

Evaluation de la possibilité d'adaptation d'un modèle de risque climatique de transmission de la dengue à la transmission du virus du chikungunya par *Aedes albopictus* dans le nord de l'Italie



MAURY Pauline

LOCEAN

Laboratoire d'Océanographie et du Climat :
Expérimentation et Approche Numériques

Rapport de stage de Master1 OACT

Réalisé du

28 mai 2008 au 13 juin 2008

Directeur de stage :

Nicolas Degallier

LOCEAN, Institut de Recherche Pour le Développement

SOMMAIRE

<u>1 ORGANISATION DU LABORATOIRE D'ACCUEIL ET ACTIVITÉ DE RECHERCHE DE L'ÉQUIPE D'ACCUEIL</u>	<u>44</u>
<u>1.1 LABORATOIRE D'ACCUEIL : LE LOCEAN</u>	<u>44</u>
<u>1.2 ACTIVITÉ DE RECHERCHE DE L'ÉQUIPE D'ACCUEIL</u>	<u>55</u>
<u>2 INTRODUCTION</u>	<u>55</u>
<u>2.1 LES MALADIES VECTORIELLES</u>	<u>55</u>
<u>2.2 CYCLE DE VIE DES MOUSTIQUES DU GENRE <i>Aedes</i></u>	<u>66</u>
<u>2.3 COUPLAGE <i>Aedes Aegypti</i> - DENGUE</u>	<u>66</u>
<u>2.4 COUPLAGE <i>Aedes Albopictus</i> – CHIKUNGUNYA</u>	<u>77</u>
<u>3 MATÉRIELS ET MÉTHODES</u>	<u>88</u>
<u>3.1 LES MODÈLES ÉPIDÉMIOLOGIQUES</u>	<u>88</u>
<u>3.2 CALCUL DE LA CAPACITÉ VECTORIELLE.</u>	<u>99</u>
<u>3.3 CALCUL THÉORIQUE DU TAUX DE REPRODUCTION DE BASE LA MALADIE (R_0)</u>	<u>99</u>
<u>3.4 ESTIMATION DU TAUX DE REPRODUCTION R_0 À PARTIR D'UNE ÉPIDÉMIE</u>	<u>1040</u>
<u>4 RÉSULTATS : AJUSTEMENT DES PARAMÈTRES ENTOMOLOGIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES POUR L'ADAPTATION DU MODÈLE</u>	<u>1212</u>
<u>4.1 ETUDE DE LA VARIATION DE R_0</u>	<u>1212</u>
<u>4.2 L'ÉPIDÉMIE D'ITALIE</u>	<u>1414</u>
<u>4.3 AJUSTEMENT DES PARAMÈTRES ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.</u>	<u>1515</u>
<u>4.3.1 ESTIMATION DU R_0</u>	<u>1515</u>
<u>4.3.2 TAUX DE REPRODUCTION ESTIMÉ ET AJUSTEMENT SELON LES PARAMÈTRES DE DIDIER, FONTENILLE</u>	<u>1616</u>
<u>4.3.3 TAUX DE REPRODUCTION ESTIMÉ ET AJUSTEMENT SELON LES PARAMÈTRES DE YVES DUMONT</u>	<u>1717</u>
<u>5 DISCUSSION & CONCLUSION</u>	<u>1818</u>
<u>6 REMERCIEMENTS</u>	<u>1919</u>
<u>7 BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>1919</u>
<u>8 ANNEXES.</u>	<u>2424</u>
<u>Annexe 1 Répartition mondiale du vecteur <i>Ae. albopictus</i></u>	<u>2424</u>
<u>Annexe 2 Région d'Emilie Romagna</u>	<u>2424</u>
<u>Annexe3 Etude des variations de R_0 en fonction des différents paramètres.</u>	<u>2525</u>
<u>Annexe 4 Calcul de la valeur de la mortalité en fonction de la température et de la pression.</u>	<u>2828</u>
<u>Annexe 5 Listing des programmes utilisé pour la présentation des résultats</u>	<u>2828</u>

1 Organisation du laboratoire d'accueil et activité de recherche de l'équipe d'accueil

1.1 Laboratoire d'accueil : le LOCEAN

L'institut Pierre Simon Laplace (IPSL) a été créé en 1994 dans le but d'améliorer les techniques en sciences de l'environnement qui existaient en région parisienne. Aujourd'hui, l'IPSL est une fédération de cinq laboratoires de recherche en sciences de l'environnement et de l'univers.

- Le Service d'Aéronomie (SA) situé sur le campus de Jussieu et à Verrière-le-Buisson (St Quentin en Yvelines).
- Le Centre d'étude des Environnements Terrestre et Planétaires (CETP) à Vélizy (St-Quentin-en-Yvelines).
- Le Laboratoire des Sciences du Climat et de l'Environnement (LSCE) à Gif s/ Yvette, Saclay.
- Le Laboratoire de Météorologie Dynamique (LMD) à Palaiseau, au campus de Jussieu et à l'ENS.
- Le Laboratoire d'Océanographie et du Climat : Expérimentation et Approche Numérique (LOCEAN) sur le campus de Jussieu.

Le LOCEAN est une unité mixte de recherche (UMR 182) qui regroupe des personnes issues d'établissements publics à caractère scientifique et technique (EPST)

- Le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique)
- L'IRD (Institut de Recherche pour le Développement)
- UPMC (Université Pierre et Marie Curie)
- MNHM (Muséum National d'Histoire Naturelle)

Ce laboratoire compte

- Un service administratif
- Trois services d'observation et d'outils nationaux:
- Trois équipes techniques
- Sept équipes scientifiques : dont l'équipe VARTROP (VARIabilité climatique TROPicale, téléconnexions et impacts)

L'équipe VARTROP a plusieurs thèmes de recherche, comme l'étude des mécanismes de la variabilité climatique tropicale dans les différents bassins par exemple, ou bien l'étude de la téléconnexion entre les bassins océaniques et bassins continentaux tropicaux et subtropicaux ou encore les études d'impact (lien avec le climat, ressource en eau, agriculture, santé).

Les futures équipes VARCLIM-TG (VARIabilité CLIMatique : Tropicale et Globale) et VARCLIM-RICLES (VARIabilité CLIMatique : Régionalisation et Interaction Climat Environnement Sociétés), proposées dans le cadre du plan quadriennal 2009-2012, résultent de la refonte de plusieurs équipes du plan quadriennal précédent. En effet, le LOCEAN s'est orienté récemment dans une activité sur les impacts, en particulier dans le cadre du changement climatique. Cette collaboration entre les deux équipes se traduirait par des projets communs intégrant la variabilité climatique et les impacts de cette dernière sur la société.

Aujourd'hui, les études en cours intégrant ces deux composantes concernent essentiellement les régions tropicales. A terme, la structure VARCLIM permettra de développer cette synergie dans d'autres régions. L'objectif de RICLES est de créer et de structurer une recherche interdisciplinaire autour du thème des interactions Climat Environnement et Société en s'appuyant bien entendu sur les recherches climatiques réalisées dans l'équipe VARCLIM-TG et sur des compétences de chercheurs de différentes disciplines. C'est au sein de l'équipe impacts climatiques, qui est amenée à devenir la future équipe VARCLIM-RICLES, que j'effectue mon stage.

1.2 Activité de recherche de l'équipe d'accueil

Nicolas Degallier, mon directeur de stage, est entomologiste médical. Il dirige ses recherches en partenariat dans plusieurs domaines en relation avec la transmission vectorielle de maladies virales émergentes, et s'intéresse au développement de modèles simulant la transmission de la dengue. Son intégration dans l'équipe VARTROP, équipe pluridisciplinaire, a permis de relier les épidémies d'arbovirus¹ au climat et d'orienter ses recherches au niveau des impacts climatiques sur la transmission des arbovirus dans les zones tropicales. La connaissance des processus intervenant dans le déclenchement d'épidémies est nécessaire pour la mise en place de méthodes de prévention plus efficaces.

Un projet de recherche en coopération franco-brésilienne a été développé par Jacques Servain, chercheur au LOCEAN. Ce projet « Climat de l'Atlantique Tropical et Impacts sur le NordEst » (CATIN) a pour but d'étudier la dynamique de l'océan, mais aussi la liaison Océan-Atmosphère-Continent. Trois autres grands thèmes concernant les impacts environnementaux sont également au cœur de ce projet ; les ressources hydriques, l'agriculture et la santé. Ainsi le sous-projet « Relation Climat Dengue au Brésil » est sous la coordination de Nicolas Degallier. L'objectif ultime est de proposer un système d'alerte, à partir d'une surveillance de certains signaux climatiques, qui puissent être utilisés par la société civile afin de prévenir un risque d'épidémie de dengue. Un modèle informatique a été développé en collaboration avec Charly Favier, chercheur à l'université de Montpellier II (Institut des Science de l'Evolution UMR-CNRS 5554) pour estimer le risque actuel et futur de la propagation de cette maladie. En utilisant les températures les humidités relatives (moyennes mensuelles) comme paramètres climatiques, ainsi que des paramètres épidémiologiques et entomologiques², un indice de risque a pu être proposé. C'est dans le cadre de ces recherches que j'effectue mon stage.

2 Introduction

Pour réaliser un modèle épidémiologique, il est nécessaire de comprendre et connaître la maladie et ses causes, en particulier la biologie du vecteur. Ainsi avant de réaliser ces modèles, il faut étudier les différents modes de propagation et de contamination aussi bien au niveau de l'hôte qu'au niveau du vecteur. Nous essaierons donc tout d'abord de répondre aux questions : *Qu'est-ce qu'une maladie vectorielle ? Quel est le couplage maladie-vecteur considéré ? Comment modéliser son mode de transmission ? Comment introduire des paramètres climatiques dans le modèle ?*

2.1 Les maladies vectorielles

Aujourd'hui, nombre de maladies émergentes sont causées par des changements écologiques résultant de l'activité anthropique mais aussi du réchauffement. Ce sont des maladies à transmission vectorielle. Ces maladies présentent des cycles épidémiologiques complexes liés à leur mode de transmission indirecte. Elles figurent parmi les plus importantes en santé humaine et animale en considérant le taux élevé de mortalité qu'elles entraînent. Pour améliorer la compréhension et la prévention de ces maladies vectorielles, différents modèles mathématiques sont développés.

Les maladies à transmission vectorielle sont des maladies pour lesquelles l'agent pathogène (virus, bactérie ou bien protozoaire) est transmis d'un individu infecté (un hôte vertébré : animal ou homme) à un autre par l'intermédiaire d'un arthropode hématophage

¹ Vient de : ARthropod-BORne-VIRUS. Les arbovirus sont des virus ayant pour vecteurs obligatoires des arthropodes hématophages (tiques, moustiques et autres insectes hématophages...)

² Paramètre propre aux insectes vecteurs.

(insecte, tique). Les arbovirus ont des impacts non seulement sur la santé mais également sur le développement socio-économique des pays touchés (Tran et al., 2005).

Dans le cadre de ce stage nous nous intéresserons aux moustiques du genre *Aedes* et à des maladies de type viral

2.2 Cycle de vie des moustiques du genre *Aedes*

Pour comprendre le mode de propagation des arbovirus, il faut comprendre le mode de vie des moustiques. Les moustiques du genre *Aedes* ont un cycle de vie commun à un grand nombre de genres de moustiques.

