la température de surface terrestre et océanique*. Ensuite, nous avons étudié le lien entre la *dynamique temporelle de cas de choléra* et la *variabilité globale* du climat définie par l'indice climatique qui décrit la variabilité climatique de l'Océan Indien, *l'Indice de l'Oscillation Indienne (IOI)*.

D'autre part, dans le cadre d'une analyse comparative, nous avons étudié dans un premier temps la dynamique de cas de choléra de cinq pays limitrophes du littoral du Golfe de Guinée avant d'explorer le lien entre ces dynamiques et la variabilité climatique locale (précipitations) et plus globale (IOI).

Enfin, nous avons exploré la dynamique du choléra en Algérie à une échelle spatiale plus fine (les *wilayas* ou divisions administratives) car la nature et la qualité des données s'y prêtaient, ainsi que les liens avec la variabilité météorologique locale (*précipitations*) et océanique (*température de surface de l'océan*).

III.1. Choléra au Ghana et indices climatiques

Contexte et objectifs

Le Ghana est un pays de l'Afrique de l'Ouest avec sa partie sud ouverte sur le Golfe de Guinée, juste au nord de l'Equateur. Il partage ses frontières avec la Côte d'Ivoire à l'ouest, le Togo à l'est et le Burkina Faso au nord. D'après les notifications de l'OMS depuis 1975, le Ghana est un pays régulièrement touché par des épidémies de choléra (Figure 18).

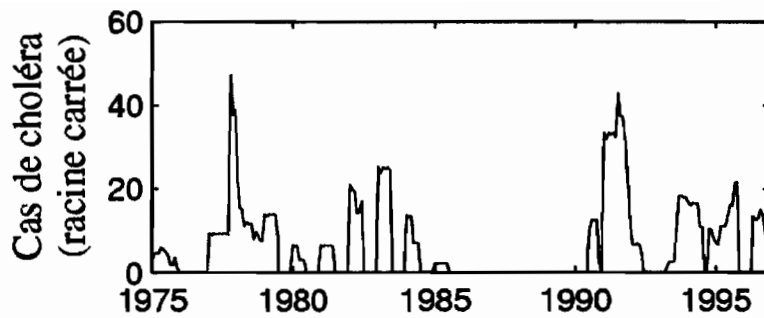


Figure 18 : Série temporelle du nombre de cas mensuels de choléra (transformés en racine carrée) au Ghana entre 1975 et 1996.

Nous avons étudié la relation entre la dynamique de cas de choléra au Ghana, et la dynamique de variables environnementales et climatiques : anomalies de température de surface terrestre et océanique (*LSTA*), précipitations et indice de l'oscillation indienne (*IOI*) entre 1975 et 1995.

III.1.a. Les données

Les données épidémiologiques concernent les notifications de cas de choléra au Ghana redressées sur un pas de temps mensuel entre 1975 et 1996, et extraites de la base de données CHOLERA détaillée dans la partie II.

Les données climatiques et environnementales mensuelles entre 1975 et 1996, concernent (i) les séries des indices climatiques des Oscillations Australe (*SOI*) et Indienne (*IOI*), (ii) les anomalies de température de surface terrestre et océanique, et (iii) les précipitations (voir partie II).

III.1.b. Méthodes d'analyse

Toutes les données ont été analysées par l'approche en ondelettes (Cf. partie II). Nous avons d'abord caractérisé les périodicités de chacune des séries étudiées : cas de choléra au Ghana, *IOI*, *LSTA* et précipitations. Ensuite, les cohérences ont été calculées pour chaque paire de données, mais seulement un nombre restreint de ces comparaisons a été présenté eu égard à leur nombre. Enfin, le décalage de phase observé entre chacune des séries a été quantifié par des analyses de phases.

III.1.c. Résultats - Discussion

Les résultats sont présentés dans l'article « The cholera threat to humans in Ghana is influenced by both global and regional climatic variability », G. Constantin de Magny, B. Cazelles et J.F. Guégan, soumis à "*Environmental Health Perspectives*" le 16 novembre 2005, et actuellement en revue.

The cholera threat to humans in Ghana is influenced by both global and regional climatic variability

Guillaume Constantin de Magny ^{a,b.(*)}, Bernard Cazelles ^c, Jean-François Guégan ^a

^a GEMI, UMR CNRS/IRD 2724, Centre IRD de Montpellier, Equipe «Evolution des Systèmes Symbiotiques», 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 05, France.

^b US ESPACE 140, IRD, 500 rue Jean-François Breton, 34093 Montpellier cedex 05, France.

^c CNRS-UMR 7625, Ecole Normale Supérieure, 46 rue d'Ulm, 75230 Paris cedex 05, France.

* Corresponding author: G. Constantin de Magny

Current address: G.E.M.I, UMR CNRS/IRD 2724, Equipe ESS. Institut de Recherche pour le Développement (IRD), 911 Avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France.

Tel: +33 (0)4 67 41 62 32

Fax: +33 (0)4 67 41 62 99

E-mail: magny@mpl.ird.fr

1) Running title: Cholera and climate in Africa

2) Keywords: Cholera; climate; environment; Africa; communicable disease; data interpretation, statistical; disease outbreaks.

3) Acknowledgements

This work was supported by a "Gestion et Impacts du Changement Climatique" grant (CHOLCLIM) from the French Ministry of Ecology and Sustainable Resources (FMESR). GCM thanks the French authorities and the Centre National d'Etudes Spatiales (CNES) for PhD fellowships. BC is supported by the University Pierre & Marie Curie, Paris VI. JFG thanks both the Institut de Recherche pour le Développement (IRD) and the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

4) List of abbreviations

ENSO: El Niño Southern Oscillation

IOI: Indian Ocean Index

LSTAs: Land Surface Temperature Anomalies (*LSTA1* for Land and *LSTA2* for Sea)

MeanTL: Mean Time Lag

SLP: Sea-Level atmospheric Pressure

SOI: Southern Oscillation Index

WHO: World Health Organization

Outline of section headers

Abstract

Introduction

Materials and methods

- Epidemiological data

- Climatic and environmental data

- Wavelet analysis of both univariate and bivariate time series

- Coherency and synchrony analyses

Results

- Periodicity

- Coherence analyses

Discussion

References

Figures

Figure legends

Abstract

Cholera, an acute diarrheal illness, is caused by infection of the intestine with the bacterium *Vibrio cholerae* after drinking contaminated water or consuming infected food. The disease had disappeared from most of the developed countries in the last 50 years, but cholera epidemics remain a major public health problem in many developing countries most often localized in tropical areas. Cholera is an infectious disease for which a signature between disease temporal patterns and climate has been demonstrated, but only in an endemic context and for local areas from Asia and South America. Up until now, no such study has been carried out (i) in epidemic context, (ii) on the African continent, although the largest number of cholera cases has been notified there by the World Health Organization. Using the wavelet method, the authors cross-analyzed long-time monthly cholera incidence, climatic indices and proxy environmental variables time series to explore the links between cholera and climate in Ghana, West Africa. Results showed strong statistical association (coherency) from the end of the 1980's between cholera outbreak resurgences in Ghana and the climatic/environmental parameters under scrutiny. Further examination of the existence of common spatial and temporal patterns in infectious diseases on this continent will help us to more effectively treat the disease.

Introduction

Cholera is an ancient disease which disappeared from most developed countries some 50 years ago. However, it continues to persist in many parts of the world, with serious epidemics often localized in tropical areas (1). Despite improved hygiene in many of these countries, along with advances in diagnostic methods and the development of new drugs and vaccines by the second half of the 20th century, there has been an apparent increase in the emergence of many new and also some more ancient infectious diseases (2). Within this context, cholera is at present undoubtedly one of the most important resurgent diseases (3). This highly contagious disease is due to specific strains of the bacterium *Vibrio cholerae*, following ingestion of contaminated water or seafood (4). *V. cholerae* is naturally present in the environment and is autochthonous to coastal and estuarine ecosystems (5). Because many phyto- and zooplankton organisms may serve as reservoirs for the cholera bacterium (6-9), disease outbreaks in humans may be strongly correlated with population and community dynamics of these hosts (10-12). Previous studies on cholera population dynamics have proposed links between climate, oceanographic environmental conditions such as temperature, phytoplankton productivity, cholera phage density in the aquatic environment, and human cases of cholera morbidity and mortality (13-15). Climate may affect the dynamics of cholera by shifting pathogen or host reservoir species abundance, population dynamics, and community interactions (16-18). For example, cholera outbreaks in Peru and Bangladesh have been linked to periodic climatic cycles such as the El Niño Southern Oscillation (ENSO) (19-21). In particular, variations in rainfall in the Indian Ocean during the monsoon may induce predictable variations in phyto- and zooplankton abundance in the marine environment, which appears to be correlated with the appearance of cholera cases in coastal human communities (13). Floods and droughts may affect not only the concentration of the bacterium in the environment, but its survival, through the effect exerted by these environmental changes on salinity, sunlight, pH and nutrient concentrations (8, 16, 22-25). It is also likely that many other factors, such as the level of poverty and human density, may influence the spatial and temporal distribution of cholera cases (13, 26, 27). But perhaps now more than ever, cholera dynamics is found to be strongly associated with climate and seasonal variability (14, 16-18). Based on quantitative empirical studies, relationships have been shown to

exist between cholera epidemics, land and sea surface temperature anomalies (LSTAs), rainfall, and *ENSO*, with the latter parameter quantified by the Southern Oscillation Index (*SOI*), for the Asian and South American subcontinents (16, 18, 20, 21, 28-31). In particular, an increased role of interannual climate variability in cholera interannual dynamics in Bangladesh has been suggested, with a strong and consistent signature of *ENSO*, at least for certain time periods (21). All these findings in epidemiological endemic context, suggest that certain aspects of climate are associated with human cholera incidence in specific areas of the intertropical belt, i.e. Peru and Bangladesh. Until now, no such study has been performed (i) in an epidemic context, and (ii) in Africa, although the greatest number of cases, more than 95000 in 2004, have been notified for this continent (1).

Our objective was to determine whether the associations between environmental factors and cholera outbreaks, might explain temporal patterns of the cholera incidence observed in Ghana, a country on the African tropical Atlantic Coast (Gulf of Guinea). We first used sophisticated mathematical tools including wavelet analyses to explain temporal patterns of cholera incidence in Ghana, and climatic signals at both a global, i.e. *SOI* and Indian Ocean Index (*IOI*) and regional scales, i.e. LSTAs and rainfall over the past 20 years. We then examined pairwise associations by crossing all these temporal time series with each other in order to guide our hypotheses regarding associations between cholera and climate, as well as to more thoroughly elucidate the existence of synchrony and phase delays in the time series under scrutiny.

Our findings clearly show the existence of an association between temporal patterns of cholera cases in Ghana at the end of the 80's, with both the global climatic index (e.g. *IOI*) and two regional climatic parameters, i.e. land and/or sea surface temperature anomalies, and rainfall. This study is the first one, to our knowledge, to quantitatively document the existence of an association between climate and cholera outbreaks on the African continent, thus suggesting (i) cholera epidemics are also climate-linked in epidemic context, and (ii) consistent but non stationary climatic effects on cholera incidence is observed across disparate landscapes and human communities, i.e. South America (Peru), Asia (Bangladesh) and Africa (Ghana).

Materials and methods

Epidemiological data

The numbers of cholera cases used in this study represent notifications of morbidity cases in Ghana for the years 1975 to 1995, compiled by the Weekly Epidemiological Record published by the World Health Organization (WHO), available at the WHO website (e.g. <http://www.who.int/wer/en/>), and computerized on a personal database (Access format). Since the periods between two notifications are not uniform, we decided to transform the data by a linear interpolation so as to obtain monthly data. This concerned 47 of the overall 135 notifications. When the period of WHO notification was longer than one month, or began one month and finished the following month or later, e.g. 15 March-24 April 1976, we decided to proportionally attribute the number of notification cases over the total period (15 March-24 April) based on the number of days in each of the respective months, i.e. 17 days in March and 24 days in April, during that total period. This procedure is highly conservative in that, if a correlation is detected between cholera time series and a given physical parameter under study, then it is unlikely that the observed trend was due to chance. The present data, combined with a forthcoming comparative analysis by the authors of disease time series across countries of West Africa, led us to believe that the cholera time series from WHO reports are accurate enough in detecting temporal patterns.

Climatic and environmental data

The Southern Oscillation Index (*SOI*) is defined as the monthly standardized sea-level atmospheric pressure (*SLP*) anomaly between the eastern Pacific, Tahiti (20°S, 150°W), and the western Pacific, Darwin (10°S, 130°E), from 1975 to 1995; data are available on the Climate Prediction Center website (e.g. <http://www.cpc.ncep.noaa.gov/data/indices/soi>).

The Indian Ocean Index (*IOI*) (32) is based on the variability in *SLP* between the West Indian Ocean, the Seychelles (4°S, 55°E) and the East Indian Ocean, Darwin (10°S, 130°E), and is elaborated by computing the differences between the monthly standardized anomalies of *SLP* at both sites (Mahe minus Darwin). *IOI* warm events (increase in the *SST* and strengthening of easterly winds at the equator) are associated with *IOI* values less than -1 . In contrast, values greater than $+1$ indicate

cold events (33). This *IOI* index adapted to the Indian Ocean is significantly correlated with the *SOI* ($r=0.52$, $p < 0.001$, two sided, for the period 1975-1995).

Monthly *LSTAs* data for the period from 1975 to 1995 were extracted from the Global Ocean Surface Temperature Atlas (*GOSTAplus*) for a grid of pixels of 5° square in latitude and longitude. Data were available on the NASA Physical Oceanography Distributed Active Archive Center website (e.g. <http://podaac.jpl.nasa.gov/>). Unfortunately, data were unavailable after 1995. Data were extracted from two selected pixels (see Figure 1) centered at 7.50°W - 7.50°N to represent the regional land surface temperature anomaly (hereafter called *LSTA1*), and 2.50°W - 2.50°N to represent the regional sea surface temperature anomalies along the coast (hereafter called *LSTA2*).

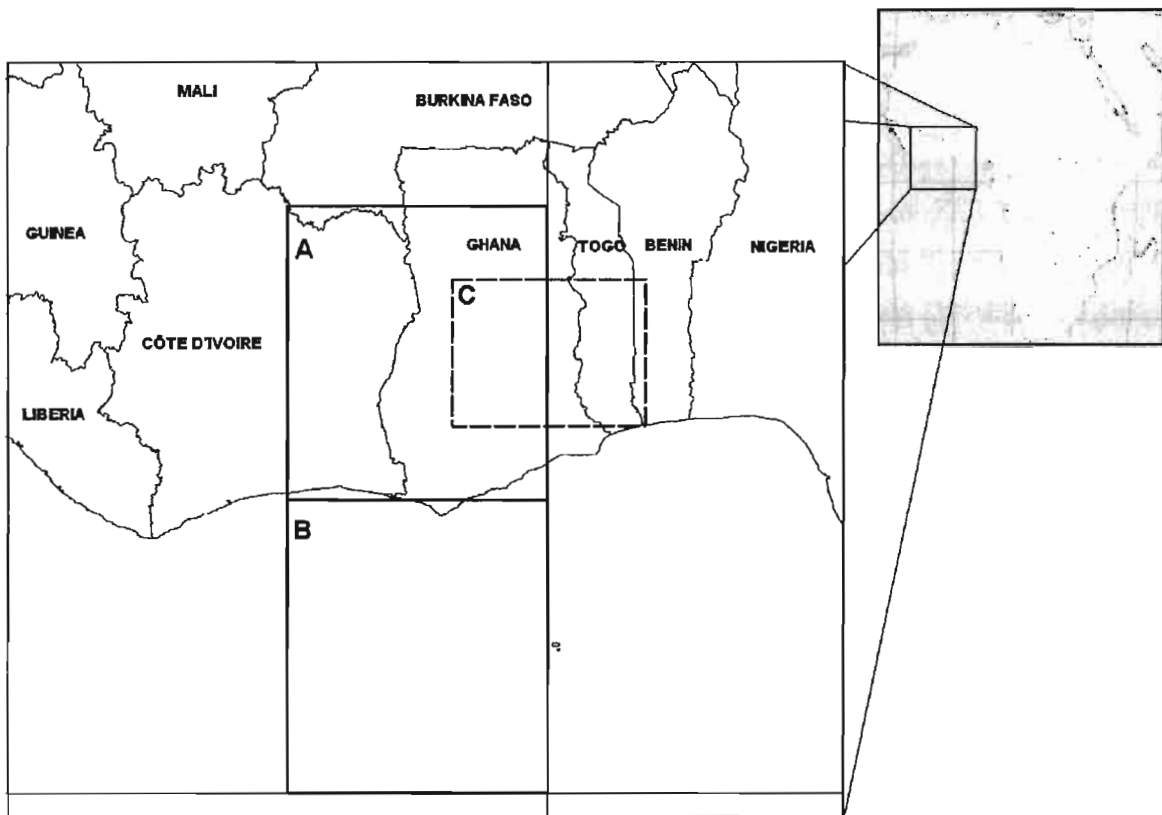


Figure 1. Localization of Ghana on a map of West African countries. The two contiguous black line squares (A is for *LSTA1*, and B is for *LSTA2*) represent the two selected areas for land (*LSTA1*) and sea (*LSTA2*) surface temperature anomaly time series in this study. The black dashed line square (C) is the selected area for monthly rainfall time series.

Rainfall data were extracted from a historical monthly precipitation data set from 1975 to 1995, and are available on the Climate Research unit website (e.g. <http://www.cru.uea.ac.uk/~mikeh/datasets/global/>) of the University of East Anglia at Norwich (UK). They correspond to monthly data for a grid of pixels at a resolution of 2.5 degrees of latitude and 3.75 degrees of longitude. For our purposes, we choose to extract the rainfall data of one precise zone for which information was homogenous, and that was centered at 0.00°E in longitude and 7.50°N in latitude (see Figure 1). We opted for this specific zone since it is the most representative area of human community settlements in Ghana, with most of the country's population concentrated near the coastline. Note here that data resolution for the two data sets, i.e. *LSTA* and rainfall, are not defined according to the same spatial scale resolution.

Wavelet analysis of both univariate and bivariate time series

With non-stationary population time series, as observed in many biological systems (34), Fourier analysis used to analyze the relationship between oscillating time series (35), is not appropriate since it cannot take into account the often-observed drifts or changes in the main periodic components of such series. Wavelet analyses (34, 36) are well suited to biological time series, as they enable exploration of local variations in frequency and periodicity in time, as well as indicating the temporal trend of these periodic components through time (34). Over the past 5 years, wavelet analysis has become a mathematical tool that have been used in epidemiology for exploring spatial and temporal dynamics of disease (36-38). It is particularly well suited to the context of our study, since it may help to determine whether periodic components of disease time series are present over the total time series. For more technical details on wavelet analysis, see the work by Broutin *et al.* (38).

In this work, prior to wavelet analyses, the disease incidence time series was square-root-transformed in order to dampen extremes in variability. In addition, we extracted all oscillating components of rainfall and *LSTAs* time series with a period of less than 12 months using a low-pass Gaussian filter to deseasonalize the data; all the series were normalized.

Coherency and synchrony analyses

In order to quantify the statistical association between two times series, we employed the technique of wavelet coherency (37, 38). Wavelet coherency identifies the possibility that two independent time series, e.g. disease time series and SST, will correlate with one another. Coherency is roughly similar to classical correlation, but it pertains to the oscillating components in a given frequency mode. This tool allows us to quantify whether or not two time series tend to oscillate simultaneously, rising and falling together with the same period (38, 39). To add to coherence analysis, we computed the oscillating components in a given frequency mode, the time lag between two oscillating components, and then the mean time lag (*MeanTL*). For more technical details on coherency and synchrony analysis, see the work by Broutin *et al.* (38).

Results

Periodicity

All monthly time series data are represented in the left panel of Figure 2, and results from the local and averaged wavelet spectrum analyses are illustrated in the middle and right panels in the same figure, respectively.

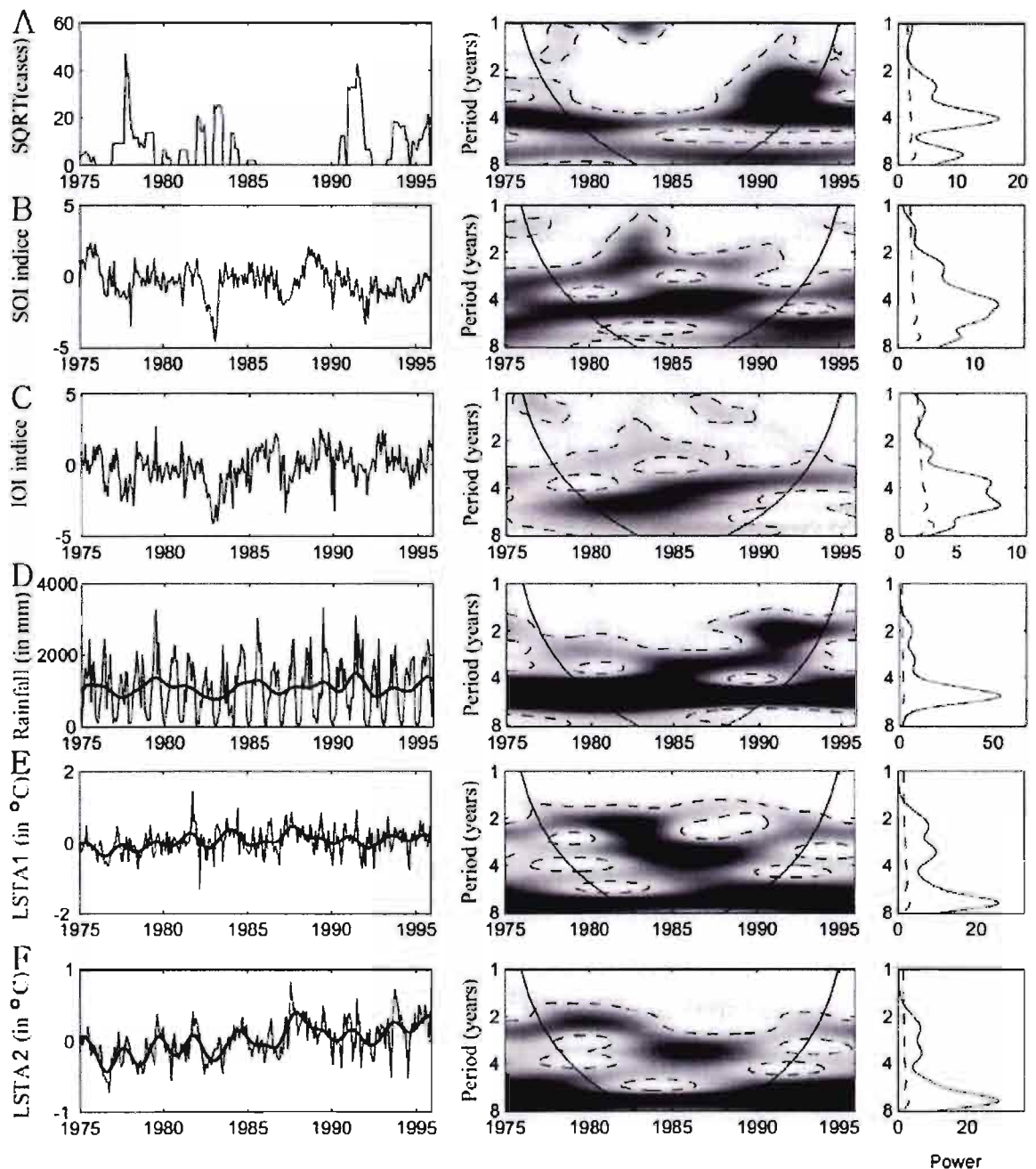


Figure 2. Wavelet analyses of epidemiological, environmental and climatic time series for Ghana. (A) Square-root-transformed cholera cases, (B) Southern Oscillation Index (SOI), (C) Indian Ocean Index (IOI), (D) rainfall, (E) Land Surface Temperature Anomaly (LSTA1),

7.5°W-7.5°N, and (F) *LSTA2*, 2.5°W-2.5°N. For each time series, the left panel illustrates real data over time. The solid and dense lines correspond respectively to the uncut time series and the deseasonalized time series. The middle panel shows the wavelet power spectrum for the different series (x-axis: time in year; y-axis: period in year). The power is coded from low values, in white, to high values, in black. The black dashed lines show the $\alpha = 5\%$ significance level computed after 1,000 bootstrapped series. The inside area within the cone of influence (black line) indicates the region not influenced by edge effects. The right panel corresponds to the mean spectrum (black line) with its significant threshold value of 5% (dashed line).

For cholera incidence cases in Ghana, the wavelet power spectrum clearly showed the existence of two continuous cycles, an approximate 4- to 5-year cycle and an approximate 7- to 8-year cycle, during the entire time period. In the latter case, we are in the limits of statistical interpretation due to a too short length of the series. In addition, a 2- to 3-year cycle also appeared, but only during the period between 1988 and 1995 (Figure 2A, middle and right). Wavelet analysis of *SOI* detected a significant 4- to 5-year periodic mode for the whole time series and a 2- to 3-year periodic mode from 1975 to 1991 (Figure 2B, middle and right). For *IOI* in the 1975-1995 time period, results showed a significant 2- to 6-year mode, but the periodicity was transiently changing (Figure 2C middle and right). Figure 2C, middle panel, shows decreasing periodicity from 6 to 3 years occurring over the entire period and then revealing a progressive acceleration of climate oscillations from the mid-80's. Wavelet analysis of rainfall displayed significant major 6-year periodicities (Figure 2D, middle and right). Furthermore, a 2-year mode took place from 1986 to 1994 (Figure 2D middle). The global wavelet power spectrums of land surface temperature anomalies are noticeably similar with both a 2- to 3-year and a major 7-year periodicities (Figure 2E and 2F, middle and right). These periodicities changed over time, with a 2-year mode present for *LSTA1* from 1976 to 1986 and from 1990 to 1995, and a 3-year cycle from 1975 to 1992 (Figure 2E, middle). For *LSTA2*, the 2-year mode was present from 1976 to 1984 and from 1992 to 1995, and a 3-year cycle took place from 1980 to 1992.

Coherence analyses

Results for coherency and main oscillating components (left and right panels, respectively) are illustrated in Figure 3. Wavelet coherency of pairwise time series comparisons reveals only a discontinuous association between the different variables

in the 2- to 3-year periodic band. For the sake of brevity in the present work, coherency in the other periodic bands is not discussed. Interestingly, coherence analysis attested to a strong association between cholera incidence and *IOI* in the 2- to 3-year periodic band from 1989 to 1995 (Figure 3 A). Oscillating component analysis computed in the 2- to 3-year periodic band showed that *IOI*, with its maximum negative value in 1990, was in advance on disease incidence, with its maximum positive value in 1991 with a time delay of 16 months (Figure 3 A, right). Results of coherence reveals also the existence of strong associations between, (i) cholera case incidence and rainfall, and (ii) disease incidence and *LSTA1* time series. Both signals co-varied significantly with a 2- to 3-year periodicity from 1988 to 1995 (Figure 3 B and 3 C, on the left). Therefore, oscillating components were computed in the 2- to 3-year periodic band, and it showed that cholera incidence and rainfall were synchronous from 1988 to 1992 (Figure 3 B, on the right). The mean time lag between the signals (incidence/rainfall) was -0.75 (S.D. 0.56) months, and cholera incidence and *LSTA1* were not synchronous, with *LSTA1* being in advance of 5.7 (S.D. 0.15) months (Figure 3 C, on the right). The wavelet coherency between rainfall and *IOI* time series in the 2- to 3-year periodic band showed a strong association from 1989 to 1993 (Figure 3 D, on the left). The oscillatory components revealed that *IOI*, with its maximum negative value in 1990, was in advance of rainfall, reaching its maximum positive value in 1991 with a delay of 16 months (Figure 3 D, on the right). Coherency was highlighted between *IOI* and *LSTA1* in the 2- to 3-year periodic band from 1990 to 1995 (Figure 3 E, on the left), and the oscillation components showed that the negative phase of *IOI* (warm event) was in advance of 12 months for this period (Figure 3 E, on the right). The wavelet coherency between the *LSTAs* values showed strong coherency in the 1.5- to 8-year periodic band (Figure 3 F, on the left). The oscillatory components computed in the 2- to 3-year periodic band showed that from 1986 to 1992 the *LSTAs* series were more synchronous, with *LSTA1* being in advance by 1.54 (S.D. 0.22) months. The synchrony between the *LSTAs* series was less evident during the previous period from 1978 to 1988, with a delay of 3.33 (S.D. 1.45) months (Figure 3 F, on the right).

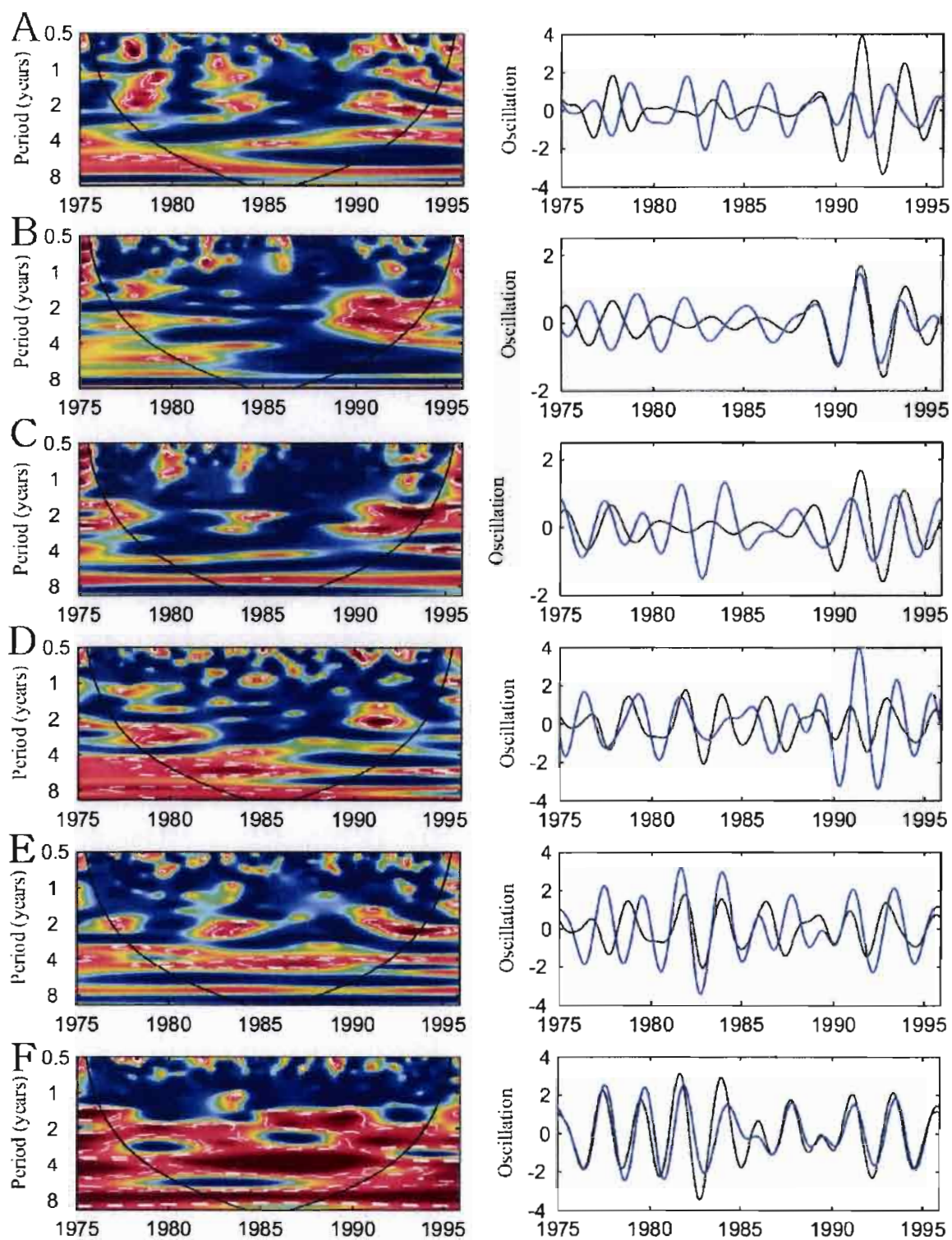


Figure 3. Wavelet coherency (using the Morlet wavelet function) and synchrony analyses of all studied time series for Ghana. (A) incidence/*IOI*, (B) incidence/rainfall, (C) incidence/*LSTA1*, (D) *IOI*/rainfall, (E) *IOI*/*LSTA1*, and (F) *LSTA1*/*LSTA2*. The left panel shows the wavelet coherency of different series (x-axis: time in year; y-axis: period in year). Colors, significance levels, and acronyms are as in Figure 2. Right panel shows oscillating components computed

with the wavelet transform in the 2-3-year period band. Black lines: first variable; blue line: second variable.

Discussion

This study provided several pieces of evidence for a complex, non-stationary relationship between certain environmental climatic variables, on both global and regional levels, and the monthly cholera incidence in epidemic context in Ghana, a small country in West Africa. Based on pairwise comparison of the cholera incidence with five distinct environmental parameter time series, i.e. two measures of surface temperature anomalies (*LSTA1* for land surface area and *LSTA2* for sea surface area), monthly rainfall and two proxies of El Niño Southern Oscillation (the *IOI*, and the *SOI*), our major findings revealed that the incidence of cholera cases in Ghana was highly coincidental with long-term evolution of the *IOI*, *LSTAs* and rainfall observed in Ghana, with a coherency trend which was highly visible during the 1990s.

We clearly observed a periodic common mode of fluctuation of 2- to 3-years for cholera time series cases and each of the five environmental parameters under scrutiny. Thus, when coherency was observed between time series, it occurred differently in time between pairwise comparisons: from 1989 to 1995 for cholera disease incidence and *IOI*; from 1988 to 1995 for incidence and rainfall, and incidence and *LSTA1*, respectively; from 1982 to 1995 for *LSTA1* and rainfall; from 1990 to 1995 for *LSTA1* and *IOI*; from 1989 to 1993 for rainfall and *IOI*; and, finally, from 1986 to 1992 between the two *LSTA* parameters. *IOI* and *SOI* were significantly correlated with each other for the entire period, a trend that was highly significant for the 2- 3-year periodic band.

Overall comparisons of the oscillating components demonstrated, during the time intervals for which there exists a covariation, that (i) the cholera case incidence and *IOI* shifted, with negative values of *IOI* having an advance of around 16 months on average over disease epidemics; (ii) cholera case incidences and rainfall were synchronous, with a very low time-lag (-0.75 months); (iii) disease incidence and *LSTA1* were out of phase, with *LSTA1* having an advance of around 6 months; (iv) *LSTA1* was in advance by around 6 months compared to rainfall (results not shown); (v) *IOI* and *SOI* were synchronous and highly correlated with each other; and (vi) *LSTA1* and *IOI-SOI* (with negative values corresponding to warm events) were also coherent but with a 12-month delay between warm events in tropical oceans and drought in Ghana, even though these associations appeared to be transient. Finally,

the oscillating components computed for the two *LSTA* parameters showed that, from 1989 to 1993, these two temperature anomaly variables were more synchronous than in the previous time period.

Our work thus extends thus our understanding of the links between this environmentally persistent disease and climatic variability since it is for the first time focused on the area where the disease is the most prevalent, i.e. the West Africa. This global statistical interaction between cholera incidence cases and climate was a new and important informative knowledge, in addition with studies published in recent literature for two other intertropical regions of the world, i.e. Asia and South America (18, 20, 21).

We observed that the onset of cholera epidemics in Ghana during the 1990s was highly correlated with previous warm events, as described by *LSTA1* and *LSTA2* parameters, which were clearly synchronous several months earlier. The influence of warm events, here quantified by the *LSTAs*, may indeed have an impact on bacterial lifestyle and that of its host reservoirs, providing new favorable environmental conditions such as an increase in temperature in shallow bodies of water, i.e. lagoons, estuaries and coastal waters (15, 19, 28, 29).

In addition, the influence of rainfall on cholera incidence, highlighted in this study by both coherency and oscillating component analyses which showed a time-lag of around one month between increased rainfall and cholera outbreaks in Ghana, can best be explained by the role of excess water on disease transmission (31). Moreover, the coherency detected of *IOI* with *LSTA1* and *LSTA2* (results not shown) and the strong synchrony observed between the two latter temperature parameters during the 1990s reinforce the hypothesis of an impact of climate interannual variability upon disease dynamics. Warm events described by the *IOI* time series, highly correlated with *SOI* at the end of the 1980s, could be linked to spawned cholera epidemics in coastal zones as described in 1997/98 in the Horn of Africa (40), and to the source of synchronization of temperatures via a strong warm event in the Indian Ocean.

All this findings suggest that it would be fruitful to further investigate other cholera incidence time series in other parts of Africa and to compare these results with those already observed in western South America and the Gulf of Bengal (18,

20, 21, 28). In our scenario of both a global impact of climate variability, more pronounced at the end of 1980s, and a proximate important effect exerted by regional rainfall and temperature on cholera disease resurgence in human communities of Ghana, it is likely that populations across neighboring countries exhibit common temporal patterns of disease occurrence related to both lagged large-scale climate variability regimes and lagged regional precipitation and temperatures. Due to the potentially complex interaction between climate, host reservoir abundance, human population densities and cholera prevalence, it would be useful to determine whether similar trends in disease are observed. If such analyses reveal strong associations between climate, on different scales, and cholera occurrence for other parts of the African continent, then we may be able to advance interesting predictions about the temporal patterns of this serious disease. Other important socio-economic factors are undoubtedly important in explaining cholera prevalence and incidence (26, 27). However, the search for correspondence across countries and regions of Africa in cholera outbreaks over time and their correlation with climatic predictors may contribute to better understanding cholera dynamics. We need to combine a variety of approaches to tackle the disease in both epidemic and endemic contexts, in order to develop a predictive model, especially by monitoring the environment by remote sensing to inform the sanitary policy of one potential risk. Indeed, previous investigations on cholera, along with the present study, suggest that the knowledge of disease temporal and spatial patterns will certainly help to disentangle the intricate mechanisms that lie behind the patterns observed.

References

1. World Health Organization. Cholera, 2004. Weekly Epidemiological Record 80:261-268(2005).
2. Smith KF, Dobson AP, McKenzie FE, Real LA, Smith DL, Wilson ML. Ecological theory to enhance infectious disease control and public health policy. *Frontiers in Ecology and the Environment* 3:29-37(2005).
3. UNEP. Emerging Challenges - New Findings. In: *Geo Year Book 2004-2005: An Overview Of Our Changing Environment*. New York:United Nations Pubns, 2005;71-79.
4. Kelley L. The global dimension of cholera. *Global Change & Human Health* 2:6-17(2001).
5. Xu H-S. Survival and viability of non-culturable *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* in the estuarine and marine environment. *Microbial Ecology* 8:313-323(1982).
6. Tamplin ML, Gauzens AL, Huq A, Sack DA, Colwell RR. Attachment of *Vibrio cholerae* serogroup O1 to zooplankton and phytoplankton of Bangladesh waters. *Appl Environ Microbiol* 56:1977-80(1990).
7. Islam MS, Drasar BS, Sack RB. The aquatic flora and fauna as reservoirs of *Vibrio cholerae*: a review. *J Diarrhoeal Dis Res* 12:87-96(1994).
8. Colwell RR. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science* 274:2025-31(1996).
9. Islam MS, Rahim Z, Alam MJ, Begum S, Moniruzzaman SM, Umeda A, Amako K, Albert MJ, Sack RB, Huq A, Colwell RR. Association of *Vibrio cholerae* O1 with the cyanobacterium, *Anabaena* sp., elucidated by polymerase chain reaction and transmission electron microscopy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93:36-40(1999).
10. Colwell RR, Huq A, Islam MS, Aziz KM, Yunus M, Khan NH, Mahmud A, Sack RB, Nair GB, Chakraborty J, Sack DA, Russek-Cohen E. Reduction of cholera in Bangladeshi villages by simple filtration. *Proc Natl Acad Sci U S A*(2003).
11. Lipp EK, Huq A, Colwell RR. Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clin Microbiol Rev* 15:757-70(2002).
12. Lobitz B, Beck L, Huq A, Wood B, Fuchs G, Faruque AS, Colwell R. Climate and infectious disease: use of remote sensing for detection of *Vibrio cholerae* by indirect measurement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1438-43(2000).
13. Faruque SM, Naser IB, Islam MJ, Faruque AS, Ghosh AN, Nair GB, Sack DA, Mekalanos JJ. Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:1702-7(2005).
14. Colwell R, Huq A. Marine ecosystems and cholera. *Hydrobiologia* 460:141-145(2001).
15. Epstein PR. Algal blooms in the spread and persistence of cholera. *Biosystems* 31:209-21(1993).
16. Bouma MJ, Pascual M. Seasonal and interannual cycles of endemic cholera in Bengal 1891-1940 in relation to climate and geography. *Hydrobiologia* 460:147-156(2001).
17. Koelle K, Pascual M, Yunus M. Pathogen adaptation to seasonal forcing and climate change. *Proc Biol Sci* 272:971-7(2005).
18. Pascual M, Bouma MJ, Dobson AP. Cholera and climate: revisiting the quantitative evidence. *Microbes Infect* 4:237-45(2002).

19. Salazar-Lindo E, Pinell-Salles P, Maruy A, Chea-Woo E. El Nino and diarrhoea and dehydration in Lima, Peru. *Lancet* 350:1597-8(1997).
20. Pascual M, Rodo X, Ellner SP, Colwell R, Bouma MJ. Cholera dynamics and El Nino-Southern Oscillation. *Science* 289:1766-9(2000).
21. Rodo X, Pascual M, Fuchs G, Faruque AS. ENSO and cholera: a nonstationary link related to climate change? *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:12901-6(2002).
22. Miller CJ, Drasar BS, Feachem RG. Cholera and estuarine salinity in Calcutta and London. *Lancet* 1:1216-8(1982).
23. Islam MS, Drasar BS, Bradley DJ. Long-term persistence of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 in the mucilaginous sheath of a blue-green alga, *Anabaena variabilis*. *J Trop Med Hyg* 93:133-9(1990).
24. Montilla R, Chowdhury MA, Huq A, Xu B, Colwell RR. Serogroup conversion of *Vibrio cholerae* non-O1 to *Vibrio cholerae* O1: effect of growth state of cells, temperature, and salinity. *Can J Microbiol* 42:87-93(1996).
25. Piarroux R, Bompangue D. Needs for an integrative approach of epidemics: the example of cholera. In: *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies* (Tibayrenc M, ed). Chichester, USA:Wiley & Sons Ltd.
26. Ali M, Emch M, Donnay JP, Yunus M, Sack RB. The spatial epidemiology of cholera in an endemic area of Bangladesh. *Soc Sci Med* 55:1015-24(2002).
27. Faruque SM, Albert MJ, Mekalanos JJ. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiol Mol Biol Rev* 62:1301-14(1998).
28. Speelman EC, Checkley W, Gilman RH, Patz J, Calderon M, Manga S. Cholera incidence and El Nino-related higher ambient temperature. *Jama* 283:3072-4(2000).
29. Checkley W, Epstein LD, Gilman RH, Figueroa D, Cama RI, Patz JA, Black RE. Effect of El Nino and ambient temperature on hospital admissions for diarrhoeal diseases in Peruvian children. *Lancet* 355:442-50(2000).
30. Simanjuntak CH, Larasati W, Arjoso S, Putri M, Lesmana M, Oyofa BA, Sukri N, Nurdin D, Kusumaningrum RP, Punjabi NH, Subekti D, Djelantik S, Sukarna, Sriwati, Muzahar, Lubis A, Siregar H, Mas'ud B, Abdi M, Sumardiati A, Wibisana S, Hendarwanto, Setiawan B, Santoso W, Putra E, Sarumpaet S, Ma'ani H, Lebron C, Soeparmanto SA, Campbell JR, Corwin AL. Cholera in Indonesia in 1993-1999. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 65:788-797(2001).
31. Koelle K, Rodo X, Pascual M, Yunus M, Mostafa G. Refractory periods and climate forcing in cholera dynamics. *Nature* 436:696-700(2005).
32. Marsac F, Le Blanc JL. Interannual and ENSO-associated variability of the coupled ocean-atmosphere system with possible impacts on the *yellowfin tuna* fisheries of the Indian and Atlantic oceans. *ICCAT Collective Volume of Scientific Papers* 50:345-377(1998).
33. Marsac F. Climate and oceanographic indices appraising the environmental fluctuations in the Indian Ocean. *IOTC Proceedings* 4:293-301(2001).
34. Torrence C, Compo GP. A practical guide to wavelet analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society* 79:61-78(1998).
35. Chatfield C. *The analysis of time series: an introduction*. Boca Raton, FL:Chapman & Hall/CRC, 2004.
36. Grenfell BT, Bjornstad ON, Kappey J. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature* 414:716-23(2001).

37. Cazelles B, Chavez M, McMichael AJ, Hales S. Nonstationary influence of El Niño on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Med* 2:e106(2005).
38. Broutin H, Guégan J-F, Elguero E, Simondon F, Cazelles B. Large-scale comparative analysis of pertussis population dynamics: periodicity, synchrony, and impact of vaccination. *Am J Epidemiol* 161:1159-67(2005).
39. Cazelles B, Stone L. Detection of imperfect population synchrony in an uncertain world. *Journal of Animal Ecology* 72:953-968(2003).
40. Epstein PR. Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes Infect* 3:747-54(2001).

III.1.d. Conclusions

Les analyses mettent en évidence l'association entre la dynamique de cas de choléra au Ghana à la fin des années 1980 et les différentes variables climatiques et environnementales prises en compte dans l'étude. Ces résultats apportent de nouveaux éléments de réflexion sur la compréhension de la dynamique du choléra en Afrique. En effet, là où la maladie est décrite et acceptée être à l'état épidémique, la dynamique des cas de choléra apparaît également sensible à la variabilité climatique locale et globale, et ce, de façon non constante au cours du temps. Cette influence du climat sur la dynamique des cas de choléra est désormais mise en évidence au travers de régions géographiques situées sur trois continents distincts et des populations humaines hétérogènes comme l'Amérique du Sud (Pérou), l'Asie (Bangladesh) et l'Afrique (Ghana).

Compte tenu de ce résultat, qu'en est-il des autres pays limitrophes du Golfe de Guinée ? En effet, l'agrandissement de la fenêtre d'observation de cette influence climatique sur un ensemble de pays voisins du Ghana offre, grâce à une analyse comparative, la possibilité d'augmenter la dimension spatiale dans l'étude de ce phénomène.

III.2. Epidémiologie comparative du choléra dans cinq pays du Golfe de Guinée : synchronisme et climat

Contexte et objectifs

L'approche comparative, déjà développée en macroécologie, consiste à mettre en évidence *l'existence ou non de schémas globaux*, c'est-à-dire de caractériser les similarités dans les phénomènes (Brown, 1995). Dans le cas de notre étude, les schémas globaux analysés peuvent être soit *d'ordre géographique* (i.e. dynamiques des cas de choléra similaires entre pays) ou *d'ordre climatique* (i.e. dynamiques des cas de choléra similaires pour des pays soumis aux mêmes influences climatiques). C'est par cette approche que nous avons étudié la relation entre la dynamique des cas de choléra dans le Golfe de Guinée pour plusieurs pays et la variabilité climatique aux échelles locale et globale.

Ainsi, à partir de la comparaison de séries temporelles sélectionnées pour cinq pays limitrophes du Golfe de Guinée, nous avons cherché à caractériser :

- les *périodicités* dans les dynamiques,
- les éventuels *synchronismes* ou *décalages* entre les dynamiques de cas de choléra dans les pays,
- les *liens* entre des paramètres climatiques et ces dynamiques de cas.

III.2.a. Les données

Les données épidémiologiques concernent les notifications de cas de choléra pour la Côte d'Ivoire, le Bénin, le Togo, le Ghana, et le Nigeria, cinq pays du Golfe de Guinée géographiquement proches. Les données ont été redressées sur un pas de temps mensuel entre 1975 et 2002, et extraites de la base de données CHOLERA, comme détaillé dans la partie II.

Les données climatiques et environnementales mensuelles entre 1975 et 1996 concernent (i) l'indice de l'Oscillation Indienne (*IOI*), et (ii) les précipitations (partie II). Ces dernières ont été sélectionnées dans la base de données suivant un critère démographique. En effet, en 2001 plus de 50% de la population mondiale était distribuée dans la frange côtière de moins de 200 km¹⁵ et cette tendance est particulièrement vérifiée pour le continent africain. Ainsi, pour chaque pays étudié, nous avons extrait la série temporelle de précipitations correspondante au pixel représentant le maximum de population, située principalement le long du littoral.

