



HAL
open science

Dynamique de population et contrôle des vecteurs non domiciliés de la maladie de Chagas

Corentin Barbu

► **To cite this version:**

Corentin Barbu. Dynamique de population et contrôle des vecteurs non domiciliés de la maladie de Chagas. Ecologie, Environnement. Université de Perpignan, 2009. Français. NNT : . tel-00495619

HAL Id: tel-00495619

<https://theses.hal.science/tel-00495619v1>

Submitted on 28 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Académie de Montpellier
Université de Perpignan Via Domitia

THÈSE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Perpignan Via Domitia

Écologie - Dynamique de population

Spécialité : Modélisation

École doctorale : Énergie et environnement

présentée et soutenue publiquement par

Corentin Barbu-Covantes

Le 17 décembre 2009

Dynamique de population et contrôle des vecteurs non domiciliés de la maladie de Chagas

devant un jury composé de :

Frédéric Menu, Professeur des universités, Lyon
Serge Morand, Directeur de recherche CNRS, Montpellier
Abdelhaq El-Jaï, Professeur des universités, Perpignan
Claudio Lazzari, Professeur des universités, Tours
Samira El Yacoubi, Maître de conférences, Perpignan
Sébastien Gourbière, Maître de conférences, Perpignan

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de Thèse
Co-directeur de Thèse

À l'Éternel qui me tient et me guide.

Ta parole est une lampe à mes pieds, une lumière sur mon sentier.

*Quand un malheureux crie, l'Éternel l'entend et il le délivre de ses tourments,
Il résiste aux orgueilleux mais fait grâce aux humbles ...*

... et j'ai vécu les deux.

Remerciements

C'est un plaisir et un honneur d'écrire ces quelques lignes pour remercier ceux qui ont permis la réalisation de cette thèse :

- *La direction de l'ENS Lyon*, qui m'a laissé sortir des chemins battus en m'accordant les financements nécessaires à la réalisation de cette thèse. J'espère avoir honoré la confiance qui m'a été faite.
- *Samira El Yacoubi*, ma directrice de thèse, pour son amitié et les aspects de théorie du contrôle qu'elle a apportés à ma thèse.
- *Sébastien Gourbière*, qui m'a dirigé au quotidien, pour ses encouragements et sa confiance en moi jusqu'au dernier instant. Ses qualités humaines et la rigueur scientifique de son encadrement ont été déterminantes pour mener ce travail à son terme.
- *L'équipe du LTS*, pour son ambiance chaleureuse et son amitié.
- *L'équipe du CBETM*, pour son accueil convivial lors des derniers mois de ma thèse.
- *David Froger*, mon frère en Christ. Sans nos interactions techniques, cette thèse ne serait pas ce qu'elle est.
- *Sébastien Quesada*, mon frère et un ami fidèle qui a relu consciencieusement la dernière version de cette thèse.
- *Les membres de l'Église*, qui sont pour moi une famille, en particulier le couple Rose. Je suis reconnaissant pour le soutien matériel, l'affection et les prières dont j'ai été entouré. Que Dieu continue d'œuvrer par vous !
- *Mes parents*, pour leur soutien, moral et pratique. Que l'Éternel me donne d'aimer Éliel comme vous m'aimez.
- *Denisse*, « la meilleure partie de moi-même », pour sa présence, sa patience et son aide.
- *l'Éternel*, pour son soutien et son enseignement de chaque jour, pour son salut, qui révèle le sens de ma vie.