Les environnements chauds et humides de type tropical sont nécessaires pour que les femelles pondent leurs œufs. En effet, les femelles pondent leurs œufs sur les parois humides des cavités naturelles (trous dans la pierre, coquilles vides...) ou dans des récipients d'origine anthropique (pneus, sacs plastiques, citernes, vases...). La ponte ne peut s'effectuer que lorsque les œufs sont arrivés à maturation. Pour cela, il faut un apport en protéines très important. Ces organismes puisent les protéines nécessaires lors de leur repas sanguin. La période, écoulée entre deux pontes, est appelée cycle gonotrophique. Généralement cette période coïncide avec la durée entre deux repas sanguins successifs. Il est important de signaler que les femelles peuvent avoir besoin de s'alimenter plusieurs fois entre deux pontes. Ainsi la durée du cycle gonotrophique n'est pas systématiquement la même que celle séparant deux pontes. Une fois écloses, les larves se développent dans l'eau mais viennent respirer à la surface. Les transformations qui permettent au moustique de passer du milieu aquatique au milieu terrestre s'effectuent pendant la nymphose. Durant ce stade, l'élaboration d'un organisme totalement différent s'effectue. Au bout de 1 ou 2 jours, l'adulte se libère et peut s'envoler (Degallier et al., 1988).

2.3 Couplage *Aedes aegypti* - Dengue

La dengue est une infection virale, endémique¹ dans les pays tropicaux. Depuis quelques années, la dengue qui était présente uniquement en Asie du Sud-est est en progression dans le reste de l'Asie, l'Afrique et surtout l'Amérique du Sud. Environ cinquante millions de personnes sont infectées dans le monde chaque année. (Chowell et al., 2007) Il existe quatre formes dites « de dengue ». Il existe quatre sérotypes de flavivirus² (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4) à l'origine de la maladie qui, bien que très proches entre eux, ne produisent pas une immunité croisée (après infection). Cette maladie est transmise à l'homme par l'intermédiaire du moustique *Aedes aegypti* (voire même dans certains par *Aedes albopictus*, espèce également cosmopolite). Les moustiques se contaminent en piquant l'homme et ne transmettent quasiment jamais le virus à leur descendance. Lorsque l'insecte hématophage s'est nourri sur une personne infectée, il a ingéré le virus circulant dans le sang. Pour qu'il devienne contaminant, il faut que le virus migre de son estomac à ses glandes salivaires. Lors d'un prochain repas il pourra alors retransmettre la maladie à un nouvel hôte vertébré. Ce temps de multiplication du virus chez le vecteur est appelé cycle extrinsèque ou période d'incubation extrinsèque, tandis que chez l'hôte on parle de période d'incubation intrinsèque. En effet, lorsqu'un hôte sain est piqué par un vecteur infectant, il contracte la maladie, mais il faut un certain laps de temps avant que l'hôte ne devienne infectant (pour que le virus circule dans le sang). (Degallier et al., 1996)

¹ Une endémie désigne la présence habituelle d'une maladie dans une région déterminée.

² Genre de virus de la famille des *Flaviviridae* regroupant le virus de la dengue mais aussi le virus de la fièvre jaune, le virus du Nil occidental (West Nile)...

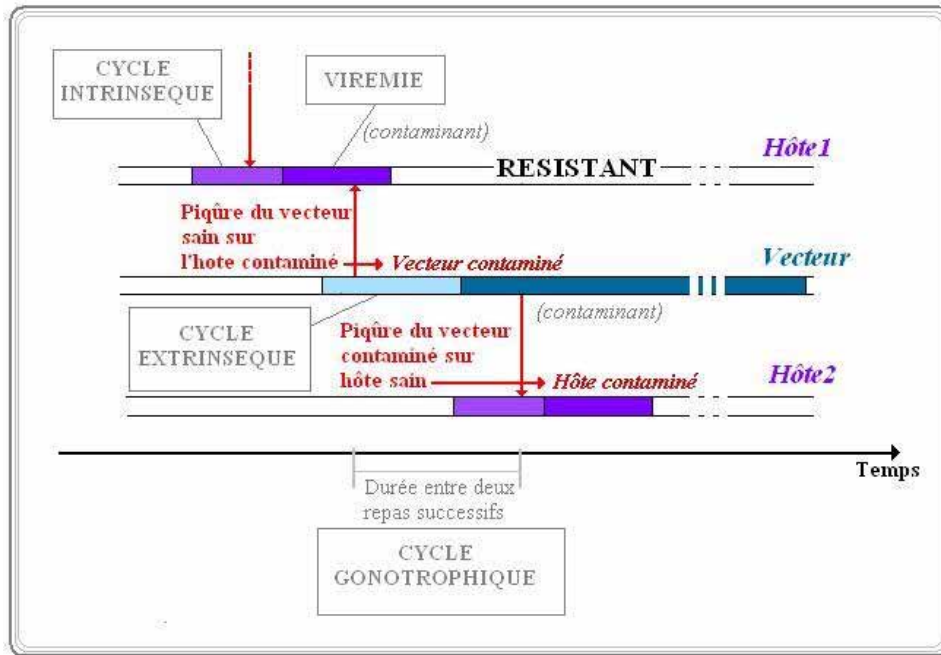


Figure 1 : Mode de propagation d'une maladie vectorielle

D'autres arboviroses ont un mode de propagation similaire à celui de la dengue. C'est le cas pour le virus du chikungunya.

2.4 Couplage *Aedes albopictus* – Chikungunya

Le chikungunya (CHIK en abrégé) est une autre maladie virale dont le cycle est comparable à celui de la dengue et qui est actuellement en phase d'expansion. Très répandue dans le milieu tropical, CHIK est une maladie infectieuse due à un Alphavirus¹ également transmise par les moustiques du genre *Aedes*. (Massad et al., 2008) Le virus a été isolé pour la première fois en 1952 en Tanzanie. (Vazeille et al., 2008) Seuls *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* ont été identifiés dans la transmission de la maladie à l'homme car ils sont principalement urbains. (Reiter et al., 2006) Le mode de transmission de la maladie est similaire à celui de la dengue. Seuls quelques paramètres entomologiques et épidémiologiques varient. Il est donc judicieux d'étudier ces deux maladies en parallèle. CHIK est une maladie endémique dans les pays d'Asie et d'Afrique. En 2005, le premier cas d'épidémie a été reporté à la Réunion où 40% de la population a été contaminé soit 270000 personnes. (Lanciotti et al., 2007) Le principal vecteur était *Ae. albopictus*. Ce moustique est récemment apparu en Europe, au Etats-Unis et en Australie. (Annexe 1) L'épidémie d'Italie de l'été 2007 a causé un total de 292 cas suspects dont 125 ont été confirmés par examen soit biomoléculaire², soit sérologique³ ou encore virologique⁴. Jusqu'à présent, un grand nombre de modèles épidémiologiques ont été présentés pour la dengue tandis que les recherches sur chikungunya sont récentes et encore peu développées (A-B Failloux, communication personnelle).

¹ Genre de virus appartenant à la famille des *Togaviridae*

² Par PCR ou recherche de séquence d'ARN

³ Mise en évidence des anticorps présents dans le sang du patient. Cette technique nécessite que la période d'incubation du virus soit achevée

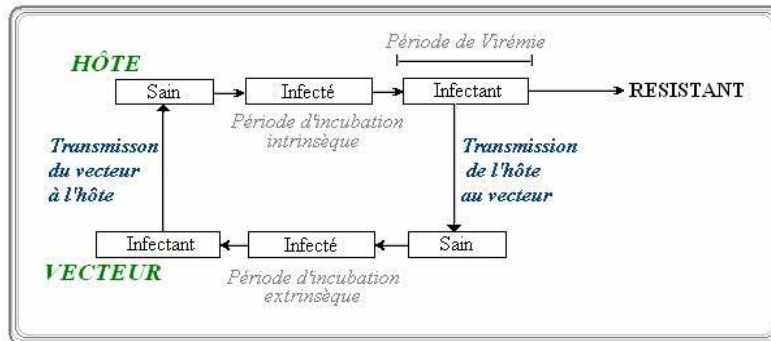
⁴ Isolation (donc mise en évidence) du virus dans l'organisme de l'hôte.

3 Matériels et méthodes

3.1 Les modèles épidémiologiques

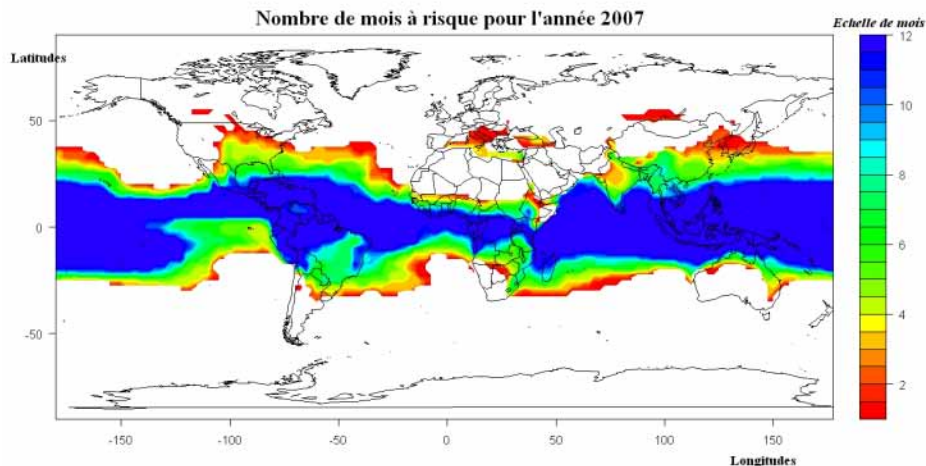
L'objectif de ces modèles théoriques est de décrire les mécanismes de la transmission de la maladie de manière simple en imposant qu'une cause engendre un effet. Ainsi, cette simulation doit pouvoir décrire de manière réaliste la dynamique de la maladie mais aussi d'évaluer, à partir de conditions initiales données, le nombre de nouveaux cas attendus ou encore de déterminer, parmi différents facteurs, les plus importants. Pour cela, il faut connaître le schéma de la transmission de la maladie étudié. La propagation d'une maladie vectorielle peut être schématisée comme dans la figure 1. (Tran et al., 2005)

Figure 2 : Exemple de modélisation en compartiments, pour une maladie vectorielle



Le modèle informatique développé au sein de mon équipe d'accueil est basé sur ce principe de modélisation en compartiment de la propagation de la maladie. Cependant pour être réalisés, nombre de phénomènes doivent être étudiés, aussi bien du point de vue des mécanismes de transmission de la maladie que de la biologie des arthropodes-vecteurs. Pour cela, j'ai créé un programme sous R qui permet de traiter des données météorologiques de manière à créer des fichiers de format utilisable pour le programme développé par Charly Favier. Le modèle donne, en sortie des fichiers contenant les valeurs des risques mensuels pour chaque longitude et latitude. La description du modèle a été réalisée par Virginie Poulain. Pour exploiter les données de sortie, j'ai également créé un autre programme sous R qui permet de tracer les cartes de risque. La figure ci-dessous donne un exemple du type de carte obtenue en sortie de modèle.

Figure 3 : Exemple de carte de risque annuel



De tels modèles sont utilisés pour simuler la dynamique temporelle de maladies et pour étudier si, en tenant compte des caractéristiques de la maladie et les conditions initiales, l'infection va se propager ou non. Une solution plus générale pourra être apportée en calculant « le taux basique de reproduction » (noté R_0) de la maladie. Ce nombre est défini comme le nombre de cas secondaires générés à partir d'un premier cas infecté dans une population d'hôtes sensibles.