III.2.b. Méthodes d'analyses

Nous avons également utilisé les analyses en ondelettes pour caractériser les périodicités, cohérences et synchronismes ou décalages. Chacune des séries temporelles, *i.e.* cas de choléra et facteurs climatiques, a d'abord été analysée indépendamment, puis nous avons analysé le synchronisme entre les différents pays. Enfin, nous avons étudié la cohérence entre les séries épidémiologiques et les séries temporelles de précipitations et d'*IOI*.

¹⁵ United Nations Atlas of Oceans,
<http://www.oceansatlas.com/servlet/CDSServlet?status=ND0xODc3JjY9ZW4mMzM9KiYzNz1rb3M~>

III.2.c. Résultats - Discussion

Les résultats sont présentés dans l'article « *Regional-scale synchrony of cholera epidemics in western Africa with climate variability* », G. Constantin de Magny, J.F. Guégan, M. Petit et B. Cazelles. Soumis aux "Proceedings of the National Academy of Sciences, USA", le 13 février 2006.

BIOLOGICAL SCIENCES: Microbiology

Regional-scale synchrony of cholera epidemics in western Africa with climate variability.

Guillaume Constantin de Magny ^{*,†,‡}, Jean-François Guégan ^{*}, Michel Petit [†], and Bernard Cazelles ^{§,¶}

^{*} Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724, 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier cedex 05, France.

[†] US ESPACE 140, IRD, 500 rue Jean-François Breton, 34093 Montpellier cedex 05, France.

[§] CNRS-UMR 7625, Ecole Normale Supérieure, 46 rue d'Ulm, 75230 Paris cedex 05, France

[¶] IRD, UR GEODES, 93143 Bondy, France

‡Corresponding author: G. Constantin de Magny

Current address: G.E.M.I, UMR CNRS/IRD 2724, Equipe ESS. Institut de Recherche pour le Développement (IRD), 911 Avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 05, France.

Tel : +33 (0)4 67 41 62 32

Fax : +33 (0)4 67 41 62 99

E-mail: magny@mpl.ird.fr

Number of text pages: 15

Abstract word counts: 143

Total number of characters: 44096 characters

Abbreviations

IOI: Indian Oscillation Index

ABSTRACT

The relationship between cholera and climate was explored in the most affected continent, i.e. Africa. We first analyzed monthly 20-year cholera time series for five coastal adjoining West African countries, i.e. Côte d'Ivoire, Ghana, Togo, Benin and Nigeria. The temporal variability of cholera incidence exhibits an interannual component and a significant synchrony in cholera epidemics is highlighted at the end of the 80's. This observed synchrony across countries, even if transient through time, is also coherent with both the local variability of rainfall and the global climate variability quantified by the Indian Ocean Index. Results of this study suggest that large and regional scale climate variability influence both the temporal dynamics and the spatial synchrony of cholera epidemics in human populations in the Gulf of Guinea, as has been described for two other tropical regions of the world, western South America and Bangladesh.

INTRODUCTION

Epidemics of new and old infectious diseases periodically emerge and these emergences reveal the complex dynamical relationships between humans, pathogens and the environment (1, 2). Connections between weather, climate and diseases are well established (3), with many diseases occurring during certain seasons or erupting from unseasonable flood or drought conditions (4). With new concerns about global warming, accompanied by greater climate variability, many recent studies have focused on disease fluctuations related to interannual climate oscillations (e.g. El Niño) (see (3, 5-8)). One of the major underlying questions of these recent studies is: Are climatic oscillations that occur at medium or low time frequency responsible for global patterns of recent re-emergence of disease?

Evidence for influence of climate on cholera dynamics in Asia (Bangladesh) (5-7, 9, 10) and South America (Peru) (6, 11) has been published. Cholera, an ancient and devastating acute diarrheal illness caused by the ingestion of toxigenic *Vibrio cholerae*, occurs in wide spread epidemics that remain a major public health problem in many developing countries, most often localized in the intertropical belt (12, 13). Studies usually have focused on the influence of climate on cholera dynamics across regions of cholera endemicity, mainly because they can provide environmental or climatic factors that promote epidemics through analysis of long term historical records (5-7, 14, 15).

The question of whatever interannual climate variability triggers the disease dynamics patterns at both the local (e.g. country) and regional scale (e.g. contiguous coastal countries) remains unanswered. Analyses of long-term climatic and epidemiological data allow exploration of this issue which is critical for Africa, a

continent most affected by the disease, with more than 95,000 cases reported in 2004 (12).

In this study, we provide a review of the spatio-temporal patterns of cholera in five African countries on the tropical Atlantic coast of Africa (Côte d'Ivoire, Ghana, Togo, Benin and Nigeria), are shown in Figure 1. We address the role of climate interannual variability at both the global and local scales (i.e. Indian Ocean Index (*IOI*) and rainfall) that shapes incidence patterns within the area over the past 20 years. *IOI* was used because climate variability in the Indian Ocean is related to global climate change (16) and rainfall has also been evoked to explain cholera epidemic patterns (14, 15, 17). Wavelet analyses and derived methods are useful mathematical tools to provide information on the evolution of the periodic component over time and allow quantification of non-stationary associations between time series (18-20).

The new findings provided by this study are useful for the development of an effective early warning system that is based on climate data over an extended inter-tropical littoral zone. In the future, it will be possible to integrate realtime monitoring of oceanic regions, climate variability and epidemiological and demographic population dynamics.

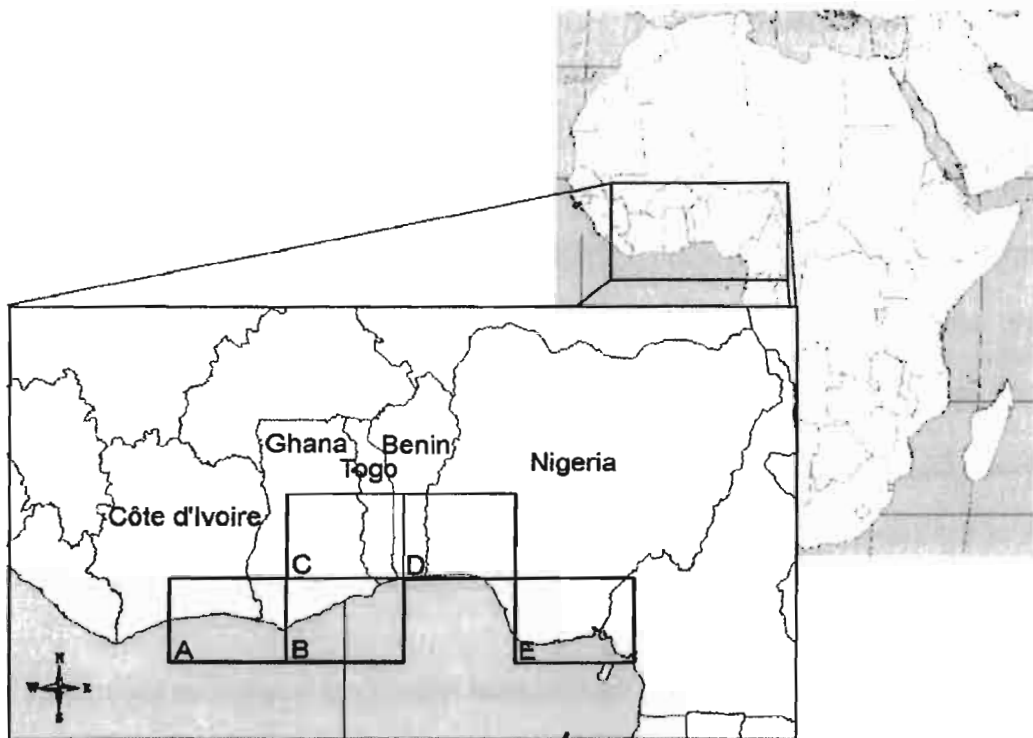


Figure 1. Map of the five West-African countries included in this study and selected areas of rainfall time series. Black squares represent the pixel of rainfall, 2.5 decimal degrees of latitude by 3.75 decimal degrees of longitude: (A) Cotiv021, (B) Ghan132, (C) Ben270, (D) Ben201 and (E) Nige037.

MATERIALS AND METHODS

Cholera and climatic data

Spatial and temporal patterns of cholera and climate variability across the five African countries of the Gulf of Guinea,. Epidemiological data corresponding to morbidity reports between 1975 and 2002 were extracted from the Weekly Epidemiological Record published by the World Health Organization (WHO) available on the WHO website (<http://www.who.int/wer/en>), and entered into an internal database. Since the dates of the reports are not identical for a given time series, we transformed the data by linear interpolation to obtain monthly data.

Rainfall data were extracted from an historical monthly precipitation data set, 1975 to 1996, available on the Climate Research unit website^{*} of the University of East Anglia at Norwich (UK). Five zones were selected as the most representative of human community settlements, with most of the given country population concentrated near the coastline (see Figure 1).

The Indian Ocean Index (*IOI*) (35) is based on the variability in sea-level atmospheric pressure (*SLP*) between Mahe in the Seychelles (4°S, 55°E) in the West Indian Ocean, and Darwin (10°S, 130°E) in the East Indian Ocean. It is elaborated by computing the differences between the monthly standardized anomalies of *SLP* at both sites (Mahe minus Darwin), from 1975 to 2002. *IOI* warm events (increase in the sea surface temperature and strengthening of easterly winds at the equator) are associated with *IOI* values less than -1. In contrast, values greater than +1 indicate cold events (36).

^{*} <http://www.cru.uea.ac.uk/~mikeh/datasets/global/>

Wavelet Analysis: Pattern characterization of Cholera Epidemics and Climate Variability

Wavelet analysis (18, 19), in contrast to Fourier analysis, is useful for biological time series analyses, mainly because of the non-stationarity (i.e. the often-observed changes in the periodic behavior of such series). Wavelet analysis allows detection of periodicity, as well as local variation with time, indicating temporal evolution of the periodic components (19). Over the past five years, wavelet analysis has increasingly been used in ecology (37, 38) and epidemiology (8, 18, 39, 40) to exploring spatial and temporal dynamics of disease.

In this study, we used wavelet analysis to determine the significant oscillating modes of disease time series based on wavelet decomposition and wavelet power spectra (19), and the phase angles of the disease time series analyses to characterize the pattern of epidemic synchrony (8, 18, 40). The pattern of disease outbreak synchrony was tested and based on the comparison between the observed distribution of the phase difference and that obtained by bootstrapping. Wavelet coherency analyses identified and quantified possible statistical associations between the two time series, e.g. between the disease time series and climatic indices. Coherency is roughly similar to a classical correlation, but it is relevant to oscillating components in a given frequency mode for a given time period (8, 40). Statistical analyses were performed using Matlab (version 6.5, The MathWorks, Naticks, Massachusetts, United States).

RESULTS

Frequency, Synchronicity of Cholera Epidemics, and Climate Variability.

The wavelet and global power spectra analyses of (i) cholera incidence across the five West African countries, and *IOI* time series and (ii) rainfall time series are presented respectively in Figure 2 and in Figure 3. Periodicities for all incidences and *IOI* time series during 1975-2002 were detected even if transient. Notably, a common 2-5-year periodicity was detected in all countries except for Côte d'Ivoire, and a 2-3-year periodicity for the Indian Ocean Index (*IOI*), was found to have occurred between 1989 and 1994. Analyses of the rainfall interannual variability between 1975 and 1996 also highlight a common 3-5-year cycle.

We extracted phase angles in different periodic bands (between 2 and 5 years) to explore the common mode of oscillations of cholera incidence and rainfall. Results (Figure -A) show that all incidence time series were synchronous between 1989 and 1994, whatever the explored periodic band, 1.8-2.5-year, 3-4-year, or 4-5-years. Moreover, the observed synchrony between 1989 and 1994 was statistically significant for the three periodic bands (Table 1). Similarly, Figure -B shows that all rainfall time series were synchronous during 1989 and 1994 for the 1.8-2.5 and 3-4 year periodic bands (Table 1).

Table 1. Results of the test of synchrony for incidence time series and rainfall between 1989 and 1994 in three different periodic bands. The test was based on normalized entropy, 0 for flat distribution and a 1 for unimodal distribution.

Periodic Band	1.8- 2.5 years	3-4 years	4-5 years
Incidence	Entropy = 0.7043 p-value < 0.0001	Entropy = 0.7407 p-value = 0,0004	Entropy = 0.7542 p-value = 0,036
Rainfall	Entropy = 0.7276 p-value < 0.0001	Entropy = 0.7091 p-value = 0,0041	Entropy = 0.6327 p-value = 0,0669

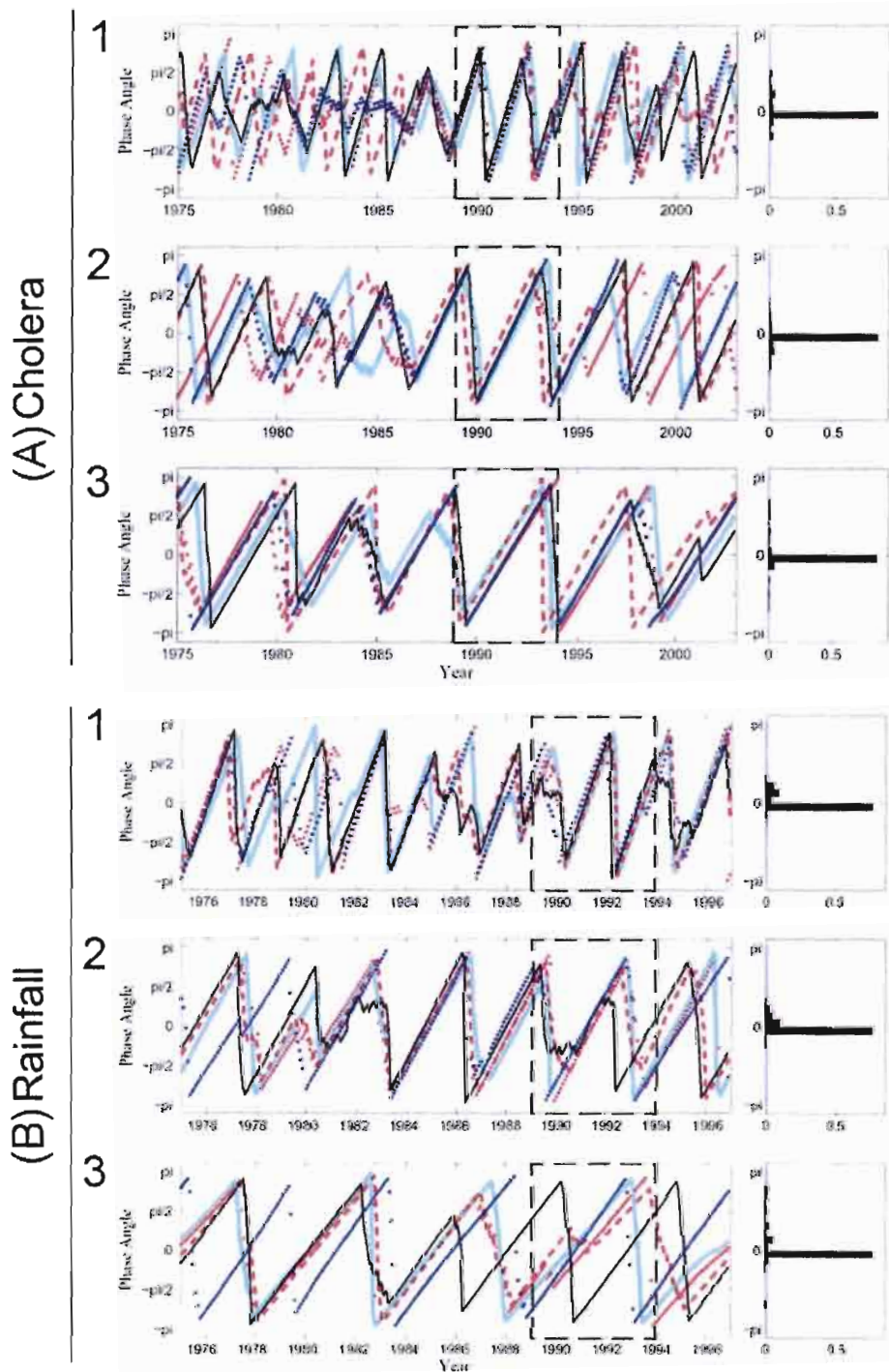


Figure 2. Wavelet analyses of epidemiological time series for the five countries and Indian Oscillation Index (IOI): (A) Benin, (B) Côte d'Ivoire, (C) Ghana, (D) Nigeria, (E) Togo and (F) IOI. Prior to wavelet analyses, incidence data were square-root-transformed in order to dampen extremes in variability. In addition, all the time series were normalized. For each time series: (i) the left panel illustrates incidence time series (square root transformed) and climatic index

time series; (ii) the middle panel shows the wavelet power spectrum for the different series (x-axis: time in year; y-axis: period in year). The power is coded from low values, in white, to high values, in black. The black dashed lines show the $\alpha = 5\%$ significance level computed on 1,000 bootstrapped series. The inside area within the cone of influence (black line) indicates the region not influenced by edge effects. (iii) The right panel corresponds to the global wavelet spectrum (black line) with its significant threshold value of 5% (dashed line).

Association Between Cholera Incidence and Climate Variability

Wavelet coherency between the time series for the three set of comparisons, incidence vs. rainfall, incidence vs. *IOI*, and rainfall vs. *IOI* are shown for each country in Figure . *IOI* and rainfall, at the end of the 80's, were significantly associated with cholera, except for Côte d'Ivoire, in the 2 to 4 year periodic band.

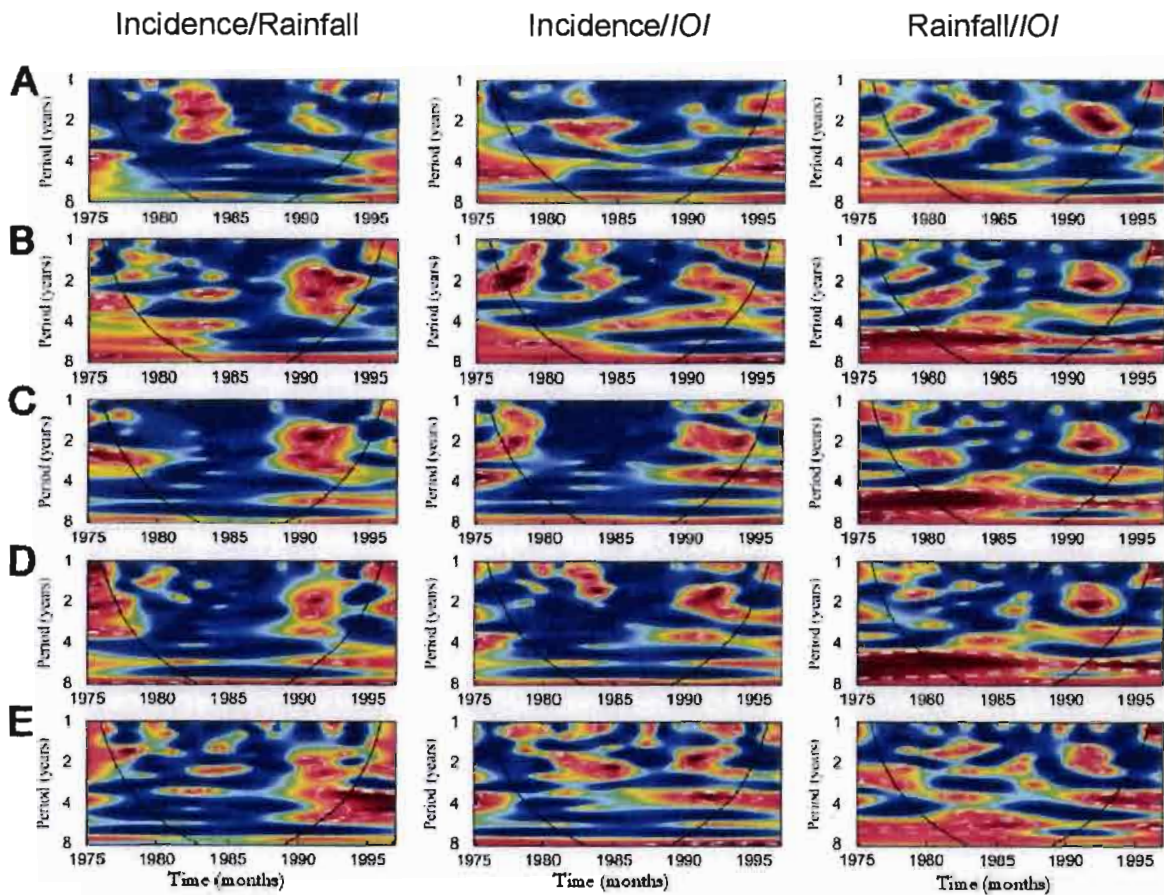


Figure 3. Wavelet analyses of the rainfall time series: (A) Cotiv021, (B) mean between Ghan132 and Ben270, (C) Ben270, (D) mean between Ben270 and Ben201, and (E) mean between Ben201 and Nige037. To deseasonalize the rainfall time series we removed all oscillating components with period with lesser than 12 months using a low-pass Gaussian filter. In addition, all the time series were normalized. For each time series, (i) the left panel displays rainfall time series. The solid and dense lines correspond to the raw time series and the deseasonalized time series, respectively. (ii) The middle panel shows the wavelet power spectrum for the different series (x-axis: time in year; y-axis: period in year). The power is coded from low values, in white, to high values, in black. The black dashed lines show the $\alpha = 5\%$ significance level computed on 1,000 bootstrapped series. The inside area within the cone of influence (black line) indicates the region not influenced by edge effects. (iii) The right panel corresponds to the global wavelet spectrum (black line) with its significant threshold value of 5% (dashed line).

DISCUSSION

Cholera interannual periodicity and the link between cholera dynamics and climate variability remain incompletely understood and generally focused only on endemic region (7, 9, 14, 15). Pascual *et al.* (5) and Rodo *et al.* (7) described a role of El Niño/Southern Oscillation in the dynamics of cholera in Bangladesh. In addition, the complex relationship between large-scale climatic variability and spatio-temporal patterns under local environmental conditions and weather contributes to the dynamics of local pathogen populations in aquatic ecosystems (21), and/or disease transmission (22, 23). In this context, using a comparative approach developed for macroecology application (24), the relationship between cholera incidence in five different African countries and climate interannual variability was explored. Indeed, analyses of long term monthly disease time series underline both the complex, non-stationary dynamics of cholera epidemics in West Africa, and a relationship with large scale climate variability.

From 1989 to 1994, (i) four of five cholera dynamics (i.e. Benin, Ghana, Nigeria, and Togo), rainfall, and *IOI* displayed a significant 2- to 3-yr periodicity, (ii) cholera incidence time series across the five African countries were highly synchronous, as well as the rainfall time series, and (iii) the same four of five incidence time series, rainfall and *IOI* were significantly coherent in the 2- to 3-yr periodic band. This remarkable observed synchrony between incidence in the Gulf of Guinea perfectly matches the spatio-temporal synchrony of rainfall, supporting a link between cholera epidemics and climatic variability. Indeed, the influence of rainfall increase on cholera incidence can best be explained by flood waters on disease transmission (15). Furthermore, the coherency between disease incidence, rainfall and climate

variability in the Indian Ocean describes a direct or indirect link, as reported by Rodo *et al.* for Bangladesh.

On the other hand, the Côte d'Ivoire showed no periodicity between 1987 and 1994, and a lack of coherency between incidence and two climatic variables (rainfall and *IOI*) was explained by interaction between the two main drivers of the disease, namely extrinsic and intrinsic factors. Koelle *et al.* (15) explored interannual cholera cycles in Bangladesh and highlighted the critical interplay of environmental forcing and temporary immunity. Even if local environmental conditions, influenced by global climate variability initiate an outbreak, an observed coherency between *IOI* and rainfall in Côte d'Ivoire, the refractory period of the disease dynamic, when the population of susceptibles is low, can prevent outbreaks. Furthermore, sanitary conditions and access to health care centres reduce the susceptible population size and transmission probability, thus resulting in a decline in the sensitivity of cholera dynamics to climate variability.

In fact, the question raised from results of this study concerns the dynamics of cholera: Is synchronization of cholera a response of local populations, according to ecological theory, to climate interannual variability? The presence of global synchrony among the countries for cholera, a disease highly susceptible to climatic factors supports the hypothesis of a common external forcing, namely climatic factors, explaining synchronicity, and supporting a key prediction of the Moran theorem (25), a phenomenon described in population biology (25-28) and in epidemiology (8, 29). The hypothesis consists of an hierarchical intricate mechanism with climatic variability at a large scale quantified by *IOI* at the origin of the synchronization of both the cholera incidence and rainfall over all of the West African countries included in this study. It is also likely that many other factors, i.e., the level

of poverty and human population density, influence the spatial and temporal distribution of cholera (13, 23, 30), but perhaps now, cholera dynamics are more strongly associated with climate (9, 14, 31, 32).

In conclusion, besides the two inter-tropical regions of the world, Asia and South America, global climate change may well impact cholera diseases in many other parts of the inter-tropical zone (5, 7, 8, 14, 15). The study reported here is an important step toward a long term study of the spatial and temporal dynamics of cholera in Africa at the regional level. The main perspective of this work should be to focus on the local scales, as has been done in Bangladesh, using collected data from diarrhoeal surveillance programs in selected African areas. The benefit of the precision of this type of study will open a new field of research and allow a reliable model for cholera predictions (14, 15, 32-34). Development in a near future of a concrete and useful plan of action for health policy should be based on the coupling of both realistic epidemiological models, including intrinsic factors, and environmental parameters monitored by remote sensing (10, 15).

ACKNOWLEDGMENTS:

The work was supported by a "Gestion et Impacts du Changement Climatique" grant (CHOLCLIM) from the French Ministry of Ecology and Sustainable Resource (FMESR). GCM thanks the French authorities and the Centre National d'Etudes Spatiales (CNES) for PhD fellowships. BC is supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). JFG thanks both the Institut de Recherche pour le Développement (IRD) and the CNRS.

REFERENCES

1. Morens, D. M., Folkers, G. K. & Fauci, A. S. (2004) *Nature* **430**, 242-9.
2. Woolhouse, M. E. J., Haydon, D. T. & Antia, R. (2005) *Trends in Ecology & Evolution* **20**, 238-244.
3. Patz, J. A., Campbell-Lendrum, D., Holloway, T. & Foley, J. A. (2005) *Nature* **438**, 310-7.
4. Patz, J. A., Epstein, P. R., Burke, T. A. & Balbus, J. M. (1996) *Jama* **275**, 217-23.
5. Pascual, M., Rodo, X., Ellner, S. P., Colwell, R. & Bouma, M. J. (2000) *Science* **289**, 1766-9.
6. Colwell, R. R. (1996) *Science* **274**, 2025-31.
7. Rodo, X., Pascual, M., Fuchs, G. & Faruque, A. S. (2002) *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 12901-6.
8. Cazelles, B., Chavez, M., McMichael, A. J. & Hales, S. (2005) *PLoS Med* **2**, e106.
9. Bouma, M. J. & Pascual, M. (2001) *Hydrobiologia* **460**, 147-156.
10. Lobitz, B., Beck, L., Huq, A., Wood, B., Fuchs, G., Faruque, A. S. & Colwell, R. (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 1438-43.
11. Speelman, E. C., Checkley, W., Gilman, R. H., Patz, J., Calderon, M. & Manga, S. (2000) *Jama* **283**, 3072-4.
12. World Health Organization (2005) *Weekly Epidemiological Record* **80**, 261-268.
13. Faruque, S. M., Albert, M. J. & Mekalanos, J. J. (1998) *Microbiol Mol Biol Rev* **62**, 1301-14.
14. Pascual, M., Bouma, M. J. & Dobson, A. P. (2002) *Microbes Infect* **4**, 237-45.
15. Koelle, K., Rodo, X., Pascual, M., Yunus, M. & Mostafa, G. (2005) *Nature* **436**, 696-700.
16. Saji, N. H., Goswami, B. N., Vinayachandran, P. N. & Yamagata, T. (1999) *Nature* **401**, 360-363.
17. Simanjuntak, C. H., Larasati, W., Arjoso, S., Putri, M., Lesmana, M., Oyofu, B. A., Sukri, N., Nurdin, D., Kusumaningrum, R. P., Punjabi, N. H., Subekti, D., Djelantik, S., Sukarma, Sriwati, Muzahar, Lubis, A., Siregar, H., Mas'ud, B., Abdi, M., Sumardiati, A., Wibisana, S., Hendarwanto, Setiawan, B., Santoso, W., Putra, E., Sarumpaet, S., Ma'ani, H., Lebron, C., Soeparmanto, S. A., Campbell, J. R. & Corwin, A. L. (2001) *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **65**, 788-797.
18. Grenfell, B. T., Bjornstad, O. N. & Kappey, J. (2001) *Nature* **414**, 716-23.
19. Torrence, C. & Compo, G. P. (1998) *Bull Am Meteorol Soc* **79**, 61-78.
20. Lau, K. M. & Weng, H. (1995) *Bull. Am. Meteorol. Soc.* **76**, 2391-2402.
21. Singleton, F. L., Attwell, R., Jangi, S. & Colwell, R. R. (1982) *Appl Environ Microbiol* **44**, 1047-58.

22. Lipp, E. K., Huq, A. & Colwell, R. R. (2002) *Clin Microbiol Rev* **15**, 757-70.
23. Faruque, S. M., Naser, I. B., Islam, M. J., Faruque, A. S., Ghosh, A. N., Nair, G. B., Sack, D. A. & Mekalanos, J. J. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 1702-7.
24. Brown, J. H. (1995) *Macroecology* (University of Chicago Press, Chicago).
25. Moran, P. (1953) *Aust J Zool* **1**, 291-298.
26. Post, E. & Forchhammer, M. C. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 9286-90.
27. Bjornstad, O. N., Ims, R. A. & Lambin, X. (1999) *Trends in Ecology and Evolution* **14**, 427-432.
28. Hudson, P. J. & Cattadori, I. M. (1999) *Trends in Ecology and Evolution* **14**, 1-2.
29. Zhou, G., Minakawa, N., Githeko, A. K. & Yan, G. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 2375-80.
30. Ali, M., Emch, M., Donnay, J. P., Yunus, M. & Sack, R. B. (2002) *Soc Sci Med* **55**, 1015-24.
31. Colwell, R. & Huq, A. (2001) *Hydrobiologia* **460**, 141-145.
32. Koelle, K., Pascual, M. & Yunus, M. (2005) *Proc Biol Sci* **272**, 971-7.
33. Constantin de Magny, G., Paroissin, C., Cazelles, B., de Lara, M., Delmas, J. F. & Guégan, J. F. (2005) in *CEMRACS 2004 - Mathematics and applications to biology and medicine*, ed. Gerbeau, E. C. a. J. F. (EDP Sciences, Paris), Vol. 14, pp. 156-173.
34. Codeco, C. T. (2001) *BMC Infect Dis* **1**, 1.
35. Marsac, F. & Le Blanc, J. L. (1998) *ICCAT Collective Volume of Scientific Papers* **50**, 345-377.
36. Marsac, F. (2001) *IOTC Proceedings* **4**, 293-301.
37. Ranta, E. & Kaitala, V. (1997) *Nature* **390**, 456-456.
38. Sherratt, J. A. (2001) *Ecology Letters* **4**, 30-37.
39. Rohani, P., Green, C. J., Mantilla-Beniers, N. B. & Grenfell, B. T. (2003) *Nature* **422**, 885-8.
40. Broutin, H., Guégan, J.-F., Elguero, E., Simondon, F. & Cazelles, B. (2005) *Am J Epidemiol* **161**, 1159-67.

ELECTRONIC APPENDICES

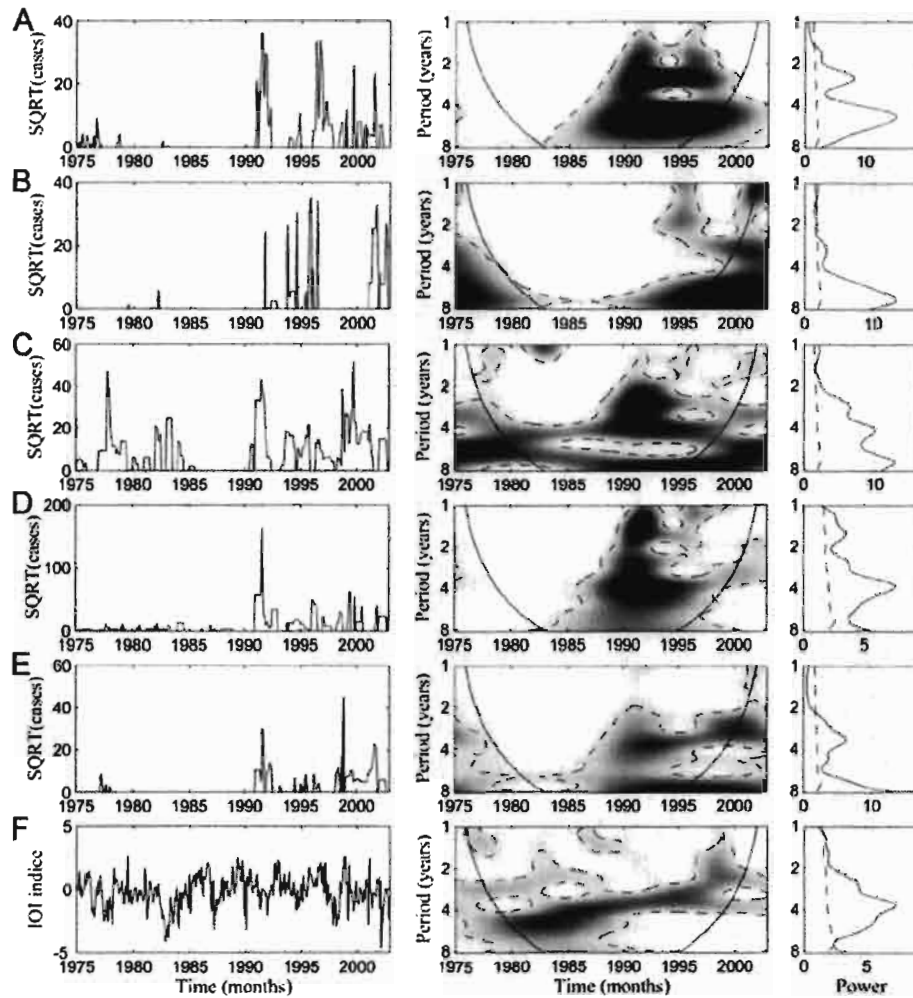


Figure A. Pattern of synchrony obtained from phase evolutions of (A) cholera time series between the five countries during 1975-2002 and (B) five selected rainfall time series during 1975-1996 (left panels); (A): the red dotted line is Benin, the cyan solid line is Côte d'Ivoire, the red dashed line is Ghana, the black solid line represents Nigeria, and the blue dotted line is Togo; (B): the red dotted line is Ben201, the cyan solid line is Ben270, the red dashed line is Ghan110, the black solid line represents Ghan132, the blue dotted line is Cotiv21, and the blue dotted line is Nige037. For both cholera (A) and rainfall (B), right panels represent the distributions of phase differences between 1989 and 1994, illustrated by a black dashed square in the left panels; analyses were computed with the wavelet transform in three periodic bands: (1) 1.8-2.5 years, (2) 2-3 years, and (3) 4-5 years.

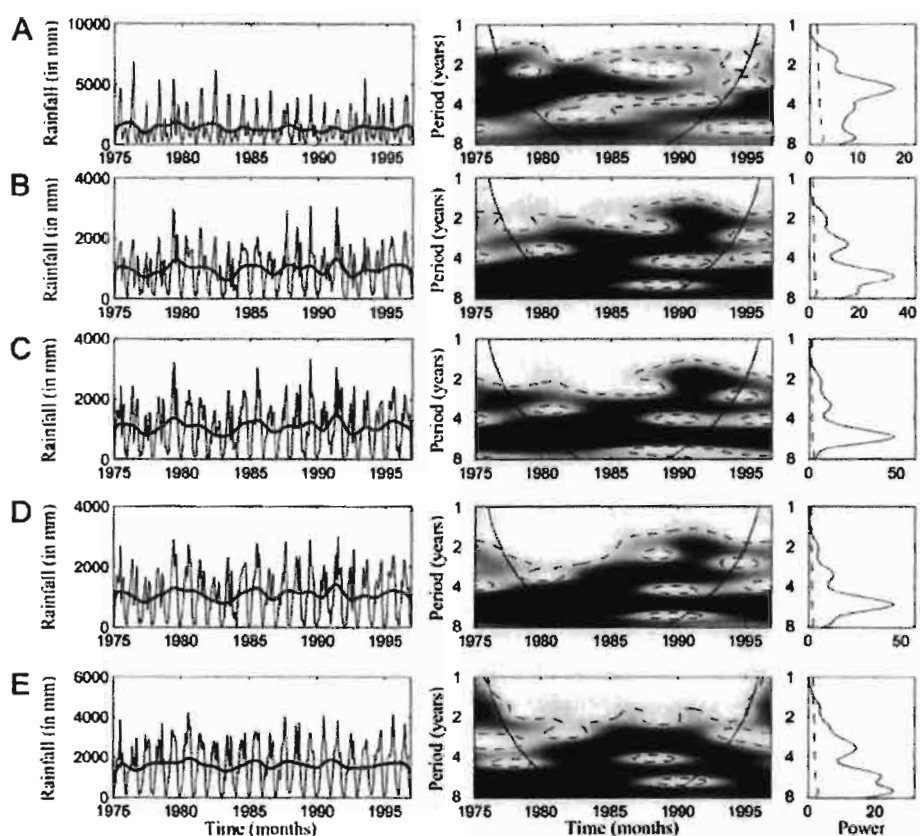


Figure B. Coherency analysis between cholera incidence, rainfall, and IOI across five countries: (A) Côte d'Ivoire, (B) Ghana, (C) Togo, (D) Benin, and (E) Nigeria. For each country, incidence data were square-root transformed (SQRT) to rescale the variance. We obtained mean between selected rainfall time series for three countries: Ghana, mean between Ghan132 and Ben270, Benin mean between Ben270 and Ben201, and Nigeria mean between Ben201 and Nige037. To de-seasonalize the rainfall time series all oscillating components with a period less than 12 months were removed using a low-pass Gaussian filter. In addition, all of the series was normalized. Coherency analyses presented from the left to the right are incidence SQRT data vs rainfall, incidence SQRT data vs IOI, and rainfall vs IOI, respectively. In the coherence power spectra (x-axis: time in year; y-axis: period in year), power is coded from low value, in dark blue, to high value, in dark red. The white dashed lines show $\alpha = 5\%$ and $\alpha = 10\%$ significance levels, computed on 1,000 bootstrapped series. The inner area, within the cone of influence (black line), indicates the region not influenced by edge effects.

III.2.d. Conclusions

L'analyse comparative des dynamiques de cas de choléra pour cinq pays du Golfe de Guinée couplée aux dynamiques des facteurs climatiques locaux et globaux a mis en évidence pour la période 1975-2002, et ce sur un pas de temps mensuel :

- une *périodicité commune* à 2-3 ans, entre 1989 et 1994, pour les séries climatiques et toutes les séries épidémiologiques, exceptée celle qui concerne la Côte d'Ivoire ;

- un *synchronisme des épidémies* dans ces cinq pays pour cette même période de temps ;

- une *cohérence significative* entre les dynamiques de cas de choléra (excepté pour la Côte d'Ivoire) et les deux variables climatiques, i.e. les précipitations et *IOI*.

Une question importante soulevée par ces résultats obtenus pour le Golfe de Guinée concerne la synchronisation observée des épidémies : correspond-elle à une réponse des populations du pathogène et de ses réservoirs à un forçage externe? Ce phénomène appelé "effet Moran" en biologie des populations caractérise la synchronisation des dynamiques de populations indépendantes. Ce forçage extérieur a pour conséquence d'uniformiser les conditions dans lesquelles évoluent les populations et de synchroniser leurs dynamiques (Blasius & Stone, 2000, Cazelles & Boudjema, 2001, Hudson & Cattadori, 1999, Moran, 1953). Dans le cas des dynamiques de cas de choléra dans le Golfe de Guinée, la variabilité climatique globale, décrite par *IOI*, pourrait être interprétée comme le facteur de forçage à l'origine de la synchronisation des épidémies dans les années 1990. Plus précisément, le ou les phénomènes climatiques les plus intenses, caractérisés par de fortes valeurs de l'indice *IOI*, influenceraient la variabilité climatique locale, les précipitations, et la transmission de la maladie dans les populations. En effet, le lien entre des événements climatiques extrêmes, comme les phénomènes *ENSO*, et la dynamique du nombre de cas de choléra ont été mis en évidence au Pérou, mais aussi et surtout pour le Bangladesh (Checkley, *et al.*, 2000, Pascual, *et al.*, 2000, Rodo, *et al.*, 2002, Salazar-Lindo, *et al.*, 1997, Speelman, *et al.*, 2000). Ce phénomène de synchronisation des épidémies en lien avec les phénomènes *ENSO* a récemment été illustré pour une autre maladie, la dengue en Thaïlande (Cazelles, *et al.*, 2005).

D'autres facteurs influencent la dynamique du choléra dans les populations humaines comme les flux migratoires, le niveau de pauvreté ou encore la densité de population (Ali, *et al.*, 2002, Faruque, *et al.*, 1998, Faruque, *et al.*, 2005). Cependant, le climat semble jouer un rôle important sur la dynamique du choléra (Bouma & Pascual, 2001, Colwell, 1996, Colwell & Huq, 2001, Constantin de Magny, *et al.*, soumis-a, Constantin de Magny, *et al.*, soumis-b, Koelle, *et al.*, 2005, Pascual, *et al.*, 2002). Ces nouveaux résultats mettent en perspectives l'intérêt de l'approche comparative, et plus particulièrement en élargissant la fenêtre par laquelle ont été étudiées les maladies infectieuses pour une meilleure compréhension et caractérisation des processus à l'origine de leur dynamique.

III.3. Approche locale : le cas du choléra en Algérie

Introduction

La mise en place d'une collaboration scientifique entre l'Algérie et la France, et plus précisément, entre l'Institut National de Santé Publique (*INSP*) algérien et plusieurs équipes de l'Institut de Recherche pour le Développement à Montpellier, est à l'origine de ce travail. Dans ce cadre, le Dr Youssef Laïd, médecin épidémiologiste, nous a transmis les données épidémiologiques mensuelles d'incidence du choléra en Algérie pour la période de 1986 à 1998. Les données ont une résolution spatiale à l'échelle des wilayas (divisions administratives). Avec cette information spatiale relativement fine nous pouvons investiguer outre la dynamique temporelle de la maladie dans le pays, son évolution dans l'espace.

Après un bref rappel de l'histoire du choléra en Algérie, nous avons réalisé une étude épidémiologique pour mieux comprendre la *dynamique spatio-temporelle* de la maladie dans le pays : d'abord, nous avons étudié la *persistance* de la maladie dans les populations des 48 wilayas. Ensuite, nous avons analysé la *variabilité inter-annuelle* et la *saisonnalité* du choléra. La dernière partie concerne la relation entre la dynamique du choléra dans le pays et la *variabilité climatique et environnementale* locale.

III.3.a. Zone d'étude et données

a) L'Algérie - historique du choléra

L'Algérie est un pays de 32 millions d'habitants, situé à l'ouest de la rive sud de la Méditerranée. Le climat est essentiellement méditerranéen le long du littoral et tend rapidement vers le sud à un régime désertique. L'hiver est frais et humide, l'été chaud et sec.

La population est répartie entre les 48 divisions administratives appelées "wilayas" (Figure 19) qui, d'après Laïd *et al.* (1999), peuvent être regroupées en 3 zones géographiques :

Le tell ou sahel au nord (22 wilayas)

Les hautes plaines au centre (17 wilayas)

Le Sud ou Sahara (9 wilayas)

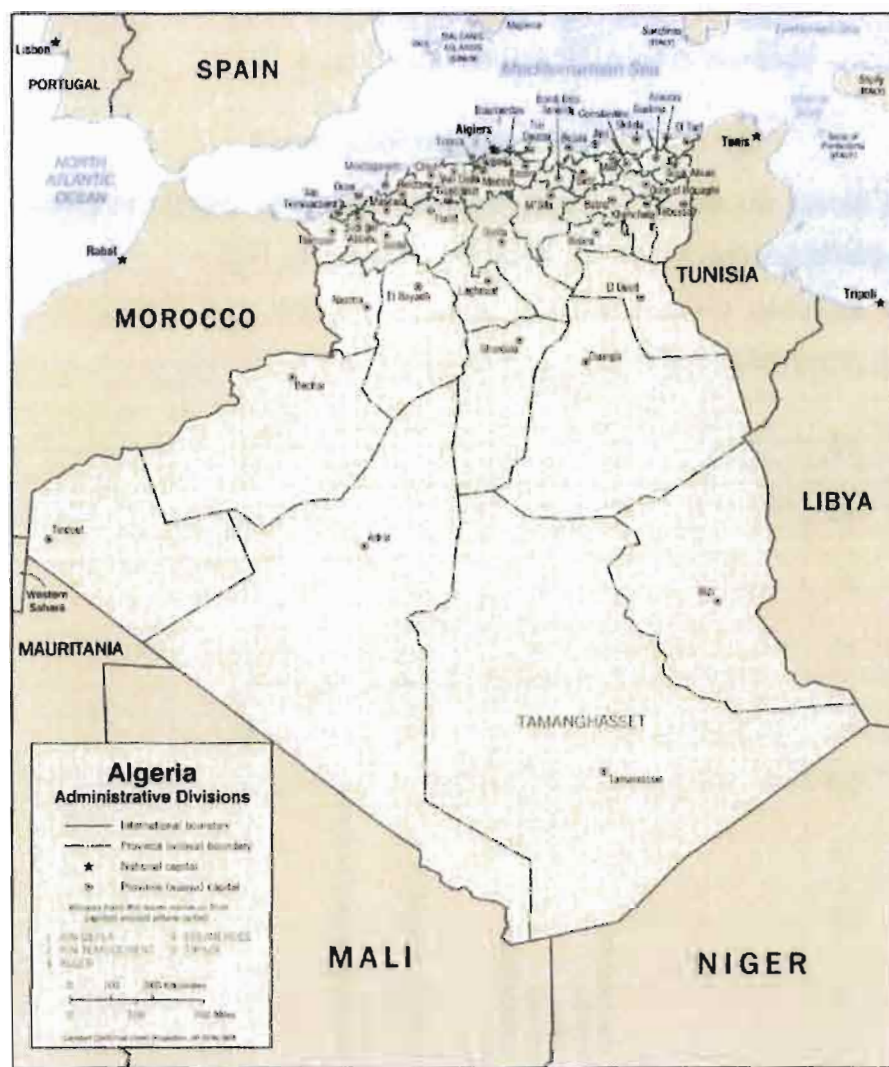


Figure 19 : Carte de l'Algérie avec les divisions administratives (48 wilayas).

Au cours des différentes pandémies de choléra, seule la première pandémie a épargné l'Algérie. Les voies par lesquelles la maladie a été introduite dans le pays ont majoritairement une origine européenne (France et Italie via la Tunisie), et c'est seulement à deux reprises que le choléra a été introduit par des pèlerins de retour de la Mecque (Ouchfoun & Hannoun, 1999). Les premiers cas de choléra de l'actuelle pandémie (7^{ème}) sont signalés en Algérie le 16 juillet 1971 à Tlemcen, extrémité nord-ouest de l'Algérie. Depuis, le choléra persistait selon un mode endémo épidémique avec des poussées épidémiques tous les quatre ans environ (Laïd, et al., 1999, Ouchfoun & Hannoun, 1999). La mise en place du programme national de lutte contre les maladies transmissibles par voie hydrique en 1987, s'est révélée être une action sanitaire efficace dans la gestion et la prise en charge de la maladie

puisqu'elle a permis de faire régresser la maladie dans la population algérienne jusqu'à ne plus observer d'épisode épidémique depuis 1995.

b) Les données épidémiologiques

Nous avons eu accès à **deux jeux de données** concernant les incidences d'infection par la souche *Vibrio cholerae* O1 biotype "El Tor" :

- Les données d'incidences annuelles du choléra en Algérie sur la période 1963-1998, présentées sur la Figure 20.