La capacité vectorielle peut également être un indicateur d'infection. Notée C , elle définit le rôle joué par le vecteur dans la transmission.

3.2 Calcul de la capacité vectorielle.

La capacité vectorielle d'une population de vecteurs correspond au nombre moyen de piqûres qu'un vecteur infectant inflige à la population d'hôtes pendant le reste de sa vie. En d'autre terme, la capacité vectorielle représente le taux de piqûres potentiellement infectantes qu'un individu peut générer par unité de temps.

Le calcul de la capacité vectorielle peut être réalisé en se basant sur la description du cycle de transmission des arboviroses. (Tran et al., 2005)

- Il faut estimer le nombre de vecteurs « sains » qui vont piquer un hôte infectant par unité de temps. Ce nombre est le produit de la densité relative de vecteurs (nombre de vecteur par habitant) noté m par la proportion de vecteurs piquants ces hôtes par unité de temps, noté a (en effet les vecteurs ne se nourrissent pas tous les jours...).
- Parmi les vecteurs infectés, il faut déterminer la proportion de ceux qui passeront du stade infecté au stade infectant soit ceux qui survivront pendant la période du cycle d'incubation extrinsèque que l'on notera τ_e . Ainsi en considérant p comme le taux de survie journalier, la proportion de survivants peut être écrite : p^{τ_e} .
- Il ne reste plus qu'à estimer le nombre de piqûres que ces vecteurs infectants pourront infliger à la population d'hôtes durant le reste de leur vie. Ce nombre peut être approximé par le produit entre le nombre moyen de piqûre par hôtes et par jour : a , et son espérance de vie. Cette espérance de vie (en jours) est approximée par une fonction croissante du taux de survie journalier : $\frac{1}{-\ln p}$.

La capacité vectorielle peut alors s'exprimer sous la forme : $C = \frac{ma^2 p^{\tau_e}}{-\ln p}$

Une expression plus complexe de cette capacité fait intervenir la compétence vectorielle. C'est-à-dire l'habilité qu'a le vecteur à s'infecter après le repas de sang infecté puis de transmettre à nouveau la maladie au vertébré. Les paramètres b et c sont respectivement les taux de « piqûres contaminantes » par les moustiques infectés sur un hôte sain, et le taux de « piqûres contaminantes » pour les moustiques sains sur un hôte infecté. Ils permettent

d'ajuster la valeur de la capacité vectorielle : $C = \frac{ma^2 bcp^{\tau_e}}{-\ln p}$. En notant μ la mortalité et sachant son expression : $\mu = -\ln p$, la capacité vectorielle peut être mise sous la forme :

$$C = \frac{ma^2 bc}{\mu} e^{-\mu \tau_e}$$

3.3 Calcul théorique du taux de reproduction de base la maladie (R_0)

Le taux de reproduction de base de la maladie est défini comme le nombre de cas secondaires générés à partir d'un premier cas infecté. Ainsi R_0 traduit la valeur seuil pour

qu'une maladie se propage ($R_0 > 1$) ou non ($R_0 < 1$) dans une population. L'utilisation de ce taux permet d'étudier l'équilibre entre endémie et épidémie d'une manière assez simple. Son expression peut être déterminée à partir de la capacité vectorielle en la multipliant par la durée pendant laquelle l'hôte est infectant, autrement dit, la période de virémie. Soit γ l'inverse de la durée de virémie (ou l'inverse du taux de guérison), on obtient alors:

$$R_0 = \frac{ma^2 bcp^{\tau_e}}{-\gamma \ln p} = \frac{ma^2 bc}{\gamma \mu} e^{-\mu \tau_e} \quad (1) \quad (\text{Tran et al., 2005})$$

Cette formule est dérivée de celle de Ross/MacDonald établie en 1957 suite à des travaux sur le taux de reproduction de base du paludisme.

Tableau 1 : Signification des paramètres du modèle générale d'épidémie de maladie vectorielle.

a	Nombre moyen de piqûres par vecteur par hôtes et par jour
b	Taux de piqûres contaminantes de moustiques infectés sur hôtes sains
c	Taux de piqûres contaminantes de moustiques sains sur hôtes infectés
m	Nombre moyen de vecteurs par hôtes
μ	Taux de mortalité des vecteurs
γ	Inverse de la durée de virémie
τ_e	Temps d'incubation extrinsèque (chez le vecteur)
τ_i	Temps d'incubation intrinsèque (chez l'hôte)

Les variables répertoriées dans le tableau 1 (Favier et al., 2006) peuvent être estimées à partir de paramètres mesurés sur le terrain et de tests effectués en laboratoire. Les paramètres en bleu sont dépendants uniquement de la biologie du virus et de l'hôte. Tandis que les paramètres en vert dépendent de la biologie du moustique et varient en fonction de la température et de l'humidité. En effet, le paramètre a est inversement proportionnel au cycle gonotrophique du moustique qui est fortement influencé par les conditions climatiques. Ainsi, plus l'environnement sera favorable au développement et à la survie des moustiques, plus leur densité sera importante. Les paramètres en noir sont liés à la compétence vectorielle, et insensibles aux conditions climatiques.

Une autre méthode permet d'estimer ce taux de reproduction de base graphiquement à partir des cas déclarés de maladie.

3.4 Estimation du taux de reproduction R_0 à partir d'une épidémie

Pour les maladies vectorielles, le taux de reproduction de base R_0 peut être estimé à partir de l'observation des nouveaux cas déclarés lors d'une épidémie. Dans ce modèle, les guéris (immunisés) ne sont pas pris en compte. (Degallier et al., 2005)

L'évolution de la proportion d'hôtes virémiques H_v et de vecteurs infectants V_I peut être décrite par un modèle général d'épidémie vectorielle. Pour cela des paramètres épidémiologiques et biologiques propres à l'hôte ainsi que des paramètres entomologiques propres au vecteur sont utilisés. On notera H_s la proportion d'hôtes sains et V_s la proportion de vecteurs sains, de tels sorte que les relations $H_s + H_v = 1$ et $V_s + V_I = 1$ soient vérifiées.

$$\begin{cases} \frac{dH_I(t)}{dt} = \underbrace{mabV_I(t-\tau_i)H_S(t-\tau_i)}_{M(t)} - \gamma H_I(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dx} = ace^{(-\mu\tau_e)}H_I(t-\tau_e)V_S(t-\tau_e) - \mu V_I(t) \end{cases} \quad (2)$$

$M(t)$ représente l'évolution du nombre de nouveaux cas ramené à la population totale N .

Soit $I(t)$, le nombre cumulé d'hôtes ayant contracté le virus, $\frac{dI(t)}{dt}$ représente la variation du

nombre de nouveau cas par jour, d'où : $\frac{dI(t)}{dt} = NM(t)$

Au début de l'épidémie, les nombres d'hôtes et de vecteur infectants sont supposés faibles devant la proportion totale de la population soit $H_S \ll 1$ et $V_S \ll 1$. Le système d'équations différentielles se simplifie :

$$\begin{cases} \frac{dH_I(t)}{dt} = mabV_I(t-\tau_i) - \gamma H_I(t) \\ \frac{dV_I(t)}{dx} = ace^{(-\mu\tau_e)}H_I(t-\tau_e) - \mu V_I(t) \end{cases} \quad (3)$$

Ce système a pour solution des équations du type : $H_I \ll Ae^{(\lambda t)}$ et $V_I \ll Be^{(\lambda t)}$. Le système (3) devient alors :

$$\begin{cases} (\lambda + \gamma)A - mabe^{(-\lambda\tau_i)}B = 0 \\ (\lambda + \mu)B - ace^{(-\mu+\lambda)\tau_e}A = 0 \end{cases} \Rightarrow (\lambda + \gamma)(\lambda + \mu)e^{\lambda(\tau_i+\tau_e)} = ma^2bce^{-\mu\tau_e}$$

En tenant compte du taux de reproduction de base $R_0 = \frac{ma^2bc}{\mu\gamma}e^{-\mu\tau_e}$ vu précédemment, on obtient :

$$R_0 = \left(1 + \frac{\lambda}{\mu}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{\gamma}\right) e^{\lambda(\tau_i+\tau_e)} \quad (4)$$

Les paramètres γ, μ, τ_e et τ_i sont issus de la littérature. Donc estimer R_0 revient à estimer λ , la force de l'infection. Or d'après les équations (1) et (2) $M(t) \propto V_I(t-\tau_i)H_S(t-\tau_i) \propto e^{\lambda t}$ (en début d'épidémie). Donc

$$\frac{dI(t)}{dt} = NM(t) \propto e^{\lambda t} \Rightarrow \frac{dI(t)}{dt} \propto \lambda I(t)$$

La force d'infection λ peut donc être déterminée en traçant le nombre quotidien de nouveaux cas en fonction du nombre de cas cumulés. Le début de l'épidémie peut être approximé par une droite dont la pente correspond à la force d'infection. Ainsi la méthode d'estimation du taux de reproduction de base se décompose en trois étapes :

- Représentation graphique du nombre quotidien de nouveaux cas en fonction du nombre de cas cumulés.
- Ajustement par une régression linéaire d'une droite au début de cette courbe dont la pente est λ .
- Evaluation du taux de reproduction de base par l'équation (4).

Ces formules permettent de calculer simplement R_0 et donnent des informations sur l'ampleur d'une épidémie. Néanmoins, il est très difficile d'obtenir, sans mesures sur le terrain ou en laboratoire, des valeurs pour les paramètres entomologiques. Chacun des paramètres intervenant dans ces calculs peut être estimé à partir d'autres équations qui dépendent elles-mêmes de la biologie de l'insecte, du virus, et enfin de la température et de l'humidité du milieu.

Le modèle informatique développé au LOCEAN tient compte de l'expression exacte des paramètres entomologiques déterminée à partir du modèle de D.A.Focks (*Focks et al., 1993*) Ce modèle dynamique a été conçu pour déterminer le risque de propagation de la dengue dans le couple dengue-*Ae. aegypti*.

Cependant, nous avons vu que d'autres viroses ont un mode de propagation similaire à celui de la dengue. Il paraît donc intéressant d'adapter ce modèle, après modification des données entomologiques et épidémiologiques, à un autre couple vecteur-virus. Ainsi mon travail consiste à évaluer la possibilité d'adapter ce modèle à la transmission du chikungunya par *Ae. albopictus*.

Ce moustique vecteur n'est pas établi qu'aux tropiques. (*Annexe 1*) Depuis quelques années, il est présent en Europe : Italie, Espagne, Sud de la France... L'objectif est de déterminer si le pourtour méditerranéen pourra être une zone favorable au développement du virus chikungunya en réponse à des modifications climatiques futures. En effet, en juillet-août 2007, une épidémie de chikungunya a sévi en Italie, causée par une souche virale importée d'Inde.

4 Résultats : Ajustement des paramètres entomologiques et épidémiologiques pour l'adaptation du modèle

L'adaptation du modèle s'effectue en plusieurs étapes.

- Tout d'abord il faut étudier la sensibilité des paramètres intervenant dans le calcul du R_0 . Pour cela, les variations de R_0 en fonction de la variation de chaque paramètre doivent être étudiées.
- L'estimation du R_0 à partir des cas recensés de maladie en Italie.
- Ajustement des paramètres entomologiques et épidémiologiques au R_0 déterminé à partir des nouveaux cas en utilisant des données récoltées lors de l'épidémie ou bien lors d'autres épidémies plus anciennes donc plus étudiées. Cet ajustement est réalisé en modifiant les paramètres les plus importants dans la variation de R_0 . Parallèlement à cela, il faut également ajuster les paramètres intervenant dans le modèle dynamique. Ce travail s'est effectué en binôme avec Virginie Poulain, une autre stagiaire de M1.