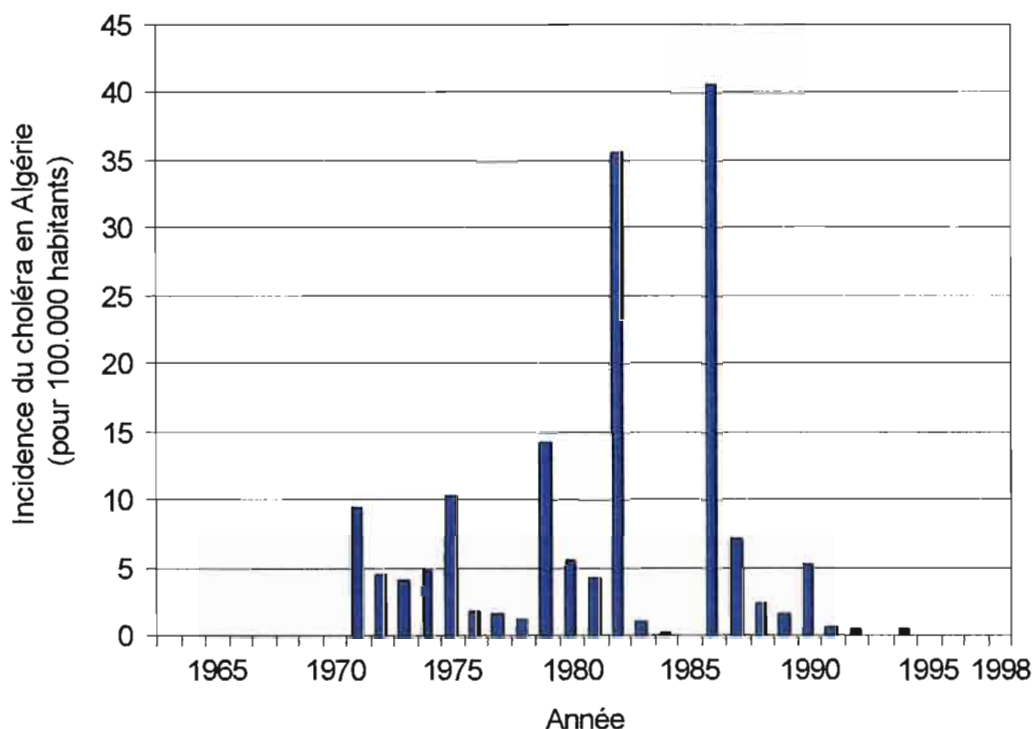


Figure 20 : Incidence annuelle pour 100000 habitants du choléra en Algérie entre 1963 et 1998 (source : Laïd *et al.*, 1999).

- Les données d'incidences mensuelles pour chacune des 48 wilayas sur la période qui s'étend de *janvier 1986 à décembre 1998*. La Figure 21 illustre le cumul des cas pour le pays ainsi que les extinctions ou absences de la maladie dans la population, représentées par des points noirs pour cette période. Ces données fournies par le Dr Y. Laïd peuvent être considérées comme les plus exhaustives à notre connaissance de la situation épidémiologique du choléra en Algérie durant cette période 1986-1998.

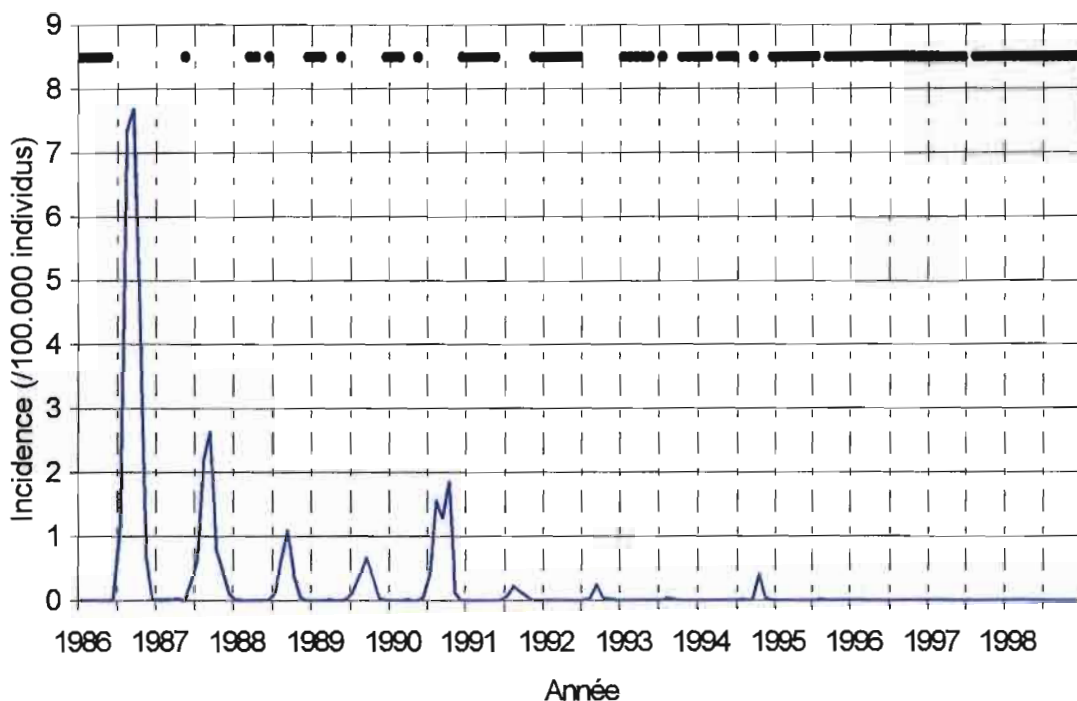


Figure 21 : Incidence mensuelle du choléra en Algérie entre 1986 et 1998. Les points noirs, en haut du graphe, représentent les mois pour lesquels il n'y a pas eu de cas de choléra déclarés dans la population (extinctions).

c) Les données climatiques

Nous avons étudié la relation entre le choléra et (i) la température de surface de l'océan extraite à partir des images satellites au large de la côte algérienne, et (ii) les précipitations (voir partie II). La relation avec la chlorophylle-a n'a pas pu être effectuée du fait du non chevauchement de ces données avec les données épidémiologiques de cas.

d) Les données géographiques

La recherche d'informations géographiques spatialisées plus détaillées, en particulier sous forme de cartes ou de données géo référencées, a été peu fructueuse et nous n'avons pas intégré d'informations spatiales dans les analyses. Deux hypothèses, en particulier, auraient pu être testées. D'une part, l'effet de la proximité entre les wilayas sur les dynamiques (voir Broutin *et al.*, 2004a). D'autre part, l'effet de la distance par rapport au littoral sur les dynamiques, et cela afin de tester si spatialement la déclaration des premiers cas de choléra lors d'une épidémie

peut être associée au domaine côtier, sous l'hypothèse d'un transfert de bactéries pathogènes de l'environnement aquatique vers les populations humaines installés près des côtes.

III.3.b. Persistence

a) Contexte

L'approche conceptuelle et analytique issue de l'écologie et plus particulièrement de la dynamique des populations, appliquée à l'étude de la dynamique d'une maladie infectieuse a récemment été développée (Anderson & May, 1991, Grenfell & Dobson, 1998). Cette interface écologie/épidémiologie, l'éco-épidémiologie, ou « Ecologie de la santé » élargit donc les compétences dans le domaine des maladies infectieuses pour une meilleure compréhension des dynamiques des maladies dans les populations à des échelles spatiales et temporelles multiples. Parmi les concepts développés en écologie, et plus précisément, en biologie de la conservation et appliqués en épidémiologie, celui de la métapopulation permet d'appréhender les phénomènes de persistance et de diffusion des maladies infectieuses dans les populations humaines (Broutin, *et al.*, 2004a, Broutin, *et al.*, 2004b, Grenfell & Harwood, 1997, Rohani, *et al.*, 1999, Tilman & Kareiva, 1997). La théorie métapopulationnelle considère que les populations sont spatialement structurées en sous-populations de tailles variables ou non, interconnectées entre elles par des flux migratoires. Cette approche appliquée à l'étude de la dynamique des espèces animales et végétales a pour objectif de les maintenir; c'est la biologie de la conservation. En revanche, en épidémiologie l'objectif est opposé. Il vise à caractériser la dynamique de la maladie en vue de l'éradiquer ou d'en contrôler les processus dynamiques par la caractérisation, par exemple, des foyers de persistance de la maladie ou de résurgences. Depuis ces dernières décennies, de nombreuses études portant sur la dynamique de maladies infectieuses font appel à cette théorie métapopulationnelle (Finkenstadt, *et al.*, 1998, Fulford, *et al.*, 2002, Grenfell & Harwood, 1997, Grenfell & Bolker, 1998, Keeling & Gilligan, 2000, Rohani, *et al.*, 1999).

L'un des principaux facteurs qui influencent la dynamique d'une métapopulation est : *la taille des sous populations*. La taille critique de population, ou « *Critical Community Size* » (CCS) correspond à la taille de population seuil en dessous de

laquelle une maladie ne peut persister sans un apport de nouveaux cas extérieurs à la population (Bartlett, 1957, 1960, Black, 1966).

Ainsi, l'application de la théorie métapopulationnelle, et de son corpus théorique, à l'épidémiologie permet d'étudier la persistance de la maladie dans une population donnée en tenant compte, en particulier, de la taille des populations. C'est par cette approche que la persistance du choléra en Algérie a été étudiée. Par une approche qualitative, il sera aussi déterminé les wilayas les plus fréquemment touchées par la maladie lors des premiers mois épidémiques pour la période de 1986 à 1993.

b) Méthodes

La détermination de la CCS peut se faire à partir de l'étude des périodes d'extinctions locales (*i.e. fade-outs*) en fonction des tailles de populations. Une extinction est définie par l'absence de cas pour une période de temps supérieure au temps de génération de la maladie. Pour le choléra, le temps de génération de la maladie est inférieur à 4 semaines (Fournier, 1996b). Dans le cadre de l'étude de la persistance du choléra en Algérie, une extinction est caractérisée par une ou plusieurs données mensuelles consécutives sans notification de cas. Ainsi, si sur la période de temps concernée par les données d'incidences mensuelles de choléra, une wilaya ne connaît aucun cas de choléra dans sa population, il sera comptabilisé une extinction. Si la population d'une wilaya est touchée à trois reprises, cela correspondra à quatre extinctions. Ainsi, plus une population est touchée fréquemment par des épisodes cholériques de courtes durées, plus le nombre d'extinctions va augmenter. Si maintenant les épisodes cholériques sont d'une durée plus importante, la durée des extinctions diminue du même coup, et ceux jusqu'au moment où les épisodes épidémiques vont devenir de plus en plus continus dans le temps. Cela va toujours induire une diminution de la durée des extinctions mais surtout cela va alors engendrer une diminution du nombre des extinctions. Le cas extrême se caractérise par une persistance absolue de la maladie dans la population, c'est-à-dire l'endémisme strict.

La méthode d'étude des extinctions locales (*fade-outs*) des cas de choléra dans les sous populations est basée sur une analyse qualitative et non quantitative de la dynamique de la maladie. Cela permet de s'affranchir de biais éventuels qui pourraient exister liés à la sous-estimation des données. Cependant, il peut persister

le biais lié à la caractérisation d'extinctions alors que des cas seraient survenus dans la population. Les symptômes du choléra et la connaissance populaire de la dangerosité et forte contagiosité de la maladie limitent toutefois ce biais.

Ainsi, le nombre total et la durée cumulée des *fade-outs* seront calculés pour les 48 wilayas et représentés en fonction de leur taille de population.

De plus, nous utiliserons un modèle linéaire généralisé (GLIM, Venables & Ripley, 2002) afin de relier la durée moyenne totale des extinctions à la taille mais aussi à la densité des populations dans chaque wilaya ainsi que l'interaction entre ces deux termes.

Enfin, par une approche qualitative, nous caractériserons les wilayas les plus fréquemment touchées dans la phase d'initiation des épidémies saisonnières, c'est-à-dire lors des trois premiers mois au démarrage des épidémies, entre 1986 et 1993. Les années suivantes ont été exclues de l'étude compte tenu du faible nombre de cas déclarés.

c) Résultats – Discussions

Les périodes d'extinctions de la maladie dans la population semblent de plus en plus longues au cours du temps (Figure 21). Cette diminution de la persistance ainsi que la réduction du nombre de cas observée depuis 1987 avec néanmoins une épidémie en 1990, fait suite à la mise en place par un comité interministériel d'un programme national de lutte contre les Maladies Transmissibles par voie Hydrique (Ouchfoun & Hannoun, 1999).

Le nombre total d'extinctions est significativement corrélé positivement à la taille des populations, ce qui signifie que plus la taille de population est grande plus la maladie persiste, c'est-à-dire que plus les épisodes cholériques sont nombreux (Figure 22). Le nombre maximum d'extinctions calculé sur les données est de 11 extinctions pour la wilaya de Relizane, soit 10 épisodes épidémiques sur la période de 1986 à 1998.

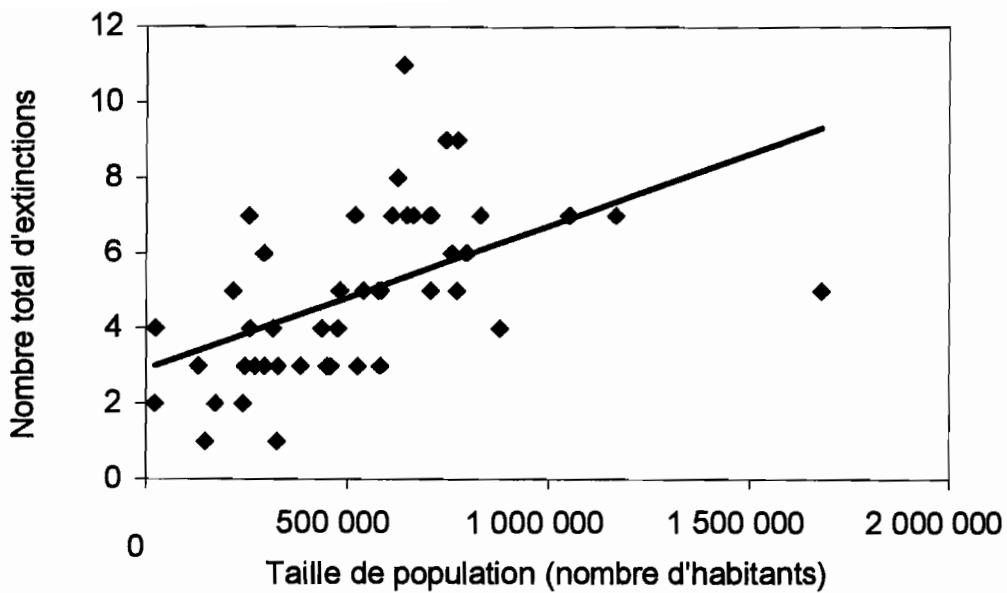


Figure 22 : Nombre total d'extinctions en fonction de la taille de population. En noir, la droite de régression linéaire avec une pente positive significativement différente de zéro ($y = 0,000004x + 2,92$; $r^2=0,30$; $ddl=46$; $p\text{-value}<0,001$)

De la même manière, la durée totale des extinctions est significativement négativement corrélée à la taille des populations (Figure 23). Ainsi, plus la taille des populations considérées est grande, plus la durée cumulée des extinctions est courte ou plus la durée des épisodes épidémiques est grande, ce qui signifie également que plus la maladie persiste.

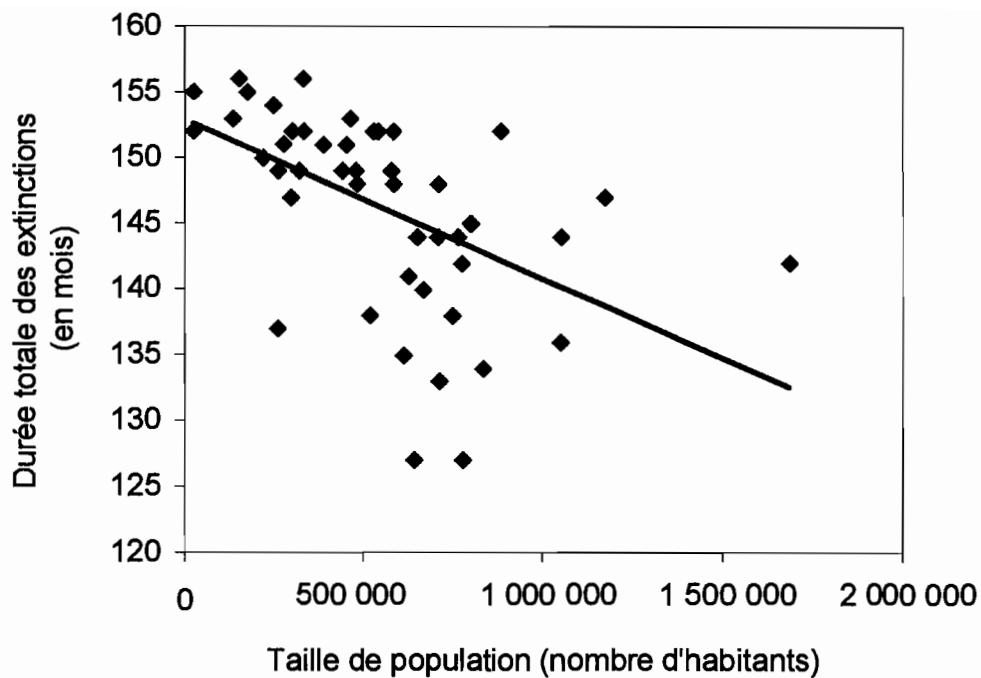


Figure 23 : Durée totale des extinctions observées entre 1986 et 1998 en fonction de la taille des populations pour chacune des 48 wilayas. En noir, la droite de régression linéaire avec une pente négative significativement différente de zéro ($y = -0,00001x + 152,91$; $r^2=0,27$; $ddl=46$; $p\text{-value}<0,001$).

Nous avons ensuite représenté la durée moyenne des extinctions sur la période considérée en fonction de la taille des populations afin de déterminer l'existence ou non d'une taille critique de population pour laquelle le choléra se maintiendrait dans la population algérienne. Le graphe, représenté sur la Figure 24, met en évidence que la CCS n'est pas atteinte en Algérie. En effet, pour la plus grande des populations, soit 1,7 million d'habitants, la durée moyenne des extinctions est encore très supérieure au temps de génération de la maladie. La CCS n'étant pas atteinte, cela tend à indiquer que les épidémies récurrentes observées dans la population algérienne seraient le fait d'apport extérieur récurrent du pathogène dans la population. On entend par apport extérieur récurrent du pathogène, une source de contamination soit par l'importation de cas extérieurs à la population algérienne, soit par la contamination par contact entre la population et l'environnement aquatique contaminé par le pathogène (émergence environnementale, Cf. partie I).

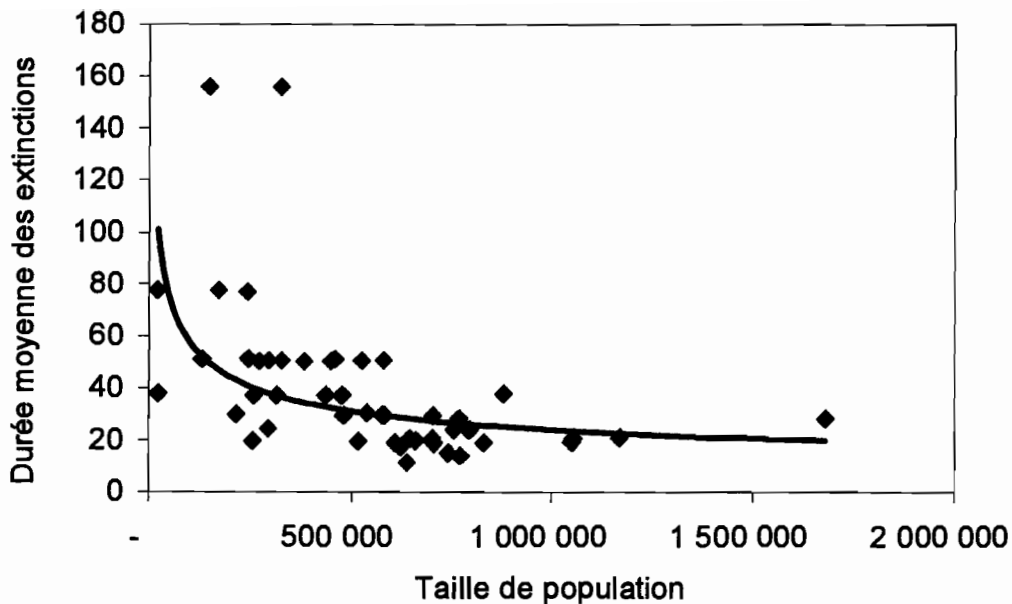


Figure 24 : Durée moyenne des extinctions en fonction de la taille des populations. Les données ont été ajustées à une fonction puissance ($y = 4679,2x^{-0,3821}$; $r^2 = 0,31$; $ddl=46$; $p\text{-value} < 0,001$).

Nous avons ensuite voulu tester en plus de la taille des populations, l'influence de la densité des populations sur la durée moyenne des extinctions. Les résultats du modèle GLIM mettent en évidence un effet à la fois indépendant et complémentaire de la taille et de la densité de population sur la persistance (durée moyenne totale) du choléra dans les wilayas (Tableau 2). La taille de population ainsi que la densité explique une part importante de la déviance totale, respectivement 27,6 % et 11,2 %. Les coefficients négatifs associés à chacun de paramètres décrivent la corrélation négative entre la taille de population ainsi que la densité, et la durée moyenne totale des extinctions. Nous avons testé également l'interaction des deux termes qui s'avère significative également mais qui n'explique qu'une part très faible de la variance observée. Des permutations dans l'ordre d'apparition des variables dans le modèle ont été réalisées, en regard au fait que les variables taille de population et densité peuvent être hautement colinéaires entre-elles entraînant donc des erreurs structurelles dans les résultats de nos modèles statistiques, et donnent des résultats similaires.

Tableau 2 : Résumé du modèle linéaire généralisé de la durée moyenne totale des extinctions dans les 48 wilayas algériennes avec l'effet de la taille de population, la densité et le terme d'interaction à deux facteurs (nous avons utilisé la racine carrée de la taille des populations. d.d.l. sont les degrés de liberté résiduels dans l'analyse.)

	d.d.l.	Déviante résiduelle	Déviante	Pr(χ^2)	Coefficients
Modèle Nul	47		770,7		
Densité	46	86,4	684,3	<0,0001	-1,5E-03
Taille de population	45	188,7	495,6	<0,0001	-1,7E-03
Densité x Taille de population	44	8,8	486,8	0,003	1,5E-06

Enfin, la Figure 25 synthétise une partie des résultats en représentant le nombre total d'extinctions en fonction de leur durée totale pour chaque wilaya (dont les tailles de populations sont représentées par des symboles de tailles différentes). La durée totale des extinctions est négativement corrélée au nombre total des extinctions (pente significativement différente de zéro). De plus, il apparaît que les wilayas affectées le plus fréquemment par la maladie (nombre d'extinctions élevé), avec une durée totale des extinctions la plus faible, ne sont pas les wilayas les plus grandes en taille de population. Il s'agit de Relizane, Chlef, et Medea, des wilayas situées proche de la côte.

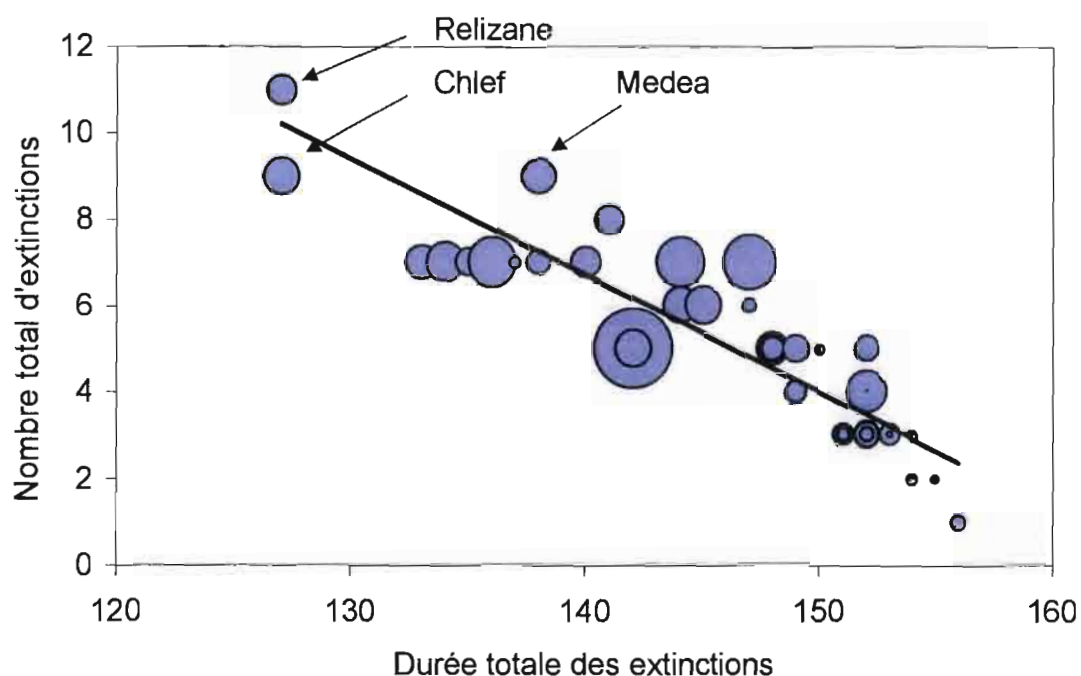


Figure 25 : Nombre total d'extinctions en fonction de la durée totale des extinctions pour les 48 wilayas. La taille des symboles est proportionnelle à la taille des populations. En noir, la droite de régression linéaire avec une pente négative significativement différente de zéro ($y = -27,01x + 44,52$; $r^2=0,81$; $dll=46$; $p\text{-value}<0,001$).

Les wilayas le plus touchées quantitativement par la maladie, évaluées par le cumul des cas observés sur la période de 1986 à 1998, sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des 5 wilayas les plus touchées par le choléra entre 1986 et 1998.

Wilaya	Nombre de cas cumulés
Relizane	818
Ain Defla	668
Chlef	642
Tipaza	557
Bejaia	506

Les wilayas de Relizane et Chlef apparaissent donc les plus fréquemment touchées par la maladie mais aussi les plus touchées quantitativement. Ces deux

wilayas semblent donc se démarquer des autres et constituer des zones à risque cholérique plus élevées. Une recherche plus détaillée sur les caractéristiques épidémiologiques, démographiques et géographiques des ces deux wilayas permettrait peut-être de déterminer les facteurs à l'origine de ce risque.

Pour terminer, nous avons comptabilisé, pour chaque wilaya, le nombre de mois où des cas étaient notifiés, pour les trois premiers mois de chaque épidémie entre 1986 et 1993. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 ci-après. Ici à nouveau, Relizane et Chlef représentent les wilayas les plus souvent touchées en début d'épidémies saisonnières.

Tableau 4 : Récurrence (nombre de mois) des wilayas ayant notifié des cas en début d'épidémies sur la période de 1986 à 1993.

Wilaya	Récurrences
Relizane	10
Chlef	7
Ain Defla	4
Blida, Oran et Tiaret	3
Adrar, El Tarf, Mostaganem, Saïda, Setif, Sidi Bel Abbes, Skikda, Tissemsilt, Tlemcen	2

Ainsi, il est mis en évidence dans cette partie que le nombre total des extinctions ainsi que leur durée totale, sont influencés par la taille mais aussi par la densité des populations. De plus, la maladie ne persiste pas, même dans les plus grandes populations car la CCS n'est pas atteinte. Aussi, les communautés humaines de Relizane et de Chlef sont les plus fréquemment et quantitativement touchées mais aussi les plus souvent infectées au début des épisodes épidémiques saisonniers. Ces deux wilayas, proches de la côte méditerranéenne (Cf. Figure 19), semblent donc présenter des particularités quant à la dynamique de la maladie et ainsi constituer *des zones à fort risque épidémique* (foyer d'émergence). Il serait

donc intéressant de pouvoir étudier à une échelle spatio-temporelle plus fine, la dynamique du choléra dans ces wilayas pour confirmer ou non leur importance dans l'émergence des épidémies dans le pays.

III.3.c. Variabilité inter-annuelle et saisonnalité : analyse des séries temporelles

a) Contexte

Le choléra semble présenter un cycle interannuels de 3 à 6 ans, déjà démontré statistiquement pour différentes régions en Asie et en Afrique de l'Ouest (Bellew, 1884, Bouma & Pascual, 2001, Constantin de Magny, *et al.*, soumis-b, Pascual, *et al.*, 2002, Rodo, *et al.*, 2002, Russell, 1925-1926, 1926-1927), et une saisonnalité marquée (Bouma & Pascual, 2001, Glass, *et al.*, 1982, Lobitz, *et al.*, 2000, Pascual, *et al.*, 2000).

En Algérie, la dynamique de la maladie se caractérise par une forte composante saisonnière depuis 1971 et jusqu'en 1995 (Laïd, *et al.*, 1999). Sur la période qui s'étend de 1971 à 1991, Laïd *et al.* (1999) ont montré que les cas surviennent chaque année entre le mois de juin et de novembre avec près de 67 % des cas qui apparaissent entre le mois d'août et septembre. L'analyse similaire sur les données mensuelles entre 1986 et 1998 met en évidence la même tendance (Figure 26). D'autre part, un cycle interannuel de 4 ans semble se dégager bien que n'ayant pas été caractérisé statistiquement.

Nous avons donc souhaité étudier plus en détail la dynamique du choléra en Algérie, tant pour la variabilité inter-annuelle que pour sa saisonnalité.

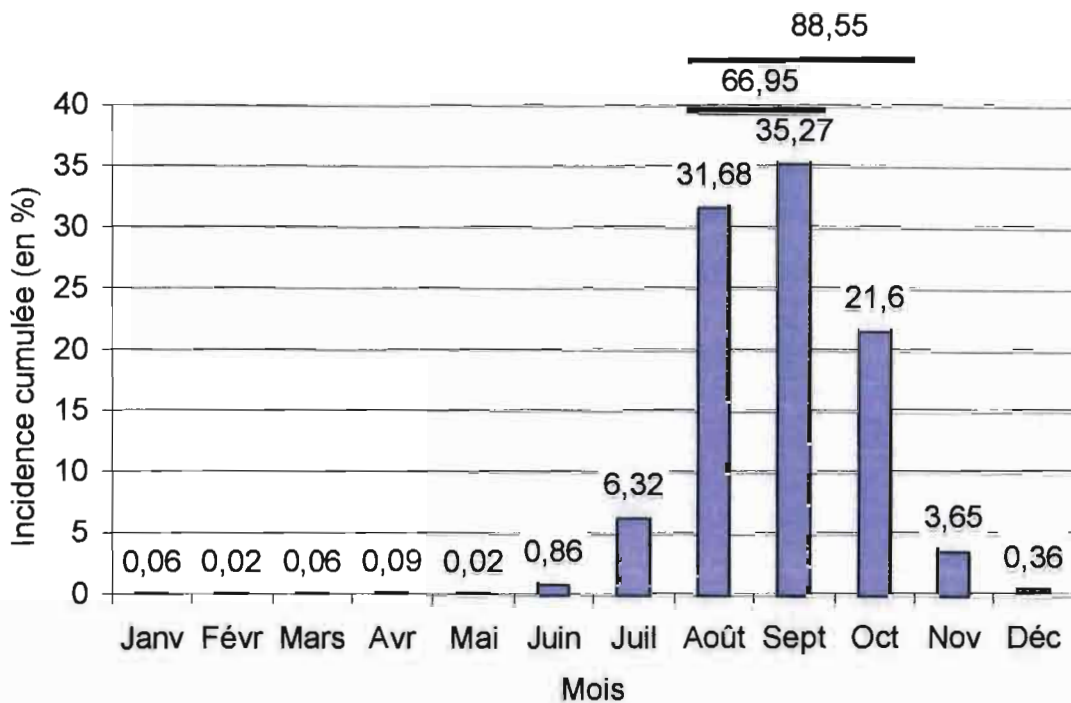


Figure 26 : Distribution du pourcentage de l'incidence mensuelle cumulée sur la période 1986-1998. Les traits noirs représentent la somme des incidences cumulées (en %) pour les mois délimités par les extrémités des traits.

Nous avons d'abord caractérisé la périodicité inter-annuelle du choléra en Algérie par une analyse d'ondelettes des données annuelles (1971-1998). Ensuite, nous avons pu aborder la saisonnalité du choléra par l'analyse en ondelettes de séries mensuelles. Finalement, nous avons testé l'hypothèse d'un gradient de diffusion nord/sud par des analyses de décalages de phases entre les dynamiques de choléra pour les trois zones géographiques (Tableau 5) le long de ce gradient.

b) Méthodes

L'outil actuellement le plus adapté pour analyser les caractéristiques périodiques et le synchronisme ou décalage entre ces dynamiques correspond à l'analyse en ondelettes et l'analyse de phases (voir Partie II).

Pour ces analyses, les données épidémiologiques ont été transformées par une racine carrée afin de d'homogénéiser la variance, puis les données ont été normalisées. Les données mensuelles de cas de choléra des 48 wilayas ont été regroupées en trois zones géographiques (Tell, Hautes Plaines, Sud), afin de reproduire un gradient latitudinale, décrites dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Répartition des wilayas par zones géographiques.

TELL (n=22)	HAUTE PLAINE (n=17)	SAHARA/SUD (n=9)
Ain Defla	B. B. Arreridj	Adrar
Ain Temouchent	Batna	Bechar
Alger	Biskra	El Oued
Annaba	Constantine	Ghardaia
Bejaia	Djelfa	Illizi
Blida	El Batadh	Laghouat
Bouira	Khenchela	Ouargla
Boumerdes	Mila	Tamanrasset
Chlef	M'Sila	Tindouf
El Tarf	Naama	
Guelma	O.E. Bouaghi	
Jijel	Saida	
Mascara	Setif	
Médéa	Souk Ahras	
Mostaganem	Tebessa	
Oran	Tiaret	
Relizane	Tissemsilt	
Sidi Bel Abes		
Skikda		
Tipiza		
Tizi Ouzou		
Tlemcen		

c) Résultats - Discussion

L'analyse en ondelettes de la série de l'incidence annuelle du choléra en Algérie entre 1971 et 1998 (Figure 27) confirme la récurrence d'épidémies de choléra avec une période centrée sur 4 ans, statistiquement significative sur la période 1980-1988. Plusieurs hypothèses faisant intervenir des facteurs de nature différentes mais dont les effets peuvent engendrer le même résultat peuvent expliquer cette périodicité. Il y a des facteurs dits *extrinsèques* de la maladie, comme par exemple les facteurs climatiques, et les facteurs *intrinsèques* de la maladie, comme par exemple l'immunité des individus (Koelle, 2004, Pascual, *et al.*, 2000). D'une part, l'impact du phénomène ENSO (présentant également une périodicité interannuelle entre 3 et 8 ans) sur la dynamique de la maladie dans d'autre région du globe a été mise en évidence (voir partie I). D'autre part, l'immunité temporaire des individus acquise à la suite d'une infection est un facteur important dans la dynamique de la maladie. En effet, le nombre d'infections antérieures dans une population pour une maladie détermine la taille de la population des susceptibles, donc le nombre de personnes qui pourraient être infectées par la suite (Cooke, *et al.*, 1977, Girvan, *et*

al., 2002, Hethcote, *et al.*, 1989). Cependant, si l'immunité temporaire est un phénomène acquis pour le choléra, l'estimation de sa durée est encore mal connue et extrêmement variable d'une population, humaine à l'autre (Clemens, *et al.*, 1991, Glass, *et al.*, 1982, Levine, *et al.*, 1981, Longini, *et al.*, 2002).

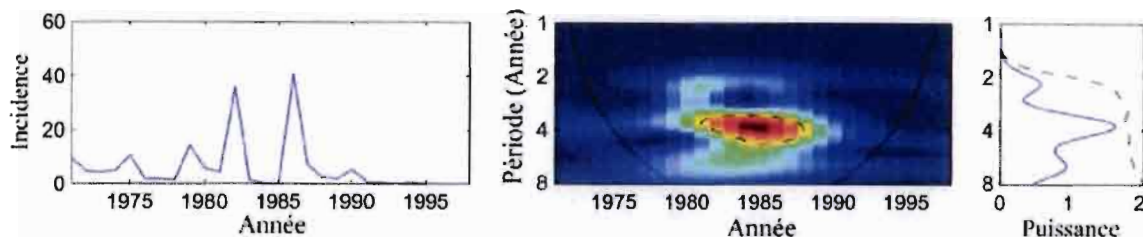


Figure 27 : Spectre d'ondelettes de l'incidence annuelle du choléra en Algérie pour la période 1971-1998. Le graphique de gauche représente la série temporelle. Le graphique central illustre le spectre d'ondelettes de l'incidence annuelle du choléra ; les couleurs sont codées du moins corrélé en bleu sombre, au plus corrélé en rouge sombre. Le trait noir pointillé correspond au niveau $\alpha=5\%$ de significativité obtenu après 1 000 permutations. Le trait noir plein, ou cône d'influence, délimite la zone de résultat non influencée par les effets de bord. Le graphique de droite représente le spectre moyen (trait bleu) avec le seuil de significativité à 5% (trait noir pointillé).

Les analyses en ondelettes des séries de cas mensuels de choléra en Algérie entre 1986 et 1998 (Figure 28) mettent en évidence un cycle annuel significatif sur la période de 1986 à 1992. Le cycle à 4 ans, déjà mis en évidence par l'analyse des données annuelles, est également détecté. Cependant, il est caractérisé en bordure du cône d'influence, impliquant pour cette analyse une interprétation prudente.

Le résultat de la série pour la zone "Tell", la plus au nord, est quasi identique à celui de la série totale. En effet, cette zone géographique regroupe la plupart des wilayas les plus peuplées, et les plus touchées par la maladie. Pour la série dite "Haute Plaine", en position centrale sur le gradient nord-sud, le cycle annuel est également détecté sur la période 1986-1992 mais avec une baisse de l'intensité de la corrélation entre 1988 et 1990. En effet, la variance du nombre de cas pour cette période est nettement inférieure. De plus, un cycle à 2 ans est mis en évidence sur cette même période.

Enfin, le cycle annuel pour la série "Sahara", la plus au sud, est discontinu. Il est présent sur les périodes de 1986-1988 puis 1990-1992.

Ainsi, la saisonnalité du choléra est clairement établie pour les trois zones géographiques sur la période 1986-1992. Nous avons donc voulu étudier les éventuels décalages entre les dynamiques de ces trois zones, en particulier pour tester l'hypothèse de l'existence d'un gradient de diffusion Nord/Sud, sous l'hypothèse d'une transmission environnementale de la bactérie pathogène aux populations humaines à partir du contact avec la mer Méditerranée.

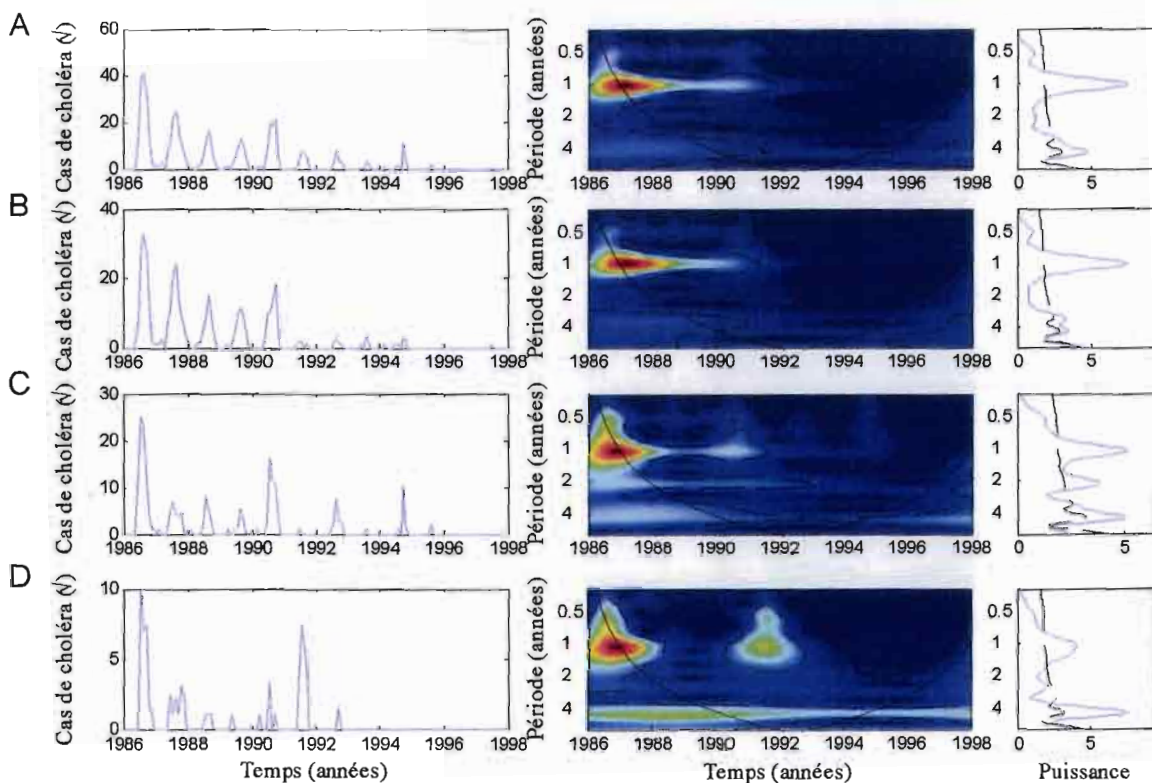


Figure 28 : Analyses en ondelettes des cas de choléra mensuels en Algérie sur la période de 1986 à 1998 : (A) Données nationales, (B) pour le Tell, (C) pour les Hautes plaines, (D) pour le Sahara. Les graphiques de gauche correspondent à la série temporelle (racine carrée). Pour les graphiques centraux et ceux de droite, même légende que pour la Figure 27.

Les analyses de cohérence et de décalage de phases entre les trois séries issues du regroupement géographique ne mettent pas en évidence de gradient de diffusion Nord/Sud (Figure 29). Les dynamiques sont synchrones, ce qui signifie qu'il n'existe pas de décalages des épidémies supérieurs à un mois. Un regroupement des wilayas en six zones selon un gradient de latitude a été également effectué, les analyses ont donné des résultats identiques (résultats non présentés). Pour

confirmer cette tendance et donc rejeter l'existence ou pas d'un gradient Nord/Sud de diffusion du choléra en Algérie, l'analyse de données hebdomadaires, non disponibles, serait ici indispensable pour une meilleure description de la diffusion du pathogène dans la population. Le temps de génération de la maladie étant très court, de l'ordre de la semaine, les processus dynamiques de diffusion dans la population, par le suivi de la progression des nouveaux cas, seraient ainsi appréhendables avec des données hebdomadaires.

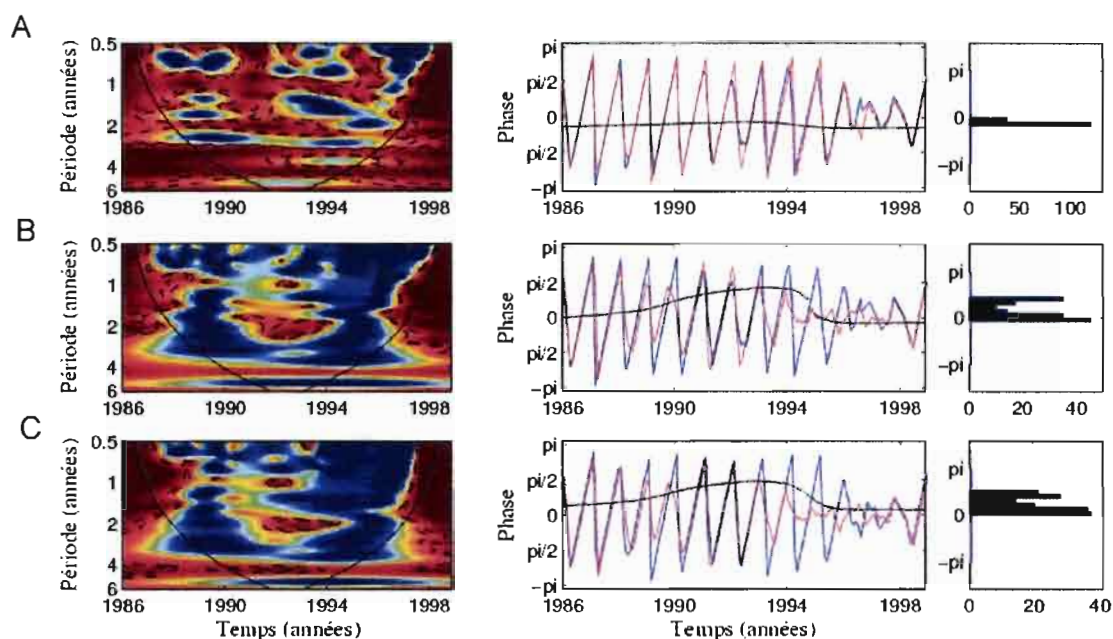


Figure 29 : Analyses du synchronisme entre les trois regroupements géographiques des wilayas : (A) Tell/Haute Plaine, (B) Tell/Sahara, et (C) Haute Plaine/Sahara. Les graphes de gauche représentent les spectres de cohérence : les couleurs sont codées du moins corrélé en bleu sombre, au plus corrélé en rouge sombre. Le trait noir pointillé représente le niveau $\alpha=5\%$ de significativité obtenu après 500 permutations. Le trait noir plein, ou cône d'influence, délimite la zone de résultat non influencée par les effets de bord. Les graphes au centre correspondent au diagramme des phases extraites pour la bande de période 0,8-1,2 ans. Le trait noir représente la différence de phase entre les deux signaux. Les graphes de droite correspondent au cumul du décalage de phase sur toute la période de temps.

III.3.d. Relation choléra/climat en Algérie

a) Contexte et Méthodes

La saisonnalité marquée du choléra décrite en zone d'endémisme est l'une des raisons majeures de la recherche de facteurs climatiques et environnementaux à l'origine de cette variabilité (Pascual, *et al.*, 2002). Parmi les facteurs impliqués dans ce phénomène (*Cf.* partie I), nous avons choisi d'étudier en relation avec la dynamique du choléra en Algérie, la dynamique de *la température de surface de l'océan* à 50 km au large de la côte algérienne et *les précipitations* de la zone dite "Tell", c'est-à-dire de la zone la plus côtière.

De la même manière que pour la section précédente, nous avons utilisé l'approche en ondelettes pour caractériser les périodicités, le synchronisme ou décalage entre les dynamiques cohérentes.

b) Résultats – Discussion

Tout comme l'analyse des périodicités de la dynamique des cas de choléra en Algérie qui présente un cycle annuel entre 1986 et 1992 (Figure 30-A), l'analyse des périodicités de la série des précipitations montre une composante annuelle très marquée sur toute la période (Figure 30-B). L'analyse de la cohérence entre les deux séries révèle une forte cohérence sur la bande périodique centrée sur 1 an entre 1986 et 1992 (Figure 30-C). Ainsi pour la bande de période comprise entre 0,8 et 1,2 ans pour la période de temps de forte cohérence, l'évolution des phases montre les cas de choléra en avance par rapport aux précipitations (Figure 30-D). En effet, le décalage entre les phases des deux signaux, dans la bande périodique centrée sur 1 an, est compris entre $\pi/2$ et π , soit compris entre 3 mois et 6 mois, mais plus proche de 3 mois (environ 4 mois).