4.1 Etude de la variation de R_0

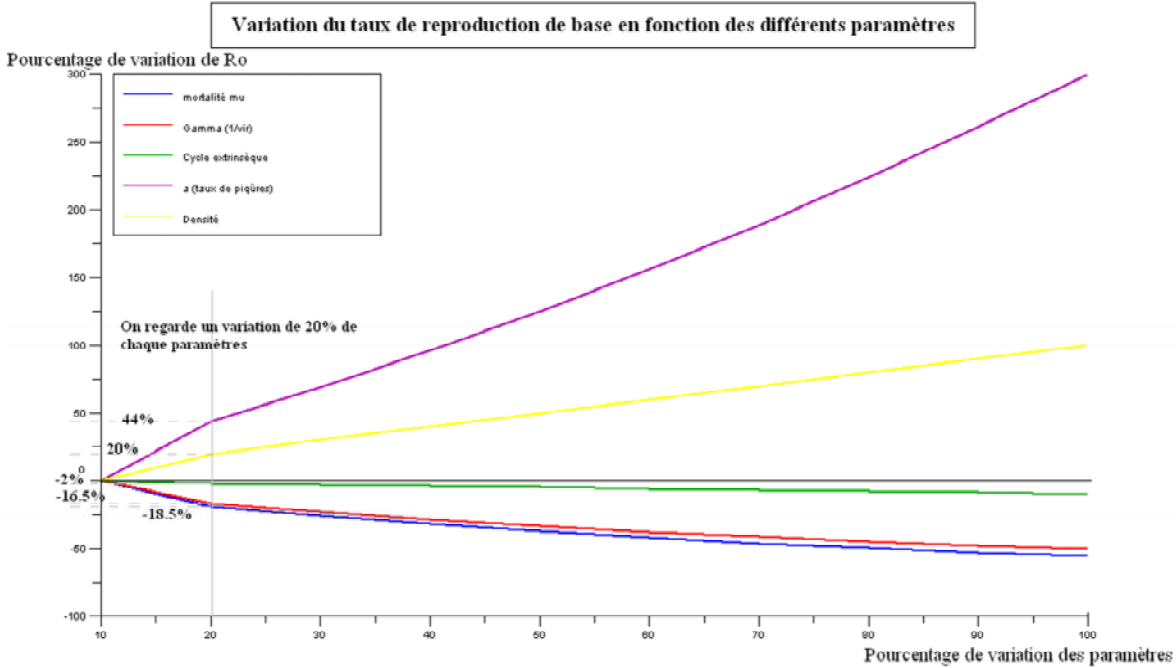
Pour étudier la variation de R_0 (formule (1)) il faut faire varier un à un chaque paramètre pour pouvoir déterminer ceux qui ont le plus d'influence sur la variation du taux de reproduction de base de la maladie.

Tableau 2 Paramètres utilisés par le modèle (en vert les fourchettes de variation de chaque paramètre et en gris les valeurs fixes utilisés lors de l'étude (*Favier et al., 2006*))

a	$[0:0.5]jr^{-1}$	$a = 0.5 jr^{-1}$
b	$[0:1]$	$b = 0.8$
c	$[0:1]$	$c = 0.8$
m	$[0:3]$	$m = 3$
μ	$[0:0.2]jr^{-1}$	$\mu = 0.2$
γ	$[0:0.5]jr^{-1}$	$\gamma = 1/6 jr^{-1}$
τ_e	$[1:16]jr$	$\tau_e = 12 jrs$

Lors de cette première approche, des données spécifiques à la dengue et utilisées. En effet, les couple vecteur-maladie ont été largement étudiés, par conséquent les données ont été aisément trouvées dans la littérature (Tableau 2). On a pris soin de noter en gris les valeurs qui ont été utilisées lorsque les paramètres étaient fixes et en vert la fourchette de variation des paramètres qui a été utilisée pour l'étude. J'ai réalisé un programme scilab permettant le calcul des variations de R_0 en fonction de chaque paramètre. En d'autres termes, R_0 est calculé pour des variations successives de 10%, 20%, 30% jusqu'à 100% de chaque paramètre. (Annexe 5) Le pourcentage de variation de R_0 est alors tracé pour chaque paramètre en fonction de ces variations. (Figure 4). En examinant la formule (1), il est judicieux de remarquer que les termes a et m tendent à augmenter le R_0 . A l'inverse, la mortalité et le cycle extrinsèque (intervenant dans l'exponentielle décroissante) tendent à le faire diminuer. La virémie, correspondant à la période où l'hôte est infectant, provoque une augmentation du taux de reproduction de base de la maladie si elle augmente (remarquons que dans la formule, (1) la virémie intervient comme un facteur multiplicatif) Ces variations ont été tracées et on notera qu'elles corroborent les observations faites ci-dessus. (Annexe 2)

Figure 4 :



Ce graphique rappelle tout d'abord les variations énumérées précédemment induites par la modification des paramètres. Il permet surtout de déterminer quel paramètre influe le plus sur les différentes valeurs du taux de reproduction de base.

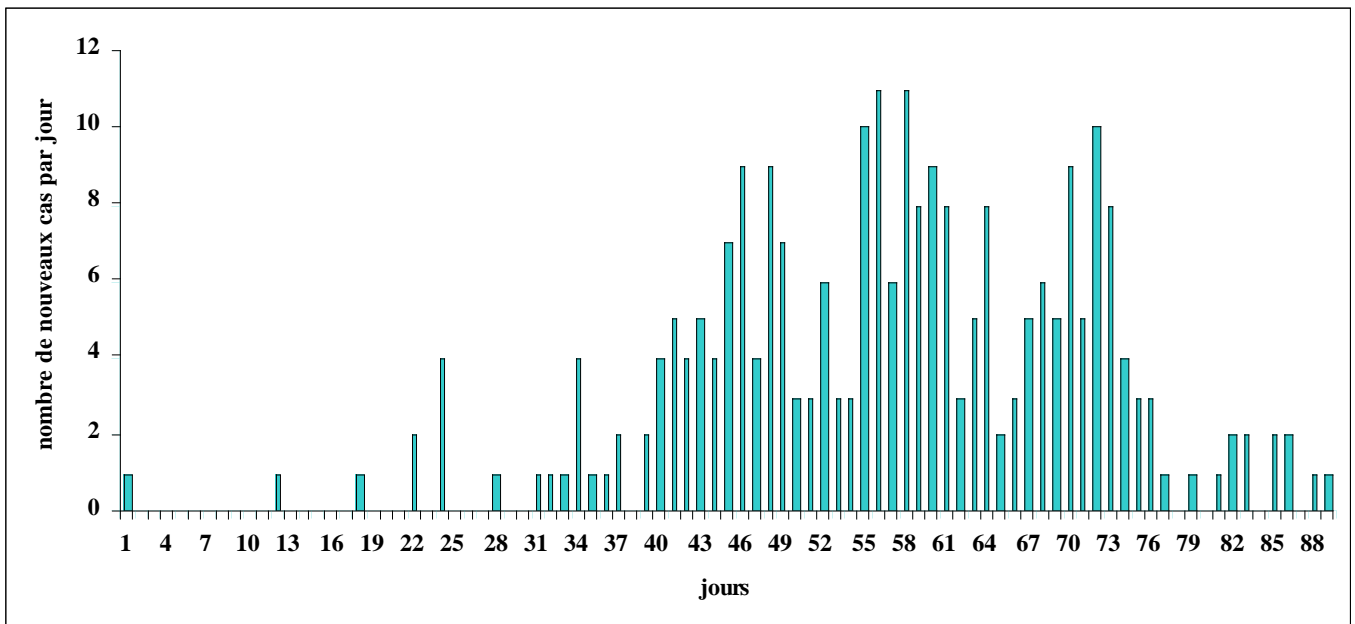
Nous constatons que la variation du nombre moyen de piqûres par jour par vecteur et par hôte (paramètre a) entraîne la plus grande variation de R_0 car ce facteur intervient dans la formule comme un terme élevé au carré. On remarque aussi que la densité de moustiques joue un rôle très important dans la variation du taux de reproduction de base. La mortalité tend à faire diminuer le R_0 avec une action plus importante que la virémie ($1/\gamma$) ou le cycle extrinsèque (qui influe peu). Les variations des paramètres b et c n'ont pas été prises en compte car ils agissent de la même manière que la densité vu que ces termes sont des multiplicatifs du taux de base. On remarque que les variations de R_0 , aussi bien positives que négatives, correspondent bien aux résultats attendus

Ces résultats permettent de déterminer quels sont les paramètres primordiaux qu'il faudra changer pour l'adaptation du modèle à chikungunya. Rappelons cependant que cette étude s'est réalisée avec des valeurs valables pour la dengue mais les résultats obtenus sont tout aussi applicables dans le cas de chikungunya. L'épidémie d'Italie en 2007 servira donc de référence pour l'adaptation du modèle et surtout pour l'ajustement des paramètres entomologiques et épidémiologiques

4.2 L'épidémie d'Italie

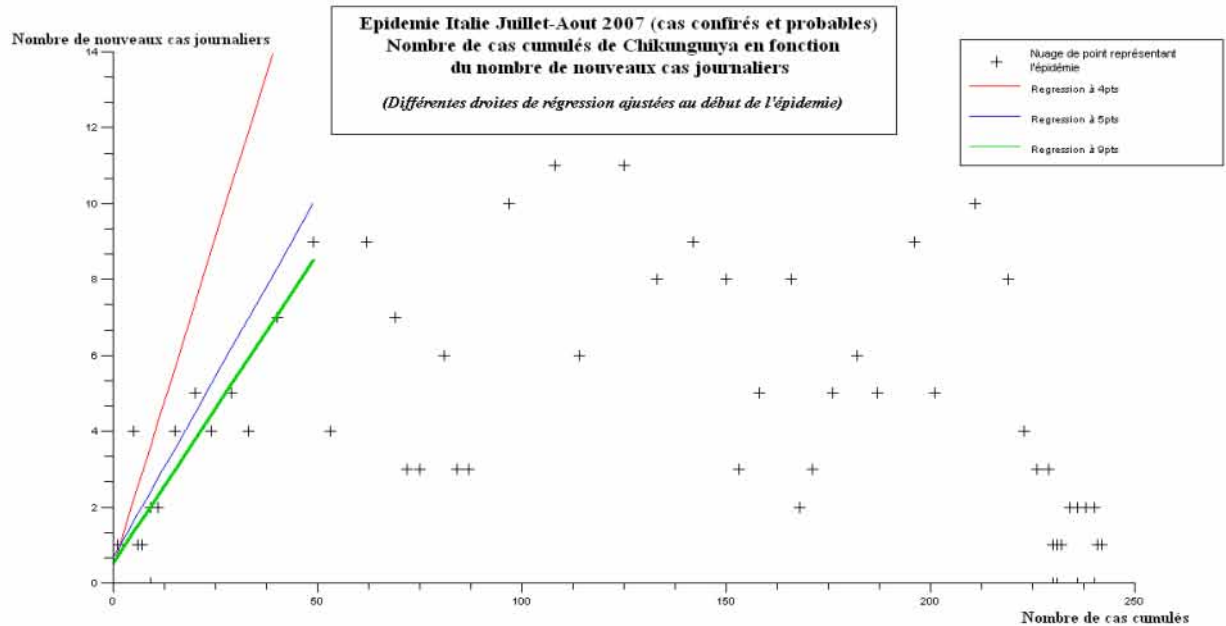
Entre le 23 juin 2007 et le 21 septembre 2007, 292 cas de chikungunya ont été détectés dont 125 cas confirmés. (ECDC, 2007) Cette épidémie débuta dans la région de Castiglione di Cervia et Castiglione di Ravenna, deux petits villages de la province de Ravenna. (Annexe 2) Dans ce cas on suppose que le premier cas de l'épidémie a importé le virus des Indes. L'épidémie s'est déclarée le 23 juin, suivi de « vagues » épidémiques. Les différents cas ont été répertoriés par jour, ce qui a permis de tracer la distribution journalière des différents cas suspects et confirmés de l'épidémie d'Italie. (Rezza et al., 2007)

Figure 5 : Distribution des cas suspects et confirmés de chikungunya pour l'épidémie d'Italie de 2007



Tout d'abord, pour la suite du traitement, l'épidémie est considéré débuter au jour 33. En effet, avant ce jour il n'y a pas assez de données répertoriées. Durant une quinzaine de jours aucun cas n'est recensé. Cela ne signifie pas qu'il n'y en ait pas, mais ils n'ont certainement pas été détectés. Ainsi, considérer les premiers cas fausserait les données. Il est tout de même

notable que les calculs qui vont suivre, surestimeront le R_0 mais les résultats obtenus restent cependant du bon ordre de grandeur.



Rappelons que la seule hypothèse posée pour l'estimation du taux de base de reproduction est qu'au départ de l'épidémie, le nombre d'hôtes et de vecteurs infectants sont supposés faibles devant la population totale. Les cas d'hôtes immunisés ne sont donc pas pris en compte dans le modèle. Ceci signifie que tous les hôtes sont supposés susceptibles d'être infectés. Pour estimer le R_0 , il ne faut donc prendre en compte que les premiers cas de l'épidémie car ce modèle de transmission n'est applicable que lors de la croissance exponentielle.

En effet, au bout d'un certain temps, l'intervention humaine contre les vecteurs ainsi que l'immunité acquise par les hôtes modifient la dynamique de l'épidémie. En effet, supposons qu'un hôte soit immunisé s'il est amené à être piqué par un moustique infectant, il ne contractera pas la maladie. Cela bloque donc la propagation du virus et modifie la dynamique de la propagation de la maladie. Pour éviter ce biais, j'ai donc utilisé la droite de régression des neuf premiers points pour la suite de mon étude.

4.3 Ajustement des paramètres et interprétation des résultats.

4.3.1 Estimation du R_0

Les épidémies de chikungunya ont très peu été étudiées. Les valeurs des paramètres trouvées dans la littérature ont été déterminées en laboratoire ou sur le terrain lors d'autres épidémies, dans des conditions de température et d'humidité certainement différentes de celle d'Italie en 2007. L'ajustement des paramètres en fonction des données de température et d'humidité a été développé par Virginie Poulain. Après de nombreuses recherches bibliographiques, je n'ai pu sélectionner que deux articles traitant bien du couple chikungunya-*Ae.albopictus*. (Dumont et al., 2008 et Fontenille et al., 2007) Les paramètres utilisés sont répertoriés dans le tableau 3. La valeur de λ est notée en rouge dans le tableau 3.

Tableau 3 : Valeurs des différents paramètres utilisés pour les calculs

	Estimation du R_0 (pente de la Droite)	Calcul du R_0 (Paramètres de Didier Fontenille) Article 1	Calcul du R_0 (Paramètres de Yves Dumont) Article 2
a	<i>pas besoin</i>	0.25	$B = 0.5 \quad C = 1$
b	<i>pas besoin</i>	0.7	[0.5 : 0.8]
c	<i>pas besoin</i>	0.7	0.37
m	<i>pas besoin</i>	20.	<i>pas de valeur</i>
γ	1/4	1/4.	[1/4 : 1/3]
τ^e	3 jrs	5jrs	3 jrs
τ^i	3.5 jrs	<i>pas besoin</i>	3 ou 4 jrs
μ	$-\ln(0.85)$	$-\ln(0.85)$	<i>pas de valeur</i>
	$\lambda = \mathbf{0.1629213}$	(virémie 5 jrs)	(virémie 3 ou 4 jrs)

4.3.2 Taux de reproduction estimé et ajustement selon les paramètres de Didier Fontenille

	Estimation par la pente	Article 1
R_0	13.210503	$m = 20$ 9.2580369

J'ai estimé le R_0 en utilisant les paramètres du premier article. Cependant, j'ai utilisé une mortalité de 0.2 car j'ai pu la calculer en fonction de la température (environ 25°C) et de l'humidité relative (environ 80%) de juillet et août 2007. (Annexe 4)

	Si $\tau^e = 3 \text{ jrs}$	Si $R_0 = 13.210503$
$R_0 =$	(9.5369093)	$m = 39 - 40$

Tableau 4

En utilisant la formule que j'ai démontré au paragraphe 2.5.4., le R_0 est déterminé avec les paramètres du tableau ci-contre. Parallèlement, le R_0 du chikungunya est calculé en utilisant la

formule (1). Les valeurs obtenues sont répertoriées dans le tableau 4. (Annexe 5)

Tout d'abord, il est important de remarquer que le R_0 estimé de l'épidémie d'Italie est assez important. Cette valeur signifie qu'avec les paramètres utilisés un hôte infecté peut en engendrer treize autres, tandis que le R_0 calculé est d'environ 9. Ces valeurs, bien que différentes, restent du même ordre de grandeur. Le cycle extrinsèque peut être diminué pour diminuer le R_0 . Cette fois, un R_0 d'environ 9 est obtenu en considérant $\tau^e = 3 \text{ jrs}$. Le cycle intrinsèque aurait également pu être modifié, mais la valeur utilisée étant déjà faible cela n'aurait aucun sens biologique de la réduire encore. En fixant R_0 à 13.21, le paramètre m peut être déterminé par la formule (1). La densité de moustique double, passant de 20 à 40. En effet, lors de l'étude des variations de R_0 , il a été mis en évidence que ce paramètre influençait beaucoup le taux de reproduction. Cependant, une densité d'environ 40 moustiques par hôtes

est une valeur peu réaliste. La valeur de $\tau^e = 3 \text{ jrs}$ semble donc être celle qui ajuste le plus réellement le R_0 dans les conditions de calcul utilisées

4.3.3 Taux de reproduction estimé et ajustement selon les paramètres de Yves Dumont

Cette fois, l'estimation de R_0 se fait en utilisant les paramètres du deuxième article (Troisième colonne du tableau 3)

Tableau 5 : Valeurs calculées de R_0

Paramètres de Dumont	
$b = [0.5 : 0.8]$	$\gamma = [1/4 : 1/3]$
$\gamma = 1/3.5$	$b = 0.65$
2.6651665 (0.5)	3.6550855 (1/4)
3.1981998 (0.6)	3.1981998 (1/3 5)
3.7312331 (0.7)	2.7413141 (1/3)
4.2642664 (0.8)	
Ro = 8.2159409	$\lambda = 0.1629213$

Lors de la simulation, j'ai fait varier alternativement γ puis b dans la fourchette de valeurs qui était stipulées dans l'article. Ceci explique les sept valeurs différentes de R_0 . (Annexe 5) Dans ce cas, la densité de moustiques utilisée pour le calcul du R_0 est de 3. En effet, j'ai utilisé une donnée déterminée lors d'une épidémie de dengue au Brésil (Favier et al., 2006) car aucune valeur n'est donnée pour ce paramètre.

On rappelle en rouge la valeur de la force d'infection (toujours la même). Remarquons, qu'avec ces paramètres, la valeur R_0 a sensiblement diminué. En effet les valeurs des paramètres sont nettement moins élevées que précédemment. Cependant, aucune correspondance n'est notable entre la valeur du R_0 évalué et les R_0 calculés. Pour ajuster les paramètres à la valeur estimée du taux de reproduction de base, il faut ajuster la densité de moustique m . Cette valeur n'étant pas fournie, la valeur attribuée est donc totalement arbitraire. Elle a seulement permis le calcul du taux de reproduction de base de la maladie. Il est donc logique de faire varier ce paramètre plutôt qu'un autre. De plus, dans la section 3.1, il a été démontré que ce paramètre joue beaucoup sur la variation du taux de reproduction de base. J'ai donc déterminé la quantité de moustiques nécessaire à assurer $R_0 = 8.216$ en tenant toujours compte de la variation des paramètres γ (l'inverse de la durée de virémie) et b (la capacité vectorielle).(tableau 6)

Tableau 6 : Valeurs ajustées de m

	$b = 0.5$	$b = 0.6$	$b = 0.7$	$b = 0.8$
$\gamma = 1/4$	8	6-7	5-6	5
$\gamma = 1/3.5$	9-10	7-8	6-7	5-6
$\gamma = 1/3$	10-11	9	7-8	6-7

En prenant la valeur moyenne de la densité de moustique, un m de 7.43 ± 1.66 moustiques par habitant est déterminé. Le R_0 peut être à nouveau calculé avec la formule (1) de la partie 2.5.3, on

obtient :. Ce résultat est en accord avec la valeur estimée en Italie.

Il est important de noter que la densité de moustiques obtenue semble beaucoup plus réaliste que celle trouvée à l'aide des paramètres précédents. Il est donc judicieux de penser que les paramètres énoncés dans l'article 2 sont assez proches des paramètres entomologiques existant au moment de l'épidémie en Italie en 2007. Il en va de même pour les paramètres épidémiologiques de la souche virale.

5 Discussion & Conclusion

De nos jours les grandes questions environnementales se font de plus en plus présentes dans notre société. La plus courante est celle traitant des impacts du changement climatique. Une des conséquences de ce changement serait l'émergence de nouvelles maladies tropicales qui pourrait *a fortiori* atteindre nos zones de climat tempéré. C'est pour cette raison que depuis quelques années de nombreuses recherches concernent l'élaboration de modèles épidémiologiques qui pourraient alors prévoir la dynamique de différentes maladies dans le cadre de ces changements climatiques. Lors de cette présentation, nous avons vu que les modèles épidémiologiques pouvaient apporter une réponse à la dynamique de l'épidémie afin de pouvoir prévoir les risques actuels et futurs de propagation de maladies pour élaborer ainsi des méthodes préventives efficaces. La collaboration avec des climatologues est donc nécessaire pour introduire les données météorologiques dans ces modèles. C'est pour cela que l'utilisation de modèle de prévision climatique est très utile car cela permet d'utiliser des conditions de climat futur pour évaluer l'impact des changements climatiques au niveau de la propagation de maladies comme la dengue ou la fièvre du chikungunya.

Le but de ce stage était d'évaluer la possibilité d'adapter un modèle de risque climatique de transmission de dengue à un modèle de risque de transmission du chikungunya. La durée de mon stage ne m'a pas permis de répondre complètement à cette question car de nombreux problèmes restent encore à résoudre. Certains problèmes, soulevés durant mon stage ont compliqué l'adaptation du modèle.