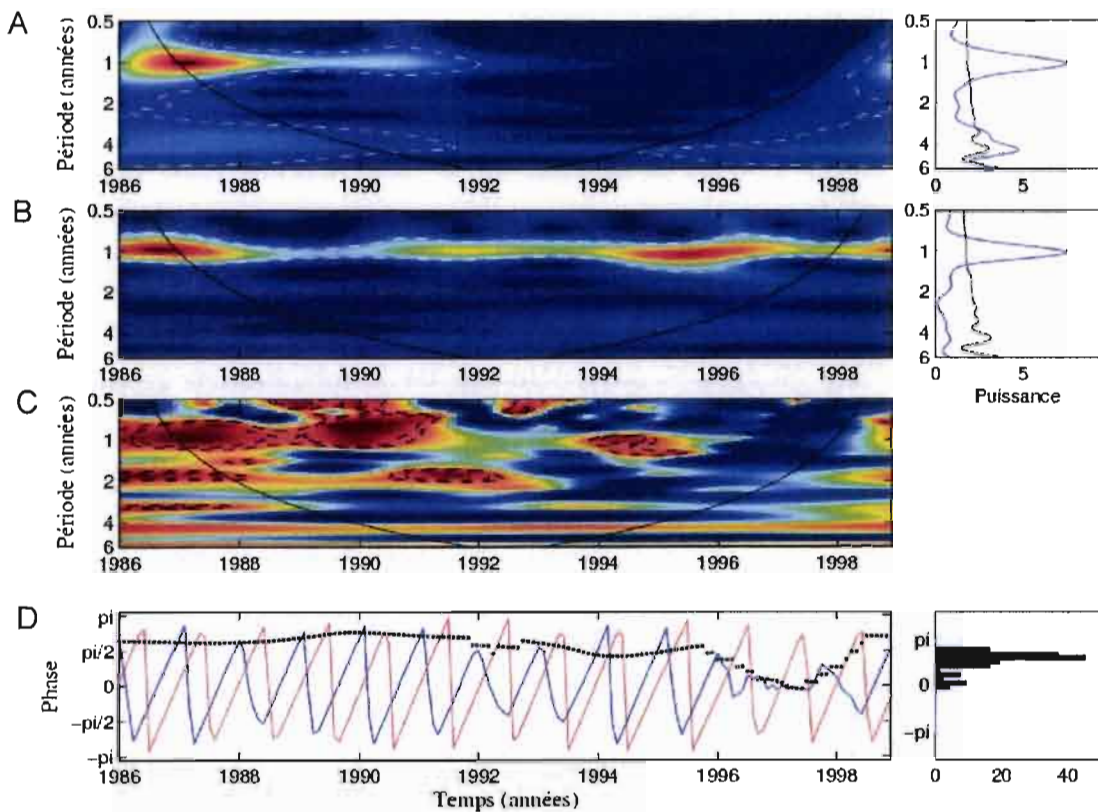


Figure 30 : Analyse des périodicités et du synchronisme entre la dynamique mensuelle du choléra en Algérie et les précipitations mensuelles pour la période 1986 à 1998 : (A) spectre d'ondelettes de la série de cas de choléra (racine carrée) à gauche et spectre global à droite, (B) spectre d'ondelettes de la série des précipitations à gauche et spectre global à droite. (C) spectre de cohérence entre les deux séries. (D) diagramme des phases extraites dans la bande de période 0,8-1.2 ans avec en rouge les précipitations et en bleu les cas de choléra.

L'influence de la variabilité temporelle des précipitations sur la dynamique saisonnière du choléra dépend du niveau moyen des pluies et diffère donc entre les régions sèches et humides (Pascual, *et al.*, 2002). En effet, les périodes déficitaires en pluies rendant l'eau potable impure et raréfiée, associées à l'augmentation du nombre de cas de choléra, ont été suggérées comme le possible lien entre le climat et le choléra aux Indes britanniques (actuellement l'Inde, le Pakistan et le Bangladesh) (Rogers, 1928). On peut imaginer se trouver dans une telle situation en ce qui concerne la relation entre précipitations et dynamique des cas de choléra en Algérie. Cependant, les effets proposés de la sécheresse sur le choléra apparaissent en contradiction avec l'association positive entre le choléra et la moyenne des pluies annuelle décrite pour d'autres régions géographiques comme le Bangladesh

(Pascual, *et al.*, 2002), et l'Afrique de l'Ouest (Constantin de Magny, *et al.*, soumis-a). En effet, pour certaines provinces sèches du Bangladesh incluant Bihar, Orissa, Punjab, et Assam, les pics de choléra se déroulent durant la mousson (Pascual, *et al.*, 2002). Les études quantitatives de l'influence du climat sur la saisonnalité de la maladie restent peu nombreuses et les variables qui seraient à prendre en compte dans les prochaines études concernent la charge (crue) des rivières, le *pH* ou encore la salinité (Pascual, *et al.*, 2002).

L'analyse des périodicités dans la série des températures de surfaces de l'océan (*SST*) à 50 km de la côte algérienne montre une composante annuelle très marquée sur toute la période (Figure 31-B). L'analyse de la cohérence entre les deux séries révèle une cohérence sur la bande périodique centrée sur 1 an entre 1986 et 1992, mais non significative en 1988 (Figure 31-C). Ainsi pour la bande de période comprise entre 0,8 et 1,2 an sur la période de temps de forte cohérence, l'évolution des phases montre la température de surface de l'océan légèrement en avance par rapport aux cas de choléra (Figure 31-D). En effet, le décalage entre les phases des deux signaux dans la bande périodique centrée sur 1 an est compris entre 0 et $-\pi/2$, soit compris entre 0 mois et -3 mois, mais très proche de 0 mois (presque synchrone).

Nous observons la même tendance entre le choléra en Algérie et la *SST* que dans les autres zones (Pérou, Bangladesh et Afrique de l'Ouest) où cette relation a été étudiée. En effet, la température des réservoirs aquatiques et plus précisément la température de surface de l'océan des zones côtières s'avère être un facteur important dans la dynamique environnementale des vibrios et de ses réservoirs. Ce paramètre est considéré comme un facteur important pour la prédiction du choléra car il est révélateur des conditions de température qui règnent dans la couche superficielle de l'océan où se concentre, en particulier, les principaux réservoirs de la bactérie (Colwell, 1996, Lobitz, *et al.*, 2000). En plus d'être une mesure directe de la température de surface de l'environnement aquatique côtier, la *SST* peut être également interprétée comme une mesure indirecte de la température atmosphérique ambiante. En effet, la surface de l'océan est à l'interface entre air et eaux plus profondes et donc soumise aux influences des deux. La température ambiante étant également un facteur mis en cause dans la dynamique du choléra au Pérou par exemple (Speelmon, *et al.*, 2000).

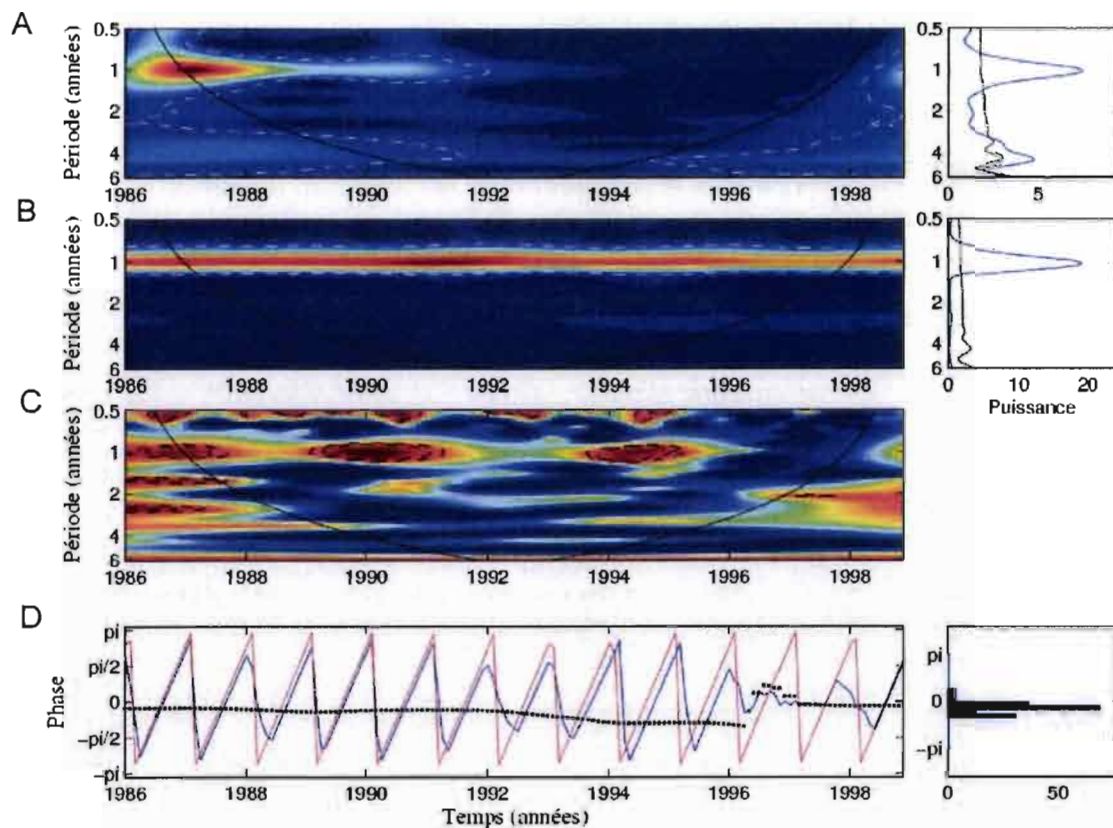


Figure 31 : Analyse des périodicités et du synchronisme entre la dynamique mensuelle du choléra en Algérie et de la température mensuelle de surface de l'océan à 50 km au large de la côte algérienne pour la période 1986 à 1998 : (A) spectre d'ondelettes de la série de cas de choléra (racine carrée) à gauche et spectre global à droite, (B) spectre d'ondelettes de la série des températures de surface de l'océan à gauche et spectre global à droite. (C) spectre de cohérence entre les deux séries. (D) diagramme des phases extraites dans la bande de période 0,8-1.2 ans avec, en rouge, la température de surface de l'océan et, en bleu, les cas de choléra.

III.3.e. Conclusion sur le cholera en Algérie

L'ensemble de ces résultats apporte de nouveaux éléments sur la compréhension des processus dynamiques du choléra dans une population humaine, en Algérie. En effet, l'étude de la persistance de la maladie en fonction de critères populationnels (taille et densité) a permis d'approfondir le dynamique spatiale et temporelle de la maladie en Algérie. De plus, la périodicité interannuelle du choléra centrée sur 4 ans pour l'Algérie, mise en évidence par les analyses d'ondelettes, est un nouvel élément pour la compréhension de la dynamique des cas

de choléra dans les populations humaines. En effet, cette cyclicité a été décrite pour des pays de la zone intertropicale en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest et mais désormais aussi pour une la population algérienne, plus septentrionale. Ainsi, il apparaît nécessaire d'approfondir les connaissances des processus à l'origine de cette dynamique pour déterminer le poids des facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Enfin, la saisonnalité marquée du choléra, qui coïncide avec la période où la température de surface de l'océan au large de la côte algérienne est la plus chaude dans l'année, ainsi que le décalage avec les précipitations, confirment l'influence possible du climat sur la dynamique saisonnière du pathogène et/ou de ses hôtes aquatiques en Algérie.

Les résultats de l'étude de la dynamique du choléra en Algérie mettent en évidence l'intérêt de l'approche comparative dans l'étude de la dynamique d'une maladie infectieuse comme le choléra. Les singularités sont ainsi caractérisées mais aussi les similitudes entre les dynamiques pour des régions du globe et des populations hétérogènes. Il apparaît également nécessaire d'accéder à des données plus fines, spatialement et temporellement, afin d'étudier les processus (e.g. l'immunité, la taille de population, climat...) aux différentes échelles auxquelles ils interviennent.

A la suite de la thèse, l'ensemble des résultats présentés dans cette partie sur le choléra en Algérie fera l'objet d'une publication en collaboration avec le Docteur Y. Laïd. De plus, par cette collaboration, les interrogations suscitées par ce travail feront l'objet de recherche et d'approfondissement sur les données afin d'envisager les analyses à des échelles spatiales et temporelles plus fines.

III.4. Conclusion

Ces résultats concernant la relation entre la variabilité climatique et la dynamique du choléra en Afrique de l'Ouest et du Nord, permettent une meilleure compréhension sur le long terme de la dynamique des cas de choléra dans les populations humaines mais surtout pour celles les plus touchées, les populations africaines. Ainsi, cette périodicité de 3 à 6 ans décrite en Asie, en Amérique du Sud et désormais aussi en Afrique de l'Ouest et en Algérie, apparaît comme une constante, une propriété émergente, propre à la dynamique de la maladie en interactions avec son environnement et les populations hôtes. De plus, les cohérences significatives observées entre les dynamiques de choléra dans le Golfe de Guinée et les variables climatiques renforcent l'hypothèse de l'existence d'un lien, non stationnaire, entre la variabilité climatique globale et locale, et la dynamique du choléra. C'est ainsi vrai à travers désormais toute la ceinture intertropicale mais aussi pour l'Algérie qui représente la zone géographique la plus septentrionale où cette relation est mise en évidence.

Ces approches et études sur le long terme des processus dynamiques d'une maladie comme le choléra sont essentielles dans la perspective de l'élaboration de système d'alerte et de prévention des populations les plus à risques. En effet, la caractérisation des phénomènes et les approches quantitatives sont les éléments de base pour la création de modèles mathématiques prédictifs basés sur l'observation de la variabilité climatique et environnementale à l'échelle globale et locale (Sultan, *et al.*, 2005), et font l'objet de la dernière partie de cette thèse.

Partie IV

La modélisation mathématique comme outil de prédiction

Partie IV. La modélisation mathématique comme outil de prédiction

Introduction

Le premier modèle mathématique en épidémiologie a été élaboré par Daniel Bernoulli en 1760 sur la mortalité causée par la petite vérole (la variole), une maladie infectieuse d'origine virale, très contagieuse et épidémique (Bernoulli, 1760). Par la suite, d'autres modèles ont été développés sur la rougeole par Hamer en 1906 ou encore sur le paludisme par Ross en 1911 (Choisy, *et al.*, *in press*, Hamer, 1906, Ross, 1911). En 1927, Kermack et McKendrick abordent la modélisation mathématique en épidémiologie par un *modèle à compartiments*, qui deviendra la méthode de référence des modèles développés par la suite. Dans ce type de modèle, la population, considérée de taille constante, est répartie en trois groupes distincts : les *individus sains et susceptibles (S)* d'être contaminés, les *individus infectés et infectieux (I)* qui peuvent transmettre la maladie et les *individus guéris et immunisés (R pour Recovered)* ; il s'agit de *modèle de type SIR*. L'effectif de ces trois groupes évolue en fonction du temps considéré continu. $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$ représentent à l'instant t le nombre d'individus sains, infectés et guéris, respectivement, et peuvent être formalisées par le système d'équations différentielles (équation 1) suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -aSI \\ \frac{dI}{dt} = aSI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad (\text{équation 1})$$

La transmission de la maladie infectieuse est supposée se faire par contact de personnes infectées à des personnes saines. Le taux instantané de passage des individus de la classe S à la classe I est donc proportionnel au nombre de contacts possibles et correspond au produit aSI , où ' a ' représente la probabilité d'un contact infectieux. Le taux instantané de passage des individus de la classe I à la classe R correspond à la proportion d'individus qui guérissent γI , où γ représente le taux de guérison.

N représente la taille de la population initiale et à l'état initial : $S(0) > 0$, $I(0) > 0$ et $R(0) = 0$. Dans ce modèle la somme des dérivées étant nulle, la taille de la population est donc toujours égale à N (équation 2).

$$\forall t \geq 0. \quad S(t) + I(t) + R(t) = N \quad (\text{équation 2})$$

Il s'agit ici d'un modèle dit *déterministe* s'appuyant sur des équations phénoménologiques avec une *valeur bien précise, constante* pour chaque paramètre. Ce modèle simple décrit l'évolution temporelle d'épidémies de maladies infectieuses à transmission directe. Il s'oppose au modèle dit *probabiliste* ou *stochastique* où les paramètres sont représentés par une *distribution de probabilités d'évènements*.

Pour le choléra, les quelques modèles jusqu'alors proposés, également fondés sur une structure compartimentée, ne tiennent pas compte de la classe des guéris. Le premier modèle a été proposé par Capasso et Paveri-Fontana en 1979 pour décrire la dynamique de l'épidémie de choléra de 1973 à Bari en Italie (Capasso & Paveri-Fontana, 1979). Ce modèle est constitué de deux équations différentielles dont l'une décrit *l'évolution de la concentration de la bactérie* dans l'eau de mer à proximité de la ville de Bari et l'autre décrit *le nombre de personnes infectées* dans la population (Capasso & Paveri-Fontana, 1979). Avec l'accroissement des connaissances sur l'écologie de la bactérie pathogène *Vibrio cholerae*, Codeço en 2001 propose une extension du modèle de Capasso et Paveri-Fontana afin d'étudier du point de vue théorique la dynamique du choléra sur le long terme ; elle introduit en particulier un *nouveau compartiment* représentant *l'évolution du nombre de susceptibles* et complexifie le compartiment représentant la concentration de la bactérie pathogène dans l'environnement aquatique (Codeco, 2001). Enfin, Pascual et ses collaborateurs en 2002, propose un développement du modèle de Codeço avec un *autre compartiment supplémentaire* correspondant au *volume d'eau* dans lequel évolue les pathogènes (Pascual, et al., 2002). Cela leur permet de prendre en considération l'effet de la variation du volume d'eau, par les précipitations et le débit des rivières, sur la concentration du pathogène dans l'environnement. Cependant, ce dernier modèle qui n'est pas accompagné des résultats de simulation, reste formel.

A partir de cet état de l'art des différents modèles proposés pour caractériser la dynamique du choléra dans les populations (détaillé dans l'article inséré ci-après dans le paragraphe 'Résultats'), nous avons souhaité élaborer un modèle

épidémiologique qui intégrerait, en particulier, la variabilité environnementale côtière caractérisée par les images de télédétection spatiale. L'objectif à long terme de l'élaboration d'un tel modèle est son intégration dans un système opérationnel de prédiction du risque cholérique, à l'aide d'imageries issues de la télédétection spatiale (voir Lobitz *et al.*, 2000). *Le risque* est une notion complexe que l'on modélise par le croisement de deux composantes distinctes : *l'aléa et la vulnérabilité*. L'aléa caractérise le phénomène lui-même, physique ou biologique (dans notre cas un bloom phytoplanctonique), et la vulnérabilité rend compte du statut épidémiologique de la population dans la zone concernée par le risque. Cette approche s'applique notamment à l'ensemble des risques naturels et à certains risques technologiques. Les étapes suivantes sont la quantification du résultat de cette modélisation, donc du risque, puis son expression sous une forme pédagogique par une interface cartographique pour le système de surveillance et de prévention du risque sanitaire pour les populations exposées. Ce système évolutif intégrera, en temps réel, les données de télédétection (concentration en chlorophylle-a), et pourra donc prédire le risque d'épidémies de choléra, initiées par des blooms phytoplanctoniques côtiers. Nous avons élaboré et paramétré le modèle en fonction de données épidémiologiques et environnementales observées pour deux pays des côtes de l'Afrique de l'Est, le Mozambique et la Somalie. Le choix s'est porté sur ces deux pays car les données épidémiologiques et environnementales étaient chevauchantes sur la plus longue période limitée par la disponibilité des images satellitales de la couleur de l'eau (concentration en chlorophylle-a), disponibles que depuis le mois août 1997.

Ce travail a été développé lors d'une université européenne d'été en « Mathématiques et applications en biologie et en médecine »¹⁶. Nous avons choisi, dans la partie consacrée à l'introduction et à la méthodologie, de synthétiser les caractéristiques principales du modèle. La partie qui concerne les résultats à proprement parlée est constituée de la publication qui a fait suite à ce travail.

¹⁶ Ce travail a été initié au cours du mois d'août 2004 dans le cadre de l'Université européenne d'été à Marseille, en binôme avec Christian Paroissin, Maître de Conférence en Mathématiques à l'Université de Pau.

IV.1. Modélisation des épidémies

IV.1.a. Les données

Les données épidémiologiques correspondent aux notifications mensuelles entre 1997 et 2004 du nombre de cas de choléra (voir partie II) au Mozambique et en Somalie. La fenêtre temporelle a été déterminée en fonction de la période pour laquelle les données environnementales étaient disponibles.

Les données environnementales correspondent aux concentrations hebdomadaires en chlorophylle-a (en mg/m^3) extraites à 50 km au large des côtes des pays étudiés (voir partie II).

IV.1.b. Méthodes

Nous avons utilisé un modèle déterministe en temps continu à quatre compartiments : *S* pour les personnes saines ou susceptibles, *I* pour les infectées et les infectieuses, *R* pour les guéries et immunisées temporairement, et *D* pour celles qui ont succombé à la maladie ou d'une autre cause (naturelle, accidentelle ou autre maladie...).

Trois hypothèses ont été intégrées et concernent la taille de la population totale, l'immunité acquise par une infection, et la concentration en chlorophylle-a :

- *Taille de la population totale* : étant donné que le modèle est ajusté sur des données observées sur le long terme dans les populations humaines, nous n'avons pas considéré les populations théoriques avec une taille constante. En effet, nous avons défini un facteur ($b-d$) de croissance de population, avec b , le taux de natalité de la population, et d , le taux de mortalité. Nous avons appliqué ce facteur de croissance aux susceptibles et aux guéris.

- *Immunité* : nous avons supposé l'existence d'une immunité temporaire après infection. Plusieurs études ont en effet mis en évidence la perte d'immunité après l'infection par un vibron cholérique (Clemens, *et al.*, 1991, Glass, *et al.*, 1982, Levine, *et al.*, 1981, Longini, *et al.*, 2002). Toutefois, la durée de l'immunité n'est pas clairement établie et les estimations sont hautement variables (de 6 mois à plusieurs années). Nous avons choisi arbitrairement de fixer dans notre modèle la durée de

l'immunité, ρ' , à 6 mois. Ce paramètre pourra naturellement être modifié dans le modèle à la lumière de nouvelles informations sur les valeurs possibles.

- *La concentration en chlorophylle-a* : nous avons choisi de considérer ici l'évolution du maximum de la concentration en chlorophylle-a le long des côtes qui caractérise le mieux les plus fortes densités probables de vibrions cholériques dans l'environnement aquatique.

Le modèle est décrit par le système d'équations différentielles (équation 3) suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_t}{dt} = (b - d)S_t - \beta S_t I_t - \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} + \rho' R_t \\ \frac{dI_t}{dt} = \beta S_t I_t + \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} - \tau I_t \\ \frac{dD_t}{dt} = \lambda \tau I_t + d(S_t + R_t) \\ \frac{dR_t}{dt} = (1 - \lambda)\tau I_t + (b - d)R_t - \rho' R_t \end{array} \right. \quad (\text{équation 3})$$

La description des variables et des paramètres du modèle est résumée dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Liste des variables et paramètres du modèle SIDR.

Symbole	Description
Variables	
S	Nombre d'individus susceptibles
I	Nombre d'individus infectés
D	Nombre d'individus décédés
R	Nombre d'individus guéris et immunisés temporairement
C	Maximum de la concentration en chlorophylle-a (mg/m^3)
Paramètres	
H	Taille initiale de la population
b	Taux de natalité (en %) (seulement pour les individus susceptibles et guéris)
d	Taux de mortalité non induit par l'infection (en %) (seulement pour les individus susceptibles et guéris)
δ	Paramètre de délai (en mois^{-1})
β	Taux de contact infectant entre infectés et susceptibles (en mois^{-1})
κ	Concentration de chlorophylle-a pour laquelle on a 50% de chance d'être infecté par la bactérie pathogène
τ	Taux de rémission (en mois^{-1})
λ	Taux de mortalité induit par l'infection à <i>V.cholerae</i> pathogène (en %)
ρ'	Durée de l'immunité (en mois^{-1})
γ	Taux de contact entre les individus susceptibles et l'eau contaminée (en mois^{-1})

Un aspect important du modèle concerne *la transmission de la maladie*. En effet, le modèle tient compte des deux voies possibles d'infection de l'individu : (1) le terme $\beta S_t I_t$ correspond à la *transmission directe de personne à personne (infection interhumaine)* du fait de la contagiosité de la maladie ; (2) le terme $\gamma S_t C_{t-\delta} / \kappa + C_{t-\delta}$ représente l'infection de l'individu par le contact avec le milieu aquatique porteur de vibrions (*infection "environnementale"*). L'intégration de ces deux termes dans le modèle permet d'initier (i) de nouvelles épidémies lors d'un bloom phytoplanctonique, et (ii) de caractériser la propagation par des contacts de personne à personne.

Aussi, parmi les paramètres utilisés, un certain nombre d'entre eux sont considérés invariables (Tableau 7) puisqu'ils représentent des caractéristiques propres des populations ou de la maladie. Par exemple, nous avons défini arbitrairement la taille des populations humaines comme étant égale à 33% de la population totale du pays, considérant que la population la plus exposée au bloom phytoplanctonique (*i.e.* en zones côtières) représentait un tiers de la population totale des pays considérés dans ce modèle. Naturellement, ces valeurs sont modifiables et adaptables à une situation particulière comme une ville, par exemple.

Tableau 7 : Valeurs des paramètres fixés dans le modèle.

Paramètres	Mozambique	Somalie	Unités
H	3960000	1980000	individus
b	0,0033	0,0038	mois ⁻¹
d	0,0013	0,0015	mois ⁻¹
δ	3,5	3,5	mois
τ	15,25	15,25	mois ⁻¹
λ	8	8	%
ρ'	0,167	0,167	mois ⁻¹

Les autres paramètres ont été estimés par la méthode du '*downhill simplex*' (Nelder & Mead, 1965). Un simplex est une figure géométrique en dimension N, constituée de N + 1 points, avec N le nombre de paramètres à estimer. Cette figure est également constituée des N+1 surfaces polygonales délimitées par les N+1 segments qui relient les sommets. La recherche de valeurs optimales pour chaque paramètre se traduit par des modifications du simplex à travers des opérations de réflexion, d'expansion et de contraction suite au changement de position d'un des sommets de la figure. Le choix du sommet pour lequel le simplex va changer la position est guidé par la minimisation d'une fonction coût déterminée préalablement. Cette fonction coût définit le critère de qualité du modèle au travers du jeu de paramètre. L'objectif du simplex est de la minimiser en changeant le sommet avec la plus grande valeur de la fonction coût par un autre point de valeur plus petite (Nelder & Mead, 1965). Le jeu initial de position des sommets du simplex initial (valeurs initiales des paramètres) peut être fourni par l'utilisateur. Dans le cadre de notre étude, la fonction coût, à minimiser par cette méthode, correspond à l'erreur quadratique calculée entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle. Nous avons utilisé la fonction 'fmincon()' du logiciel Matlab qui permet d'estimer les paramètres dans un espace paramétrique borné afin de contraindre la méthode à déterminer les paramètres dans des ordres de grandeurs compatibles avec les variables biologiques à modéliser.

IV.1.c. Résultats

Les résultats sont présentés dans l'article « *Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics* », G. Constantin de Magny, C. Paroissin, B. Cazelles, M. de Lara, J.F. Delmas et J.F. Guégan. Publié dans *CEMRACS 2004 - Mathematics and applications to biology and medicine* (ed. E. Cancès & J. F. Gerbeau), pp. 156-173. EDP Sciences, Paris.

MODELING ENVIRONMENTAL IMPACTS OF PLANKTON RESERVOIRS ON CHOLERA POPULATION DYNAMICS

GUILLAUME CONSTANTIN DE MAGNY¹, CHRISTIAN PAROISSIN², BERNARD CAZELLES³,
MICHEL DE LARA⁴, JEAN-FRANÇOIS DELMAS⁵ AND JEAN-FRANÇOIS GUÉGAN⁶

Abstract. Cholera remains a major public health problem with significant mortality, and numerous re-emergences have been observed in the last decade in many developing countries. Previous analyses have suggested a complex process for cholera disease emergence and spread, particularly related to environmental factors associated to aquatic habitats. To disentangle the complexity of these ecological and epidemiological processes and to understand the dynamics of cholera epidemics, mathematical models are needed. Here we review the state-of-the-art of cholera models before proposing a modified model that integrates some influential environmental drivers. Particularly, as statistical analyses have revealed that chlorophyll a concentration had a significant influence over cholera epidemics our model incorporates this association, we suggest a new model where the disease starts with a bloom of phytoplankton, and then spreads in human community.

Résumé. Le choléra demeure un grave problème de santé publique avec une mortalité importante et avec de nombreux phénomènes de ré-émergences ces dix dernières années dans les pays en développement. Les analyses antérieures ont évoqué des processus complexes à l'origine de la dynamique de la maladie et plus particulièrement des relations avec les écosystèmes aquatiques et les facteurs environnementaux associés. Les modèles mathématiques sont nécessaires pour améliorer notre compréhension de la complexité de ces processus écologiques et épidémiologiques, et pour mieux appréhender la dynamique des épidémies de choléra. Ici, nous passons en revue l'état de l'art des modèles sur le choléra avant de proposer un modèle modifié intégrant des forçages environnementaux. En particulier, des analyses statistiques ayant révélé que la concentration en chlorophylle-a avait une influence significative sur les épidémies de choléra, notre modèle intègre cette association et nous proposons un nouveau modèle dans lequel la maladie est initiée par un bloom phytoplanktonique puis se propage dans la population humaine.

¹ Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724, IRD, BP 64801, 34394 Montpellier Cedex 5, France; e-mail: magny@mpl.ird.fr

² MODALX, UFR SEGMI, Université Paris X Nanterre, 200 avenue de la République, 92001 Nanterre Cedex, France; e-mail: cparoiss@u-paris10.fr

³ UMR CNRS 7626, Ecole Normale Supérieure, 46 rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex, France; e-mail: cazelles@biologie.ens.fr

⁴ ENPC-CERMICS, 6 avenue Blaise Pascal, Champs-sur-Marne, 77485 Marne-la-Vallée Cedex, France; e-mail: delara@cermics.enpc.fr

⁵ ENPC-CERMICS, 6 avenue Blaise Pascal, Champs-sur-Marne, 77485 Marne-la-Vallée Cedex, France; e-mail: delmas@cermics.enpc.fr

⁶ Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724, IRD, BP 64801, 34394 Montpellier Cedex 5, France; e-mail: guegan@mpl.ird.fr

INTRODUCTION

Cholera fever is an ancient disease which had disappeared from most of the developed countries in the last fifty years, but still reemerges in many parts of the world with serious epidemics most often localized in tropical areas. This highly contagious disease is due to the bacteria *Vibrio cholerae* after ingestion of contaminated water or seafood. *V. cholerae* is naturally present in the environment and is autochthonous in many coastal and estuarine ecosystems [14, 15, 20]. This bacteria is strongly associated with both phytoplanktonous and zooplanktonous organisms forming commensal or symbiotic relationships [11, 22, 48].

Any changes in the density of *V. cholerae* reservoirs may imply modifications in the bacteria density in the environment [10, 21]. In this context, any climatic and/or environmental changes are potentially responsible for the emergence of cholera disease in human populations [10, 31, 41, 46, 49].

Despite the importance of sanitary conditions and wealth in cholera epidemics, and the indisputable rise of safe structures and sewage treatment in industrialized nations, and even in some developing countries, cholera is re-emerging very recently in many tropical countries like in Senegal¹. The new emergences are really questioning about the exact factors responsible of disease outbreaks in spite of better quality of life and sanitary conditions improvement in many parts of the world.

Colwell and Huq [11] were the first to propose a model for cholera transmission based on environmental parameters. Lipp *et al.* [30] revisited this previous model and suggested a scaling up-and-down scenario to interpret the significance of climate and the environment on *V. cholerae* population dynamics and its incidence in terms of cholera cases community (see figure 1 of [30]). The first mathematical model including a dynamics for cholera was studied by Capasso and Pavoni-Fontana [5] in 1979. Since this period, few models also included environmental parameters. Recently, the ascension of the remote sensing data offers new perspectives of research on cholera models. One of these could be the elaboration of a more complex mathematical model with remote sensing data as indirect measurement of plankton reservoirs as input variables.

First, we will detail the epidemiological and environmental available data for two east coastal African countries. We then review mathematical models previously studied about cholera and environmental influences. Finally, we suggest a new model where the disease starts by a bloom of phytoplankton, and then spreads in the human populations.

1. EPIDEMIOLOGICAL AND ECOLOGICAL BACKGROUNDS

In this section, we briefly recall the epidemiological and ecological context necessary for a better understanding of mathematical models as exposed in the present paper.

1.1. Epidemiology

Cholera is an acute intestinal infection caused by the bacteria *V. cholerae* O1 and O139. It has a short incubation period, from less than one day to five days, and produces an enterotoxin that causes a copious, painless, watery diarrhoea that can quickly leads to severe dehydration, and death may occur within 12 hours after the first symptoms [2] if treatment is not promptly given. Vomiting also occurs in most patients. In humans, *V. cholerae* infection results from ingestion of the bacteria, and depends on the size of pathogen inoculum. The incubation period for *V. cholerae* can range from several hours to five days, and again is dependent in part on the inoculum size [28]. In one volunteer study, five of nine healthy American prison inmates developed disease after ingestion of inocula ranging from 10^8 to 10^{11} *V. cholerae* serotype O1 organisms [6]. When stomach acidity was neutralized with sodium bicarbonate (two grams immediately prior to administration of the inoculum) attack rate of 90 % was seen with an inoculum of 10^8 [6]. Food has a buffering capacity comparable to that seen with sodium bicarbonate. Ingestion of 10^6 vibrios with food such as fish and rice resulted in the same high attack rate as when this inoculum is administered with buffer (Levine *et al.* [28], cited in Kaper *et al.* [25]). Cholera is spread by contaminated water and food. Sudden large outbreaks are usually caused by a contaminated water

¹W.H.O. website : www.who.int/csr/don/2004_11_02/en/index.html

supply. The different pathways of disease transmission highlighted during the Latin America outbreak between 1991 and 1994 are the following [51]:

- water-borne: municipal water, surface water, putting hands in water vessel;
- food-borne: street vendor's foods, street vendor's beverages, street vendor's ices, leftover rice, fruits/vegetables;
- seafood: uncooked seafood, cooked seafood.

1.2. Ecology of *V. cholerae*

The main reasons in the search for external forcing, i.e. environmental and climatic drivers, responsible for more or less cholera periodic resurgences, are the marked seasonality of the disease and the often quoted simultaneous appearance of cases at different locations [17,47]. This seasonal pattern is remarkable but varies geographically in endemic area. *V. cholerae*, is a part of the normal, free living (autochthonous) bacteria flora in estuarine areas, marine and brackish waters [13,14]. Climatic factors such as water temperature would drive seasonality through their direct influence on the abundance and/or toxicity on *V. cholerae* in the environment [45], or alternatively, through their indirect influence on other aquatic organisms such as zooplankton, phytoplankton (marine microphytes, freshwater, green algae and blue-green algae) and macrophytes (marine and fresh water macrophytes), to which the pathogen is found to be attached [13,22–24]. For example, monsoon, floods and droughts, temperature in aquatic reservoirs or modifications of water levels, salinity and pH were reviewed by Pascual *et al* [40]. However, quantitative studies of climate influences on seasonality of the disease are few [40]. Ideally, to verify the sequence of events linking ocean parameters, e.g., plankton blooms, which are linked to cholera cases, the exploration of numerous research fields is necessary [31]. But it is both difficult, expensive and time-consuming to obtain such data [31]. Among physical factors, temperature perhaps has the most direct and significant effect on the ecology of most bacteria. Concerning the *V. cholerae*, warmer temperatures in combination with elevated pH and plankton blooms can influence its attachment, growth, and multiplication in the aquatic environment, particularly in association with copepods [19] (cited in [7, 11, 30]). Commonly, phytoplankton blooms are strongly associated with the development of zooplankton blooms [26], which both have an impact upon the *V. cholerae* life-cycle. Phytoplankton masses and movements can be monitored by Remote Sensing Imagery using chlorophyll a concentration as a proxy, and some recent researches have started to establish a model tracking the spatial and temporal development of phytoplankton blooms in relation to outbreaks of cholera [12,31].

2. REVIEW OF MATHEMATICAL MODELS

To our knowledge, the first mathematical model including a dynamics for cholera was studied by Capasso and Pavari-Fontana [5] in 1979. Their model had two variables (see hereafter 2.1): the mean concentration of *V. cholerae* (measured in bacteria/cm³) and the number of infected people. The model was used to describe the 1973's cholera epidemic in the town of Bari (Italy).

Two decades later, Codeço [9] proposed, in 2001, an extension of Capasso's model. She included a dynamics of the susceptible population in order to study the long term dynamics of cholera (see hereafter 2.2). Thus, her model contained three variables: the number of susceptible individuals, the number of infected and the concentration of toxigenic *V. cholerae* in water (measured in cells/ml).

More recently, Pascual *et al.* [40] reviewed some quantitative facts about cholera and climate. In a short section, they proposed a more general model with four variables (see hereafter 2.3): the number of susceptible individuals, the number of infected, the number of fomites (or bacterial abundance) and the water volume, but the authors did not really go further with the model proposed, e.g. as doing simulations against real data cases.

We also present in the section 2.4 some other models which appear to be more or less related to our model (see the following section).

Indeed, except for the model proposed by Capasso and Paveri-Fontana [5], all the mathematical models presented here are based on the so-called SIR model (see for instance [18, 36, 52]). In such model, S represents the susceptible population, I the infected one, and R the removed one.

2.1. Capasso's model

Capasso and Paveri-Fontana [5] proposed the first model of cholera epidemics involving a dynamics for bacteria population. The application of their model was a cholera epidemic in Bari (Italy) in 1973. This model is reduced to a system of two differential equations

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -a_{11}x_1 + a_{12}x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = g(x_1) - a_{22}x_2 \end{cases} \tag{1}$$

where x_1 is the mean concentration of *V. cholerae* in the sea water surrounding the city of Bari, and x_2 is the mean number of infective people in the community. The function g has to satisfy some assumptions about its regularity. First, they considered a general form for g , and then they studied the case of a continuous piecewise-linear form for g .

2.2. Codeço's model

Codeço [9] proposed a model with a constant human population size, H , described by the following system of differential equations

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = n(H - S) - a\lambda(B)S \\ \frac{dI}{dt} = a\lambda(B)S - \tau I \\ \frac{dB}{dt} = B(n_b - m_b) + eI \end{cases} \tag{2}$$

with

$$\lambda(B) = \frac{B}{K + B}$$

The term $\lambda(B)$ can be interpreted as the rate or the probability for a susceptible to be infected by contaminated water. This probability is an increasing function of the concentration of toxigenic *V. cholerae*. Codeço chose a logistic form for the probability such that $\lambda(B) = 0.5$ if $B = K$. In fact, K is related to the inoculum size, which is the total number of bacteria necessary to cause the disease, i.e. 10^6 to 10^8 for *V. cholerae*.

Table 1 gives the list of variables and parameters used in Codeço's model.

Codeço considered three hypothetical human communities, corresponding to three different sets of values for the parameter's values (see Table 2). The initial values remained fixed: $S(0) = H$, $I(0) \geq 0$ and $B(0) = 0$. Figures 1 are redrawn from the article by Codeço.

- Community 1 (cholera-free): in this case, the equilibrium quantities are $S^* = H$, $I^* = 0$ and $B^* = 0$.
- Community 2 (epidemic): with the parameters values in Table 2 and $I(0) = 1$, we get the trajectories as given by Codeço. Figure 1 A, gives the short-term evolution of the four variables of the model. This figure is a little misleading since one can imagine that the number of susceptibles is stationary. Indeed the number of susceptibles reaches its initial value $H (= 10,000 \text{ ind.})$ as the time goes to infinity.
- Community 3 (endemic): with the parameters values of Table 2 and $I(0) = 1$, we get the following behaviors figures (Figure 1, B) for the evolution of the variables S , I and B on the long-term evolution. The number of susceptibles oscillates around a value $S_C = \frac{rK(m_b - n_b)}{ae}$.

TABLE 1. Codeço's model with the list of variables and parameters used in the model.

Symbol	Description
Variables	
S	number of susceptible individuals (ind.)
I	number of infected individuals (ind.)
B	concentration of toxigenic <i>V. cholerae</i> in water (cells/ml)
Parameters	
H	total human population (ind.)
n	human birth and death rates (day^{-1})
a	rate of exposure to contaminated water (day^{-1})
K	concentration of <i>V. cholerae</i> in water that yields 50% chance of catching cholera (cells/ml)
τ	rate at which people recover from cholera (day^{-1})
$n_b - m_b$	difference between the growth and loss rates of <i>Vibrio cholerae</i> in the aquatic environment (day^{-1})
e	contribution of each infected people to the population of <i>V. cholerae</i> in the aquatic environment (cells/ml day^{-1} person $^{-1}$)

TABLE 2. Codeço's model - list of parameters for three distinct hypothetical communities.

Parameters	Community 1	Community 2	Community 3
Expected cholera dynamics	cholera-free	epidemic	endemic
H	10,000 ind.	10,000 ind.	10,000 ind.
n	0.0001	0.0001	0.001
a	0.5	1	1%
K	10^6 cells/ml	10^6 cells/ml	10^6 cells/ml
τ	0.2	0.2	0.2
$n_b - m_b$	-0.33	-0.33	-0.33
e	10 cells/ml	10 cells/ml	10 cells/ml

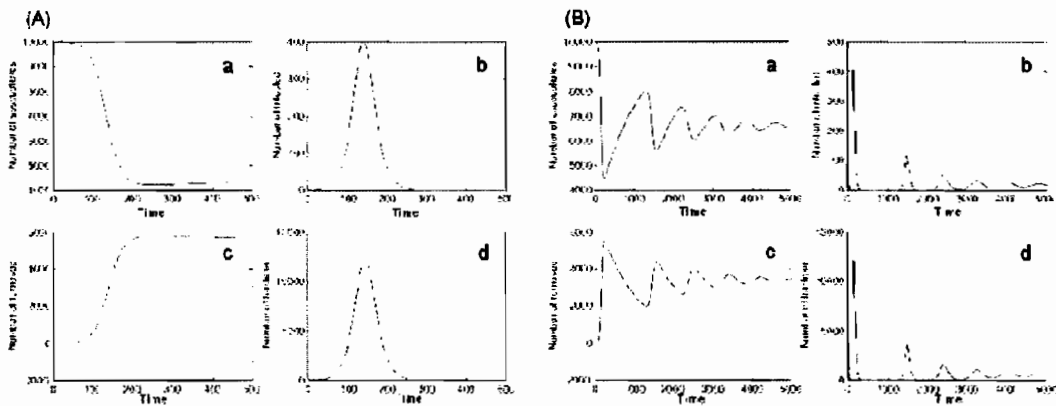


FIGURE 1. Codeço's model - time evolution in (A) epidemic situation, and (B) endemic situation of the four variables, (a) Susceptibles, (b) Infected, (c) Removed, (d) Concentration in bacteria within the aquatic environment.

Codeço [9] concluded that “in the limit, [...] endemism in sanitized communities requires a permanent reservoir while endemism in poor communities requires just transient reservoirs (and a sufficiently high turnover of susceptible)”. This result suggests that cholera endemism in the US Golf Coast, for example, may be due to a permanent reservoir of *V. cholerae*. During the last two decades, evidence has been accumulated from Australia and the United States, showing that both these countries might have environmental reservoirs for toxigenic *V. cholerae* O1 [3]. In some African regions where poor conditions occur, a situation of endemism can be maintained even in the absence of an environmental reservoir [33, 53]. This conclusion – as well as the fact that the Codeço’s model does not take into account the possibility that the infected people contaminate the healthy people directly – will lead us to propose, in the present work, a new model based on Codeço’s model. Our model integrates the possibility for infected people to supply the susceptible compartment with toxic *V. cholerae* bacteria.

2.3. Pascual *et al.* model

Pascual *et al.* [40] in section 5 of their paper deal with mathematical models. After reviewing very briefly the mathematical models previously studied, Pascual and collaborators suggested a new model but without any further explanations on it (either theoretically or based on simulations). Pascual’s tentative model is described by the following set of differential equations:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = (b-d)(H-S-I) + \rho I - \beta \frac{SF}{kW+F} \\ \frac{dI}{dt} = \beta \frac{SF}{kW+F} - (d+\rho+\alpha)I \\ \frac{dF}{dt} = (r-\mu)F + \lambda I \\ \frac{dW}{dt} = p+s-DW \end{array} \right. \quad (3)$$

Table 3 gives the list of variables and parameters used in Pascual *et al.* model. Notice that they envisaged that some parameters (p and s) could vary in time (on an annual cycle).

2.4. Other models

Notice that there exists some other published mathematical models of cholera epidemics, but without any consideration on the existence of an ecological component in the bacteria life-cycle. However some of them are here interesting to mention. In particular, Pourabbas *et al.* [43] studied a model with seasonal fluctuations and temporary immunity, and interestingly they fitted observed data for three distinct countries (El Salvador, Nicaragua and Somalia) during the course of an epidemic from 1993 to 1994 to their model predictions. Note that the period is not exactly the same for the three countries. They concluded that the estimate of number of infected $I(t)$ is expected to be reasonably accurate if this quantity has slow temporal variations. If high-frequency components are present in the time behaviour of I , they cannot be recovered by the described procedure.

3. A MATHEMATICAL MODEL WITH TEMPORARY IMMUNITY INCLUDING ENVIRONMENTAL IMPACT

In this section, we propose a new mathematical model partly inspired by two papers mentioned previously (Codeço [9] and Pascual *et al.* [40]) which consider an ecological, environmental component to *V. cholerae* life-cycle.

TABLE 3. Pascual's model with the list of variables and parameters used in the model.

Symbol	Description
Variables	
S	number of susceptible individuals
I	number of infected individuals
F	number of fomites (or bacterial abundance)
W	water volume
Parameters	
H	total human population (not specified in the paper)
b	host per capita birth rate
d	host per capita death rate
β	infection rate at which fomites cause infection in susceptible hosts
ρ	recovery rate of infected individuals
k	scaling constant that modifies water volume to determine number of fomites required to induce infection in a susceptible
α	increased mortality rate of infected hosts
τ	reproductive rate of free-living fomites (may be a function of temperature)
μ	death rate of free-living infective stages
λ	rate at which infected produce infective stages
p	precipitation rate (may vary on an annual cycle)
s	river flow rate (may vary on an annual cycle)
D	drainage rate of water downstream from site of infection per volume of water

3.1. Description of observed data

For a large number of African coastal countries, we dispose of epidemiological and ecological data: number of cholera cases and concentration of chlorophyll a (measured in mg/m^3) in marine coastal environments. Here we only consider two countries: Mozambique and Somalia. Figure 2 illustrates the number of cholera cases and the chlorophyll a concentration, for these two African countries.

3.1.1. Cholera cases

The total number of cholera cases comes from the *Weekly Epidemiological Record* published by the World Health Organization (W.H.O.), which are available at the WHO website². Figure 3 shows an extract of one *Weekly Epidemiological Record* (76th year, number 41, 12 October 2001). Generally, each country gives to the W.H.O. headquarters a notification of the number of cases and deaths for a certain period, and this period may differ in time and by country.

For each of the two East African countries, we recorded in a database the number of cholera for each month between January 1975 and December 2002. Since the periods of notification are not identical for a given time series, we transformed the data by a linear interpolation to get *monthly data*. For instance, from the extract of the *Weekly epidemiological record* illustrated on figure 3, we consider that in Mozambique there was 112.36 cases in August 2001 and 505.63 cases in September 2001 (provided that no other notifications were given between August and September 2001, for the Mozambique). This data transformation was done for the sake of simplicity; it should certainly be revised in future works.

²W.H.O. website : www.who.int/wer/en

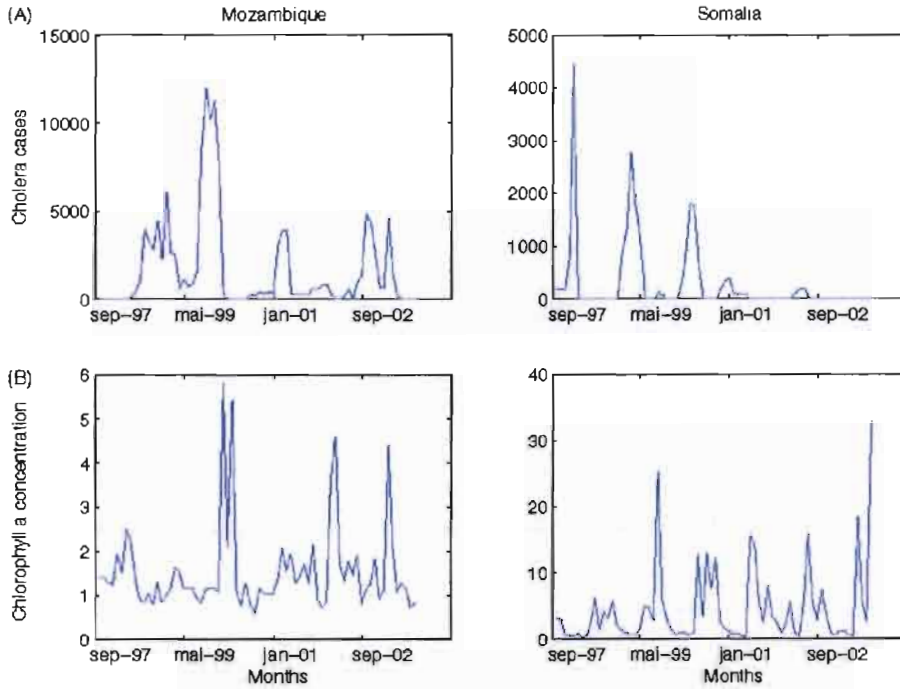


FIGURE 2. (A) Number of cholera cases for Mozambique and Somalia based on corrected monthly data (source: W.H.O. reports), and (B) maximum concentration of chlorophyll a at 50 km off the coast (source: N.A.S.A.).