Notons tout d'abord que toutes les données utilisées lors de mes travaux ont été déterminées dans des conditions expérimentales certainement différentes de la situation réelle sur le terrain. C'est pourquoi ces données nécessitent un ajustement supplémentaire au niveau même de leur expression. En effet, prenons par exemple le paramètre a qui s'exprime sous la forme : $a = \frac{k}{1 - e^{-\mu\tau_G}}$ avec k le nombre de repas sanguins pendant chaque cycle gonotrophique et τ_G la durée du cycle gonotrophique. (Degallier et al., 2006) Le cycle gonotrophique varie en fonction des conditions climatiques. De ce fait, il est nécessaire d'inclure les paramètres climatiques dans le modèle. C'est à ce niveau de l'étude que le modèle épidémiologique développé au LOCEAN intervient. Chaque paramètre a été étudié isolément afin de pouvoir inclure des données de température et d'humidité relative, mais aussi pour pouvoir adapter le modèle à la transmission du chikungunya. La description de ce programme a été réalisé par Virginie Poulain. En effet, ces deux points de vue sur l'étude du cas chikungunya-*Ae. albopictus* est indispensable car, pour le moment, peu de travaux ont été réalisés sur l'épidémie d'Italie. Ainsi, l'ajustement de paramètres s'est réalisé en parallèle, permettant de confirmer ou infirmer différentes valeurs obtenues.

Le problème qui se pose cependant, et dont nous n'avons pas encore parlé, est de comprendre pourquoi il y a eu cette épidémie en Italie. En effet, Le chikungunya étant une maladie qui sévit surtout sous les tropiques, il est donc étonnant de voir qu'à partir d'un cas importé, une épidémie a pu se propager. Les conditions climatiques en Italie n'étaient pas « exceptionnelles » durant l'été 2007. On ne peut donc pas affirmer que ce sont les conditions météorologiques qui ont joué sur la propagation de la maladie et un autre paramètre peut être responsable de cette épidémie. Dans l'étude du modèle, j'ai brièvement parlé de la capacité vectorielle. Elle détermine la probabilité qu'a le vecteur de s'infecter et d'infecter l'hôte (paramètres notés b et c). En effet, si l'on suppose que la compétence vectorielle du couple virus-moustique présent en Italie était très élevée, cela expliquerait l'apparition de cette épidémie surprenante. Ces paramètres ne sont pas intégrés au modèle épidémiologique et il serait donc intéressant d'étudier leur influence sur la dynamique de la maladie. C'est pour

cette raison que je prolonge ce stage afin d'approfondir mes recherches et tenter de répondre un peu plus aux questions posées en préliminaire à cette étude.

Ces sept semaines de stage ont été particulièrement enrichissantes et intéressantes. Elles m'ont tout d'abord permis d'approfondir mon point de vue sur le mode de fonctionnement d'un laboratoire. Un point que j'ai remarqué, et qui me semble important, est que la recherche est un milieu dans lequel il faut savoir faire preuve de patience et de ténacité. En effet, lorsque l'on apporte des réponses à une question, souvent un problème est soulevé. Il faut bien prendre en compte que les résultats obtenus ne sont valables que dans les conditions expérimentales utilisées. Ce stage m'a aussi permis de développer mes compétences en informatique. En effet, j'ai du apprendre un nouveau langage informatique, R, qui m'a permis de pouvoir tracer toutes les cartes de sortie du modèle épidémiologique. J'ai approfondi mes connaissances des langages scilab et matlab dans lesquels j'ai fait l'étude du modèle épidémiologique mathématique tandis que la compréhension du modèle épidémiologique m'a permis de m'initier au langage C++. J'ai pu voir également l'importance des recherches bibliographiques dans le métier de chercheur.

Ce stage n'a fait que confirmer mon envie d'étudier les phénomènes climatiques et océaniques pour l'application à l'environnement. En effet, j'ai toujours été attirée par l'étude des impacts environnementaux sur les sociétés. De par ce fait, il est très important pour moi de pouvoir continuer mes études de manière à obtenir une qualification appropriée pour continuer à approfondir mes connaissances dans cette voie.

6 Remerciements

Je tenais tout d'abord à remercier mon directeur de stage Nicolas Degallier qui m'a beaucoup appris pendant mon stage. En effet, n'étant pas spécialiste du moustique, la compréhension du sujet à parfois été très difficile. Mais Nicolas Degallier a toujours su faire preuve de patience envers moi pour m'expliquer chaque problème avec clarté. Je suis également obligée de le remercier pour ses anecdotes originales qui nous ont détendus durant la rédaction de ce rapport.

Je remercie également Michel Kolasinski, qui travaille dans le même bureau que nous et qui a fait preuve de patience et s'est montré disponible dès que nous sollicitons son attention.

Comment ne pas remercier Charly Favier sans qui nous n'aurions pas pu résoudre les nombreux problèmes d'ordre informatique qui se sont posés.

D'un ordre plus personnel, je tiens également à remercier les stagiaires Ara Arakelian ainsi que Jérôme Barré sans qui les moments de détente auraient certainement été plus « fades »...

Mes remerciements finaux vont à Virginie Poulain avec qui j'ai réalisé tout mon travail en binôme. Les longues soirées passées au laboratoire n'auraient pas été les mêmes sans elle.

7 Bibliographie

Afsset, 2007. Bio-écologie du vecteur *Aedes albopictus* in Rapport : Moustiquaire et tissus imprégnés.

Beltram A. et al, 2007. Emergency Infectious Diseases. Imported Chikungunya Infection, Italy. Emerging Infectious Diseases, 13.

Bonilauri P, Bellini R, Calzolari M, Angelini R, Venturi L, Fallacara F, et al. Chikungunya virus in *Aedes albopictus*, Italy [letter]. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2008 May [date cited]. <http://www.cdc.gov/EID/content/14/5/852.htm>

Brouard C. et al., 2007. Estimated Risk of Chikungunya Viremic Blood Donation During an Epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01646.x.

Charrel, R. N., De Lamballerie X. , Raoult D. , 2008. Seasonality of Mosquitoes and Chikungunya in Italy. <http://infection.thelancet.com>, 8.

Chretien J-P, et al., 2007. Chikungunya in Europe : what's next ?. *www.thelancet.com* 370 : 1805-1806.

Christophers S. R., 1960. *Aedes aegypti* – The yellow fever mosquito. University press, Cambridge, 739 p.

Chowell G. et al., 2007. Estimation of the reproductive number of dengue fever from spatial epidemic data. *Mathematical Biosciences*, 208: 571-589.

Degallier N. et al., 1988. *Aedes aegypti* : Importance de sa bioécologie dans la transmission de la Dengue et autres Arbovirus. *Bulletin de la société de pathologie exotique*, 81 : 97-100.

Degallier N. et al., 1991. Estimation du taux de survie, de la densité relative et du taux d'infection d'une population d'*Haemagogus janthinomys* Dyar (Diptera, Culicidae) ayant fourni des souches de fièvre jaune en Amazonie Brésilienne. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 84 : 386-397.

Degallier N. et al., 1996. La dengue et ses vecteurs au Brésil. *Bulletin de Société de pathologie exotique*, 89 : 128-136.

Degallier N. et al., 2005. Une nouvelle méthode d'estimation du taux de reproduction des maladies (R_0) : application à l'étude des épidémies de Dengue dans le District Fédéral (Brésil). *Environnement, Risque & Santé*, 4 : 131-136.

Degallier N, Favier C, Menkes CE, Boulanger JP, Servain J, Ramalho W & Lengaigne M, 2006. Dengue transmission modeling and risk assessment under climatic changes. In : *International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, USA, 19-22 March 2006*, poster 536.

Delatte H. et al. , 2008. Geographic Distribution and Developmental Sites of *Aedes albopictus* (Diptera : Culicidae) During a chikungunya Epidemic Event. *Vector-Borne and zoonotic diseases*, 1 : 25-34.

Depoortere E. et al., 2008. Chikungunya in Europe. *www.thelancet.com*, 371.

Dumont. Y, Chiroleu. F, Domerg. C. , 2008. On a temporal model for the chikungunya disease : Modeling, theory and numerics. *Mathematical Biosciences*, 213:80-91.

Eaton B. T., 1979, Heterologous Interference in *Aedes albopictus* Cells Infected with Alphaviruses. *Journal of Virology*, 30 : 45-55.

European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), 2007. Mission report : Chikungunya in Italy.

Failloux A-B., 2008. *Aedes albopictus* dans l'émergence de Chikungunya. Séance commune SPE-SIMET, 21 avril 2008, pavillon Rouvillois HIA du Val de Grâce, Paris.

Favier et al., 2005. Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease : the case of dengue epidemics. *Proceedings of the royal society B*, 272:1171-1177.

Favier C. et al., 2006. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases : the case of Dengue in Brazil. *Tropical Medicine and International Health*, 11: 332-340.

Favier C. et al., 2006. Effects of climate and different management strategies on *Aedes aegypti* breeding sites a longitudinal survey in Brasilia (DF, Brazil). *Tropical Medicine and International Health*, 11: 1104-1118.

Fontenille D., Failloux A. B. , Roberto R. , 2007. Should we expect Chikungunya and Dengue in Southern Europe? *in* Emergency pest and vector-borne diseases in Europe, W. Takken & BGJ. Knols (eds.). Wageningen Academic Publishers, 500 p.

Focks D. A., Haile D. G., Daniels E. , Mount G. A. , 1993. Dynamic Life Model for *Aedes aegypti* : (Diptera :Culicidae) : Analysis of the Literature and Model Development. *Journal of medical Entomology*, 30: 1003-1017.

Gaüzère B-A., 2007. Infection à virus Chikungunya. Actualités basées sur l'épidémie de l'océan Indien, 2007. <http://medecinetropicale.free.fr/cours/chik.pdf>

Gomes A. de C. et al., 1995. Larval and pupal development of *Aedes albopictus* : Duration of larval and pupal development stages of *Aedes albopictus* in natural and artificial containers. *Revista de Saùde pública*, 29 : 15-19.

Hawley W. H., 1988. The biology of *Aedes albopictus*. *Journal of the american mosquito control association*. Mosquito news (supplement), 4 : 1-40.

IGAS, 2006. Mission d'appui à la lutte contre l'épidémie de Chikungunya à la Réunion.

Flahault A. et al., 2006. Rapport de mission recherche sur le chikungunya, la Réunion, 14-17 février 2006.

Kalantri S. P., Rajnish Joshi, Riley L. W., 2006. Chikungunya epidemic: An Indian perspective. *The National medical Journal of India*, 19: 315-322.

Laras K. et al., 2005, Tracking the Re-Emergence of Epidemic Chikungunya Virus in Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99: 128-141.

Lamballerie X. De et al., 2008. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virology Journal*, 5 : 33-37.

Lanciotti R. S. et al., 2007. Chikungunya virus in US travelers returning from india, 2006. *Emerging Infectious Diseases*, 13: 764-767.

Massad E. et al., 2008. The Risk of Chikungunya Fever in a Dengue-Endemic Area. *Journal of Travel Medicine*, 15: 147-155.

Neto P. L. et al., 2004, Development, Longevity, Gonotrophic Cycle and Oviposition of *Aedes albopictus* Skuse (Diptera:Culicidae) under Cyclic Temperatures. *Neotropical Entomology*, 33 : 29-33.

Nguon S. ,2003. Lien entre le réchauffement global et la propagation de maladies transmises par vecteurs . 2 0 0 3 , http://www.medvet.umontreal.ca/etudes/EnseignementLigne/ptm4411/travaux_etudiants/Rec_hauffement_global_ptm_4411.pdf

Mori A., Wada. Y., 1977. The Gonotrophic Cycle of *Aedes albopictus* in the Field. *Tropical Medicine*, 19 : 141-146.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2007. Chikungunya : flambée et propagation, relevé épidémiologique hebdomadaire, 82 : 409-416.

Otero M. , Solaris H. G., Schweigmann N , 2006. A Stochastic Population Dynamics Model for *Aedes aegypti* : Formulation and Application to a City with Temperate Climate. *Society for Mathematical Biology*, DOI 10.1007/s11538-006-9067-y

Pialoux G., Gaüzère B–A. , Strobel M., 2006. Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie. *Médecine et maladies infectieuses*, sous presse.

Pôle régional santé publique et cohésion sociale, 2007. Questions/réponses sur le Chikungunya.

Rezza G. et al.,2007, Infection with Chikungunya virus in Italy : an outbreak in a temperate region. www.thelancet.com, 370,1840-1846.

Simon F., Tolou H., Jeandel P. , 2006. Chikungunya, l'épidémie que l'on n'attendait pas. *La Revue de médecine interne*, 27 : 437-441.

Toussaint J-F., Kerkhofs P., De Clercq K., 2005. Influence des changements climatiques globaux sur la progression des arboviroses. *Ann. Méd. Vét.*, 150 : 56-63.

Tran A. et al., 2005. Modélisation des maladies vectorielles. *Epidémiologie et santé animale*, 47 : 35-51.

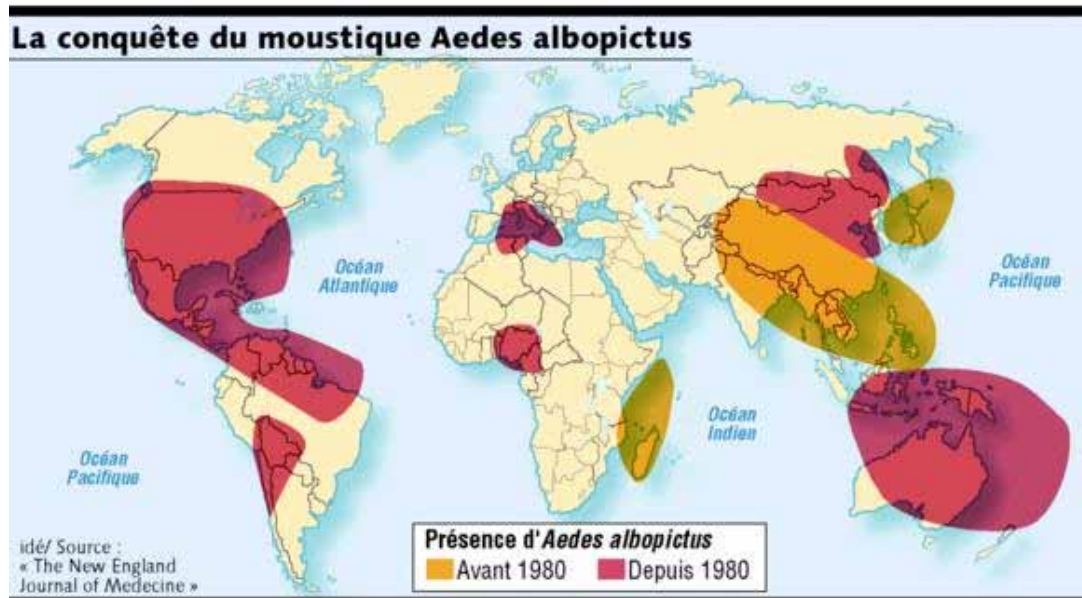
Tsetsarkin K. Et al. , 2006. Infectious Clones of Chikungunya Virus (La Réunion isolate) for Vector Competence Studies. *Vector- Borne and Zoonotic Diseases*, 6 : 325-337.

Vazeille M. Et al., 2007. Chikungunya : A risk for Mediteranean countries ? *Acta Tropica*, 105: 200-202.

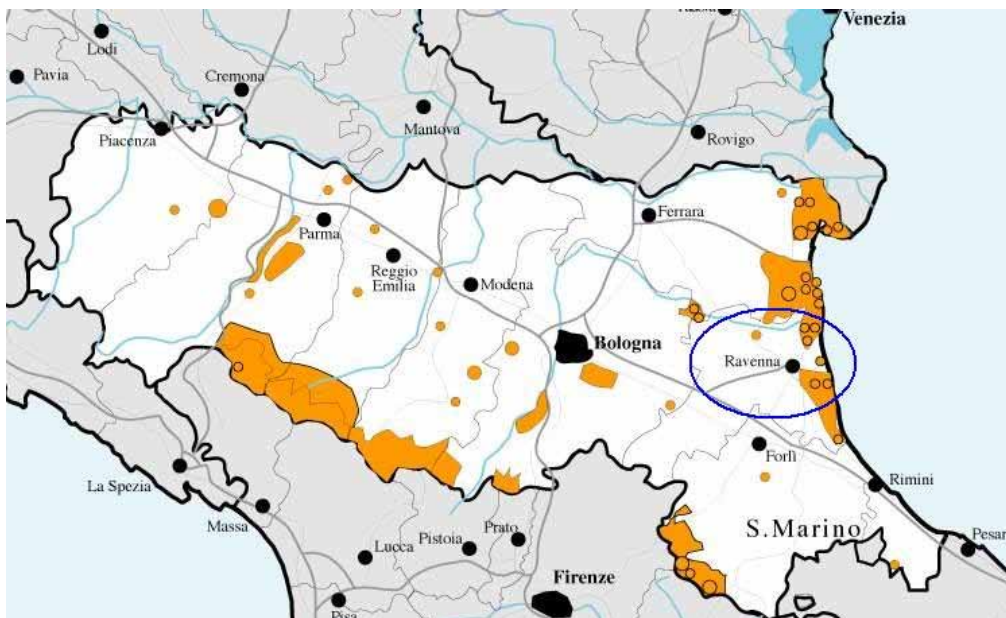
Vazelle M. et al., 2007. Two Chikungunya Isolates from the Outbreak of La Réunion (Indian Ocean) Exhibit Different Patterns of Infection in the Mosquito, *Aedes albopictus*. www.plosone.org, 11

8 Annexes.

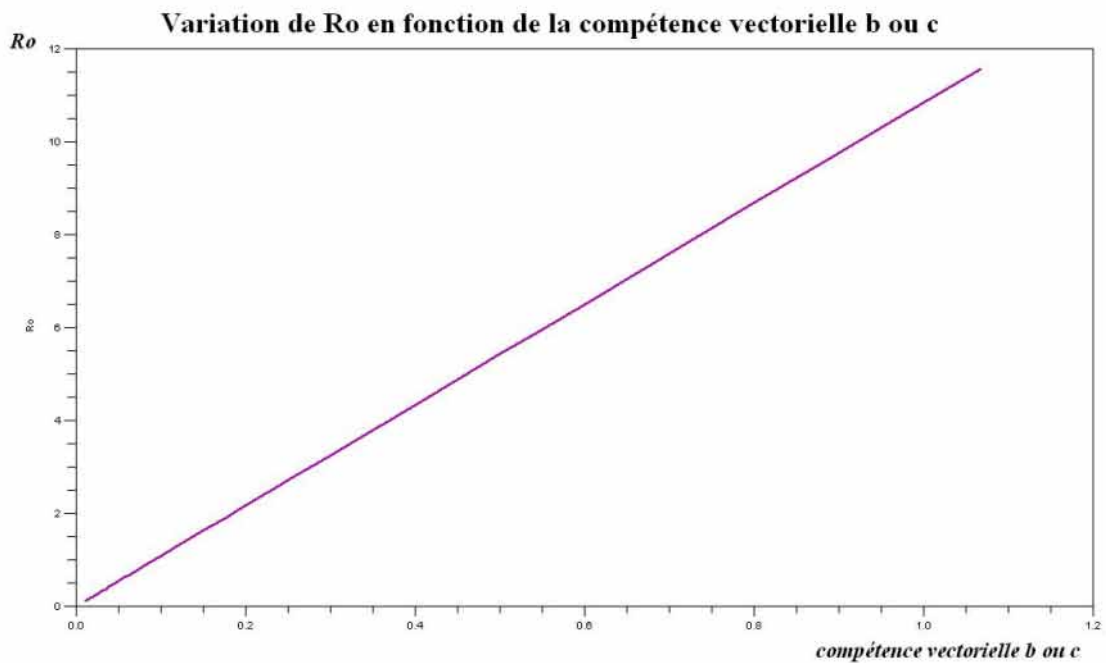
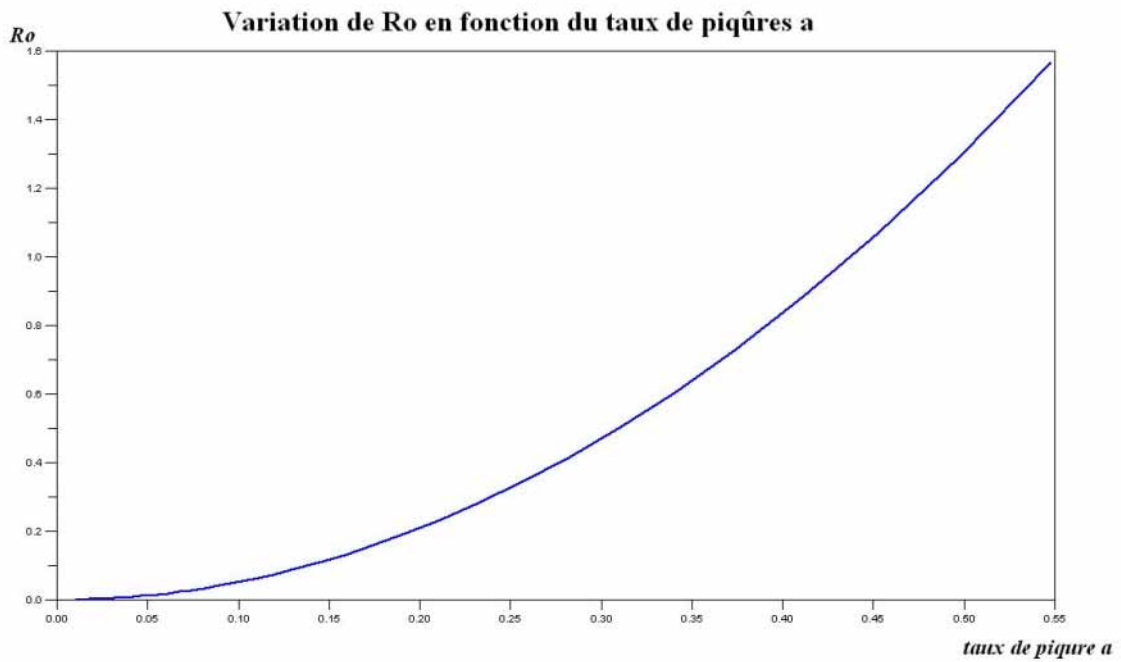
Annexe 1 Répartition mondiale du vecteur *Ae. albopictus*