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÉGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL			
Notifications of diseases received from 5 to 11 October 2001 / Notifications de maladies reçues du 5 au 11 octobre 2001			
Cholera / Choléra			
Africa / Afrique	Cases / Deaths	Asia / Asie	Cases / Deaths
Guinea / Guinée	0.VIII.25.IX.	Hong Kong Special	Cas / Décès
.....	155	Administrative Region of	
Mozambique	28.VIII.18.IX.	China / Hong Kong, Région	
.....	618	administrative spéciale	4.X
Togo	17.VII.30.IX.	de la Chine	1
.....	1.226		0

FIGURE 3. Extract from one *Weekly Epidemiological Record* (76th year, n41, 12 October 2001)

3.1.2. Chlorophyll *a* concentration

The *weekly data* for the oceanic concentration of phytoplankton was estimated by SeaWiFS derived chlorophyll *a* concentration (measured in mg/m^3) data from September 1997 to August 2002 (see the Distributed Active Archive Center³; see also [39]). Image data were downloaded from the NASA web site. The figure 4 is an example of such an image.

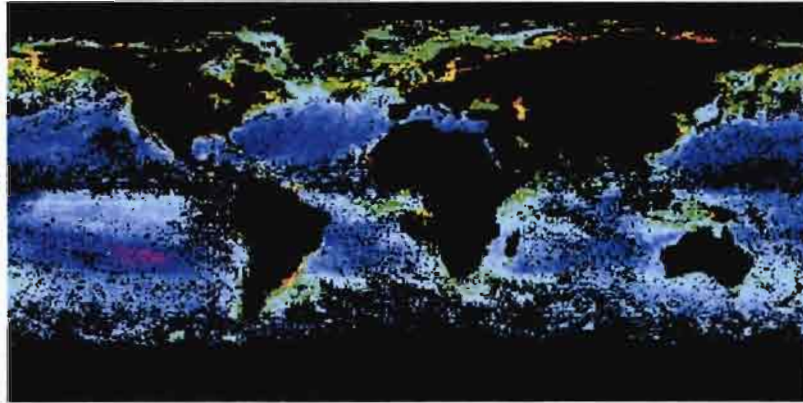


FIGURE 4. SeaWiFS-derived chlorophyll concentration for August 21th 2002 to August 28th 2002.

Then, images were imported into Seas-View, an image processing software (geographic information system) developed by Martin Desruisseaux (IRD) within the framework of OpenSource project SEAGIS⁴. At each unit of time (weekly data), the chlorophyll *a* value of pixels in the images were extracted from respectively 25 and 20 points located at 50 km off the coast of Mozambique and Somalia respectively, each being distant of 100 km from the other. Then, we retained the maximum value of the chlorophyll *a* concentration at these points. We considered that the maximum of chlorophyll *a* concentration could be responsible of the beginning of epidemic.

3.2. A continuous time model

As previous reviewed models, our mathematical model will also be based upon a classical SIRS modelling (see for instance [18, 36, 52]), and it will integrate the first two assumptions detailed in the following subsection.

3.2.1. Assumptions

- Growth of the human population: in order to consider long time series, we assume that the population is increasing with time. Since the infective period is rather short (see later for a discussion about this duration), only susceptible and recovered individuals will have offspring. We will also assume that recovered individuals may transmit their immunity to their offspring.
- Temporary immunity: in contrast with previously studied mathematical models (see the previous section on Codeço's model [9] and Pascual *et al.* model [40]), we here consider a class for the recovered individuals which may develop an immunity against cholera. The strongest evidence for the existence of infection-derived immunity to *V. cholerae* comes from volunteer studies conducted at the University of Maryland. These studies show that volunteers experimentally infected with virulent *V. cholerae* are solidly protected against illness upon subsequent re-infection with the bacteria [6, 29]. Protection

³DAAC-NASA website : <http://daac.gsfc.nasa.gov>

⁴<http://seagis.sourceforge.net>

against disease conferred by an initial infection with a classical strain lasts for at least 3 years, the longest interval tested within the same biotype [27]. Epidemiological studies in Bangladesh also support the idea that substantial protective immunity is generated by infection with *V. cholerae*. Recently, Clemens et al. [8] also found evidence of infection-derived immunity. They noticed striking differences between biotypes of *Vibrio*: an initial infection with classical strain of *V. cholerae* was associated with complete protection, while initial infections with the specific El Tor strains were associated with insignificant protection. The best correlation with protection is a serum vibriocidal antibody response. This assay measures the killing of *V. cholerae* cells in the presence of immune sera and complement. Studies in Bangladesh have shown that the prevalence and geometric mean titer of vibriocidal antibody increases with age and that, for every twofold increase in geometric mean vibriocidal titer, the incidence of cholera falls by approximately one-half [34, 35].

This leads us to distinguish between dead individuals (D) and recovered individuals (R), in contrast with the previous mathematical models by Pascual *et al.* where they are considered as belonging to the same group of removed individuals (as it is done in the basic version of the SIR model).

- Concentration of chlorophyll a : we retain the maximum value of the chlorophyll a concentration along the coast because we consider that it could be responsible of the beginning of epidemic.

The ecological component of the model is derived from Codeço's model [9]. We finally obtain the following equations:

$$\begin{cases} \frac{dS_t}{dt} = (b-d)S_t - \beta S_t I_t - \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} + \rho' R_t \\ \frac{dI_t}{dt} = \beta S_t I_t + \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} - \tau I_t \\ \frac{dD_t}{dt} = \lambda \tau I_t + d(S_t + R_t) \\ \frac{dR_t}{dt} = (1-\lambda)\tau I_t + (b-d)R_t - \rho' R_t \end{cases} \quad (4)$$

Time is measured in months. This choice is natural since the epidemiological data are recorded more or less monthly.

The human population size is denoted by H . Since a recovered individual loses his immunity after a while, we have to distinguish dead individuals from recovered individuals as previously said. Hence the human population is divided into four classes: susceptible individuals (S), infected individuals (I), recovered individuals (R) and dead individuals (D): thus $H = S + I + R$. We will not assume that the population size is constant in order to be able to consider, if needed, long time series data for disease. Figure 5 summarizes the possible transitions between the different variables.

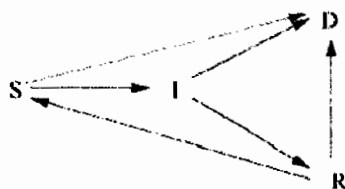


FIGURE 5. SIDR model as used in this work with transition between the different possible states.

Table 4 gives the list of variables and parameters used in our present model.

TABLE 4. SIDR model - list of variables and parameters

Symbol	Description
Variables	
S	number of susceptible individuals
I	number of infected individuals
D	number of dead individuals (not only due to cholera)
R	number of recovered individuals
C	concentration of chlorophyll a (mg/m^3)
Parameters	
H	initial total population
b	human birth rate in % (only for susceptible and recovered individuals)
d	human death rate in % (only for susceptible and recovered individuals)
δ	delay parameter (month^{-1})
β	contact infection rate from infected individuals to susceptible individuals (month^{-1})
k	quantity of phytoplankton yields 50% chance of catching cholera (mg/m^3)
τ	removed rate (month^{-1})
λ	case-fatality rate (%)
ρ'	loss of immunity rate (month^{-1})
γ	contact infection rate from contaminated water to susceptible individuals (month^{-1})

Our present model also contains one environmental variable : C is the maximum chlorophyll a concentration in the sea surface. This variable has its own dynamics which is really independent of the epidemiological variables. However, this variable plays a crucial role in the emergence of a cholera epidemic. The term involving C in the model is similar to the one used in Codeo's model (i.e. a saturation dose response), except that we here introduced a time delay parameter δ . In this model, we introduced a delay parameter for the concentration of chlorophyll a, since this quantity is measured in the sea at 50 kilometers of the coast line. Auto- and cross-correlations were computed between two time series (cholera cases and chlorophyll a concentration). The results, not presented in this document, show a 14 weeks delay between the two series with chlorophyll a in being in advance on the cholera (G. Constantin de Magny, *thesis in preparation*).

The newly introduced parameters are the following: b and d are the human birth rates (only for susceptible individuals) and death rates, respectively. These parameters could depend on time (especially if we consider long time series). Notice that, in order to have a constant human population size, one has $b = d$. For a review about models with exponentially changing size and other models, see the section 3 of [18].

The parameter β is the contact infection rate (from infected individuals to susceptible individuals). Indeed, it is not a direct contact infection as in classical SIR model, but rather the main way of transmission of the disease (essentially food-borne). The parameter γ corresponds to the contamination of susceptible individuals by direct contact with contaminated sea water: γ is the rate of exposure to contaminated water. The parameter k is related to the size of inoculum as detailed in paragraph 1.1, which also appears in Codeo's model [9].

The first transmission term (the one involving the variables S and I) corresponds to the vision of 'contagionists' and the second transmission term (the one involving the variables S and C) corresponds to the vision of 'localists'.

Individuals stay infected during $1/\tau$ units of time, in average. Either an infected individual dies or becomes immune. The proportion of dead individuals because of cholera is the case-fatality rate (CFR) and equal to λ . A recovered individual becomes again susceptible after a mean duration of $1/\rho'$ units of time.

3.3. Parameters estimation

Model (4) depends on four initial conditions and nine parameters, among which some are known for geographical or biological reasons. The remaining initial conditions and parameters – I_0 , R_0 , β , γ and k – will be estimated by least-square minimization between observations and computed outputs.

For the initial condition of the differential system (4), we choose $S_0 = H - I_0 - R_0$ and $D_0 = 0$. The other parameters are fixed as follows: the demographic parameters depend on the country considered, and the other ones have the same values for all countries according to biological reasons (see Table 5).

TABLE 5. SIDR model - value for fixed parameters

Parameters	Mozambique	Somalia
b	0.0033 month ⁻¹	0.0038 month ⁻¹
d	0.0013 month ⁻¹	0.0015 month ⁻¹
H	3,960,000 ind.	1,980,000 ind.
τ	15.25 month ⁻¹	15.25 month ⁻¹
λ	8 %	8 %
ρ'	0.167 month ⁻¹	0.167 month ⁻¹
δ	3.5 month	3.5 month

The demographic parameters b , d and H were found on the website www.populationdata.net⁵, and converted into monthly rates for b and d . For population size, we considered only the population living on the coast, and we chose H equal to 33 % of this number, since only a minority of individuals infected with the classical biotype of Cholera Toxin [CT]-producing *V. cholerae* may develop the most severe manifestations of the disease [16]. It was estimated that, for patients infected with the classical biotype, only 41 % of people developed symptoms compared with 25 % infected with the El Tor biotype.

The removed rate τ is fixed to 15.25 months⁻¹, which corresponds to a mean infection period of 2 days. Notice that it was fixed at 5 days in Bradley *et al.* [4] and Codeo [9].

The case-fatality rate (CFR) denoted by λ is fixed to 8 %. However this rate may probably not be constant during a whole epidemic (this rate decreases in time from the beginning of the epidemic) and may differ across regions. On the PAHO/WHO website, we obtained data about a cholera epidemic in Peru in 1991, and the CFR ranges between 0.25 % and 17.5 %.

As shown by Levine *et al.* [27], the longest interval tested within the same biotype was three years for immunity protection. Kaper *et al.* [25] noticed contrasted results about protective immunity generated by infection with *V. cholerae*, and only few data are really available on this parameter. However Kaper *et al.* concluded on the existence of a strong protective immunity conferred by an infection. In this context, we decided to put the mean duration of loss-immunity lower than three years and fixed it at six months. This is why we have $\rho' = 0.167$ months⁻¹. We are totally conscious that this choice may appear arbitrary.

Available epidemiological data are the number of hospitalized individuals (who will then be immune) and the number of dead individuals (due to cholera). So, the observed number of hospitalization and death ΔY_k in the time interval $[(k-1)\Delta t, k\Delta t]$ is

$$\Delta Y_k = \int_{(k-1)\Delta t}^{k\Delta t} \tau I_s ds. \quad (5)$$

Hence we will be able to compare the output of our model to the data given by the World Health Organization.

⁵Data for Somalia: <http://www.populationdata.net/somalia.html>
Data for Mozambique: <http://www.populationdata.net/mozambique.html>

For a discussion about observed data in a SIR model, see Murray [36] (p. 324), Pourrabas *et al.* [43] and Ng *et al.* [37].

The values of the other initial conditions parameters will be estimated by minimizing the sum of least-square errors between observed data and model output as follows,

$$\inf_{I_0, R_0, \beta, \gamma, k} J(I_0, R_0, \beta, \gamma, k) = \inf_{I_0, R_0, \beta, \gamma, k} \sum_{k=0}^N \left| \Delta Y_k - \int_{(k-1)\Delta t}^{k\Delta t} \tau I_s ds \right|^2, \quad (6)$$

where the evolution of I_t is described by the differential system (4). The value of horizon N depends on the value of δ . Indeed N will be at most equal to 59 months since chlorophyll a concentration data are available from September 1997 to August 2002.

Notice that the goal function J does not depend upon τ since we assume that its value is known. This differs from the classical situation when dealing with estimation in a classical SIR model (see for instance Ng *et al.* [37]).

For each model and for each country, some initial condition values and some parameters are estimated. We used the softwares Scilab⁶ and Matlab⁷. To solve (6), we tried two algorithms: the Levenberg-Marquardt algorithm which is used in the function `lsqrsolve()` of Scilab and the downhill simplex method (Nelder-Mead algorithm) which is used in the function `fminsearch()` of Matlab (for some details about these algorithms, see respectively the section 10.4 and 15.5 of [44]⁸). Before fitting the model to the observed data, we tested these two algorithms as follows: we computed the numerical solution of the differential system with known parameters, we perturbed it by a random noise and, we estimated the parameters (starting with initial values of the parameters different from the true value of them). For this kind of problem, the downhill simplex method seems to be more efficient than the Levenberg-Marquardt algorithm (which gives a solution too far away from the true values of the parameter). Hence, we chose to fit the model to the data with the function `fminsearch()` of Matlab. We applied a multi-start strategy with random initial values for the unknown parameters. The result we got was not satisfying since sometimes we obtained a too large value for k . Thus we used the function `fmincon()` of Matlab which is an optimization function with constraints (this function is also based on the Nelder-Mead algorithm). We just used this function to specify an upper bound (and sometimes a lower bound) for each parameter. To end up, notice that we did not fit the data for the whole time range (since January 1998 to at most December 2002 - depending on the quality of the data).

3.4. Numerical Results

3.4.1. Estimated parameters

Model (4) depends on four initial conditions and nine parameters. The values of fixed initial conditions and parameters are summarized in Table 5. The five values for the remaining estimated parameters are presented in Table 6, together with the lower and upper bound fed into the function `fmincon()` for the minimization procedure.

3.4.2. Numerical results

The numerical computations results were presented on Figures 6 and 7 for Mozambique and Somalia respectively.

⁶Downloadable at www.scilab.org

⁷www.mathworks.com

⁸Also available on the web at www.library.cornell.edu/nr/bookcpdf.html

TABLE 6. Optimal value of the parameters for the SIRD model.

Parameters	Mozambique	Lower bound	Upper bound	Somalia	Lower bound	Upper bound
I_0	37,438	0	1,188,000	4,144	0	594,000
R_0	8,920	0	1,188,000	8,377	0	594,000
β	1.76×10^{-10}	1.76×10^{-10}	1.76×10^{-08}	7.22×10^{-08}	1.76×10^{-09}	1.76×10^{-07}
γ	2.18×10^{-03}	3.80×10^{-04}	3.80×10^{-02}	2.20×10^{-04}	5.05×10^{-05}	5.05×10^{-03}
k	0.79	1×10^{-03}	10	0.26	1×10^{-03}	10

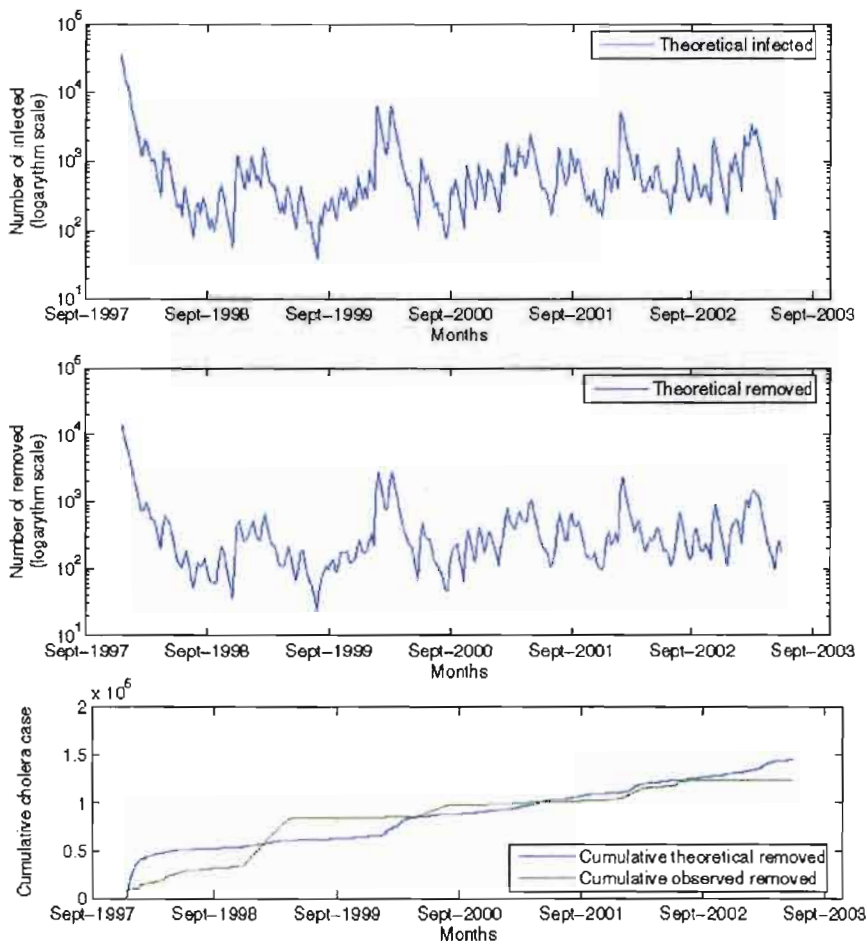


FIGURE 6. Time evolution of three variables of the SIRD model for Mozambique, Theoretical Removed, Theoretical Infected, and both Cumulative Theoretical and Observed Removed.

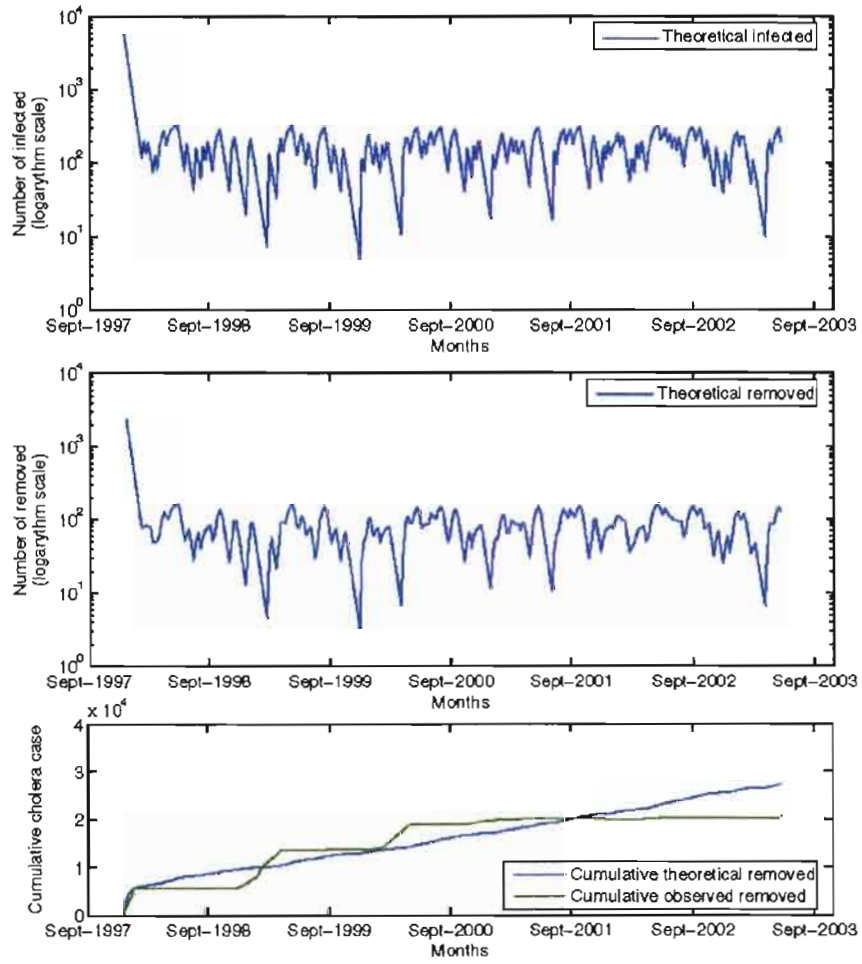


FIGURE 7. Time evolution of three variables of the SIRD model for Somalia, Theoretical Removed, Theoretical Infected, and both Cumulative Theoretical and Observed Removed.

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

V. cholerae is an environmentally-persistent aquatic microorganism, and several reports have shown that some free living organisms like plants or crustaceans may play the role of environmental reservoirs for this human pathogen [22, 30]. We need to combine a variety of approaches to tackle the disease in both epidemic and endemic contexts, monitoring the aquatic environment by remote sensing to inform the sanitary policy of one potential risk. In this context, remote sensing and mathematical models can have several functions. They may be phenomenological and descriptive in trying to predict the immediate future [1]. The model we propose and explore here is the first which tries to fit derived chlorophyll concentration and cholera observed data. We started to account for the data collected on the disease using the standard epidemiological model, the Susceptible-Infected-Removed-Death (SIDR) epidemic model. Our model is at the crossroad between two points of view, that of the localists and that of the contagionists, because we assume that a susceptible can be infected by contact either with phytoplankton or with an infected person. Merrell *et al.* [32] have recently uncovered heightened pathogen infectivity following passage of the pathogen in the human host, which would reinforce the transmission feedback from infected to susceptible individuals. Indeed a high level of chlorophyll *a* (which is a direct measurement of a bloom and an indirect measurement of bacteria density in marine ecosystem) initiates an epidemic and is relieved by intra-population transmission. The other originality of our model is that we consider temporary immunity initiated by infection; this leads us to introduce a class of recovered. The results show a good correspondence between the observed cholera cases and the output of our models for the two East African countries studied. However, the synchrony between observed and simulated epidemics was not observed and more has to be done to better describe the initiation of a given epidemics.

These preliminary results incite us to propose evolution of this first model:

- Elaborating a discrete time model, with months as time unit (recall that epidemiological data are recorded more or less monthly). Taking stochasticity into account in the dynamics is rather straightforward in discrete time models. This allows to let aside mathematical technicalities of continuous time modelling which are not central.
- A threshold relationship for the impact of chlorophyll *a* concentration. If the chlorophyll *a* concentration is lower than a threshold J_c (a new parameter to be estimated), the probability of catching cholera by contact with the phytoplankton is null; otherwise, the probability is a function of C_t .
- Model with asymptomatics: above only 33% of infected show the symptoms and thus can die because of cholera. Indeed, the other fraction of infected individuals do not develop symptoms (asymptomatics), but they could play a role in the spread of the disease: first, they constitute a human reservoir of bacteria and can infect susceptibles, and second their offspring are immune.
- Multi-level of immunity age-dependent model: we can distinguish three classes of ages: less than 2 years old, between 2 and 18 years old and more than 18 years old. Individuals less than 2 years old are the more resistant face to cholera (immunity from the mother); individuals more than 18 years old are a little less resistant; and the class of individuals between 2 and 18 years old is the least resistance class.
- Time-dependent rates: one can imagine that contact rates (i.e. the parameters β and γ) decrease quickly after the start of an epidemic, due to the sensitization of the population by the authorities.
- Modelling different stochastic components, at the epidemiological level (the epidemiological processes) and at the observational level (the data acquisition process). Together with the natural monthly time unit, this is another argument in favor of developing a discrete time model.

In the long term, we wish to construct a new model, based on the same hypothesis than the one presented here, in discrete time and incorporating new phenomena. This new model would include the sea-surface temperature (SST) and precipitation as two predictive parameters. The interest is that we have at disposal longer time series for both precipitation and SST which are more reliable (although these data are also obtained by remote sensing). The goal is to get a dynamics involving both chlorophyll *a* concentration, SST and precipitation to produce a predictive model of cholera cases based on environmental parameters.

REFERENCES

- [1] R.M. Anderson and R.M. May. Infectious diseases in humans: dynamics and control. Oxford University Press, Oxford, 1991.
- [2] M.L. Bennish. Cholera: Pathophysiology, clinical features, and treatment. In I.K. Wachsmuth, P.A. Blake, and O. Olsvik, editors, *V. cholerae and cholera: molecular to global perspectives*, pages 229–255. American Society for Microbiology, Washington DC., 1994.
- [3] P.A. Blake. Endemic cholera in Australia and the United States. In I.K. Wachsmuth, P.A. Blake, and O. Olsvik, editors, *V. cholerae and cholera: molecular to global perspectives*, pages 309–319. American Society for Microbiology, Washington DC., 1994.
- [4] M. Bradley, R. Shakespeare, A. Ruwende, M.E.J. Woolhouse, E. Mason, and A. Munatsi. Epidemiological features of epidemic cholera (El Tor) in Zimbabwe. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 90: 378–382, 1996.
- [5] V. Capasso and S.L. Paveri-Fontana. A mathematical model for the 1973 cholera epidemic in the European Mediterranean region. *Rev. Epidém. et Santé Pub.*, 27: 121–132, 1979.
- [6] R.A. Cash, S.I. Music, J.P. Libonati, M.J. Snyder, R.P. Wenzel, and R.B. Hornick. Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. *J. Infect. Dis.*, 129: 45–52, 1974.
- [7] D.A. Chlavelli, J.W. Marsh, and R.K. Taylor. The manose-sensitive hemagglutinin of *V. cholerae* promotes adherence to zooplankton. *Appl. Environ. Microbiol.*, 67: 3220–3225, 2001.
- [8] J.D. Clemens, F. van Loon, D.A. Sack, M.R. Rao, F. Ahmed, J. Chakraborty, B.A. Kay, M.R. Kahn, M. Yunus, J.R. Hattis, A.-M. Svennerholm, and J. Holmgren. Biotype as determinant of natural immunity effect of cholera. *Lancet*, 337: 883–884, 1991.
- [9] C.T. Codeço. Endemic and epidemic cholera: the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect. Dis.*, 1(1), 2001.
- [10] R.R. Colwell. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science*, 274(5295): 2025–2031, 1996.
- [11] R.R. Colwell and A. Huq. Environmental reservoir of *V. cholerae*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 740: 44–54, 1994.
- [12] R.R. Colwell, A. Huq, B. Lobitz, L. Beck and E. Wood. Remote Sensing of Cholera Outbreaks. CHAART project at <http://geo.arc.nasa.gov/sge/health/projects/cholera/cholera.html>, 2000.
- [13] R.R. Colwell, J.B. Kaper, and S.W. Joseph. *V. cholerae*, *V. Parahaemolyticus* and other vibrios: occurrence and distribution in Chesapeake Bay. *Sciences*, 198: 394–396, 1977.
- [14] R.R. Colwell and W.B. Spira. The ecology of *V. cholerae*. In D. Barua and W.B. Greenough, editors, *Cholera*, number III, pages 107–127. Plenum Medical Book Co., New-York, 1992.
- [15] S.M. Fazuque, Asadulghani, M.N. Saha, A.R. Alim, M.J. Albert, K.M. Islam and J.J. Mekalanos. Analysis of clinical and environmental strains of nontoxicogenic *Vibrio cholerae* for susceptibility to CTXF: Molecular basis for origination of new strains with epidemic potential. *Infect. Immun.*, 66: 5819–5825, 1998.
- [16] E.J. Gangarosa and W.H. Moshley. Epidemiology and surveillance of cholera. In D. Barua and W. Burrows, editors, *Cholera*, pages 381–403. W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1974.
- [17] R.I. Glass, S. Becker, M.I. Huq, B.J. Stoll, M.U. Kahn, M.H. Merson, J.B. Lee, and R.E. Black. Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966–1980. *Am. J. Epidemiol.*, 116(6): 959–970, 1982.
- [18] H.W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 42(4): 599–653, 2000. (electronic).
- [19] A. Huq. *The role of planktonic copepods in the survival and multiplication of V. cholerae in the environment*. PhD thesis, University of Maryland, College Park, 1984.
- [20] A. Huq and R.R. Colwell. Vibrios in the marine and estuarine environment tracking of *Vibrio cholerae*. *J. Ecosyst. Health*, 2: 198–214, 1996.
- [21] A. Huq, E.B. Small, P.A. West, M.I. Huq, R. Rahman and R.R. Colwell. Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Appl. Environ. Microbiol.*, 45: 275–283, 1983.
- [22] S.M. Islam, B.S. Drasar, and D.J. Bradley. Long term persistence of toxigenic *V. cholerae* O1 in the mucilaginous sheath of a blue-green alga *anabaena variabilis*. *J. Trop. Med. Hyg.*, 93: 133–139, 1990.
- [23] S.M. Islam, B.S. Drasar, and D.J. Bradley. Attachment of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 to various freshwater plants and survival with a filamentous green alga, *Rhizodionum fontanum*. *J. Trop. Med. Hyg.*, 92: 396–401, 1989.
- [24] S.M. Islam, B.S. Drasar, and D.J. Bradley. Survival of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 with a common duckweed, *Lemna minor*, in artificial aquatic ecosystems. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 84: 422–424, 1990.
- [25] J.B. Kaper, J.G. Morris JR, and M.M. Levine. Cholera. *Clin. Microbiol. Rev.*, pages 48–86, Jan. 1995.
- [26] T. Kiorboe and T.J. Neilson. Copepods. *Limnol. Oceanog.*, 39: 493–507, 1994.
- [27] M.M. Levine, R.E. Black, M.L. Clements, L. Cisneros, D.R. Nalin, and C.R. Young. Duration of infection-derived immunity to cholera. *J. Infect. Dis.*, 143: 818–820, 1981.
- [28] M.M. Levine, R.E. Black, M.L. Clements, D.R. Nalin, L. Cisneros, and R.A. Finkelstein. Volunteer studies in development of vaccines against cholera and enterotoxigenic *Escherichia Coli*: a review. In T. Holme, J. Holmgren, M.H. Merson, and R. Mollby, editors, *Acute enteric infections in children. New prospects for treatment and prevention*, pages 443–459. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1981.

IV.1.d. Discussion

Ces premiers résultats sont encourageants et ouvrent une perspective d'optimisation du modèle.

En particulier, le choix d'un modèle en temps discret présenterait une amélioration significative en vue d'une simplification du modèle et d'une diminution du temps de calcul. Un point en particulier à développer désormais concerne *l'influence de la concentration en chlorophylle-a* dans le modèle selon un *processus à effet de seuil*. Actuellement, quelque soit la valeur du maximum de la concentration en chlorophylle-a, il y a toujours de nouveaux infectés par cette voie. Or, dans la dynamique du choléra dans ces populations, il est observé des périodes sans nouveaux cas. La prise en compte d'un effet de seuil dans la voie de transmission des vibrions rendrait donc le modèle plus proche de la réalité en simulant des périodes sans cas liées à des valeurs trop faibles de la concentration en chlorophylle-a pour contaminer des individus. Une autre voie à privilégier serait *l'intégration de la température de surface de l'eau* dans le modèle qui peut, elle aussi, être extraite à partir d'images satellites disponibles depuis 1984. Une recherche plus approfondie de modèles intégrant les deux paramètres servira de base pour élaborer de nouvelles générations du modèle. Enfin, d'autres paramètres sont aussi à explorer comme *l'influence des facteurs intrinsèques* de la maladie, en particulier l'immunité des individus et des populations.

Ce *couplage entre télédétection et modélisation* pour modéliser la dynamique du choléra ouvre un champ d'application très important dans l'aide au développement en particulier. La prédiction du risque épidémique permettrait une gestion optimisée des moyens sanitaires et de prévention à déployer lors d'épidémie, comme cela a été le cas au Sénégal, à Dakar au cours de l'année 2005. Cette approche pourrait se concrétiser par la mise en place d'un outil intégré de *prédiction de l'aléa environnemental pour le risque épidémique de choléra* dans les populations côtières, n aspect qui fait l'objet du deuxième volet de cette partie.

IV.2. Prédiction du risque épidémique en Afrique de l'Ouest et dans le bassin méditerranéen : l'application CHOLCLIM viewer

La télédétection spatiale nous permet aujourd'hui de suivre l'évolution de paramètres environnementaux et climatiques avec une excellente résolution spatiale et temporelle. Elle apporte, en effet, un continuum d'échelles d'observations, dans l'espace et dans le temps, des structures de l'environnement tant océanique que terrestre. Cette nouvelle source de données, en particulier les données océaniques, intégrée à un modèle épidémiologique permet aujourd'hui de proposer des cartes d'aléas environnementaux en lien avec le risque d'épidémies à choléra dans les populations des zones côtières. Pour cela, il est nécessaire de développer un outil informatique qui gère à la fois des données de télédétection et la création de telles cartes, générées à partir de la modélisation mathématique.

Ce type d'outil s'inspire de ceux réalisés au sein de l'unité ESPACE dans le domaine de l'halieutique pour la prévision du potentiel de pêches dans l'océan Indien.

IV.2.a. Objectif

L'objectif de ce travail est la mise au point d'un outil intégré multi-tâches (logiciel) qui gère les flux d'informations issues 1) de la télédétection, 2) d'informations géographiques, et 3) d'informations épidémiologiques afin d'interagir avec un logiciel de modélisation mathématique dans le but de constituer des cartes de risque d'épidémie de choléra. Dans cet objectif, nous avons développé une première application sous forme de prototype intitulée CHOLCLIM viewer (voir Figure 32).

IV.2.b. Schéma conceptuel

Cette application s'organise en sept étapes majeures qui peuvent être représentées dans un schéma conceptuel précisant les tâches et les fonctionnalités de l'application (Figure 32) :

- *Etape 1* : Suivi de la disponibilité d'images temps réel ou anciennes : l'application est autonome pour *interroger* les bases de données d'images (température de surface de l'océan (SST), concentration en chlorophylle-a (*Chl-a*),

hauteur du niveau de la mer...) sur les serveurs Internet spécifiques (agence spatiale américaine, centre national d'études spatiales...) et *actualiser* leur disponibilité.

- *Etape 2 : Téléchargement* et stockage des images brutes de télédétection.

- *Etape 3 : Conversion* en images exploitables géo référencées des images importées, le plus souvent compressées.

- *Etape 4 : Extraction* des données environnementales aux positions géographiques spécifiées dans 'Données géographiques' (points définis en longitude/latitude en degrés décimaux) sur toutes les images disponibles pour le(s) paramètre(s) sélectionné(s) (SST et/ou *Chl-a*). Ces positions correspondent donc aux zones proches des populations humaines pour lesquelles nous cherchons à réaliser la carte de risque.

- *Etape 5 : Exportation* des séries environnementales vers SCILAB (logiciel de modélisation), et *exécution du script de modélisation* qui renvoie jusqu'à quatre variables dont la *valeur du risque basée sur l'aléa environnemental*.

- *Etape 6 : Cartographie du risque* sur la zone délimitée par l'utilisateur avec possibilité d'exportation de(s) la carte(s).

- *Etape 7 : Stockage des cartes de risque* dans une base de données avec la possibilité de visionner ultérieurement ces cartes.

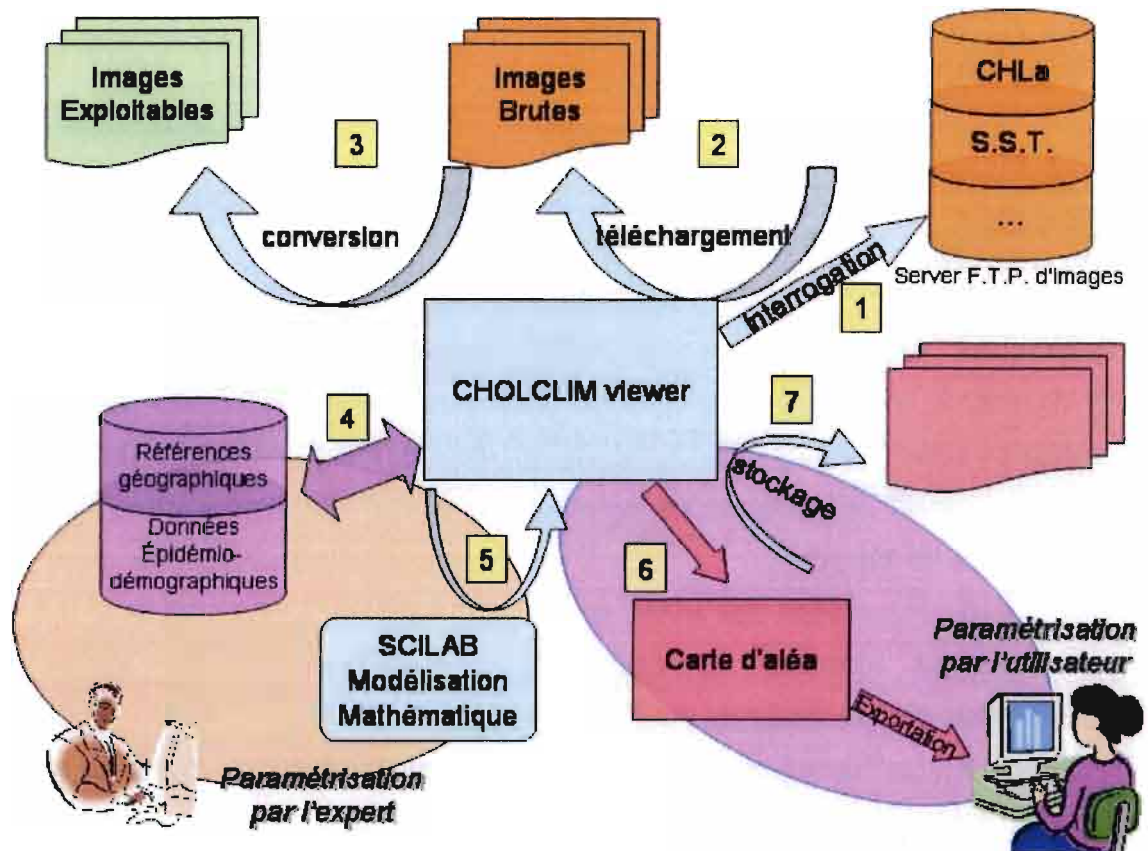


Figure 32 : Schéma conceptuel de l'application "CHOLCLIM viewer" © UMR 2724 et Unité ESPACE (S140).

IV.2.c. Spécificités

L'état des lieux des spécificités de chaque partie n'est que partiel pour l'instant, et sera précisé tout au long de l'élaboration du logiciel.

Images satellitaires : pour les deux paramètres, SST et *Chl-a*, il s'agit d'images de synthèse sur 8 jours de 9 km de résolution (GAC). La résolution n'est pas un paramètre figé, c'est à dire qu'il est possible d'envisager l'utilisation des images à plus fine résolution spatiale (1 km, LAC). Par contre la résolution temporelle étant directement liée à la modélisation, il est nécessaire qu'elle soit fixe.

Données géographiques : il s'agit des coordonnées des points d'extractions de l'information environnementale contenue dans les images satellites (Figure 33). Il y en a plusieurs par pays car elles sont spécifiées par l'expert selon le mode opératoire suivant : un point à 10, 50 ou 100 km de la côte espacé du point précédent de 100 km suivant le trait de côte (Cf. partie II).

Données épidémiolo-démographiques : il s'agit de caractéristiques propres à chaque pays et spécifiées par l'expert ; elles seront utilisées lors de la phase de calcul pour la modélisation. Il s'agit d'une table avec six variables fixes. La structure hiérarchique des données géographiques et épidémiolo-démographiques est illustrée sur la Figure 33.

Modélisation mathématique : le script, géré par SCILAB, est accessible et modifiable par l'expert. Suite à la modélisation, les résultats sont stockés dans un fichier de plusieurs variables cartographiables dont le risque épidémiologique basé sur la prédiction du nombre d'infectés théoriques calculé par le modèle.

Carte de risque : visualisation de ces variables pour chaque pays sélectionné sous forme de polygone centré sur la zone côtière du pays.

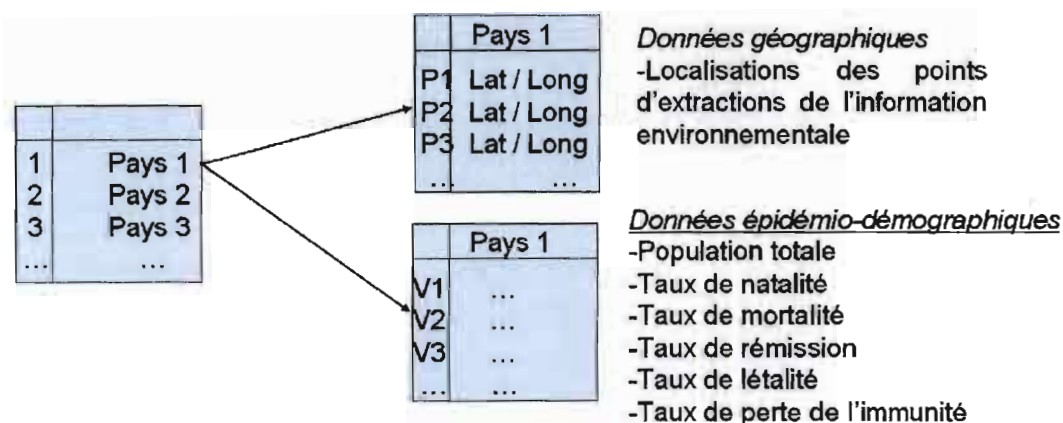


Figure 33 : Disposition hiérarchique des données géographiques et épidémiolo-démographiques

IV.2.d. Les domaines d'actions des intervenants

Les experts pourront intervenir sur la base de données qui rassemble les données géographiques et épidémiolo-démographiques ainsi que sur le script de modélisation afin de faire évoluer le modèle.

Les utilisateurs pourront définir la zone géographique ciblée, un modèle de prédiction du risque basé sur un ou plusieurs paramètres environnementaux (*Chl-a*, *SST*). Ils pourront visualiser sous forme de carte une à plusieurs des quatre variables de sortie de modèle. Ils pourront également visualiser les images des données environnementales converties.

IV.2.e. L'application

La société *GAIA Environmental Software*, incubée par l'unité ESPACE, est en charge de la réalisation du développement de l'application CHOLCLIM Viewer. Le projet est actuellement en cours d'élaboration. Le mode de représentation du risque épidémique sera basé sur une cartographie dynamique. Une première ébauche de l'interface graphique est présentée sur la Figure 34, ci-dessous.

En fonction de l'état d'avancement de l'élaboration de nouveaux modèles, il sera possible d'implémenter de nouvelles cartes.

1 Connexion au serveur WEB de l'application

2 Sélection d'un nom de carte

3 Récupération de tous les enregistrements référencant cette carte.

map_id	map_name	area_id	list_name_id	parametere_set_id	int4
MAP1	MAP1	100000000	100000000	MOD1-MAP1-CHOLCLIM	1
MAP2	MAP2	100000000	100000000	MOD1-MAP2-CHOLCLIM	1
MAP3	MAP3	100000000	100000000	MOD1-MAP3-CHOLCLIM	1

4 Pour chaque «simulation-set», récupération du polygone « contour-line ».

5 Chargement du fond de carte.

6 Pour chaque «simulation-set» récupération de toutes les valeurs d'aléa disponibles.

7 Construction de l'échelle temporelle de l'animation à partir des dates min et max disponibles

8 Pour chaque «simulation-set», récupération des plages de valeurs et des couleurs correspondantes

9 Animation : pour chaque pas de temps de l'échelle temporelle, tracer les différents polygones puis les remplir avec la couleur correspondant au niveau d'aléa.
- mode dynamique : bouton « play »
- mode statique : déplacement manuel du curseur.

Figure 34 : Proposition d'interface graphique pour la cartographie du risque épidémique.

IV.3. Conclusion

CHOLCLIM Viewer est l'illustration du développement d'outil scientifique et technologique d'aide à la gestion et à la décision dédié aux acteurs principaux de santé publique. Il concrétise la mise en application d'un travail de recherche. La caractérisation d'un risque élevé d'initiation d'épidémies par la caractérisation de l'aléa environnemental permettrait d'anticiper la mobilisation des moyens de prévention et de lutte contre la maladie. La perspective de ce travail s'oriente vers l'élaboration de modèles mathématiques de nouvelles générations permettant d'intégrer de nouveaux paramètres et d'augmenter le pouvoir prédictif du modèle. En effet, un seul modèle est actuellement disponible et ajusté pour deux pays. C'est le jeu de paramètres optimisés pour le Mozambique qui a été choisi pour les premiers tests du système. Il sera utilisé pour l'estimation du risque pour les autres pays côtiers du continent africain. Cependant, nous sommes conscients que les estimations du risque dans ces pays comporteront un biais très important causé par l'utilisation de paramètres optimisés pour un autre pays. Il s'agit dans un premier temps du développement, de la mise en place du système et de phase d'évaluation du projet général. D'autres voies d'évolution sont possibles. En particulier avec l'élaboration de modèles basés sur des données plus locales.

Cette mise en place de l'architecture technique et informatique basée sur l'intégration de données de télédétection spatiale offre également la possibilité de transposer ce système à d'autres maladies infectieuses où la modélisation est également déjà bien avancée. La prévision du risque de transmission de maladies vectorielles, par exemple, comme le paludisme ou la dengue hémorragique pourrait faire l'objet du développement de systèmes intégrés dynamiques semblables.

Conclusion - Perspectives

Conclusion - Perspectives

L'ensemble de ce travail de recherche sur le choléra, l'une des maladies infectieuses parmi les plus sensibles aux conditions climatiques, a permis d'apporter des éléments nouveaux sur la compréhension de sa dynamique spatio-temporelle en lien avec la variabilité climatique et/ou environnementale, et ce pour plusieurs régions du continent africain. Bien que considérée évoluer selon un mode épidémique sur ce continent, la dynamique du choléra apparaît, tout comme dans les régions d'endémisme comme le Bangladesh, influencée par la variabilité climatique locale et globale. Cela concerne aussi bien la zone intertropicale, le Golfe de Guinée, qu'une région plus septentrionale méditerranéenne, l'Algérie. Nous avons également pu mettre en évidence que la dynamique interannuelle des épidémies de choléra dans ces populations humaines évoluait suivant un cycle compris entre 3 et 6 ans. Ainsi, le rapprochement de ces résultats avec ceux déjà décrits dans la littérature (Cf. partie I) permet aujourd'hui d'avoir une vision plus globale de la dynamique de la maladie dans le monde.

Aussi, la caractérisation à l'échelle régionale du synchronisme des épidémies de choléra pour un ensemble de cinq pays adjacents du Golfe de Guinée en lien avec la variabilité climatique locale et globale constitue un résultat nouveau. Cela génère une question importante à propos du rôle potentiel d'évènements extrêmes du climat sur les processus dynamiques de la maladie. En effet, ce synchronisme est-il la conséquence d'un forçage climatique sur les dynamiques de choléra dans ces pays ? Jusqu'à présent, peu d'études mettent en évidence ce phénomène sur des dynamiques de maladies infectieuses dans les populations humaines (Cazelles, *et al.*, 2005, Zhou, *et al.*, 2004). Ce phénomène appelé en écologie "effet Moran", a plus largement été décrit pour la dynamique de populations animales (Bjornstad, *et al.*, 1999, Hudson & Cattadori, 1999, Moran, 1953, Post & Forchhammer, 2004). Il serait alors intéressant, par exemple, d'analyser conjointement des dynamiques de cas de choléra en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud avec des facteurs climatiques à l'échelle locale et globale afin d'explorer plus avant cette hypothèse. Ce résultat révèle également l'importance des études et des suivis à long terme de la dynamique de maladie dans les populations humaines. Il est primordial pour analyser la dynamique d'une maladie infectieuse de disposer de suivis sur le long terme des populations. La lutte contre les maladies infectieuses comme le choléra passe par la

prise en charge des personnes contaminées mais aussi par la prévention et la compréhension des processus à l'origine de la dynamique du pathogène dans les populations humaines, des ses réservoirs et des conditions biotiques et abiotiques dans l'environnement aquatique.