Annexe 2 Région d'Emilie Romagne

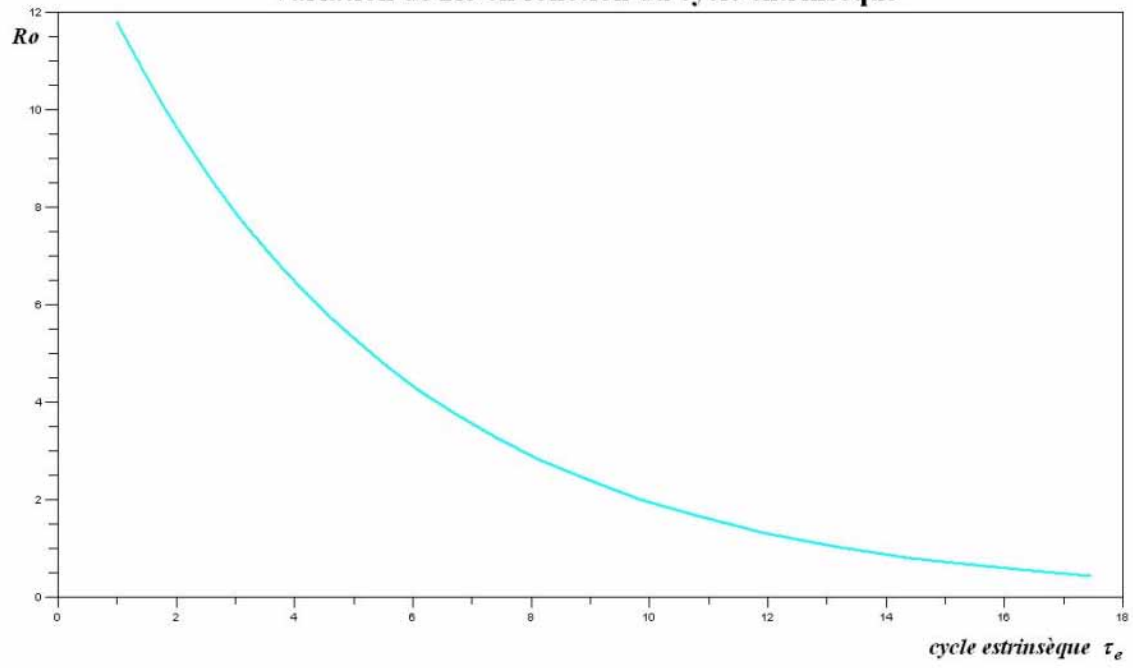


Annexe3 Etude des variations de R_o en fonction des différents paramètres.

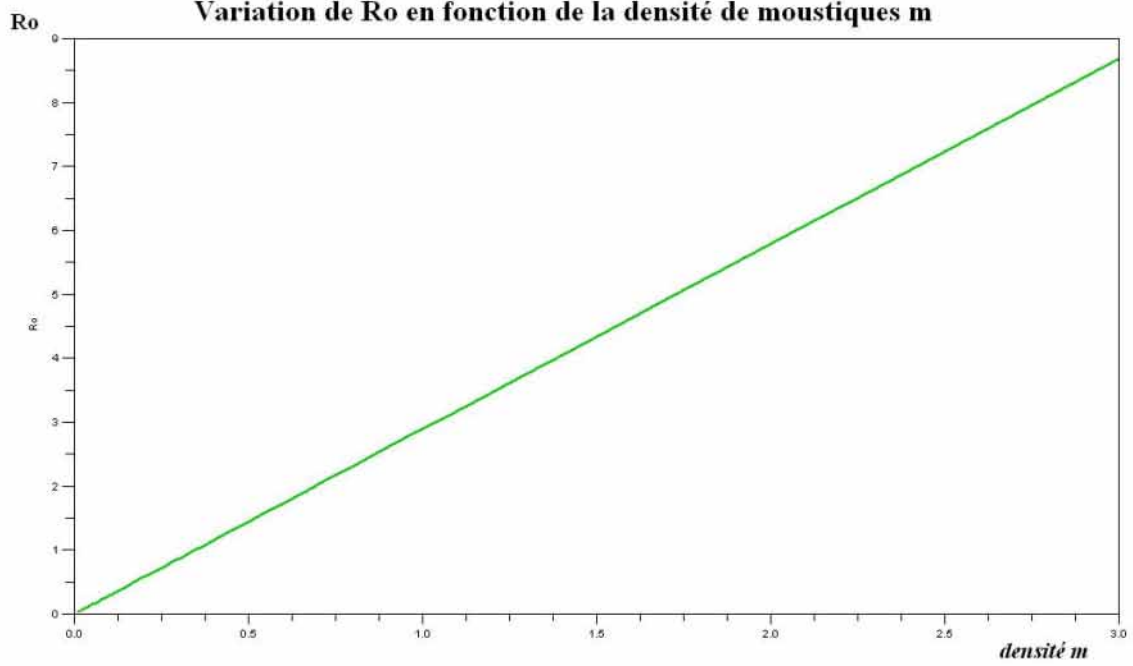


Variation de Ro en fonction du cycle extrinsèque

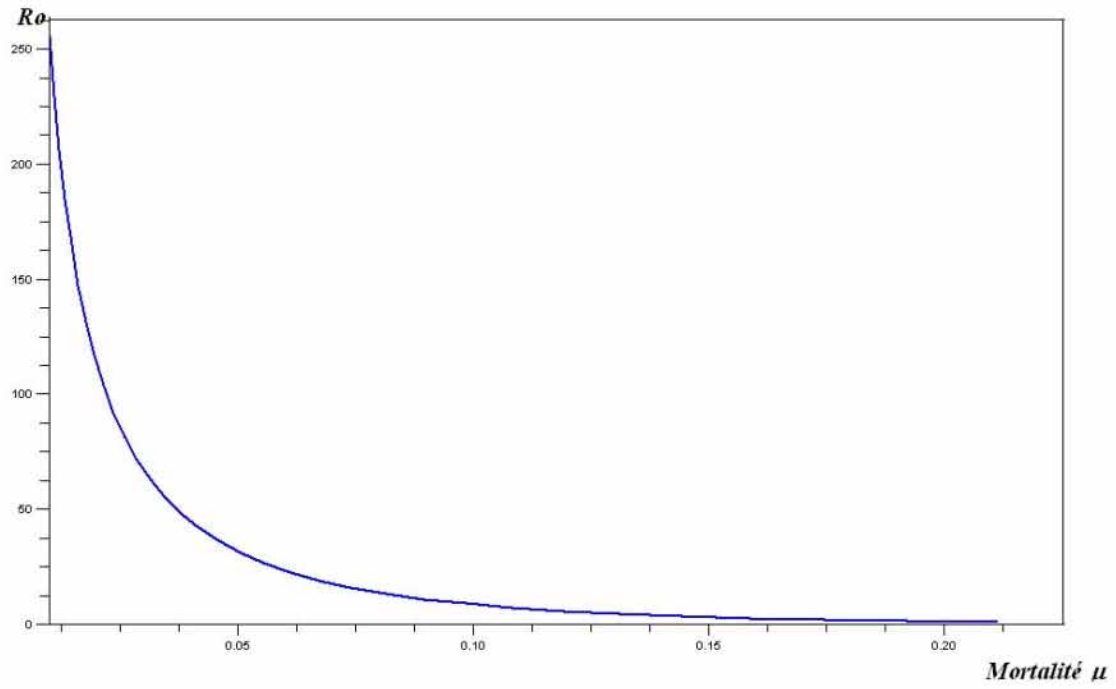
Variation de Ro en fonction du cycle extrinsèque



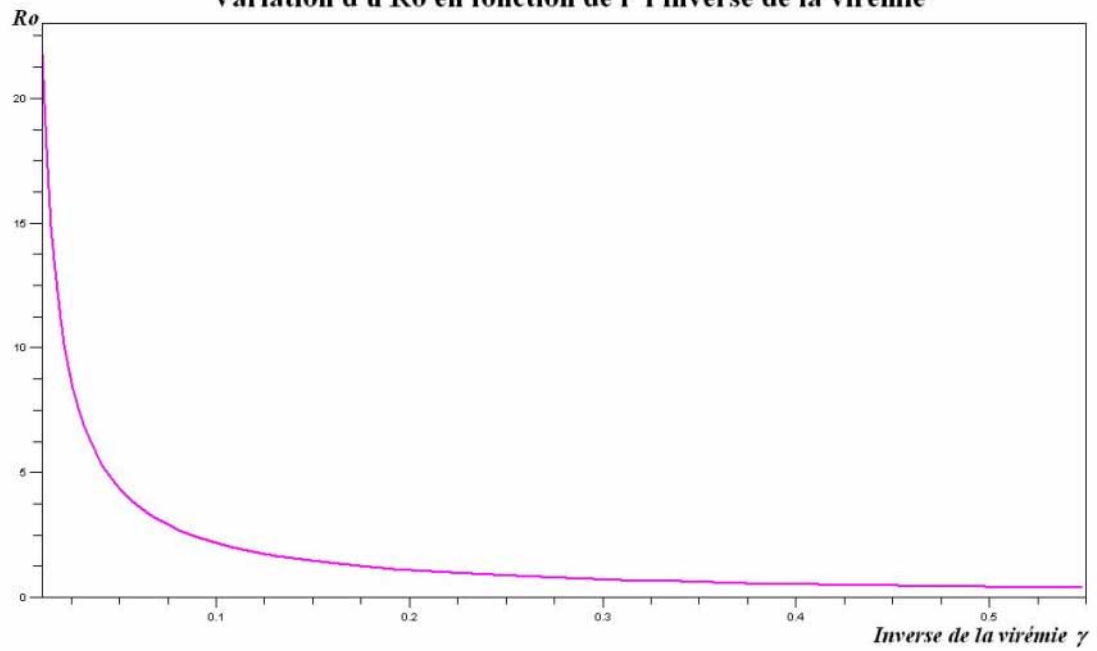
Variation de Ro en fonction de la densité de moustiques m



Variation de R_0 en fonction de la mortalité



Variation de R_0 en fonction de l'inverse de la virémie



Annexe 4 Calcul de la valeur de la mortalité en fonction de la température et de la pression.

La mortalité $\mu = -\ln [0.91\mu_1(T)\mu_2(P_{vd})]$

$$P_{vd} = 6.11e^{\left[\frac{17.3T}{T+237.3}\right]} \left(1 - \frac{Rh}{100}\right) \text{ Déficit de pression de vapeur}$$

$$\mu_1 = \begin{cases} (T-5)/5 & \text{si } 5^\circ\text{C} < T < 10^\circ\text{C} \\ 1 & \text{si } 10^\circ\text{C} \leq T \leq 41^\circ\text{C} \\ 1 - (T-41)/2 & \text{si } 41^\circ\text{C} < T < 43^\circ\text{C} \\ 0 & \text{pour autres température} \end{cases} \quad \mu_2 = \begin{cases} 1 & \text{si } P_{vd} < 10 \\ 1 - 0.4(P_{vd} - 10)/20 & \text{si } 10 \leq P_{vd} \leq 30 \\ 0.6 & \text{si } P_{vd} > 30 \end{cases}$$

Annexe 5 Liste des programmes utilisés pour la présentation des résultats

- Programme scilab
 - italie.sce (Exploitation des données de l'Italie, calcule la droite de régression et le coefficient de la pente, calcule le R_0 estimé)
 - mortalité.sce (Calcul la mortalité des vecteurs)
- Programme R
 - read_write_ncdf.r (ouvre et lit les fichiers netcdf de données climatiques, transforme ces données pour créer les fichiers au format utilisable comme données d'entrée au programme en C++)
 - planisphere.r (lit les fichiers de sortie du programme en C++, permet de cartographier les données du risque contenues dans les fichiers de sortie)
- Programme matlab
 - Ro_calculate.m (Calcule les variations du R_0 en fonction des variations de chaque paramètre)