En effet, l'étude de la dynamique de la maladie à une échelle plus locale avec l'analyse des données de plus fine résolution spatiale de cas de choléra en Algérie a permis d'étudier le phénomène de persistance de la maladie et également d'aborder les aspects de diffusion dans la population humaine. Nous avons ainsi caractérisé l'effet de la taille et de la densité de population, déjà décrit pour d'autres maladies infectieuses, sur la persistance du choléra dans la population algérienne. Il apparaît ainsi nécessaire d'analyser les données à des échelles spatio-temporelles les plus fines possibles. En effet, par la suite l'agrégation ou la désagrégation des données permettra d'analyser différents processus (i.e. émergence, diffusion, persistance) à l'origine de la dynamique spatiale et temporelle du choléra dans les populations à l'échelle d'un groupe d'individus, d'une ville ou d'une région, jusqu'au continent.

Il serait intéressant de coupler ces informations épidémiologiques (nombre de cas de choléra) avec des données démographiques (âge à l'infection, sexe, ...), géographiques (lieux d'habitation,...), mais également immunologiques (statut vaccinal, infection(s) antérieure(s)) et génétiques (diversité des souches pathogènes). Afin de mieux comprendre le système dans son ensemble, il est important de décrire aussi la structuration génétique du pathogène dans la population et dans l'environnement, et de la coupler aux aspects dynamiques comme la récemment étudié Faruque *et al.* (2005). Cette caractérisation génétique des souches permettrait le suivi de la diversité génétique du pathogène au cours d'un épisode épidémique, mais aussi au cours des périodes inter-épidémiques. Cependant, peu d'études concernent actuellement le suivi démographique, épidémiologique et médical des populations exposées à la maladie couplée avec la caractérisation de l'évolution génétique des souches.

La connaissance et la description de tous ces facteurs influençant l'épidémiologie du choléra chez l'homme est essentielle pour concevoir et paramétrer les modèles mathématiques épidémiologiques au plus près de la réalité. Actuellement, la modélisation mathématique des épidémies de choléra en Somalie et au Mozambique intégrant la variabilité environnementale côtière (partie IV) constitue, à notre connaissance, le modèle le plus élaboré. Cependant l'importance de facteurs

intrinsèques à la maladie (*i.e.* immunité) pourrait être déterminée à partir d'études épidémiologiques sur le long terme plutôt que posée comme une hypothèse.

La compréhension de maladies environnementales, comme le choléra, nécessite le développement de projets de recherche basés sur une approche transdisciplinaire qui se place dans les sciences de l'environnement, mariage des disciplines des sciences de la vie, en particulier l'écologie, avec les sciences de l'univers. L'importance du développement et de l'innovation des outils d'analyses et de surveillance de l'environnement et notamment par la télédétection spatiale, ouvre dans ce cadre de nouveaux champs de recherche. En particulier, le développement de ces outils intégrés autorise des applications importantes pour la prédiction du risque épidémique pour les populations humaines en fonction de l'évolution des conditions environnementales. Cette approche permet d'envisager la mise en place de systèmes d'alerte au niveau sanitaire pour un meilleur contrôle des maladies infectieuses. C'est dans cette perspective que je réaliserai mon projet de post-doctorat dans la discipline santé/environnement au sein du laboratoire du Professeur Rita. R. Colwell, au centre de biotechnologie Marine de l'Université du Maryland à Baltimore, USA, en partenariat avec la NOAA (*National Oceanographic and Atmospheric Administration*).

***Références
bibliographiques***

Références Bibliographiques

- Alam M. J., Tomochika K. I., Miyoshi S. I. and Shinoda S. (2002) Environmental investigation of potentially pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in the Seto-Inland Sea, Japan. *FEMS Microbiol. Lett.* **208**, 83-87.
- Ali M., Emch M., Donnay J. P., Yunus M. and Sack R. B. (2002) The spatial epidemiology of cholera in an endemic area of Bangladesh. *Social Science & Medicine* **55**, 1015-1024.
- Anderson R. M. and May R. M. (1991) *Infectious diseases of humans: dynamics and control* Oxford University Press, Oxford ; UK.
- Arias C. R., Macian M. C., Aznar R., Garay E. and Pujalte M. J. (1999) Low incidence of *Vibrio vulnificus* among *Vibrio* isolates from sea water and shellfish of the western Mediterranean coast. *Journal of Applied Microbiology* **86**, 125-134.
- Aubert G., Carricajo A., Vermesch R., Paul G. and Fournier J. M. (2001) Isolement de vibrions dans les eaux côtières françaises et infection à *V. cholerae* non-O1/non-O139. *La Presse Médicale* **30**, 631-633.
- Bartlett M. S. (1957) Measles periodicity and community size. *J. R. Stat. Soc. A* **120**, 48-70.
- Bartlett M. S. (1960) The critical community size for measles in United States. *J.R. Statist. Soc., Ser.A* **123**, 37-44.
- Beck L. R., Lobitz B. M. and Wood B. L. (2000) Remote sensing and human health: new sensors and new opportunities. *Emerg. Infect. Dis.* **6**, 217-227.
- Bellew H. W. (1884) *The History of Cholera in Indian from 1862-1881*.
- Bernoulli D. (1760) Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculum pour la prévenir. In: *Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci.*, pp. 1-45, Paris.
- Bjornstad O. N., Ims R. A. and Lambin X. (1999) Spatial population dynamics: analyzing patterns and processes of population synchrony. *Trends in Ecology and Evolution* **14**, 427-432.
- Black F. L. (1966) Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication. *J Theor Biol* **11**, 207-211.
- Blasius B. and Stone L. (2000) Ecology. Nonlinearity and the Moran effect. *Nature* **406**, 846-847.

Bouma M. J. and Pascual M. (2001) Seasonal and interannual cycles of endemic cholera in Bengal 1891-1940 in relation to climate and geography. *Hydrobiologia* **460**, 147-156.

Box G. E. P., Jenkins G. M. and Reinsel G. C. (1994) *Time Series Analysis: Forecasting and Control* Holden-Day.

Broutin H., Elguero E., Simondon F. and Guégan J. F. (2004a) Spatial dynamics of pertussis in a small region of Senegal. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **271**, 2091-2098.

Broutin H., Simondon F. and Guégan J. F. (2004b) Whooping cough metapopulation dynamics in tropical conditions: disease persistence and impact of vaccination. *Proc. R. Soc. London B (Suppl.)* **271**, S302-S305.

Brown J. H. (1995) *Macroecology* University of Chicago Press, Chicago.

Burke-Hubbard B. (2000) *Ondes et Ondelettes, la saga d'un outil mathématique*, Belin-Pour la Science edn., Paris.

Capasso V. and Paveri-Fontana S. L. (1979) A mathematical model for the 1973 cholera epidemic in the European Mediterranean region. *Rev Epidemiol Sante Publique* **27**, 121-132.

Carroll J. W., Mateescu M. C., Chava K., Colwell R. R. and Bej A. K. (2001) Response and tolerance of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 to cold temperatures. *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* **79**, 377-384.

Cash R. A., Music S. I., Libonati J. P., Snyder M. J., Wenzel R. P. and Hornick R. B. (1974) Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. *J Infect Dis* **129**, 45-52.

Cazelles B. and Boudjema G. (2001) The Moran effect and phase synchronization in complex spatial community dynamics. *American Naturalist* **157**, 670-676.

Cazelles B., Chavez M., McMichael A. J. and Hales S. (2005) Nonstationary influence of El Nino on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Medicine* **2**, e106.

Cazelles B. and Stone L. (2003) Detection of imperfect population synchrony in an uncertain world. *Journal of Animal Ecology* **72**, 953-968.

Chatfield C. (2004) *The analysis of time series: an introduction*, 6th edn. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL.

Checkley W., Epstein L. D., Gilman R. H., Figueroa D., Cama R. I., Patz J. A. and Black R. E. (2000) Effect of El Nino and ambient temperature on hospital admissions for diarrhoeal diseases in Peruvian children. *Lancet* **355**, 442-450.

Chiavelli D. A., Marsh J. W. and Taylor R. K. (2001) The mannose-sensitive hemagglutinin of *Vibrio cholerae* promotes adherence to zooplankton. *Appl Environ Microbiol* **67**, 3220-3225.

Choisy M., Guégan J.-F. and Rohani P. (*in press*) Mathematical modeling of infectious diseases dynamics. In: *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies* (ed. M. Tibayrenc). Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA.

Cholera Working Group, International Center for Diarrheal Disease Research, Bangladesh. (1993) Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal. *Lancet* **342**, 387-390.

Clemens J. D., van Loon F., Sack D. A., Rao M. R., Ahmed F., Chakraborty Y. J., Kay B. A., Khan M. R., Yunus M. D., Harris J. R. and et al. (1991) Biotype as determinant of natural immunising effect of cholera. *Lancet* **337**, 883-884.

Codeco C. T. (2001) Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect Dis* **1**, 1.

Colwell R. R. (1996) Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science* **274**, 2025-2031.

Colwell R. R. (1998) Balancing the complexity of planet's living systems: a twenty-first century task for science. *BioScience* **48**, 786-787.

Colwell R. R., Brayton P. R., Grimes D. J., Roszak D.-R., Huq A. and Palmer L. M. (1985) Viable, but non-culturable *Vibrio cholerae* and related pathogens in the environment: Implication for release of genetically engineered microorganisms. *Biotechnology* **3**, 817-820.

Colwell R. R. and Huq A. (1994) Environmental reservoir of *Vibrio cholerae*. The causative agent of cholera. *Ann N Y Acad Sci* **740**, 44-54.

Colwell R. R. and Huq A. (2001) Marine ecosystems and cholera. *Hydrobiologia* **460**, 141-145.

Colwell R. R., Kaper J. and Joseph S. W. (1977) *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, and other vibrios: occurrence and distribution in Chesapeake Bay. *Science* **198**, 394-396.

Colwell R. R. and Spira W. M. (1992) The ecology of *Vibrio cholera*. In: *Cholera* eds. D. Barua and W. B. Greenough), pp. 107-127. Plenum Medical Book Co., New York.

Colwell R. R., Tamplin M. L., Brayton P. R., Gauzens A. L., Tall B. D., Herrington D., Levine M. M., Hall S., Huq A. and Sack D. A. (1990) Environmental aspects of *Vibrio cholerae* in transmission of cholera. In: *Advances in research on cholera and related diarrheas* eds. R. B. Sack and Y. Zinnaka), pp. 327-343. KTK Scientific Publishers, Tokyo.

Constantin de Magny G., Cazelles B. and Guégan J. F. (soumis-a) The cholera threat to humans in Ghana is influenced by both global and regional climatic variability. *Environ Health Perspect.*

Constantin de Magny G. and Choisy M. (2004) Mathematical and technological tools: when cholera meets the satellite. In: *Biodiversity and Global Change* eds. R. Barbault and B. Chevassus-au-Louis), pp. 126-128. ADPF/MAE editions, Paris.

Constantin de Magny G., Guégan J. F., Petit M. and Cazelles B. (soumis-b) Regional-scale synchrony of cholera epidemics in western Africa with climate variability. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

Cooke K. L., Caley D. F. and Level E. V. (1977) Stability or chaos in discrete epidemic models. In: *Nonlinear systems and applications: an international conference* (ed. V. Lakshmikantham), pp. 73-93. Academic Press, New York.

DePaola A., Nordstrom J. L., Bowers J. C., Wells J. G. and Cook D. W. (2003) Seasonal abundance of total and pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in Alabama oysters. *Applied and Environmental Microbiology* **69**, 1521-1526.

Drasar B. S. (1996) Problems of the epidemiology of cholera and the ecology of *Vibrio cholerae*. In: *Cholera and the Ecology of Vibrio cholerae* eds. B. S. Drasar and B. D. Forrest). Chapman & Hall, London.

Epstein P. R. (1993) Algal blooms in the spread and persistence of cholera. *Biosystems* **31**, 209-221.

Epstein P. R. (1999) Climate and health. *Science* **285**, 347-348.

Epstein P. R. (2001) Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes and Infection* **3**, 747-754.

Epstein P. R., Rogers D. J. and Slooff R. (1993) Satellite imaging and vector-borne disease. *Lancet* **341**, 1404-1406.

Faruque S. M., Albert M. J. and Mekalanos J. J. (1998) Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **62**, 1301-1314.

Faruque S. M., Asadulghani, Rahman M. M., Waldor M. K. and Sack D. A. (2000) Sunlight-induced propagation of the lysogenic phage encoding cholera toxin. *Infect Immun* **68**, 4795-4801.

Faruque S. M., Naser I. B., Islam M. J., Faruque A. S., Ghosh A. N., Nair G. B., Sack D. A. and Mekalanos J. J. (2005) Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **102**, 1702-1707.

Finkenstadt B., Keeling M. and Grenfell B. T. (1998) Patterns of density dependence in measles dynamics. *Proc Biol Sci* **265**, 753-762.

Fournier J. M. (1996a) Choléra. In: *Maladies infectieuses*, pp. 5, 8-026-F-010. Elsevier, Paris.

Fournier J. M. (1996b) Choléra. In: *Maladies infectieuses*, pp. 5,8-026-F-010. Elsevier, Paris.

Fukushima H. and Seki R. (2004) Ecology of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* in brackish environments of the Sada River in Shimane Prefecture, Japan. *Fems Microbiology Ecology* **48**, 221-229.

Fulford G. R., Roberts M. G. and Heesterbeek J. A. (2002) The metapopulation dynamics of an infectious disease: tuberculosis in possums. *Theor Popul Biol* **61**, 15-29.

Garrity G. M., Bell J. A. and Lilburn T. G. (2005) Taxonomic Outline of the Prokaryotes Release 5.0 Bergey's manual® of systematic bacteriology, p. 399. Springer, New York.

Girvan M., Callaway D. S., Newman M. E. and Strogatz S. H. (2002) Simple model of epidemics with pathogen mutation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* **65**, 031915.

Glass R. I., Becker S., Huq M. I., Stoll B. J., Khan M. U., Merson M. H., Lee J. V. and Black R. E. (1982) Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966-1980. *Am J Epidemiol* **116**, 959-970.

Grenfell B. and Harwood J. (1997) (Meta)population dynamics of infectious diseases. *Trends in Ecology & Evolution* **12**, 395-399.

Grenfell B. T., Bjornstad O. N. and Kappey J. (2001) Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature* **414**, 716-723.

Grenfell B. T. and Bolker B. M. (1998) Cities and villages: infection hierarchies in a measles metapopulation. *Ecology letters* **1**, 63-70.

Grenfell B. T. and Dobson A. P. (1998) *Ecology of infectious diseases in Natural populations* Cambridge University press, Cambridge.

Gualde N. (2003) *Les microbes aussi ont une histoire*, Les empêcheurs de penser en rond / Le seuil edn., Paris.

Guégan J.-F. and Constantin de Magny G. (*sous presse*) Epidemiology in a Changing World: the Need for a Bigger Picture! In: *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies* (ed. M. Tibayrenc). Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA.

Guernier V., Hochberg M. E. and Guegan J. F. (2004) Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biol* **2**, e141.

Hamer W. H. (1906) Epidemic disease in England. *The Lancet*, i:733-739.

Harvell C. D., Kim K., Burkholder J. M., Colwell R. R., Epstein P. R., Grimes D. J., Hofmann E. E., Lipp E. K., Osterhaus A. D., Overstreet R. M., Porter J. W., Smith G. W. and Vasta G. R. (1999) Emerging marine diseases--climate links and anthropogenic factors. *Science* **285**, 1505-1510.

Harvell C. D., Mitchell C. E., Ward J. R., Altizer S., Dobson A. P., Ostfeld R. S. and Samuel M. D. (2002) Climate warming and disease risks for terrestrial and marine biota. *Science* **296**, 2158-2162.

Hay S. I., Myers M. F., Maynard N. and Rogers D. J. (2002) From remote sensing to relevant sensing in human health. *Photogrammetric Engineering & Remote Sensing* **68**, 109-111.

Hervio-Heath D., Colwell R. R., Derrien A., Robert-Pillot A., Fournier J. M. and Pommepuy M. (2002) Occurrence of pathogenic vibrios in coastal areas of France. *Journal of Applied Microbiology* **92**, 1123-1135.

Hethcote H. W., Lewis M. A. and van den Driessche P. (1989) An epidemiological model with a delay and a nonlinear incidence rate. *J Math Biol* **27**, 49-64.

Hudson P. J. and Cattadori I. M. (1999) The Moran effect: a cause of population synchrony. *Trends in Ecology and Evolution* **14**, 1-2.

Huq A., Colwell R. R., Rahman R., Ali A., Chowdhury M. A., Parveen S., Sack D. A. and Russek-Cohen E. (1990) Detection of *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment by fluorescent-monoclonal antibody and culture methods. *Appl Environ Microbiol* **56**, 2370-2373.

Huq A., Small E. B., West P. A., Huq M. I., Rahman R. and Colwell R. R. (1983) Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Appl Environ Microbiol* **45**, 275-283.

Huq A., West P. A., Small E. B., Huq M. I. and Colwell R. R. (1984) Influence of water temperature, salinity, and pH on survival and growth of toxigenic *Vibrio cholerae* serovar O1 associated with live copepods in a laboratory microcosms. *Appl Environ Microbiol* **48**, 420-424.

Islam M. S. (1990) Increased toxin production by *Vibrio cholerae* O1 during survival with a green alga, *Rhizoclonium fontanum*, in an artificial aquatic environment. *Microbiol Immunol* **34**, 557-563.

Islam M. S., Drasar B. S. and Bradley D. J. (1990) Long-term persistence of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 in the mucilaginous sheath of a blue-green alga, *Anabaena variabilis*. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **93**, 133-139.

Islam M. S., Drasar B. S. and Sack R. B. (1994) The aquatic flora and fauna as reservoirs of *Vibrio cholerae*: a review. *Journal of Diarrhoeal Diseases Research* **12**, 87-96.

- Islam M. S., Rahim Z., Alam M. J., Begum S., Moniruzzaman S. M., Umeda A., Amako K., Albert M. J., Sack R. B., Huq A. and Colwell R. R. (1999) Association of *Vibrio cholerae* O1 with the cyanobacterium, *Anabaena* sp., elucidated by polymerase chain reaction and transmission electron microscopy. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **93**, 36-40.
- Jesudason M. V., Balaji V., Mukundan U. and Thomson C. J. (2000) Ecological study of *Vibrio cholerae* in Vellore. *Epidemiol Infect* **124**, 201-206.
- Kaper J. B., Morris J. G., Jr. and Levine M. M. (1995) Cholera. *Clin Microbiol Rev* **8**, 48-86.
- Karaolis D. K., Johnson J. A., Bailey C. C., Boedeker E. C., Kaper J. B. and Reeves P. R. (1998) A *Vibrio cholerae* pathogenicity island associated with epidemic and pandemic strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 3134-3139.
- Keeling M. J. and Gilligan C. A. (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* **407**, 903-906.
- Kelley L. (2001) The global dimension of cholera. *Global Change & Human Health* **2**, 6-17.
- Kitron U. (1998) Landscape ecology and epidemiology of vector-borne diseases: Tools for spatial analysis. *Journal of Medical Entomology* **35**, 435-445.
- Koelle K. (2004) Disentangling extrinsic from intrinsic factors in disease dynamics: a nonlinear time series approach with an application to cholera. *Am Nat* **163**, 901-913.
- Koelle K., Pascual M. and Yunus M. (2005) Pathogen adaptation to seasonal forcing and climate change. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **272**, 971-977.
- Kovats R. S., Bouma M. J., Hajat S., Worrall E. and Haines A. (2003) El Nino and health. *Lancet* **362**, 1481-1489.
- Laïd Y., Atek M. and Ouchfoun A. (1999) Impact de l'environnement sur la situation des Maladies Transmissibles par voie Hydrique (MTH) en Algérie. In: *Reflet de la situation épidémiologique, 10 ans déjà!*, pp. 72-76. Ministère de la Santé et de la Population, Institut National de Santé Publique, Alger.
- Levine M. M., Black R. E., Clements M. L., Cisneros L., Nalin D. R. and Young C. R. (1981) Duration of infection-derived immunity to cholera. *J Infect Dis* **143**, 818-820.
- Lipp E. K., Huq A. and Colwell R. R. (2002) Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clinical Microbiology Reviews* **15**, 757-770.
- Lobitz B., Beck L., Huq A., Wood B., Fuchs G., Faruque A. S. and Colwell R. (2000) Climate and infectious disease: use of remote sensing for detection of *Vibrio cholerae* by indirect measurement. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **97**, 1438-1443.

Longini I. M., Jr., Yunus M., Zaman K., Siddique A. K., Sack R. B. and Nizam A. (2002) Epidemic and endemic cholera trends over a 33-year period in Bangladesh. *J Infect Dis* **186**, 246-251.

Lucenet M. (1985) *Les grandes pestes en France*, Aubier edn., Paris.

Marsac F. (2001) Climate and oceanographic indices appraising the environmental fluctuations in the Indian Ocean. *IOTC Proceedings* **4**, 293-301.

Marsac F. and Le Blanc J. L. (1998) Interannual and ENSO-associated variability of the coupled ocean-atmosphere system with possible impacts on the *yellowfin tuna* fisheries of the Indian and Atlantic oceans. *ICCAT Collective Volume of Scientific Papers* **50**, 345-377.

Maurer B. A. (1999) *Unstangling ecological complexity: the macroscopic perspective* University of Chicago Press, Chicago.

Moran P. (1953) The statistical analysis of the Canadian lynx cycle. II. Synchronisation and meteorology. *Aust J Zool* **1**, 291-298.

Nalin D. R., Daya V., Reid A., Levine M. M. and Cisneros L. (1979) Adsorption and growth of *Vibrio cholerae* on chitin. *Infect Immun*, 768-770.

Nelder J. A. and Mead R. (1965) A Simplex Method for Function Minimization. *Comput. J.* **7**, 308-313.

Ouchfoun A. and Hannoun D. (1999) Epidémiologie du choléra en Algérie de 1971 à 1991. In: *Reflet de la situation épidémiologique, 10 ans déjà!*, pp. 77-83. Ministère de la Santé et de la Population, Institut National de Santé Publique, Alger.

Pascual M., Bouma M. J. and Dobson A. P. (2002) Cholera and climate: revisiting the quantitative evidence. *Microbes and Infection* **4**, 237-245.

Pascual M., Rodo X., Ellner S. P., Colwell R. and Bouma M. J. (2000) Cholera dynamics and El Niño-Southern Oscillation. *Science* **289**, 1766-1769.

Patz J. A. (2002) A human disease indicator for the effects of recent global climate change. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 12506-12508.

Patz J. A., Epstein P. R., Burke T. A. and Balbus J. M. (1996) Global climate change and emerging infectious diseases. *Jama* **275**, 217-223.

Pavé A. (1994) *Modélisation en biologie et en écologie* Aléas, Lyon.

Pfeffer C. S., Hite M. F. and Oliver J. D. (2003) Ecology of *Vibrio vulnificus* in estuarine waters of eastern North Carolina. *Appl Environ Microbiol* **69**, 3526-3531.

Pollitzer R. (1959) Cholera. World Health Organisation, Geneva.

Post E. and Forchhammer M. C. (2004) Spatial synchrony of local populations has increased in association with the recent Northern Hemisphere climate trend. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 9286-9290.

Ramamurthy T., Garg S., Sharma R., Bhattacharya S. K., Nair G. B., Shimada T., Takeda T., Karasawa T., Kurazano H., Pal A. and Takeda Y. (1993) Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet* **341**, 703-704.

Renaud F. (2005) L'élevage intensif favorise la grippe aviaire. *La Recherche* **392**, 59-62.

Ripabelli G., Sammarco M. L., Grasso G. M., Fanelli I., Caprioli A. and Luzzi I. (1999) Occurrence of *Vibrio* and other pathogenic bacteria in *Mytilus galloprovincialis* (mussels) harvested from Adriatic Sea, Italy. *International Journal of Food Microbiology* **49**, 43-48.

Rodo X., Pascual M., Fuchs G. and Faruque A. S. (2002) ENSO and cholera: a nonstationary link related to climate change? *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **99**, 12901-12906.

Rogers D. J., Randolph S. E., Snow R. W. and Hay S. I. (2002) Satellite imagery in the study and forecast of malaria. *Nature* **415**, 710-715.

Rogers L. (1928) The periodicity of cholera. *Letter to the Lancet* **20**.

Rohani P., Eam D. J. and Grenfell B. T. (1999) Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science* **286**, 968-971.

Rohani P., Green C. J., Mantilla-Beniers N. B. and Grenfell B. T. (2003) Ecological interference between fatal diseases. *Nature* **422**, 885-888.

Ross R. (1911) The prevention of Malaria. Murray, London.

Roszak D. B. and Colwell R. R. (1987) Survival strategies of bacteria in the natural environment. *Microbiol Rev* **51**, 365-379.

Russell A. J. H. (1925-1926) The epidemiology of cholera I. *Ind. J. Med. Res.* **XIII**, 427-439.

Russell A. J. H. (1926-1927) The epidemiology of cholera III. *Ind. J. Med. Res.* **XIV**, 1-26.

Saji N. H., Goswami B. N., Vinayachandran P. N. and Yamagata T. (1999) A dipole mode in the tropical Indian Ocean. *Nature* **401**, 360-363.

Salazar-Lindo E., Pinell-Salles P., Maruy A. and Chea-Woo E. (1997) El Nino and diarrhoea and dehydration in Lima, Peru. *Lancet* **350**, 1597-1598.

Shears P. (1994) Cholera. *Ann Trop Med Parasitol* **88**, 109-122.

Speelman E. C., Checkley W., Gilman R. H., Patz J., Calderon M. and Manga S. (2000) Cholera incidence and El Nino-related higher ambient temperature. *Jama* **283**, 3072-3074.

Sultan B., Labadi K., Guégan J.-F. and Janicot S. (2005) Climate drives the meningitis epidemics onset in West Africa. *PLoS Med* **2**, 43-49.

Tamplin M. L., Gauzens A. L., Huq A., Sack D. A. and Colwell R. R. (1990) Attachment of *Vibrio cholerae* serogroup O1 to zooplankton and phytoplankton of Bangladesh waters. *Applied Environmental Microbiology* **56**, 1977-1980.

Tauxe R. V., Mintz E. D. and Quick R. E. (1995) Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies. *Emerg Infect Dis* **1**, 141-146.

Tilman D. and Kareiva P. M. (1997) *Spatial ecology : the role of space in population dynamics and interspecific interactions* Princeton University Press, Princeton, N.J.

Torrence C. and Compo G. P. (1998) A practical guide to wavelet analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society* **79**, 61-78.

Tran A. (2004) *Téledétection et Épidémiologie : Modélisation de la dynamique de populations d'insectes et application au contrôle de maladies à transmission vectorielle* Science, Université Louis Pasteur.

Venables W. N. and Ripley B. D. (2002) *Modern applied statistics with S*, 4th edn. Springer, New York.

Waldor M. K. and Mekalanos J. J. (1996) Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. *Science* **272**, 1910-1914.

Webster P. J., Moore A. M., Loschnigg J. P. and Leben R. R. (1999) Coupled ocean-atmosphere dynamics in the Indian Ocean during 1997-98. *Nature* **401**, 356-360.

Wilcox B. and Colwell R. (2005) Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Biocomplexity as an Interdisciplinary Paradigm. *EcoHealth* **2**, 244-257.

World Health Organization (2005) Cholera, 2004. *Weekly Epidemiological Record* **80**, 261-268.

Xu H.-S. (1982) Survival and viability of non-culturable *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* in the estuarine and marine environment. *Microbial Ecology* **8**, 313-323.

Zhou G., Minakawa N., Githeko A. K. and Yan G. (2004) Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 2375-2380.

Annexes

Annexes

J'ai choisi d'ajouter en annexes de ce mémoire de thèse, deux publications généralistes réalisées au cours de la thèse.

Annexe 1 : Constantin de Magny G. and Choisy M. 2004. *Mathematical and technological tools: when cholera meets the satellite*, p. 126-128. In R. Barbault and B. Chevassus-au-Louis (eds.), *Biodiversity and Global Change*. ADPF/MAE editions, Paris

Annexe 2 : Guégan J.-F. and Constantin de Magny G. In press. *Epidemiology in a Changing World: the Need for a Bigger Picture!* In M. Tibayrenc (eds.), *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies*. Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA

**Mathematical and technological tools:
when cholera meets the satellite**

Guillaume Constantin de Magny & Marc Choisy

Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses

UMR CNRS-IRD 2 724

«Epidemiology, concerned as it is with variation of disease from time to time or from place to place, must be considered mathematically (...), if it is to be considered scientifically at all.»

Sir Ronald Ross, M.D.

The Prevention of Malaria. Churchill, London, 1911

As a general rule, a model is an object of imitation. The same is true in science: reality is complex, and the use of models as simplified representations of reality helps scientists to understand the phenomena they observe. Among the different types of models used, mathematical models hold pride of place because they are relatively simple to build (a piece of paper and a pencil will do) and because of the inherent power in mathematical theories (equation solving).

Contrary to certain purely theoretical domains such as astrophysics, epidemiological models are characterized by their tight connection with real-world data. Epidemiological data generally consist of numbers of afflicted people in a given location and at a given time. There are several advantages to the combined use of mathematical models and epidemiological data:

The model's parameters can be estimated from the data. A mathematical model describes reality in the form of equations – these are like sentences in which the nouns represent concepts (often represented with fairly exotic letters: λ , ξ , β , χ , and so on) and the verbs are sums, variations and multiplications (here again, some cabalistic signs are used: $+$, $=$, $>$, $-$, \times , \neq , δ , Σ , f , etc.). The parameters of a model are called orders of magnitude (λ , ξ , β , χ) and estimated them means assigning them a numeric value. By referring to real-world data, the correct choice of these numeric values can be made: the value of the parameter selected is the one that allows the model to render the best account of the observed data Article 11 by Hélène Broulin. We may thus estimate parameters such as rate of contact or the infection force of virus or bacteria, for example.

The data allow selection of important parameters. *“All that is simple is false, but that which is complex is unusable”*. This sentence by Paul Valéry sums up very well the compromise inherent in the choice of models – they are all false! The greater their complexity (in terms of the number of parameters), the less false they are, but the less universal they are also Figure 1. Data help us choose the closest fit among several models, and thus to highlight the most important parameters for understanding the phenomenon under investiga-

tion. To paraphrase Einstein: "Everything should be made as simple as possible, but no simpler".

Data allow us to test scenarios. A model is based on hypotheses. The idea here is to use data to compare several models in order to select the best one. Hypotheses corresponding to the selected model represent the most probably scenario. For example, to test the hypothesis of a forcing effect of climate on epidemics, one would compare two models, one with and one without forcing.

The best model allows us to predict. Up until now, we have used historical data to draw up mathematical models. Having estimated the parameters and selected the best model, we gain an understanding of the phenomenon we are studying. For example, we may have an idea of the strength of the infection, or know if the climate plays a role in the dynamic of certain diseases. More than this, by hypothesizing that the future is similar to the past, our model acquires a predictive quality, which is crucial from a practical point of view. We may thus gain ideas concerning the consequences of various vaccination policies or the effects of climate and/or environmental change.

The example of cholera. *Vibrio cholerae* bacteria are responsible for cholera epidemics in human populations. They are ubiquitous prokaryotes that are naturally present in a commensal state in marine, lagoon and estuarial ecosystems. They are attached to micro-algae constituents of phytoplankton and to zooplankton arthropods (Islam *et al.*, 1994). They are also at the heart of a network of interactions and food chains: in particular, vibrios ensure the breakdown of proteins in their arthropod hosts. There is thus a state of close dependence between phyto- and zooplankton dynamics and vibrios.

The distinct seasonality of cholera and the fact that cases appear simultaneously in different parts of the world have been the principal reasons for the search for global scale factors, and in particular climatic and environmental forcing (Colwell, 1996). *Vibrio cholerae* bacteria passing from an aquatic environment to human populations provoke a cholera epidemic. Climatic and/or environmental factors influence the dynamic of plankton, which itself determines the dynamic of *Vibrio cholerae* bacteria in a marine environment. Finally, vibrio density in the proximity of humans directly affects the risk that the bacteria will pass to human populations and thus cause the emergence of cholera epidemics ^{Figure 2}. A heightened ability to predict environmental and/or climatic factors could thus reinforce the ability to predict cholera epidemics. One possible application of this research would be a decision-making system in order to better organize health services at the local level.

Today, remote sensing allows us to monitor changes in environmental and climatic parameters with excellent resolution ^{Figure 3}. This affords a continuum of observation scales in space and time of both oceanic and terrestrial environmental structures. Coupled with epidemiological data, this new

data source allows us to test the significance of environmental factors in the emergence of cholera epidemics by measuring the ability of our models ^{Figure 2} to predict the past (retrospective studies). Later, after the highly predictive environmental and/or climatic variables have been identified, we will be able to offer maps of potential cholera risks.

Figure 1. An example of a compromise between realism and universality. An elephant (left) is modeled by means of a polynomial function (right) that uses an increasing number of parameters: 5, 10, 20 and 30 from top to bottom. The more complex the model, the more realistic the modeling. On the other hand, the greater the number of parameters, the more the model takes into account the specific particularities found in a data set, thus becoming more complex. The choice of an optimal model is thus a compromise between simplicity and realism.

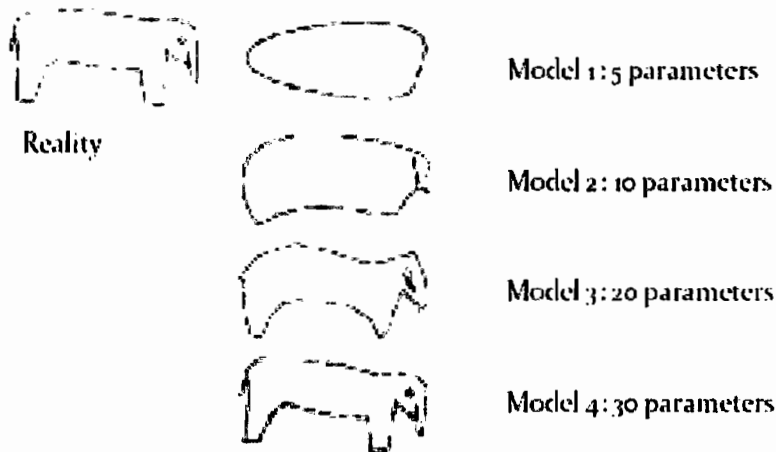
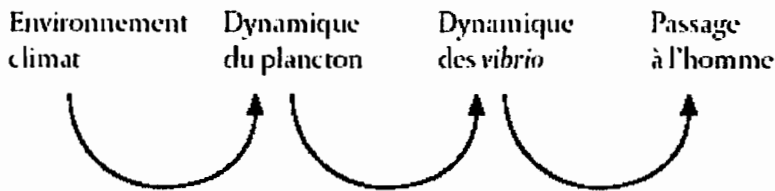


Figure 2. The cascade of events determining the emergence of a cholera epidemic in human populations (conceptual model based on mathematical models used in ecological epidemiology).



Annexe 2

33 Epidemiology in a Changing World: the Need for a Bigger Picture!

J.-F. GUÉGAN and G. CONSTANTIN de MAGNY

Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses,
UMR IRD-CNRS 2724, Montpellier, France

“...Quite properly, the medical epidemiologist’s main concern is often with the recondite biological and medical details that make each infection unique...In the absence of [such] a unified framework each infection tends to develop its own, often arcane, literature.”

Anderson and May, 1991

33.1 INTRODUCTION

Medical epidemiologists studying infectious diseases generally prefer to deal with their primary causes, propagation and prevention, rather than bothering with the possibility - when a communicable disease conforms to biological laws - of the existence of physical, ecological or evolutionary processes which might affect the organisms in question. Epidemiology can be defined in a number of ways (there are many examples in this *Encyclopaedia*), but traditionally it deals with epidemic manifestations, *i.e.* the study of outbreaks of infectious diseases, their incidence and prevalence in human communities, and with establishing disease patterns and their aggravating factors. To use a simple comparison which should facilitate the task of the reader in understanding where we are headed in the present chapter, the study of infectious diseases until very recent times consisted only of examining the visible part of the iceberg, with the assumption that its non-visible part was negligible and that the dynamics of the total ice mass did not interact with sea surface winds, marine currents and swells, or sea surface temperatures. This is a sensible attitude, since studying the interactions between, for example, disease spatial distribution and climate variability is already complicated, and necessitates a collaboration between geographers and climatologists. Indeed, an enormous influx of nationally and internationally funded research resources have been targeted toward promoting sophisticated molecular tools such as genomics, proteomics and nanotechnology (see many chapters in this volume). Clearly, this is of crucial importance in developing diagnostic tests, vaccines and therapeutic

tools, but what is really being studied is the health and diseases of individuals rather than populations and groups. Likewise, the traditional approach in medical epidemiology and parasitology has been to focus research attention on the understanding of local phenomena, considering that the unit of study is the individual, thus pinpointing the critical importance of socio-cultural influences on disease patterns. We are not contesting here that socio-economical parameters are not important in influencing the distribution and prevalence of disease, but we are arguing that some disease patterns can, in some cases, be attributed to the natural environment, as illustrated by the examples which will follow. Finally, there exists an individual-centered approach on the part of medical epidemiologists, which does not consider the effects of large-scale or global environmental influences; these can only be understood through the development of focused, comparative studies. However, the study of the health of human populations lacks a comparative health perspective, whereas major research developments have been made recently in other fields of life science, such as population dynamics and community ecology, that have benefitted from such a comparative approach. Recent studies of the impact of global environmental changes on disease population dynamics and their spatial distribution [36,37,55,58] provide several good examples of how large-scale studies are of particular relevance to both wildlife and human epidemiology.

Several decades ago, scientists were still sceptical about the existence of a global environmental crisis; at present, however, they increasingly recognize the consequences of global changes in terrestrial, marine and freshwater environments in the developed and developing worlds [2,3]. Evidence is also accumulating that global environmental changes may have a strong impact on the health of humans and even wildlife [15,20,34,36,60,77]. The issues involved are numerous [54,58] and highly complex; indeed, many different parameters acting at different spatial and time-scales may be intimately interconnected in their effects [4], and these problems constitute a growing challenge not only for scientists and physicians, but also for governments, international institutions and societies [2,3].

Large-scale global environmental hazards to human and wildlife health include climatic change, ozone depletion, loss of biodiversity and ecosystem modifications, changes in hydrological systems and freshwater supplies, land degradation and stresses occurring within food production systems [4].

In this chapter, we attempt an objective, though not exhaustive, analysis of global environmental changes and their impact upon disease patterns. We will concentrate on parasitic and infectious diseases, also referred to as communicable diseases, including emerging and reemerging diseases; we will not include non-communicable and non-infectious diseases such as heart disease and hepatocellular carcinoma, for instance. Although primarily meant as a review, this chapter does contain some new information. The analysis of large-scale global environmental hazards in epidemiology requires integrating knowledge of different disciplines, thus necessitating a holistic research approach. The health consequences of global environmental changes are pervasive, and the different causes of the observed health patterns are often intimately interconnected. Clearly,

problems of human health (and that of wildlife as well!) are complex, with many factors acting at different spatial and temporal scales. Our ultimate goal here is to convince readers, medical practitioners, research scientists and even policy-makers of the potential usefulness of enlarging the «window» of disciplines and subdisciplines so as to better understand and potentially control diseases. The implications are important for global public health issues, and this perspective should contribute to the design of public health programs in the very near future. As a title for this chapter, we chose to paraphrase that of a now-seminal contribution by Professor John Lawton [47], head of the NERC¹ in the UK and one of the leading international ecologists, and to adapt it to the present exercise. As already stated above, major contributions have recently been made in macroecology and community ecology by adopting a comparative research approach; this is why our chapter is entitled «Epidemiology in a Changing World: the Need for a Bigger Picture!».

33.2 THE INTERACTIONS BETWEEN HUMAN POPULATIONS AND NATURAL SYSTEMS

Basic ideas and developments in medical epidemiology were developed in a world of “small, local communities”, in which research priorities were given to case accounts of infectious diseases affecting human population groups, and their consequences for morbidity and mortality. With the appearance of large-scale global environmental hazards such as those we face today (some of which no doubt existed in the past, but which have been amplified by anthropogenic factors), the basic principles of medical epidemiology are being seriously questioned in light of their effect on local human health. This section is devoted to a brief description of why subjects in medical epidemiology are only rarely considered within a broad perspective, and why modern events such as global warming and other environmental changes due to a stronger human imprint on Earth should induce new ways of thinking in modern epidemiology. This section will end with an exploration of the different global environmental changes that may affect public health in the near future.

33.2.1 Human psychology and our mental perception of the environment

Throughout the course of man’s intellectual evolution, human societies have constantly been confronted with a range of problem-solving skills primarily based on local observations of natural phenomena. The first human societies were faced with the effects of lightning striking their houses, or dreaded diseases; they tended to attribute such events to a local, perceptible mechanism, or else to an extraterrestrial, ideological phenomenon involving the intervention of a god or a spirit. The term “locus” is used in epistemology [35] to describe a scene in which human societies elaborate, in a preliminary state, the core of their societal organization: in other words, a clearing in the forest was the “locus” for stone-age Celtic populations, and

¹ Natural Environment Research Council

even now for native Amerindian tribal communities; populations were unaware of the role of potential external effects - outside the "locus" - upon their own living conditions. As human populations grew, they were faced with new events, and thus were obliged to take into account this external context for explaining local living conditions. The impacts of man-made global changes is now clearly recognized, as is the fact that such changes have yielded a vast array of problems, including those involving health. However, current trends in human transformation of the planet, including habitat destruction and climatic change, because they take place on a large spatial scale, are not easily perceptible in modern human psychology. Our mental perception of the environment more efficiently copes with the directly proximal and perceptible causes. It must be recognized that the largest spatial scales - and this also is true for time scales - which cannot be easily evaluated from a locus-orientated perspective, may strongly influence lower hierarchical levels; this is indeed a prerequisite for modern science [57]. At the heart of any solution-oriented program is the need for training and convincing modern societies of the potential impact of global changes taking place at a lower level. In ancient Egypt, at the time of the Pharaohs, the wrath of God was evoked to explain major natural catastrophies. At present, a sudden explosion of locusts in Africa may have a lot to do with climatic variability at a continental or global level.

33.2.2 A changing world, changing human mentalities, and the role of science

Conceptually, much of our mental perception of the environment takes root in the direct connections we observe between cause and effect on a very fine spatial scale. However, the consequences of global changes constitute a reality that we can no longer ignore; we need to readjust our thinking when confronted with complex environmental problems. As already stated, the issues are numerous, of great complexity and often interrelated [1,87].

Human health systems are complex entities characterized by the diversity of their components, dynamic interactions within and between these components, and their relationship with the environment. None of the standard entities usually employed in epidemiology, *e.g.* genes, individuals, communities, are completely separate from the others, and any one of them is embedded in a continuous hierarchy of structural organization (Figure 1). Most epidemiologists would agree that it is not an easy task to use observations at a small, individual level to predict what will happen within a larger ecosystem, or, vice versa, or to determine which macro-level process is responsible for micro-level patterns. For instance, in epidemiology, the many problems we face, *e.g.* vaccination and herd immunity, or the role of climate change in disease dynamics, cannot be solved without properly addressing the complexity of host-pathogen interactions, including their global environmental and human dimensions. Modern epidemiology is now confronted with the problem of how to identify the relevant spatio-temporal and organizational scales that might be relevant in explaining disease patterns and processes. A new integrative approach, and a theory of up and down environmental scaling, involving both abiotic and biotic phenomena, is needed in epidemiology [33]. Epidemiology today must deal with

problems associated with linking processes on very different spatial, temporal and organizational scales (Figure 1), with health-related inducers of global environmental change probably representing the forgotten dimension in global health [1,4,33].

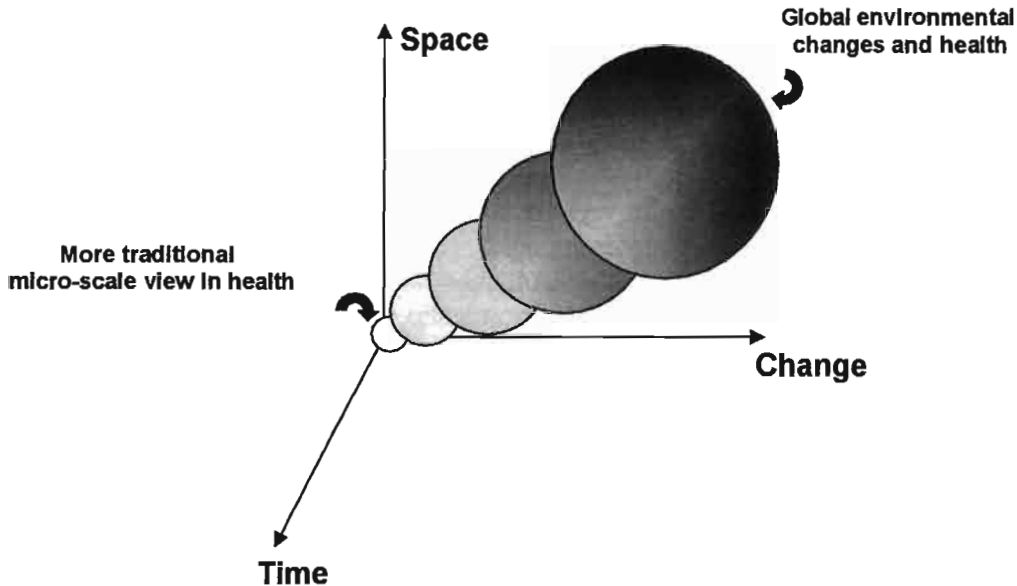


Figure 1. Human (and wildlife) health concerns intervene on a 3-dimensional scale, *i.e.* space, time and change. Because of this hierarchical organization, in any health system, scaling laws must be taken into account for health research and public health strategies.

One major problem faced by human societies, and by the host planet Earth itself, is that of increasing population numbers and expanding human footprints exerted upon the planet. Humanity as a whole has seriously exploded in size, meaning that human consumption requirements will not be fulfilled by the resource capacities of the planet in the very near future. In other words, we are at present in a state of rupture in the global production-ecological capacity of the Earth's equilibrium [1,95]. At the heart of any global health planning policy is the consideration that humanity cannot increase in size as it is currently doing because the global support capacity must not be exceeded. But how did we arrive at this critical point?

In earlier times, human populations - and this is also true for certain, now rare populations on remote islands and native tribes in the rain forests of Amazonia, Papouasia-New Guinea and Central Africa - lived in harmony with their natural ecosystem, which was able to meet the community needs (Figure 2). As human populations exponentially grew in modern times with the appearance of community settlement encroachments in new areas, the impact exerted by human societies on ecosystems (Figure 2b) became greater and greater. Human ecological footprints on the planet, defined as the extent to which human consumption can be supported by local ecological capacity [1,95], has grown in such a manner that there is no comparison in time. Deforestation, habitat fragmentation, land-use and agricultural systems, coastal zone and watershed management, climate change, ecotourism, transportation trade and transcontinental traffic, added

to new behavioural practices, have created new conditions for more direct contact between humans, ecological communities and ecosystems (Figure 2c). The emergence of new viruses and bacteria, as recently observed in some human communities [60], is the immediate manifestation of the fact that human and animal disease interactions have become more frequent and human societies are strongly impacting on the ecosystem equilibrium (Figure 2c). The ecological effects exerted by humans may have dramatic consequences that extend throughout a cascade of ecological responses. Clearly, these problems raise questions about the scientific and social attitude required in order to meet the challenge created by such complex issues.

Thus, traditional health concerns have been oriented toward the downstream effects of environmental impact [87], such as those of pollutants or toxic substances upon human health, or habitat modifications upon disease dispersion, notably in occidental industrialized countries. This cultural habit of examining downstream events in medical epidemiology instead of upstream events, *e.g.* understanding the proximate and ultimate causes of disease (re)emergence, needs to be re-interpreted (Figure 3). The true impact exerted by global environmental changes on health should compel medical scientists to rethink several basic assumptions, and notably that of the “bottom-up” approach as a single research perspective in the search for more general proximate causes for observed morbidity and mortality in local communities.

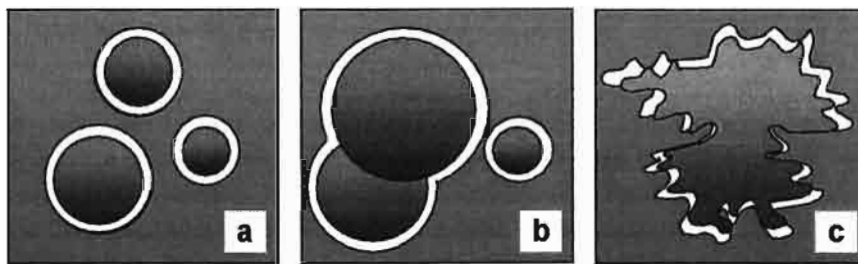


Figure 2. Schematic illustration representing the relationships between human populations and their environment. Grey forms indicate human communities, green squares natural habitats such as rainforests, and white forms the contact margins between the two domains: (a) ancient human populations, and even some present-day native populations or isolated populations on remote islands, living in harmony with their natural habitats; (b) with the population explosion and new community settlements, the interactions between humans and ecosystems have increased, creating more and more contact areas between the two domains; (c) current situation in which human populations strongly increase in size and natural ecosystems largely interact, as the human footprint on the planet expands.

Looking to the future, a key goal is to move from a consequence-oriented method to a “ecological-context-of-health” framework (Figure 3), in which we would take into consideration the multiple two-way interactions between pathogens and disease, and between the many host, vector, reservoir and microbe species that may be involved within ecosystems [32].

This requires a better integration of knowledge of different disciplines and sub-disciplines in order to elucidate complex relationships between health and the environment. This intellectual trend is referred to as Conservation Medicine [1]. A move in this direction clearly requires an

interaction on the part of medical science and related disciplines. The plethora of findings described below clearly suggest the need for extending health questions to other disciplines such as climatology, oceanography, physics and mathematics, population biology and genetics, or community ecology, for instance.

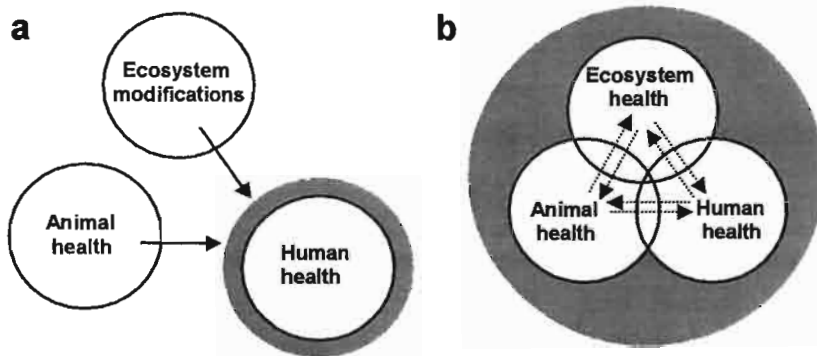


Figure 3. Schematic diagram illustrating : a) the traditional view, in epidemiology, of the links between human health, ecosystem modifications and animal health; human health problems are seen in a downstream perspective where only the impacts of ecosystem modifications on human health are considered (see arrows); b) conceptual diagram of possible multiple two-way links between human health, animal health and ecosystem health, in which all the components interact. Conservation medicine as an interdisciplinary field addresses the complex interrelationships between health and ecological concerns. Modified from [1].

Finally, as already discussed in previous sections, the many problems we are facing today, *e.g.* climate change and disease dynamics (see examples hereafter), cannot be solved without properly addressing the complexity of host-pathogens interactions, including the appropriate scaling law level of resolution at which specific processes may happen. Interestingly, recent studies on the impacts of global environmental changes on disease population dynamics and their spatial distribution [20,34,60,77] have provided good examples of how large-scale studies are of particular relevance in coping with human health problems. In order to deal with large-scale patterns and processes, comparisons between data and model outputs are required in order that a “bigger picture”, to use the terminology of John Lawton [47], may emerge. While major research developments have come about recently in other fields of life sciences such as population dynamics, community ecology and macroecology [7,57,80], largely due to the use of comparative research perspectives, epidemiology continues to suffer from the absence of comparative studies, because of the individually focused-research dimension given to health problems. We must go beyond local details upon which traditional health investigations have usually focused, and search for more general and rigorous disease patterns [6,79], thus providing a consistent framework upon which to build a true predictive discipline (see Figure 4).

Since recent understanding of some infectious disease patterns such as environmentally persistent, zoonotic and vector-borne diseases, have clearly shown the impact of large-scale climate variability on the geographic spread of these infections [39,60,77,78], medical epidemiology clearly needs to go one step further in developing comparisons between local data (Figure 4).

Recent investigations into childhood diseases have also provided clear evidence of how large-scale studies on a nation-wide or global scale are of particular relevance for public health concerns in the characterization of the many processes involved in disease behaviour [6,79, see also chapter 12 "Ecology of infectious diseases: an example with two vaccine-preventable infectious diseases" by Broutin *et al.* in this volume].

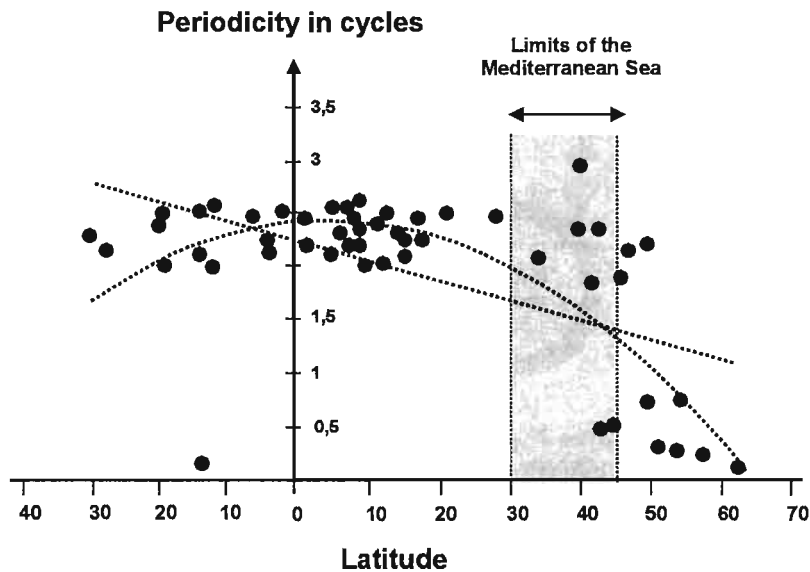


Figure 4 - The comparative approach based on comparison of independent data sets at lower scale, *e.g.* time-series for cholera at a nation-wide scale, is a way to characterize disease patterning at larger scale. Data show the evolution of cholera population time-series dynamics in terms of shape of dynamics, *i.e.* highly regular and periodic to erratic. Dots synthesize the form of the disease population dynamics on a double-axis gradient: on the *x* axis is the position in latitude, at which the disease cases come from; on the *y* axis is an index value with estimates near 2 representative of cyclic population dynamics of cholera, and near 0 of highly erratic dynamics. The figure shows that the evolution of cholera population dynamics from southern Africa to northern Europe shows cyclic fluctuations in tropical and sub-tropical areas of Africa, and when moving towards southern and northern Europe disease cases are rare to extremely rare. Population dynamics of cholera cases is transient in the Mediterranean basin (see grey rectangle), with epidemics of cholera more or less regular on the seashores of northern African countries. Data from Guégan and Constantin de Magny. Another illustration of the comparative approach in epidemiology is given by Broutin *et al.* [6].

From traditional investigations focusing on very small-scale case studies in medicine, there is a growing scientific tendency, under the impetus of population biologists, to go one step beyond the idiosyncratic details at a lower local scale and to move to a broader perspective of epidemiological systems in order that only the important disease generalities or patterns remain [6]. Because medical epidemiologists primarily focused their research investigations on local qualitative details in explaining disease patterns, they did not consider, or else totally neglected, the importance of large-scale processes, arguing that comparison across localities was impossible due to data heterogeneities. On the contrary, the main focus of comparative analysis is to compare data acquired at a lower spatial scale - and thus not to decide *a priori* that comparison is totally impossible - and to consider that emerging patterns may exist at a larger scale encompassing the total data set under study. The basic idea in comparative analysis in epidemiology is to describe the different spatio-temporal patterns that may be at work at the different hierarchical scales under scrutiny and then to

explore the corresponding processes responsible for the observed patterns. Comparative analysis is thus a promising approach to public health concerns in infectious disease population dynamics, in that it offers a much broader perspective on health and a more quantitative approach to predicting and controlling disease evolution.

33.2.3 Global environmental changes: new health threats for the foreseeable future

Medical doctors, researchers, policy-makers and the general public are relatively unfamiliar with the nature of global environmental changes and with the very complex links that may exist between these global changes and human well-being and health.

Global environmental changes refer to planetary-scale, largely human-induced alterations that affect the environmental capital of the planet to support life, and which modify the structure, composition or function of large-scale biophysical and ecological systems [1,55,58]. They are by-products functions of an unprecedented situation in which the overall population size of the planet is dramatically increasing at an unprecedented rate, and in which economic activities and technological choices are beginning to considerably modify aspects of the planet (see above). Global human-induced environmental changes may be either those environmental changes that impact on global process, *e.g.* the aggregation of greenhouse gases which amplify the worldwide greenhouse effect, or widespread local changes, *e.g.* ecosystem modifications or desertification, which by accumulation on a large scale, may modify ecosystem functioning. What is common between all these human-induced environmental changes is their "global" dimension and the uncertainty as to their possible consequences for human societies, since their existence is new. They differ as such from localized toxicological and microbiological environmental hazards, the consequences of which never cross the upper scales.

Global climate change is undoubtedly the most well-known pattern of global environmental change, but other types of global changes exist that pose serious problems for the future of our planet's life. The main types of global environmental changes induced by humans are: (i) changes in the atmospheric composition with stratospheric ozone depletion and greenhouse gas accumulation, (ii) biodiversity loss and changes (*e.g.* biological invasion and extinction), (iii) disruption of elemental cycles, *e.g.* nitrogen, sulphur and phosphorus, (iv) changes in the hydrological cycles and depletion of freshwater supplies, (v) changes in food-producing ecosystems (*e.g.* land cover, soil fertility, coastal and marine ecosystem stocks), (vi) global dissemination of persistent organic pollutants, (vii), urbanisation, and (viii) desertification [1,55,58,87].

As we have already stated, the health of human communities is strongly influenced by large-scale conditions from beyond the boundaries of those communities' living space, *i.e.* the locus. Consequences of global environmental changes on health may be complex because many different effects may interact with each other and with lower scale changes that make their understanding and prediction highly difficult. Although more and more researchers are currently working on global human-induced changes in

health, this domain is quite new. Modern-day environmental threats and the risks they may induce in human societies should thus stimulate more research initiatives so as to provide new skills, new tools and new vision of global health.

33.3 DYNAMIC PROPERTIES OF MICROBES, THEIR HOSTS AND THE ENVIRONMENT

There exist many diseases and disorders which are environment-dependent; we can here cite the heat-wave-related mortality that occurred in France in the Summer of 2003, or the numerous parasitic and infectious diseases which have increased, or will increase, in prevalence, incidence and geographical range distribution. In this chapter, we will focus only on communicable diseases, but the readers may refer to [4,55,52,58] for further details on non-communicable diseases. They will also find more information on the effects of global environmental changes upon health and human well-being at the World Health Organisation website at <http://www.who.int/globalchange/en/>.

But how can global environmental changes affect human health? Even though the connection between natural history and medicine is generally accepted - at least in recent textbooks -, this paragraph is devoted to a general presentation of the linkages that really exist between ecological processes on Earth and health. We will begin this section by describing the broad ecological context of infectious diseases. Then, we will explore the many two-way interactions that truly exist between ecological processes, micro-organisms and health. We will conclude this section by discussing the emerging field of Conservation Medicine, which brings together environmental sciences and the many disciplines of health.

33.3.1 The ecological context of infectious diseases: the three-piece puzzle!

Although much has been learned about parasitic and infectious diseases, their potential natural hosts, reservoirs and vectors and their interactions with the environment, many questions remain. An ecological perspective in health science will reveal that we are still ignorant of the complexity of interactions such as those of food chains, and the diversity of microorganisms that truly exist on Earth, some of them potential human pathogens [32,91].

A recent outbreak of a very rare zoonosis attributed to the monkeypox virus (MPV) in the Spring of 2003 in the central USA, which caused an illness clinically indistinguishable from smallpox, made the headlines [16]. Sporadic cases of monkeypox virus had been previously reported in human individuals only from the rainforest areas of central and western Africa, where the main reservoirs (throughout primary origin remains unknown) are squirrels (*Funisciurus* and *Heliosciurus* genera), Gambian giant rats (*Cricetomys* genus) and certain species of monkeys. This outbreak had never been recorded in the northern hemisphere before and was occasioned by the international shipment of small African mammals from Ghana to Texas, thereby constituting the source of disease introduction. From the six

different categories of rodents introduced in the USA for pet distribution, at least one Gambian giant rat, two squirrels and three dormices (*Graphiurus* genus) were identified by medical authorities to be infected by monkeypoxvirus. Native prairie dogs (*Cynomys* genus) co-housed with Gambian giant rats in pet shops were contaminated. Fortunately, none of the human cases identified in the USA resulted in death, and most of the patients did not fall seriously ill [16]. The establishment of a new zoonotic disease in the USA was avoided. Because its initial clinical features are indistinguishable from those of smallpox, a dreadful mutilating and even killer agent for humans before its eradication in the 1970s, lessons were learned from the latter. Recently, Smith and collaborators using an impressive data-set of information on human infectious diseases have demonstrated that disease categories that are limited by the export of their host species between nations and continents, *i.e.* multi-reservoir and zoonotic infectious diseases, are most likely to emerge in entirely new regions of the world [83]. This is particularly alarming in the face of increased rates of exotic species introductions, notably in developed countries (see below).

The relationships between micro-organisms or parasites, their hosts and the environmental conditions, both physical and biological, under which all these components interact, have developed throughout a long history of community coevolution [97]. As explained by community ecology and population dynamics, local animal communities - and within them the important components known as micro-organisms - are constantly exchanging fluxes of energy and materials with the surroundings [32,71,92]. Local communities, and thus pathogens within them, are ultimately dependent upon a balance between the rates of migration and extinction throughout ecological times. This necessitates a consideration of balance in nature as a starting point of discussion on infectious disease dynamics in space and time (Figure 5).

As illustrated in Figure 5, the conventional static view of health is now replaced by a more complex, dynamic three-piece puzzle in which the component parts, *i.e.* the host, the agent and the environment, abiotic or biotic, strongly interact with each other and where multi-way interactions, feedbacks and loops may intervene in disease behaviour in time and space. As such infectious diseases cannot be viewed as a separate, independent entity apart from the whole ecosystem - the conventional downstream approach to health -, but rather, need to be considered as a piece of a more complicated puzzle in which all components are extensively interdependent on each other; in other words, any effect on one subset may potentially lead to consequences for the others [97]. Because of the reality of this diversity of interactions and other linkages between the agent, the host and the environment, health problems, at least as concerns communicable diseases, have much to do with complexity, rather than being simple cause-and-effect relationships. One pertinent example of such complexity is the demonstration of how the interplay between environmental forces and ecological responses may mold the population dynamics of disease. A cogent illustration is that of the cholera epidemic resurgence in certain populations, which clearly shows the existence of cyclic fluctuations in disease case numbers (Figure 6).

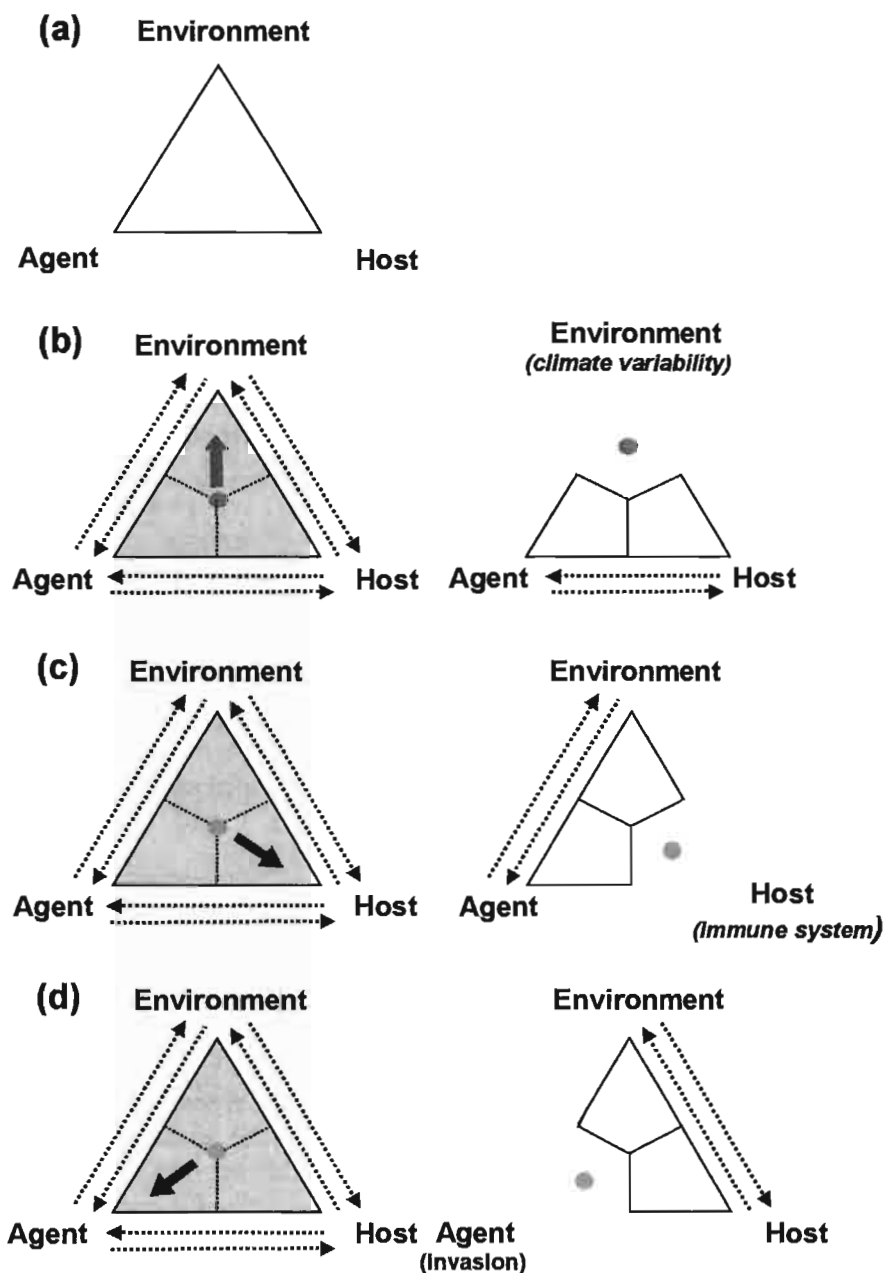


Figure 5 - Schematic representation of the infectious disease triad of agent, host, and the environment: a) classic, static representation of the three-pieces triangle; b), c) and d) dynamic illustrations of the 3-pieces triangle which considers two-way multiple interactions between components of the triad (on the left); coloured-dots illustrate a given disease, and the red arrows the major force explaining disease patterns. On the right side of the figure: b) case where the environment, *e.g.* climate change, is important for explaining disease patterns such as for many vector-borne diseases; c) case where host biological conditions, *e.g.* immune properties, are preponderant, *e.g.* HIV spread; d) case where intrinsic factors by the aetiological agent are important in disease dispersion such as for influenza virus. Modified from [97].

One important question is whether cholera outbreaks in human populations are simply the acquisition, by specific bacteria strains, of virulence genes, *i.e.* genes for the phage-encoded cholera toxin and the toxin-regulated pilus factor [21], responsible for better transmission dynamics, which clearly represents a fine-scale, direct cause-and-effect

approach on health, or whether they are due to a complexity of factors involved at different time and spatial scales that determine disease re-emergence, which in fact constitutes a holistic perspective on health [11]. Studying disease from the unique small-scale molecular perspective seems incomplete, since it does not totally explain why recurrent epidemic waves occur in time.

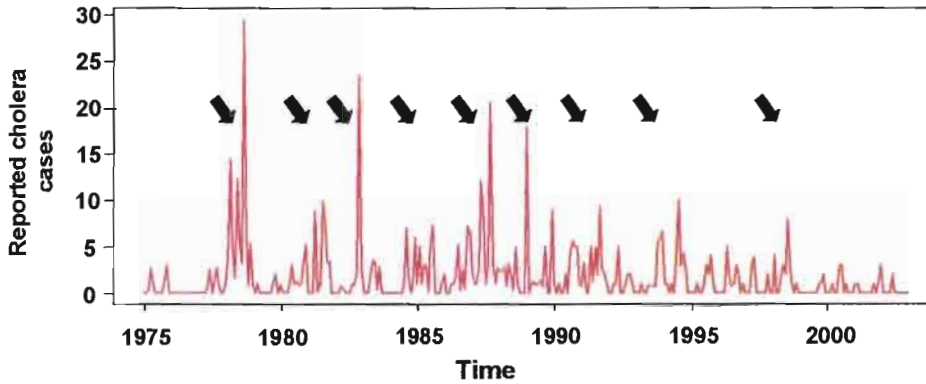


Figure 6 - Evolution of the number of reported cholera cases (monthly data) declared to the World Health Organization by national health authorities of Singapore as a function of time (1975 to 2002). Cholera population dynamics shows somewhat seasonal patterns of epidemic resurgences and interannual largest epidemics each 5 to 7 years (see black arrows). From de Magny and Guégan' compiled data.

First, the fraction of susceptible individuals in the population varying over time as the result of immunity acquired by previous infection, and by the input of births and migrants into the pool of susceptible hosts, this may result in that the population dynamics of cholera fever intrinsically oscillates and creates annual to biennial epidemic outbreaks. But, in addition, when strong couplings between climate and transmission occur like during *El Niño* events, a second outbreak is then observed each 5 to 7 years like in Bangladesh [67]. There is considerable evidence by now linking cholera outbreaks to climate [11,68,69,84], yet mechanisms explaining this coupling are not well understood [67]. Temperature, rainfall and plankton blooms among others have been proposed to explain the seasonal nature of cholera. Magny and collaborators have recently provided a mathematical model for cholera population dynamics in human communities that incorporates the seasonal dynamics of phytoplankton blooms - a potential reservoir for bacteria - and *Vibrio* concentration in aquatic environments [53]. The readers will find an excellent report from a scientific committee by the US National Academy of Science on the impacts of climate and weather on infectious disease at <http://www.nap.edu/catalog/10025.html>.

Obviously, other environmental parameters are important in the emergence, incidence and intensity of cholera outbreaks. Studies have shown that avirulent environmental strains of the *Vibrio cholerae* bacteria are maintained within the ecosystem, and may be associated with phyto- and zooplankton organisms, algae, crustaceans and fish [12,41-44,56,82,90]. Thus, the ecology and transmission biology of *Vibrio* forms are twofold: (i) probably many environmental avirulent forms live in natural ecosystems, but there is limited understanding of their exact life-cycle; and (ii) certain particularly virulent strains are selected to invade human populations. The

second phase, *i.e.* transmission from person-to-person which in fact represents an evolutionary “dead end” for the bacteria, is familiar to the public, and it is generally that which is studied by medical epidemiologists, and it forms what we have called the emerging part of a larger iceberg. In reality, what is currently poorly understood, *i.e.* the environmental phase, should in a very near future prove to be the corner-stone for a better understanding of bacterial evolution, *e.g.* genetic polymorphism, gene transfer and strain adaptation to specific contexts. Recent findings [22,23] have clearly shown that bacterial viruses in both the environment and intestine of cholera patients might strongly influence cholera cases seasonality in that *in vivo* bacteriophage amplification in infected individuals and hence bacteriophage predation on environmental *V. cholerae* during the cholera epidemic yielded the collapse of the disease. These data suggest that bacteriophages in the aquatic environment are an additional factor that causes disease population dynamics in human. However, it seems also likely that specific climatic conditions may lead to the explosion of bacteriophages in aquatic environments that may cause changes in the abundance of *V. cholerae* bacteria, a phenomenon recently observed for gastrointestinal nematodes of red grouse [8]. The incidence of cholera is also affected by many other factors like sanitation and level of poverty, public health services, population demography, land use changes and urbanization, and travel exchanges, *e.g.* the pilgrimage to Mecca, and these are commonly invoked to explain cholera outbreaks and dissemination within populations. Thus, the assembly of the different extrinsic and intrinsic factors into a perspective - in a multiple pathway diagram with both direct and indirect connections between the many parameters involved on different spatio-temporal scales - should be a prerequisite (see chapter 39 by Piarroux and Bompangue “Needs for an integrative approach of epidemics: the example of cholera” in this volume) for better capturing the complex web of causation that shapes cholera epidemic resurgence over time. This leads us directly to the next section on the linkages between ecosystem dynamics and infectious diseases.

33.3.2 Ecosystem dynamics and health, or the snowball syndrome

Any new outbreak in a population usually generates much public and media speculation on the possible causes underlying such phenomena. The avian flu outbreak in Asia between late 2003 and the beginning of 2004 is informative in that wild birds, particularly waterbirds, have been blamed for the serious spread of the disease in Asia, while poultry ducks are considered to have played a central role in the generation and maintenance of the flu virus [49]. Policy authorities in Thailand even got to the point of ordering a cull of openbill storks, a long-distance migratory bird species, although this decision was then called off. Confronted with panic, the Food and Agriculture Organization (FAO), the animal health service of the United Nations, urged Asian public authorities not to cull wild birds, since there was no direct evidence that they were responsible for disease spread between the different outbreaks, and “wild birds are an important element of the ecosystem and should not be destroyed” (see FAO news at <http://www.fao.org/newsroom/en/news/2004/48287/index.html>). While it is

entirely natural to search for the more plausible factors involved in these issues, it should be emphasized that a complex web of causative factors with multiple interactions and environmental forcing may intervene, and thus the political decision making openbill storks the scapegoats was unwarranted!

The relationships between ecosystem dynamics and infectious disease are obvious, highly complex in the patterns and processes involved, and totally underestimated or poorly understood because of the lack of research studies which could help to disentangle this natural biological complexity [15]. In addition, the links between ecosystems, communities and health are often strongly dependent on local factors, *e.g.* local conditions which predispose the spread of an emerging zoonotic disease to human communities, whereas these links are more vague on larger spatial scales, *e.g.* the aggregation of deforestation surface areas which might amplify the risk of new infectious diseases emergence - but all this needs to be formally demonstrated. Changing ecosystems, *i.e.* due to modifications, instabilities or perturbations, induced or not by climate change, land use changes and stress, loss of biodiversity, species dislocation and alien invasion, may have strong connections with public health problems in that any effect on the planet's ecosystems could have repercussions, in a cascade-and-effect scenario, upon human beings [9]. This is what we call here the "snowball" syndrome, in which tiny local effects may produce bigger problems on a larger scale.

One of the best-documented illustrations on the link between ecosystem dynamics, community and health issues is Lyme disease [65,66]. Lyme disease is a tick-borne disease caused by the spirochete bacteria, *Borrelia burgdorferi*, and it most often presents with a "bull's-eye" rash and erythema, accompanied by non-specific symptoms such as fever, malaise, fatigue, headache, muscle and joint aches. Lyme disease is considered to be an emerging disease in western countries. In the USA, where the spatial dynamics of Lyme disease has been investigated [65,66], it was shown that the risk of disease transmission strongly depends on local vertebrate-species diversity. In habitat patches with high vertebrate species richness, many vertebrate species may be bitten by infected ticks (from the *Ixodes ricinus* complex of species), feeding from a wide variety of mammalian, avian, and even reptilian host species. However, all these potential hosts strongly differ in their probability of infecting a feeding larval tick. In eastern North America, the white-footed mouse is highly efficient at infecting feeding mites, but other species are poorly capable of, or totally incompetent at, transmitting the bacteria to feeding tick larvae, thus impeding or interrupting the disease life cycle [66]. High-order vertebrate species diversity effectively locally dilutes the disease agent, and risk of disease transmission to humans is thus less likely (see Figure 7).

Richard S. Ostfeld and Felicia Keesing [65,66] have referred to the potentiality that biological diversity may exert on infectious disease transmission as a "buffering effect" conferred by effectively diluting large fluxes of disease germs into poor or non-efficient hosts vertebrates. A by-product of this within-local-community disease agent dilution is that it is less likely, in terms of probability, for an infected tick to transmit the Lyme disease to humans (Figure 7). On the contrary, when local communities are species-poor and a more efficient host reservoir comes into being, larger

fluxes of disease agents are generated, which increases the risk of disease contamination to humans (Figure 7). Another complementary but not exclusive explanation proposed by these authors is that competitors and/or predators of the main Lyme reservoir keep local mice populations low, thus reducing the risk of disease transmission. Ostfeld and Keesing [65,66] have opened up a new and fascinating avenue of research on the role exerted by biological diversity, community composition and wealth on infectious disease ecology and epidemiology. Based on basic knowledge, we thus suspect that many other infectious diseases (around 70% of current human infectious diseases are zoonotic), and animal diseases as well, might be driven to some extent by the same ecosystem dynamics rules, suggesting that practitioners, policy-makers and the public should more carefully evaluate interconnections between ecosystem, biodiversity and health concerns in coming years [15,48,72,73,88].

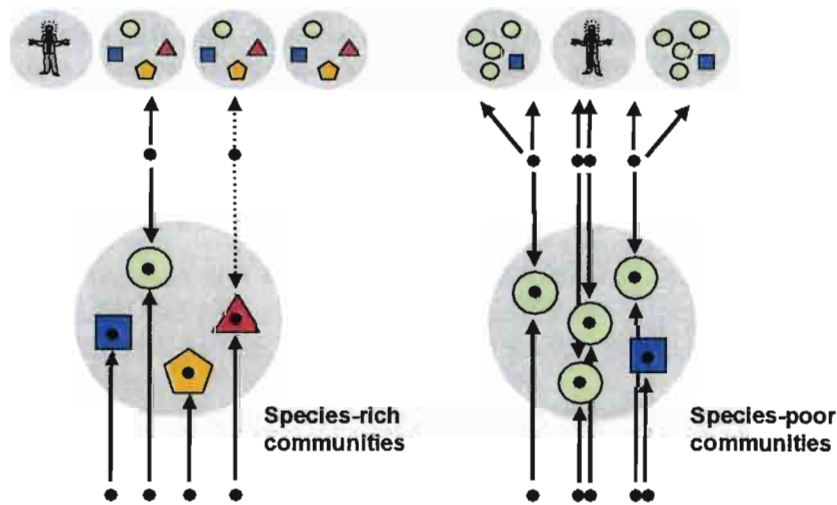


Figure 7 - Schematic representation of the ecology and epidemiology of transmission of Lyme vector-borne disease. On the left, in local species-rich communities of vertebrate hosts, potential host reservoirs do not transmit the bacterial agent with the same probability. Some host species (green disk) are more efficient at transmitting the disease to biting ticks, while others are poorly able to do so (red triangle and dashed arrows) or unable to do so (blue square and yellow hexagon). On the right, in local species-poor communities, where a more efficient host reservoir occurs (green disks) the disease is transmitted at a higher rate to feeding tick larvae, and thus the probability of human contamination is higher. Richard S. Ostfeld and Felicia Keesing [65,66] have called this ecological phenomenon a «buffering effect» conferred by biological diversity which tends to dilute the disease agent.

Humanity is degrading Earth's ecosystems at an incomparable rate, disrupting their functioning while human populations continue to live at the expense of a number of ecosystem services: nutrient recycling on land and in the oceans, detoxification of many dangerous substances, air purification, fossil energy production, or food production [48,72,73,88]. Both ecosystem functioning and biological diversity are cornerstones of the Earth's magnificent architecture, and it is up to humans must to find their exact place in this system.

33.3.3 The emergence of conservation medicine

The many aspects of research on ecosystem health and human health discussed above, in which our safety and wealth strongly depend on the ecosystem and on community health as a whole have helped to define a current of thinking now known as “Conservation Medicine” (see website at <http://www.conservationmedicine.com/>), the main goals of which are: (i) a better understanding on the many inextricable interrelationships that may exist between human health, animal health and ecosystem functioning and dynamics; and (ii) the promotion of such thinking in different arenas such as those of policymakers, economists and the public [1]. The many examples that we have chosen to show below are representative of this promising field. The reader will also find more details on Conservation Medicine in excellent books by Aguirre and collaborators [1] and Lebel [48], (see also <http://www.idrc.ca/ecohealth>). A free online French version of Lebel’s book is available at http://web.idrc.ca/en/ev-32399-201-1-DO_TOPIC.html. Previous important publications by the Consortium of Conservation Medicine include contributions to two books on conservation biology [88] and world sustainability [72], respectively.

33.4 THE ECOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES IN PRACTICE

While medical epidemiology has focused on the socio-economic determinants of disease patterns, we still have a very limited quantitative picture of the geographic distribution of the main disease agents in human populations throughout the Earth [45]. To what extent are they climate-dependent, and how many of them are there? What are the quantitative linkages between organism biodiversity and human pathogens? What are the main drivers of disease emergence or re-emergence and dispersion, excluding the generally invoked socio-economical drivers? Are socio-economy and modernization really important in explaining disease spread, and for which diseases are they pertinent? Recently, McMichael [59] has provided some examples of emerging infectious diseases considered under major categories of environmental and socio-economical influences, and we recommend the reader to refer to this contribution. The following sections deal with how to disentangle the complexity of the many interrelationships that truly exist between ecosystem functioning and its impacts on health. Examples may come from the general published literature or they may be new illustrations from personal findings by the authors of this chapter.

33.4.1 What came first: biology or socio-economy?

Because the roots of current epidemiology are strongly embedded in the socio-economic development of western countries [45], epidemiologists have primarily focused their research efforts on the importance of modern conditions, *e.g.* sanitation, urbanization and economic activities, in infectious disease patterns. Two questions tend to dominate the traditional approach by the epidemiologist to disease study: where? and why there? Determining the “where” has led to considerable work in observing, identifying and depicting qualitative patterns of disease spatial distribution.

Understanding the “why” focuses on the importance of social and technological organization and rapid environmental changes - the so-called economically-based approach - as major processes influencing infectious disease distribution and occurrence. Very few studies have attempted to study in a thorough manner the spatial distribution of the many pathogen species in humans as a group, and to analyse the factors affecting their geographical ranges. The most important developments in modern epidemiology involve the search for epidemiological-ecological patterns, regularities and order in space, and then explaining these observed patterns by the many abiotic and biotic processes which are interactive and which operate differentially in space and time, generating, modifying, replacing, and eventually destroying such patterns.

Recent statistical insights into the spatial distribution of infectious and parasitic diseases in humans on a large scale have enabled robust predictions of the different mechanisms responsible for the observed patterns. Using extensive data sets on up to 332 different human pathogens throughout the world, Vanina Guernier and co-workers [34] have shown that, after correcting for covariates, they still observe that species richness in human pathogens is strongly correlated with latitude and, in general, human communities in intertropical areas harbour greater pathogenic diversity than human populations living in subtemperate conditions (Figure 8). In other words, the species richness of human pathogens follows the same pattern seen in other free-organism species [10,38,40]. But to what extent, this geographical pattern might be the rule or the exception for such microbial human disease diversity? Many epidemiologists have treated this human pathogen diversity as a black box with no spatial structure, but it clearly appears that a large part of human microbes are not randomly distributed, notably those that are multi-reservoir and zoonotic infectious diseases, and which strongly depend on the presence of their obligate hosts and/or reservoirs. One group of pathogens is obviously not conform to the general trend of spatial distribution observed, that is directly-transmitted diseases specific to humans, which may quickly spread throughout the Earth with the potential to impact millions of people, and so which exhibits a high degree of homogenization. Many diseases like whooping-cough and measles (see chapter 12 “Ecology of infectious diseases: an example with two vaccine-preventable infectious diseases” by Broutin *et al.* in this volume) have made extraordinary evolutionary adjustments to coexist with humans over thousands and thousands of years, having originated in wildlife and then domesticated animals. Such diseases that have been around for a long time have extended progressively following humankind on its travels, migrations and colonizations all around the world.

Clearly, many factors, often interacting each other, can influence the actual spatial distribution and range of human pathogens. Thus, what is the relative importance of biological and socio-economical factors? For human diseases, the causal geographical configuration seems obvious in that a large part of human pathogens originally comes from wildlife animals, a category that will continue to produce new infectious diseases particularly in the tropics where the biological diversity is the highest. The underlying initiating event of host switching from the “environment” as the source may be then amplified by some human social practices, human migration,

continental and intercontinental exchanges that are circumstances which may facilitate the diffusion of microbes. However, it is difficult to attribute clear-cut impacts due to one specific driver since recent emergence of new infectious diseases such as HIV, Lyme disease and West Nile virus are due to human migration into new environments, specific cultural human behaviours or land clearance as well [59]. Figure 8 gives an idea of the actual spatial distribution of human microbes in the world with most of species concentrated in the tropics thus in conformity with a common biogeographic rule [33], but the globalization of air travel and economic trades, global climate change, or land use and habitat modifications will accelerate the rate of human pathogens globally. The picture as illustrated in Figure 8 could be then progressively replaced by a new “global” picture where most of microbes are everywhere [59].

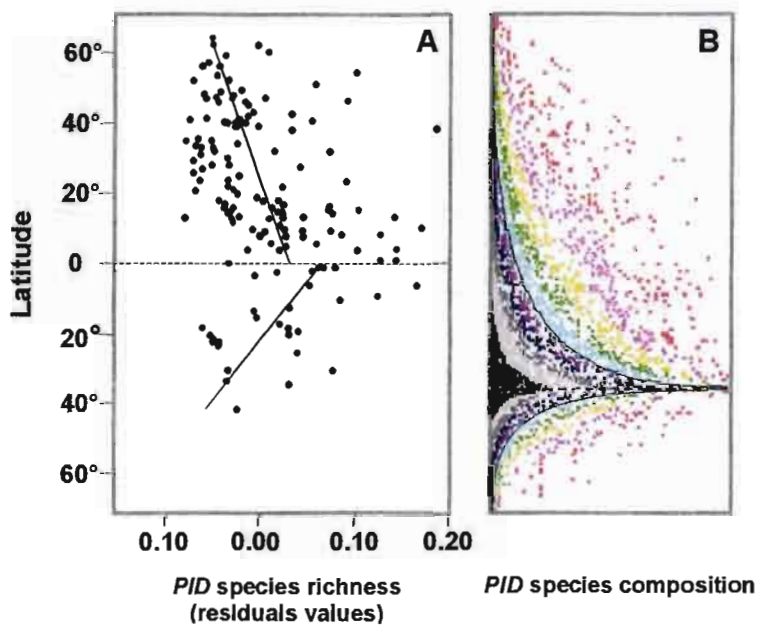


Figure 8 - (A) Evolution of parasitic and infectious disease (*PID*) species richness with latitude across the two northern and southern hemispheres. Dotted lines express the negative relationships between total species richness in human etiologic agents, after correcting for the effects of confounding factors on richness estimates, and the degree of latitude for the two hemispheres. **(B)** Presence/absence matrix for the 332 distinct *PID* species across the two hemispheres. The spatial distribution of *PID* species based on real data was run using a statistically rigorous method for model selection, *i.e.* Monte-Carlo randomized permutations. The presence/absence matrix provides distributional information about which species occurs at each site (recorded by a point), and which does not. Figure 8 (B) indicates that *PID* species diversity decreases as we move northward or southward from the equator, with pathogen species present in any human community living in a temperate area tending also to be present in richer intertropical human populations. Based on this test, the actual spatial distribution of human pathogens on Earth shows a clear nested pattern where some pathogens are restricted to the tropics, while others, more ubiquitous, are widely and regularly distributed throughout human populations. Such a distribution pattern provides information on the processes that are involved in generating the current geographical distribution and spatial range of human diseases. From [34].

What the study by Guernier and collaborators [34] adds to our understanding of human disease biogeography is the knowledge that, quantitatively, their actual spatial distribution ranges, with the exception of the group of directly-transmitted diseases specific to humans, strongly depends on climatic conditions. Again, this pattern is due to the strong

associations that exist between indirectly transmitted pathogens such as dengue virus and the *Plasmodium* protozoan, or viruses causing viral hemorrhagic fevers, their vector or reservoir hosts, and habitat conditions. Undoubtedly, many human diseases are associated with environmental climatic conditions, and we might then ask how they will respond to the plausible range of global climate change over the coming five decades. This is exactly what the next section will deal with.

33.4.2 Enhanced global warming and the spread of infectious diseases

The ecology of infectious diseases, and notably the manner in which hosts, vectors or reservoirs, and parasites interact with each other and their natural environment, represents a cornerstone in controlling disease, as global climate change could have far-reaching effects on global patterns of disease distribution, with vectors, reservoirs and diseases once relegated to the tropics migrating to temperate zones. What Guernier *et al.*'s study tells us [34] is that the influence of annual precipitation range and, to a lesser extent, of monthly temperature range, is much more crucial than temperature and humidity *per se* in the occurrence and spatial range of numerous human parasitic and infectious disease agents. Examples of infectious diseases in plants and animals that have expanded their frequency and geographical ranges over recent years in response to partial global climate change have now been documented [37]. Indeed, one of the most convincing demonstrations of how recent climate change may intervene in health concerns lies in the incidence and frequency of cholera outbreaks in human communities in Bangladesh [76].

When analysing historical data on cholera prevalence in Dhaka (Bangladesh), and via the use of sophisticated statistical procedures, Rodó and his colleagues [76] found a strong association between the *El Niño*/Southern Oscillation Index (SOI), a measure of ENSO, and the temporal dynamics of cholera. This signature was highly visible for the period between 1980 and 2001, corresponding to the well documented Pacific basin shift of 1976. This signal was not visible or was too poorly pronounced to be detected for the period between 1893 and 1940 for which data were available. Figure 9 captures this tendency, during the more recent interval of time, of cholera population dynamics to oscillate with the SOI index, with strong correspondence of maxima of cholera to minima of SOI. From 1980 to 2001, a quasi-quadiennial cycle (a period of between 4 and 5 years) of more severe cholera outbreaks in Dhaka human communities was observed, and can be interpreted as being the result of a more prominent role of climate forcing by ENSO in cholera population dynamics during the last two to three decades. The consequences of climate change in terms of infectious diseases of both humans and animals (this is also true for plants!) are only now beginning to be evaluated and foreseen. The work by Rodó and his collaborators [76] is probably one of the first epidemiological contributions providing quantitative evidence of the impact of climatic change upon the interannual variability of an infectious disease [see also 84]. The reader will find further details on statistical and mathematical techniques in chapter 23 by Choisy, Guégan and Rohani "Mathematical modeling of infectious diseases dynamics" in this volume.

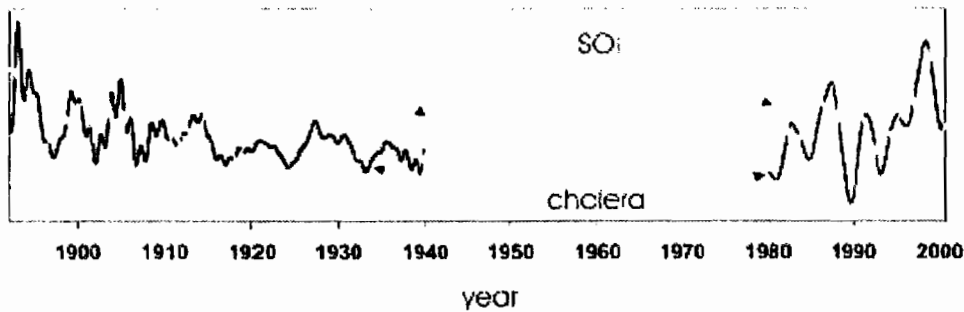


Figure 9 - Relationship between the Southern Oscillation Index (SOI) and cholera cases in Dhaka (Bangladesh). Data time-series as illustrated in the figure are from the reconstruction of principal components based on original SOI and cholera cases in order to remove seasonal variation and isolate the dominant interannual variation in dynamics [see ref. 76 for further details]. © *PNAS* (2002).

Interestingly, one study has gone a step beyond in the demonstration of an association between global climate change and disease. Viboud and colleagues found an association between the mortality and morbidity impact of influenza epidemics in France and ENSO oscillations for two independent influenza data sets over the period 1971-2002 [94]. The mortality impact of influenza in France was significantly higher during the 10 winter seasons with cold ENSO conditions than during the 16 winter periods with warmer conditions (Figure 10). Another previous work also evidenced an important association between ENSO and hospitalization cases for influenza and viral pneumonia in Sacramento, California [18].

Although no biological mechanisms have yet been characterized to explain the influence of climate variability on both influenza dynamics and the amplitude of outbreaks in terms of number of cases affected by the disease, the authors argued that environmental conditions caused by global climate change might interfere with the emergence and spread of new epidemic flu virus variants, making them better adapted to surviving and propagating under prevailing conditions. Another important, non-mutually exclusive, group of arguments infer that local conditions associated with lower temperature and higher humidity rate, as observed during strong cold ENSO phases in Europe, might affect human body conditions, rendering them more prone to acquiring the disease, *i.e.* via immuno-suppression, or individual behaviours, with more indoor crowding, thus facilitating flu transmission between individuals and across groups of people. There is at present no clear evidence for the existence of an evolutionary scenario of flu virus adaptation driven by environmental or climatic conditions. Some evidence suggests that rapid patterns of evolutionary change in viral antigen properties may be driven by intense selection from the host immune system itself, *i.e.* antigenic drift [17], and the intervention of short-lived immunity that would act as a density-dependent constraint upon overall infection incidence [24], thus giving no or very little support today to the hypothesis of climate-driven selection in influenza virus diversity. However, a more complete explanation of differences between influenza virus variants in the future should also provide insight into whether climatic variability on a wide scale influences the survival of dominant flu virus variants.

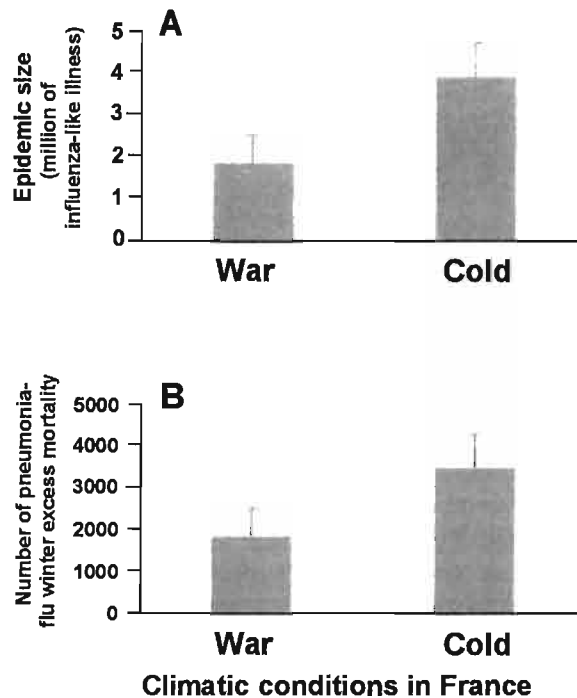


Figure 10 - Relationships between influenza-like syndrome morbidity (A) and mortality (B), and climatic conditions during cold and warm seasons in France. (A) Winter epidemic size average values and standard errors for 1984 to 2002. (B) Winter excess mortality due to pneumonia and influenza average values and standard errors for 1971 to 1997. Redrawn with permission from C. Viboud [94].

Man has long been aware of the fact that climatic conditions affect diseases, and there is much evidence for associations between climatic conditions and infectious diseases. Since climate also has an effect upon host and parasite body physiology, host and microbe life cycles, their habitat, and numerous other environmental parameters, the unprecedented rise in temperature underscores the urgent need for developing appropriate research in order to understand adaptations occurring within the microbial world, and for predicting responses in the face of such anthropogenically induced changes. The reader will find further information in national and international reports [2,3,46, and the numerous references cited above], and a very recent book [63] on global environmental change and health/ecosystems issues.

33.4.3 Ecosystem changes and health

There exist many documented cases of infectious and parasitic diseases that illustrate the effect of ecosystem changes upon health. Relationships between ecosystem changes, including habitat modifications and host species imbalances, and human, animal, and plant health merit our close attention. Outbreaks of infectious diseases like Lyme disease, schistosomiasis and hantavirus infections in Latin America are clear illustrations of how ecosystem modifications may strongly impact upon the emergence of new infectious diseases. Because much of this chapter is

concerned with the links between biological diversity and disease risk, *i.e.* the reduced dilution effect of biodiversity upon disease transmission (see concerned section #3.2), we here illustrate this by two other examples of the influence of species composition within an ecosystem and habitat alteration, and the resulting shifts in host species.

Many infectious diseases have complex life cycles requiring a reservoir or vector host. One such infectious disease, schistosomiasis, constitutes one of the most debilitating tropical infectious diseases. These snail-transmitted trematodes are re-emerging in different African and Southeast Asian countries despite the undisputable improvement in sanitary and socio-economical conditions in these areas. Larval worms, called cercariae, leave snails and penetrate humans in contact with freshwater. Adult worms live in the circulatory system of humans, consuming blood. Their eggs lodge in various tissues of their final human hosts, leading to organ failure [13]. A key to this re-emergence is the creation of habitats for the several species of snails that serve as initial intermediate host for human schistosomes. Snails proliferate in rice-field cultures, dams and aquaculture extensions. For instance, large impoundments throughout Africa, notably construction of the Aswan Dam that created Lake Nasser, have substantially increased schistosome transmission, resulting in increased human morbidity and mortality [19].

Trophic cascades driven by species introduction may also favour snail population increases. One example is the recent re-emergence of schistosomiasis in Lake Victoria in East Africa. An amazing species flock of endemic Cichlid fish had evolved in Lake Victoria, and a few highly specialized species, adapted to feeding on mollusks, along with the resulting low snail density, thus hampered transmission of schistosomes to humans. But fishery biologists then introduced the Nile perch, *Lates niloticus*, in an attempt to stimulate the local economy. The Nile perch drastically reduced the abundance of native cichlids. The subsequent explosion of mollusk populations on the lake shores and an increase in human settlements which sought to benefit from the new fish economy in the area created foci for schistosomiasis transmission [64]. Thus, introduction of the Nile perch resulted in both direct economic profits for local populations and the loss of biological diversity of endemic Cichlid fauna, thereby creating indirect human health problems over the long run.

Another good example of how hosts, vectors and infectious disease agents interact with each other and with their ecosystem is that of malaria in the Amazonian rainforest. Deforestation due to intensified farming and agriculture and the trans-Amazonian highway construction provided the environment necessary for one specific mosquito, *Anopheles darlingi*, to flourish in disturbed habitats [14,89]. *A. darlingi* is known to occupy a particular ecological niche in the rainforest canopy, but habitat changes have offered new opportunities for this insect to rapidly adapt to lower habitat layers in these man-made open ecosystems. Human encroachments have thus moved *Plasmodium* protozoans into those areas in which mosquitoes were accidentally highly competent at malaria maintenance and transmission. Deforestation and its resulting ecological niche shift by free-pathogen insects, increased urbanization, and human migration are all implicated in the observed changes in malaria dynamics in the Amazon

basin. Human disturbance of the rainforest due to intensified agriculture, proliferation of the highly important insect vector, and the introduction of the disease agent near human populations clearly show the intricacy of environmental and social factors contributing to amplification of disease spread. Changing environmental conditions like deforestation have also contributed to the emergence of hookworms, an important human pathogen in Haiti, for instance [51].

Over the past 50 years, industrial and agricultural changes, along with economic and social changes, rapid population growth and international travel, have inevitably contributed to changing the profile of infectious disease occurrence and distribution. At the same time, we have either forgotten or neglected the initial events underlying the emergence of infectious diseases. The complex dynamics of environmental and social factors should force us to take into account ecosystem approaches to human health programs in the very near future [74].

33.4.4 Land use, agricultural development, intensified farming, and health

In the recent history of our society, successive human settlements and encroachments, along with growing human populations at the planetary level, are requiring huge supplies of food for sustenance, along with land for providing essential ecosystem services to meet that need [4,70]. At present, these services are being disrupted by the “eruption” of a dominant species on the planet, *i.e.* man, who needs more and more resources and facilities, often to the detriment of ecosystem stability and sustainability. The reader has free access to a series of seven very fascinating e-seminars on *Medical Ecology: Environmental Disturbance and Disease* by Dickson Despommier of Columbia University, USA at http://ci.columbia.edu/ci/eseminars/1111_detail.html.

What then are the ecological implications of agricultural land use and intensified farming and husbandry for human health? Are we in fact creating modern artificial ecosystems that may contribute to the spread of new invasive pathogens by breaking down natural barriers?

Patz and Confalonieri [70] listed the environmental factors associated with land use that may have an impact upon emerging diseases. These include: (i) agricultural development, (ii) urbanization, (iii) deforestation, (iv) population movements, (v) introduced species/pathogens, (vi) biodiversity loss, (vii) habitat fragmentation, (viii) water and air pollution, (ix) road building, (x) HIV/AIDS, (xi) climatic changes, and (xii) hydrological changes including dams [59]. In addition, land use for agricultural development, intensified farming and husbandry have strongly affected biodiversity and climate at rates which have no equivalent in the history of human societies.

Some examples of emerging infectious diseases due to land use changes and intensified practices in agronomy can be illustrated as follows.

The Japanese encephalitis virus has been a serious public health problem in many countries of Southeast Asia since the time it emerged in the early 1970's. The virus is a natural infection transmitted by mosquitoes of the *Culex vishnui* group as found in Indian ricefields, their most prolific

breeding sites. Intensified rice paddies in the Tamil Nadu district, as in many other regions of developing countries, and the physical and chemical properties of ricefield waters, that may change in response to natural drivers or by anthropogenic actions, have strongly affected the abundance of culicines in rice fields [86]. The larval density of mosquitoes and their rate of development may depend on a series of biological factors, e.g. dilution by rain, surface area size for cultivation practices, and agricultural operations, e.g. use of fertilizer. With the development and extension of ricefield cultures which represent the food staple the many millions of people living in those areas, human-induced environmental changes have created foci for the development of vector and reservoir hosts. In particular, use of fertilizers with nitrate nitrogen has exerted a positive influence upon larval abundance of mosquitoes via a mediated-effect upon the multiplication of microorganisms in the ecosystem, which constitute the main diet of mosquito larvae. Similarly, in the same type of agroecosystem, but in northeastern Argentina, a strong correlation has been found between the abundance of *Biomphalaria* species, which are potential vectors for schistosomiasis transmission to humans, and, among other environmental parameters, nitrate and nitrite concentrations in ricefields due to fertilization [81]. Man-made creation of new habitat conditions in ricefields, through the addition of compounds such as calcium, the main component of the snail shell, has caused vector hosts to flourish, and humans usually contract the disease during the rice harvest via contact with infected snails. Similar scenarios have been observed for both Korean hemorrhagic fever, caused by a Hantaan virus, and Argentine hemorrhagic fever due to the Junin virus [61]. The virus responsible for Korean hemorrhagic fever is a source of natural infection in the field mouse, *Apodemus agrarius*, in many countries of Southeast Asia, particularly the People's Republic of China. Ricefield extension has created favorable conditions for the explosion of field mouse populations, thus increasing the risk of disease transmission to the population, and especially farmers. It is suspected that the conversion of grassland to maize cultivation, as seen in many districts of Argentina, has facilitated the proliferation of a rodent reservoir that is the natural host for this virus [61]. Additional examples exist of new areas subject to intensive cultivation and which witness the development of potential vector or reservoir host species [4,61]. Ecological changes due to agricultural development are among the most frequently identified factors in disease emergence, and it is important to consider that the need for more food supplies as human populations continue to grow will inevitably precipitate the emergence of new diseases, by placing more and more populations in close proximity to a natural reservoir or host.

Pandemic influenza is another illustration of how agriculture and intensified farming play an important role in disease outbreak. In general, communities are afflicted by annual or biennial epidemics of influenza caused by virus mutant strains highly selected to propagate in human hosts [17]. However, recent evidence shows that man, despite his relative resistance, may also be exposed to new influenza viruses from avian hosts [49,50], thus contradicting the more general belief that host switching is only occasional [62]. Waterfowl, such as ducks, constitute an important natural reservoir of influenza, but what is even more extraordinary is the

high susceptibility of pigs to these avian influenza viruses. Recent findings [49,50] show that pigs might serve as “mixing vessels” [61] for the recombination of avian and human influenza viruses, thus generating novel influenza recombinants highly virulent for humans. It is now suspected that the ancient influenza pandemics might have resulted from the propagation of mammalian influenza recombinant strains [61]. But what changes in human ecology facilitated the acquisition of avian influenza viruses by pigs, and the diffusion of new, highly virulent mixed influenza strains to humans? It now appears clear that influenza viruses benefit from a community of potential host species, rather than a single species, so as to evolve and select new forms better adapted to propagation. Intensified pig-duck farming, meant to provide food supplies to human populations, as is the case in Southeast Asia, has undoubtedly contributed to creating new “man-made ecosystems” [75] highly favorable to the diffusion and mixing of disease strains. As pointed out by Morse [61], these human influenza infections with complex zoonotic pathways have recently received much attention from public health authorities on intensified farming and in other settings, where different potential host species may be close together at high densities, as in live animal markets. Here we cite the recent outbreak of SARS in southern China, caused by a coronavirus from a small mammal which serves as a food source for the local population, as another illustration of the introduction of a new disease agent into human populations [31]. High-intensity production of food animals like cattle, along with rendering processes, have facilitated the transmission of the scrapie agent from sheep to cattle, causing bovine spongiform encephalopathy, later associated with a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in humans [26,93]. Intensified production of food and industrial processes in our modern societies will clearly increase the incidence of accidental contamination and amplification, as observed for BSE, in which mammal by-products, mainly from sheep and cattle, were fed to cattle, thus forming a new “artificial food chain” and providing the opportunity for cannibalism to herbivorous cattle.

As human populations grow, agricultural development and intensified settings, as in poultry farms, will be important causes of both ecological disruption and interaction with the environment, thus providing suitable conditions for exposure to novel pathogens. There is now increasing concern about the many uncertainties surrounding the environmental origins of microbes; indeed science over the past decades has concentrated only on understanding the human side of this question. The flu epidemic in Southeast Asia is one recent illustration of the need to enhance our “window of knowledge” of the natural ecology of infectious diseases.

33.4.5 Human population growth and behavioural practices

Since we have discussed at length the imprint of humans on the Earth's ecosystems (see above), we will here concentrate on the potential effects exerted by increasing human population size and density on disease emergence and spread. In their respective conclusions, both McMichael [59] and Morse [61] agreed that current living conditions have created a situation in which the causes of disease emergence and spread are more prevalent than ever.

Indeed, the human population of the planet is now much greater than at the beginning of the twentieth century, creating a greater diversity of microbes existing in these increased populations [32]. Though we have little or no idea of how many pathogen species are hosted by human communities, it is now clear that larger populations may harbour a greater diversity of pathogens than smaller populations (Figure 11).

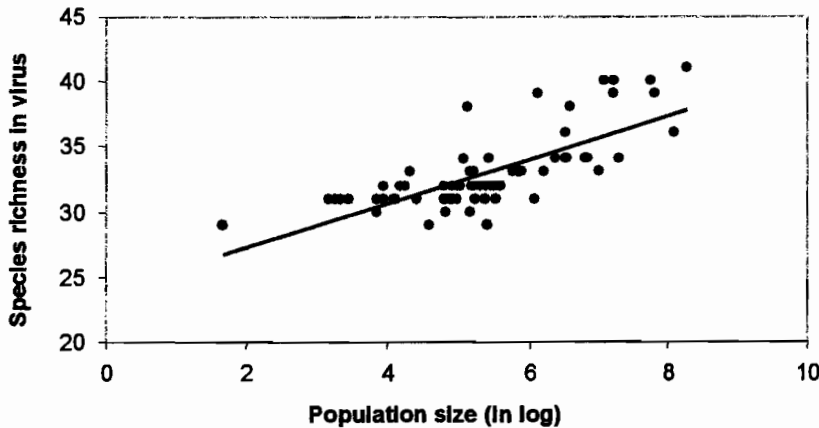


Figure 11 - Linear relationship between human population size and species diversity in viruses across 71 human communities living on different islands. Linear regression is $y = 1.67x + 23.97$, $r^2 = 0.551$, $p < 0.0001$. Population size variable is log-transformed. From [32].

Much remains to be understood on the mechanisms regulating the diversity of pathogens in human communities. The example above provides clear evidence of how the spatial scaling theory and community ecology rules might be best applied to pathogen microorganisms in humans. Many epidemiologists and public-health scientists have treated the “tiny world of human pathogens” as a “black-box” with no spatial structure or biogeography [25], but recent findings [25,34,83] illustrate that, like macroorganisms [see many references above] and other microorganisms, *e.g.* microalgae, and fungi [27], human pathogens are not randomly distributed, but rather exhibit predictable spatial patterns. This offers exciting potential for a more synthesized view of human pathogen distribution and organization, and ultimately a new means of understanding and thus controlling infectious diseases.

Moreover, the effect of population size, *i.e.* the number of susceptible persons within a community, on both disease persistence and spread is particularly important, and many recent studies have clearly shown its role in childhood diseases [5,28-30]. First, there exists a community size threshold, referred to as the critical community size (CCS), according to which disease probability extinction is high due to demographic and environmental heterogeneities. Thus, the disease can only persist with time in only human communities over a given population size, *i.e.* around 250-300,000 inhabitants for both measles and whooping-cough. Rohani and coworkers [79] showed that both measles and whooping-cough (see also chapter 12 “Ecology of infectious diseases: an example with two vaccine-preventable infectious diseases” by Broutin *et al.* in this volume) diffuse

progressively from urban centers to the surrounding rural areas, with, for England and Wales, the three biggest cities, *i.e.* London, Liverpool and Birmingham, acting as sources of disease retransmission (Figure 12).

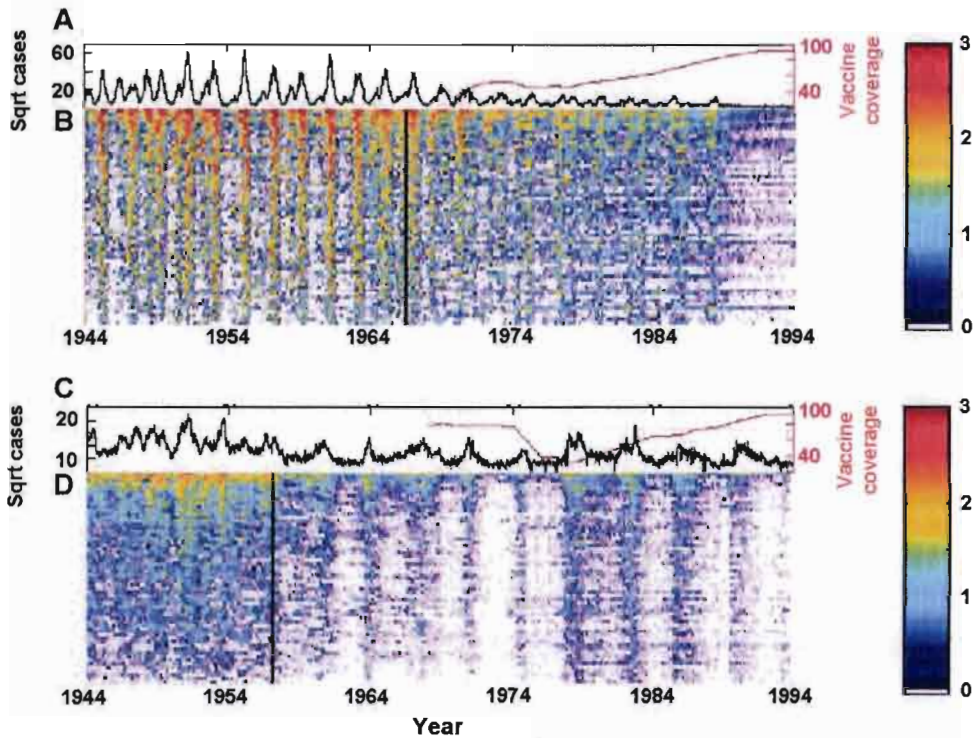


Figure 12 - A and C illustrate the population dynamics in number of infected cases for measles and whooping-cough respectively, for England and Wales. Red curve shows the evolution of vaccine update for both diseases. B and D show the spatial patterning of number of disease cases ranked from the largest city, *i.e.* London, at the top of sub-figures to the smallest one, *i.e.* Teignmouth, at the bottom of sub-figures. Colors indicate the level of disease incidence. Spatial patterning on sub-figures B and C indicates that both childhood diseases persist with time in the largest cities in England and Wales. This pattern is highly visible for measles on sub-figure B. Modified from [79].

Thus, many recent advances in the ecology of infectious diseases have led to the fascinating finding that numerous infectious diseases faced local fade-outs, but enjoyed regional persistence at the metapopulation level (see chapter 12 for a definition), indicating that disease dynamics behaviour in space and time cannot be understood without considering the importance of large spatial scales. Despite the public health importance of such findings, little is known about the regional influence of space in shaping disease incidence and prevalence within local communities. Major advances made during the recent decade in the metapopulation dynamics theory of infectious diseases clearly point to the fact that we need to adopt a macroscopic view of disease. It remains to be seen whether these ideas will be adopted in the very near future as our world progressively becomes a “small-village”. We will deal with this in the final section.

33.4.6 International travel and trade

The historical processes that gave rise to the preponderant role of humankind on Earth are continuing. Humans, members of a common, ubiquitous species highly resilient to diverse habitat alterations, have exploded in size on the planet because modern living conditions have ensured their survival and reproduction. Modern technologies are a compound ingredient in the success of the “human saga”, and have facilitated the transfer and encroachment of new populations into unoccupied areas of the world. Transcontinental air travel and maritime transport, along with global economic trade, have contributed to the success story, but evidence is now accumulating which supports the adverse effects of globalization upon the rapid spread of emerging infections and the diffusion of infectious diseases [85]. Today, speed of travel and global reach enable rapid access of disease to uninfected populations: any population on Earth, with the possible exception of native tribes in the rainforest, are at risk of contracting any disease (Figure 13). The recent avian flu epidemic in Southeast Asia and the world-wide panic it created is a crude example of the new artificial world we, as humans, have generated, thus facilitating the spread of infections [49]. Instead of choosing one or two specific diseases to illustrate this section, we present new findings here by Smith and co-workers, who have begun to quantify the degree of global homogenization of human diseases and have categorized the taxonomic groups of diseases at risk of contaminating human communities in the future [83].

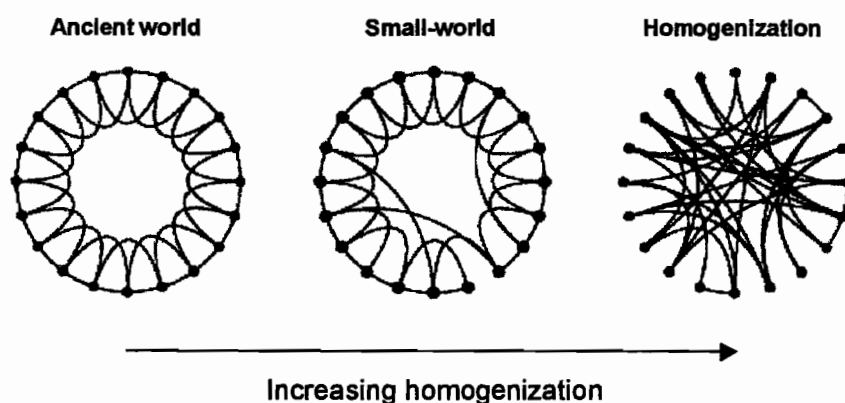


Figure 13 - Schematic illustration of (i) early conditions in which local communities were in contact with nearest neighbours only (on the left); (ii) small-world conditions (middle) where, in addition, a given local community was in occasional contact with another distant community, thus mimicking transcontinental exchanges; and (iii) global homogenization (on the right) where “any community is in contact with the others”, illustrating a global world. Infectious diseases may benefit from this strongly interconnected world so as to proliferate and expand in host populations. Modified from [96].

Based on an extensive data-set of around 317 human infectious diseases affecting human populations on Earth, Smith and contributors [83] have categorized these different diseases according to the collection of reservoir hosts utilized: (i) infectious diseases specific to humans, (ii) infectious diseases that utilize human and non-human reservoir hosts (multi-reservoir), and (iii) zoonotic infectious diseases. Then, using a similarity index to measure the degree of homogenization across regions, the authors have

revealed that infectious diseases specific to humans exhibit the greatest degree of similarity among nations and continents, followed by multi-reservoir infectious diseases, and finally zoonotic infectious diseases (Figure 14).

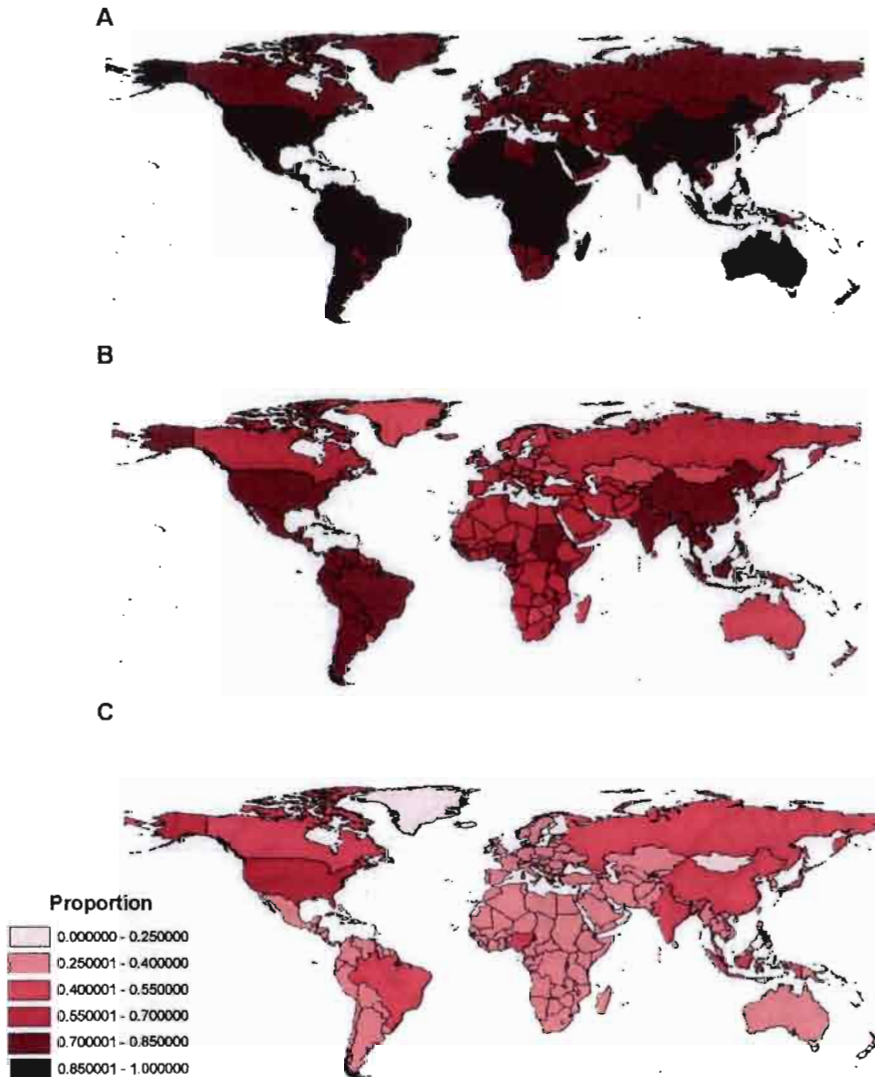


Figure 14 - Degree of homogenization at the national scale of human infectious diseases based on the range of hosts utilized: A) infectious diseases specific to humans; B) infectious diseases that utilize human and non-human reservoir hosts (multi-reservoir); and C) zoonotic infectious diseases. The degree of homogenization ranking is based on Jaccard's similarity index from low (pink color) to high (purple color). With permission from [83].

At the national scale, the near global homogenization of infectious diseases specific to humans suggests that there is little scope for further expansion in their spatial distribution. However, although many multi-reservoir and zoonotic infectious diseases are also broadly distributed, far more remain localized to specific regions of the world. As a consequence, infectious diseases with direct life-styles represent the most likely candidates for spread in nations in which they are absent today. The spatial distribution of infectious diseases that utilize non-human hosts is likely due

to the geographic distribution of their reservoir hosts. As in the case of the emergence of monkeypox disease in the USA, the increasing rate of introduction of exotic species will probably facilitate an increase in geographic scope of the infectious diseases they may host in geographic scope in the years to come. This raises a serious concern for public health, as pointed out by Smith and collaborators [83], how to target public health strategies, since human non-specific infectious diseases might have the greatest potential for crossing frontiers and becoming established in new areas. Admittedly, this is not a new phenomenon. Humans have facilitated the spread of disease to novel and susceptible populations across the planet for hundreds, of thousands, of years [83]. The magnitude of these introductions has created a world in which many historically localized diseases are now broadly distributed and shared between regions. International travel and economic trade, particularly that of exotic pets (though it has since been demonstrated that the tire trade is also highly responsible for diffusion of disease vectors [75]), are particularly alarming, as they play a strong role in the diffusion of diseases in new regions, and as such, require immediate decisions when regulating trade and transport at the global level.

33.5 CONCLUSION, AND SUGGESTED RESEARCH PERSPECTIVES

This chapter has explored and summarized topics on the links between global environmental changes and health concerns, and the problems and challenges posed by this new global context in terms of actual health issues. It is not, nor was it intended to be, an exhaustive review of the numerous examples that now exist on the interrelationships between global changes and health. For instance, we deliberately decided not to include considerations on microbe adaptation and evolution, or the socio-economic drivers of disease, since many chapters in this volume will deal with that matter. We also hope to have proposed an important list of references which the reader can consult for further reading. Rather, we have selected topics that illustrate, for scientists, policy-makers and the public, the nature of scientific and health challenges posed by global change and implications from a global health perspective, giving "a broad picture" to show how health scientists, and national and international health authorities need to consider the complex nature of two-way interrelationships that truly exist between the environment and health.

Many academic epidemiologists believe that we have learned enough about infectious diseases, and this chapter tries to convince the more skeptical of them that we might take more important crucial steps in understanding disease by changing the way we work. The challenge for modern epidemiology is to open "the window", and to adopt a broader perspective on health. On page 166 of his book, John Lawton has identified four areas in which he feels contemporary community ecology has got the balance wrong. These areas can be easily transposed to current epidemiology. They are: (i) too great an emphasis on short-term, highly reductionist experiments or laboratory research; (ii) too great an emphasis on local, often tiny, processes at the expense of larger-scale regional ones;

(iii) the absence of a connection between molecular ecology, population genetics, and population and community ecology of infectious diseases; and (iv) a nearly total failure in exploiting the power of model systems.

What then can we do to reduce uncertainty about the health responses to global environmental changes? Such an approach will require a shift in the way we operate as “epidemiologists”, from field epidemiologists to computer-science epidemiologists. This volume may constitute a current demonstration that breaking with tradition in health can be a source of confusion, but it is also the means, and this was the intention of our scientific publisher, of bringing together different disciplines and sub-disciplines for fruitful exchanges. What we need, then, are the following:

- (i) *A plurality of approaches.* We need field observations, theory, experimental designs in the laboratory and in the field, theory, hypothesis testing, molecular ecology and global epidemiology.
- (ii) *Fewer systems studied, but in greater depth.* We need to concentrate our research efforts on fewer places and biological systems in which to place our resources. As pointed out by Lawton, people hate this idea, but as two population and community ecologists, we can state here that health research will considerably benefit within the next year from this decision, and it is in the interest of epidemiology to adopt such an approach.
- (iii) *Development of long-term epidemiological survey sites,* particularly in tropical regions of the world where the impact of global environmental changes on health concerns will be the most substantial.
- (iv) *Embedded into item (iii) is the need for standardization of protocols* in different disciplines of epidemiology. Failure to standardize protocols over the past decades virtually destroyed any attempts at metaanalysis and comparative analysis in epidemiology. Curiously, the excuse of not being able to develop a comparative approach in epidemiology stems from the fact that no standardization of protocols has been decided.
- (v) *Institutions and research.* There is a strong need on the part of national and international health institutions to promote more coordinated multidisciplinary research. The experience in the USA of a joint *National Science Foundation-National Institutes of Health* project represents an effort towards better collaboration between health scientists and those working on other fields of science.
- (vi) *More nationally and internationally coordinated research programs.*
- (vii) *Promoting community contributions instead of individual work.* There is a current tendency in epidemiology to consider molecular ecology as a “primer” in modern science, and to relegate other fields of research to second position. The same can be said for field epidemiology as related to theoretical epidemiology. We need to encourage a variety of approaches which will provide different points of view on disease.

Despite considerable research efforts made toward understanding patterns and processes that explain the occurrence, emergence, geographic spatial distribution and extension of infectious diseases, epidemiologists are still not able to predict in detail how, where and when particular diseases will respond to environmental change. This represents a major research challenge for epidemiology in a changing world. We strongly feel that such a challenge can be met, widening our approaches and state of mind so as to join together in fighting disease.

Acknowledgements: JFG is grateful to both the *Institut de Recherche pour le Développement* and the *Centre National de la Recherche Scientifique* for financial support; GCM thanks the *Centre National d'Etudes Spatiale* and the *French Ministry of Environment and Sustainable Development* for grant fellowships. This is a scientific contribution of the *Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses* research unit #2724.

33.6 Summary

Recent studies of the impact of global environmental changes on the health of humans, and even wildlife, have provided several good examples of how large-scale investigations are of particular relevance to epidemiology. However, health study lacks both a broader “picture” and a comparative perspective, whereas major research developments have been made recently in other fields of life science, such as population dynamics, community ecology and macroecology, that have benefitted from enlarging scales under scrutiny. In this chapter, we attempt an objective, though not exhaustive, analysis of global environmental changes and their impact upon infectious disease patterns. The analysis of large-scale global environmental hazards in epidemiology requires integrating knowledge of different disciplines, thus necessitating a holistic research approach. This chapter provides with numerous examples of how large-scale patterns may intervene with local-scale health concerns, and thus it tries to convince the more skeptical among public health- scientists and authorities that we might take more important crucial steps in understanding infectious disease by changing the way we work. Such a challenge can now be met, widening our approaches and state of mind so as to join together in fighting disease.

REFERENCES LISTED

1. Aguirre, A.A., Ostfeld, R.S., Tabor, G.M., House, C., and Pearl, M.C. (2002). *Conservation Medicine. Ecological Health in Practice*. Oxford University Press, Oxford, UK.
2. Anonymous (2002). *Our Changing Planet: The Fiscal Year 2003*. U.S. Global Change Research Program. Washington D.C., U.S.A.
3. Anonymous (2004). *Annual Report 2003*. European Environment Agency. Copenhagen, Denmark.

4. Aron, J.L., and Patz, J.A. (2001). *Ecosystem Change and Public Health. A Global Perspective*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MA, USA.
5. Broutin, H., Elguero, E., Simondon, F., and Guégan, J.-F. (2004). Spatial dynamics of pertussis in a small region of Senegal. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 27: 2091-2098.
6. Broutin, H., Guégan, J.-F., Elguero, E., Simondon, F., and Cazelles, B. (2005). Large-scale comparative analysis of pertussis population dynamics: periodicity, synchronism and impact of vaccination. *American Journal of Epidemiology*, 161: 1159-1167.
7. Brown, J.H. (1995). *Macroecology*. University of Chicago Press, Chicago, IL, USA.
8. Cattadori, I.M., Haydon, D.T., and Hudson, P.J. (2005). Parasites and climate synchronize red grouse populations. *Nature*, 433: 737-741.
9. Chivian, E., and Bernstein, A.S. (2004). Embedded in Nature: Human Health and Biodiversity. *Environmental Health Perspectives*, 112: 12-13.
10. Chown, S.L., Sinclair, B.J., Leinaas, H.P., and Gaston, K.J. (2004). Hemispheric Asymmetries in Biodiversity - A serious Matter for Ecology. *PloS Biology*, 2: 1701-1707.
11. Colwell, R.R. (1996). Global climate and infectious disease: The cholera paradigm. *Science*, 274: 2025-2031.
12. Colwell, R.R., and Huq, A. (1994). Environmental reservoir of *Vibrio cholerae*. The causative agent of cholera. *Annals New-York Academy of Sciences*, 740: 44-54.
13. Combes, C. (2001). *Parasitism. The Ecology and Evolution of Intimate Interactions*. The University of Chicago Press, Chicago, IL, USA.
14. Conn, J.A., Wilkerson, R.C., Segura, M.N.O., de Souza, R.T.L., Schlichting, C.D., Wirtz, R.A., and Povoas, M.M. (2002). Emergence of a new neotropical malaria vector facilitated by human migration and changes in land use. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 66: 18-22.
15. Daszak, P., Cunningham, A.A., and Hyatt, A.D. (2000). Emerging infectious diseases of wildlife - threats to biodiversity and Human health. *Science*, 287: 443-449.
16. Di Giulio, D.B., and Eckburg, P.B. (2004). Human monkeypox: an emerging zoonosis. *The Lancet*, 4: 15-25.
17. Earn, D.J.D., Dushoff, J., and Levin, S.A. (2002). Ecology and evolution of the flu. *Trends in Ecology & Evolution*, 117: 334-340.

18. Ebi, K.L., Exuzides, K.A., Lau, E., Kelsh, M., and Barnston, A. (2001). Association of normal weather periods and El Nino events with hospitalization for viral pneumonia in females: California, 1983-1998. *American Journal of Public Health*, 91: 1200-1208.
19. El Alamy, M.A., and Cline, B.L. (1997). Prevalence and intensity of *Schistosoma haematobium* and *S. mansoni* infection in Qalyub, Egypt. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 26: 470-472.
20. Epstein, P.R. (1999). Climate and health. *Science*, 285: 347-348.
21. Faruque, S.M., and Nair, G.B. (2002). Molecular ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiology & Immunology*, 46: 59-66.
22. Faruque, S.M., Bin Naser, I., Islam, M.J., Faruque, A.S.G., Ghosh, A.N., Nair, G.B., Sack, D.A., and Mekalanos, J.J. (2005a). Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102: 1702-1707.
23. Faruque, S.M., Islam, M.J., Ahmad, Q.S., Faruque, A.S.G., Sack, D.A., Nair, G.B., and Mekalanos, J.J. (2005b). Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: Role of host-mediated amplification of phage. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102: 6119-6124.
24. Ferguson, N.M., Galvani, A.P., and Bush, R.M. (2003). Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature*, 422: 428-433.
25. Finlay, B.J. (2002). Global Dispersal of Free-Living Microbial Eukaryote Species. *Science*, 296: 1061-1063.
26. Ghani, A.C., Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., and Anderson, R.M. (2000). Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature*, 406: 583-584.
27. Green, J.L., Holmes, A.J., Westoby, M., Oliver, I., Briscoe, D., Dangerfield, M., Gillings, M., and Beattie A.J. (2004). Spatial scaling of microbial eukaryote diversity. *Nature*, 432: 747-750.
28. Grenfell, B.T., and Harwood, J. (1997). (Meta)population dynamics of infectious diseases. *Trends in Ecology & Evolution*, 12: 395-399.
29. Grenfell, B.T., and Bolker, B.M. (1998). Cities and villages: infection hierarchies in a measles metapopulation. *Ecology Letters*, 1: 63-70.
30. Grenfell, B.T., Bjørnstad, O.N., and Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414: 716-723.

31. Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., Liu, X.L., Zhuang, Z.X., Cheung, C.L. et al. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China? *Science*, 302: 276-278.
32. Guégan, J.-F., and Broutin, H. (2005). Microbial diversity: patterns and processes. In Sala, O., and Parmesan, C., editors, *Biodiversity and Health*, New York, USA, Island Press (in press).
33. Guégan, J.-F., Morand, S., and Poulin, R. (2004). Are there general laws in parasite community ecology? The emergence of spatial parasitology and epidemiology. In Thomas, F., Renaud, F., and Guégan, J.F., editors, *Parasitism and Ecosystems*, pp. 22-42, Oxford, UK, Oxford University Press.
34. Guernier, V., Hochberg, M.E., and Guégan, J.-F. (2004). Ecology Drives the Worldwide Distribution of Human Diseases. *PloS Biology*, 2: 740-746.
35. Harrison, R. (1992). *Forêts. Essai sur l'imaginaire occidental*. Flammarion, Paris, France.
36. Harvell, C.D., Kim, K., Burkholder, J.M., Colwell, R.R., Epstein, P.R., Grimes, J., Hofmann, E.E., Lipp, E., Osterhaus, A.D.M.E., Overstreet, R., Porter, J.W., Smith, G.W., and Vasta, G. (1999). Diseases in the ocean: emerging pathogens, climate links, and anthropogenic factors. *Science*, 285: 1505-1510.
37. Harvell, C.D., Mitchell, C.E., Ward, J.R., Altizer, S., Dobson, A.P., Ostfeld, R.S., and Samuel, M.D. (2002). Climate Warming and Disease Risks for Terrestrial and Marine Biota. *Science*, 296: 2158-2162.
38. Hawkins, B.A., Field, R., Cornell, H.V., Currie, D.J., Guégan, J.-F. et al. (2003). Energy, water, and broad-scale geographic patterns of species richness. *Ecology*, 84: 3105-3117.
39. Hay, S.I., Tucker, C.J., Rogers, D.J., and Picker, M.J. (1996). Remotely sensed surrogates of meteorological data for the study of the distribution and abundance of arthropod vectors of disease. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 90: 1-19.
40. Hillebrand, H. (2004). On the generality of the latitudinal diversity gradient. *American Naturalist*, 163: 192-211.
41. Huq, A., Small, E.B., West, P.A., Huq, M.I., Rahman, R., and Colwell, R.R. (1983). Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Applied Environmental Microbiology*, 45: 275-283.
42. Islam, M., Drasar, B.S., and Bradley, D.J. (1989). Attachment of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 to various freshwater plants and survival with

a filamentous green alga, *Rhizoclonium fontanum*. *Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 92: 396-401.

43. Islam, M., Drasar, B.S., and Bradley, D.J. (1990). Survival of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 with a common duckweed, *Lemna minor*, in artificial aquatic ecosystems. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 84: 422-424.

44. Islam, M.S., Rahim, Z., Alam, M.J., Begum, S., Moniruzzaman, S.M., Umeda, A., Amako, K., Albert, M.J., Sack, R.B., Huq, A., and Colwell, R.R. (1999). Association of *Vibrio cholerae* O1 with the cyanobacterium, *Anabaena* sp., elucidated by polymerase chain reaction and transmission electron microscopy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 93: 36-40.

45. Jones, H.R. (1990). *Population Geography*. Paul Chapman Publishing Ltd., London, UK.

46. King, G.M., Kirchman, D., Salyers, A.A., Schlesinger, W., and Tiedje, J.M. (2001). Global Environmental Change. Microbial Contributions, Microbial Solutions. *American Society for Microbiology*, 12p.

47. Lawton, J.H. (2000). *Community Ecology in a Changing World*. Ecology Institute, 21385 Oldendorf/Luhe, Germany.

48. Lebel, J. (2003). *In-Focus: Health. An Ecosystem Approach*. IDRC Publications, Ottawa, Canada.

49. Li, K.S., Guan, Y., Wan, J., Smith, G.J., Xu, K.M., Duan, L., Rahardjo, A.P. et al. (2004). Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*, 430: 209-213.

50. Lipatov, A.S., Govorkova, E.A., Webby, R.J., Ozaki, H., Peiris, M., Guan, Y., Poon, L., and Webster, R.G. (2004). Influenza: emergence and control. *Journal of Virology*, 78: 8951-8959.

51. Lilley, B., Lammie, P., Dickerson, J., and Eberhard, M. (1997). An Increase in Hookworm Infection Temporally Associated With Ecologic Change. *Emerging Infectious Diseases*, 3: 391-393.

52. Lloyd, S.A. (2001). The Changing Chemistry of Earth's Atmosphere. In Aguirre, A.A., Ostfeld, R.S., Tabor, G.M., House, C., and Pearl, M.C., editors, pp. 188-232, *Conservation Medicine. Ecological Health in Practice*, Oxford, U.K., Oxford University Press.

53. Magny Constantin de, G., Paroissin, C., Cazelles, B., Lara, M. de, Delmas, J.-F., and Guégan J.-F. (2005). Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics. *ESAIM Proceedings* (in press).

54. Martens, P. (1999). How will climate change affect human health? *American Scientist*, 87: 534-541.

55. Martens, P., and McMichael, A.J. (2002). *Environmental Change, Climate and Health*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

56. Matté, G.R., Matté, M.H., Sato, M.I.Z., Sanchez, P.S., Rivera, I.G., and Martins, M.T. (1994). Potentially pathogenic vibrios associated with mussels from a tropical region on the Atlantic coast of Brazil. *Journal of Applied Microbiology*, 77: 281-287.

57. Maurer, B.A. (1999). *Untangling ecological complexity. The macroscopic perspective*. The University of Chicago Press, Chicago, IL, USA.

58. McMichael, A.J. (2001). *Human Frontiers, Environments and Disease. Past Patterns, Uncertain Futures*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

59. McMichael, A.J. (2004). Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 359: 1049-1058.

60. Morens, D.M., Folkers, G.K., and Fauci, A.S. (2004). The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430: 242-249.

61. Morse, S.S. (2004). Factors and determinants of disease emergence. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties*, 23: 443-451.

62. Murphy, B. (1993). Factors restraining emergence of new influenza viruses. In Morse, S.S., editor, pp. 234-240, *Emerging viruses*, Oxford, U.K., Oxford University Press.

63. Ogunseitan, O. (2005). *Microbial Diversity. Form and Function in Prokaryotes*. Blackwell Science Ltd. New-York, USA.

64. Ogutu-Ohwayo, R. (1990). The impact of native fishes of Lake Victoria and Kyoga (east Africa) and the impact of introduced species, especially the Nile perch, *Lates niloticus* and the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Environmental Biology Fisheries*, 27: 81-86.

65. Ostfeld, R.S., and Keesing, F. (2000a). Biodiversity and disease risk: the case of Lyme disease. *Conservation Biology*, 14: 722-728.

66. Ostfeld, R.S., and Keesing, F. (2000b). The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases. *Canadian Journal of Zoology*, 78: 2061-2078.

67. Pascual, M., and Dobson, A.P. (2005). Seasonal Patterns of Infectious Diseases. *PloS Biology*, 2: 18-20.
68. Pascual, M., Bouma, M.J., and Dobson, A. P. (2002). Cholera and climate: revisiting the quantitative evidence. *Microbes & Infection*, 4: 237-245.
69. Pascual, M., Rodó, X., Ellner, S.E., Colwell, R.R., and Bouma, M. J. (2000). Cholera dynamics and El Niño-Southern Oscillation. *Science*, 289: 1766-1769.
70. Patz, J., and Confalonieri, U. (2005). Human health: infectious and parasitic diseases. In Millenium ecosystem assessment: conditions and trends. Washington DC, USA, Island Press (in press).
71. Pimm, S.L. (1991). *The Balance of Nature? Ecological Issues in the Conservation of Species and Communities*. The University of Chicago Press, Chicago, IL, USA.
72. Pokras, M., Tabor, G., Pearl, M., Sherman, D., and Epstein, P. (1997). Conservation Medicine: An Emerging Field. In Raven, P.H., editor, *Nature and Human Society: The Quest for a Sustainable World*, pp. 551-556, Washington, D.C., USA, National Academy Press.
73. Rapport, D.J. (1995). Ecosystem health: an emerging integrative science. In Rapport D.J., Gaudet C.L., and Calow P., editors, *Evaluating and monitoring the health of large-scale ecosystems*, pp. 5-34, Berlin, Germany, Springer Verlag Ltd.
74. Rapport, D. J., and Lee, V. (2003). Ecosystem approaches to human health: Some observations on North/South experiences. *Ecosystem Health*, 3:26-39.
75. Renaud, F., Meeüs, T. de, and Read, A.F. (2005). Parasitism in man-made ecosystems. In Thomas, F., Renaud, F., and Guégan, J.-F., editors, *Parasitism and Ecosystems*, pp. 155-176, Oxford, U.K., Oxford University Press.
76. Rodó, X., Pascual, M., Fuchs, G., and Faruque, A.S.G. (2002). ENSO and cholera: A nonstationary link related to climate change? *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99: 12901-12906.
77. Rogers, D.J., and Randolph, S.E. (2000). The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science*, 289: 1763-1766.
78. Rogers, D.J., and Williams, B.G. (1993). Monitoring trypanosomiasis in space and time. *Parasitology*, 106: 577-592.
79. Rohani, P., Earn, D.J., and Grenfell, B.T. (1999). Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science*, 286: 968-971.

80. Rosenzweig, M.C. (1995). *Species diversity in space and time*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
81. Rumi, A., and Hamann, M.I. (1990). Potential schistosome-vector snails and associated trematodes in ricefields of Corrientes province, Argentina. Preliminary results. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85: 321-328.
82. Shukla, B.N., Singh, D.V., and Sanyal, S.C. (1995). Attachment of non-culturable toxigenic *Vibrio cholerae* O1, and non-O1, and *Aeromonas* spp. to the aquatic arthropod *Gerris spinolae* and plants in the River Ganga, Varanasi. *FEMS Immunological & Medical Microbiology*, 12: 113-120.
83. Smith, K.F., Sax, D.F., Gaines, S.D., Guernier, V., and Guégan, J.-F. Global Homogenization of Human Infectious Disease (submitted).
84. Speelman, E.C., Checkley, W., Gilman, R.H., Patz, J., Calderon, M., and Manga, S. (2000). Cholera incidence and El Niño-related higher ambient temperature. *JAMA*, 283: 3072-3074.
85. Spielman, A., Andreadis, T.G., Apperson, C.S. et al. (2004). Outbreak of West Nile Virus in North America. *Science*, 306: 1473-1475
86. Sunish, I.P., and Reuben, R. (2001). Factors influencing the abundance of Japanese encephalitis vectors in ricefields in India - I. Abiotic. *Medical and Veterinary Entomology*, 15: 381-392.
87. Tabor, G.M. (2002). Defining Conservation Medicine. In Aguirre, A.A., Ostfeld, R.S., Tabor, G.M., House, C., and Pearl, M.C., editors, *Conservation Medicine. Ecological Health in Practice*, pp. 8-16, Oxford, U.K., Oxford University Press.
88. Tabor, G.M., Ostfeld, R.S., Poss, M., Dobson, A.P., and Aguirre, A.A. (2001). Conservation Biology and the Health Sciences. In Soulé, M.E., and Orians, G.H., editors, *Conservation Biology*, pp. 155-173, Washington D.C., U.S.A., Island Press.
89. Tadei, W.I.P., Thatcher, B.D., Santos, J.M.M., Scarpassa, V.M., Rodrigues, I.B., and Rafael, M.S. (1998). Ecologic observations on anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 59: 325-335.
90. Tamplin, M., Gauzens, A., Huq, A., Sack, D., and Colwell, R.R. (1990). Attachment of *Vibrio cholerae* serogroup O1 to zooplankton and phytoplankton of Bangladesh waters. *Applied Environmental Microbiology*, 56: 1977-1980.
91. Thomas, F., Renaud, F., and Guégan, J.-F. (2005). *Parasitism and Ecosystems*. Oxford University Press, Oxford, U.K.

92. Tokeshi, M. (1999). *Species Coexistence. Ecological and Evolutionary Perspectives*. Blackwell Science Ltd., Oxford, U.K.
93. Valleron, A.J., Boëlle, P.Y., Will, R., and Cesbron, J.Y. (2001). Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science*, 294: 1726-1728.
94. Viboud, C., Pakdaman, K., Boëlle, P.-Y., Wilson, M.L., Myers, M.F., Valleron, A.-J., and Flahault, A. (2004). Association of influenza epidemics with global climate variability. *European Journal of Epidemiology*, 19: 1055-1059.
95. Wackernagel, M., and Rees, W.E. (1995). *Our ecological footprint: Reducing human impact on the earth*. New Society Publishers, Philadelphia, USA.
96. Watts, D.J., and Strogatz, S.H. (2004). Collective dynamics of «small-world» networks. *Nature*, 393: 440-442.
97. Wilson, M.L. (2001). Ecology of Infectious Disease. In Aguirre, A.A., Ostfeld, R.S., Tabor, G.M., House, C., and Pearl, M.C., editors, *Conservation Medicine. Ecological Health in Practice*, pp. 283-324, Oxford, U.K., Oxford University Press.