Table des matières

Introduction générale	11
1 Perspective éco-évolutive	15
1.1 Établissement du système hôte-parasite-vecteur	15
1.1.1 Évolution de <i>Trypanosoma cruzi</i>	15
1.1.2 Insertion des Triatominae dans le cycle de <i>T. cruzi</i>	18
1.2 Arrivée de l'homme et création de la niche domestique	25
1.2.1 Les premières domiciliations	26
1.2.2 Les domestications massives	27
1.3 Évolutions récentes	28
1.3.1 Le recul de la transmission vectorielle depuis les années 60	28
1.3.2 La mutation du regard politique et sanitaire sur la maladie	30
1.3.3 Vers une prise en compte des vecteurs non domiciliés	34
1.4 La transmission par des vecteurs non domiciliés	36
1.4.1 Une clé de classification en vue du contrôle	36
1.4.2 Les grandes unités géographiques	40
1.4.3 Fréquence, gravité et possibilités de contrôle	43
2 Le contrôle à l'échelle d'une maison	45
2.1 Introduction	45
2.2 Article publié	46
3 Caractérisation de la dispersion	57
3.1 Introduction	57
3.2 Article soumis	58
4 Le contrôle à l'échelle d'un village	109
4.1 Introduction	109
4.2 Article en préparation	110
5 Analyse coût-efficacité	149
5.1 Introduction	149
5.2 Acte de conférence	150
5.3 Calibration du modèle	159

5.3.1	Paramètres biologiques	159
5.3.2	Paramètres du contrôle	160
5.3.3	Paramétrage du coût	160
5.4	Analyse d'une situation	161
5.4.1	Identification d'une stratégie optimale à budget constant : Sensibilité à Q_{in} et λ	161
5.4.2	Risque associé à chaque stratégie	163
5.4.3	Sensibilité du système au budget total	164
5.5	Conclusion : complémentarité des stratégies	166
6	Discussion	169
6.1	Avancées pour le contrôle des vecteurs non-domiciliés	169
6.1.1	Possibilités d'extrapolation aux vecteurs non-domiciliés	169
6.1.2	Intérêt et limites de l'utilisation d'insecticides	170
6.1.3	Bilan des stratégies alternatives testées	173
6.2	Vers une modélisation unifiée du contrôle vectoriel	176
6.2.1	Élargissement à d'autres stratégies alternatives à l'insecticide	176
6.2.2	Développement du cadre expérimental et théorique	178
6.2.3	Adaptation à l'ensemble des populations de vecteurs	180
6.3	Prévention raisonnée de la maladie	183
6.3.1	Possibilités de contrôle non-vectoriel	183
6.3.2	Choix raisonné d'un niveau d'investissement	187
6.3.3	Vers une cartographie du risque	190
6.4	Conclusion générale	195
	Références bibliographiques	197
A	Historique et clinique	235
A.1	Les découvertes de Carlos Chagas	235
A.2	Les manifestations de la maladie chez l'homme	236
A.2.1	La phase aiguë et phase indéterminée : possibilités restreintes de traitement	236
A.2.2	Nature et origine de la pathologie chronique	237
A.2.3	Les modes de transmission	239
A.3	Prise de conscience à l'échelle continentale	240
A.3.1	Les découvertes imposant l'importance de la maladie et du contrôle vectoriel pour y faire face	240
A.3.2	La réalité épidémique dans les années 80-90	241
A.3.3	Évolutions techniques permettant les débuts de la prévention	242
A.3.4	Les avancées des grandes initiatives	242

B	Épidémiologie actuelle	245
B.1	La recrudescence de la maladie au Venezuela	245
B.2	Vecteurs non domiciliés de la maladie de Chagas	246
B.2.1	Zone 1 - Grand-Est Sud-Américain	246
B.2.2	Zone 2 - Vecteurs envahissants du Chaco et des vallées andines .	251
B.2.3	Zone 3 - La zone amazonienne	258
B.2.4	Zone 4 - La zone andine	260
B.2.5	Zone 5 - Amérique centrale et Amérique du Nord	267
B.3	États de la république fédérale du Mexique	276
C	Annexe technique	277
C.1	Création des cartes	277
C.2	Programmation	277



Peters and Pasvol: Atlas of Tropical Medicine and Parasitology 8th edition © 2008 Elsevier Ltd

FIGURE 1 – *T. infestans* en train de piquer

Introduction générale

Au début du XX^e siècle, Carlos Chagas va successivement en quelques mois décrire la clinique de la maladie qui devait plus tard porter son nom¹, découvrir l'agent infectieux de cette maladie – *Trypanosoma cruzi* – et trouver le vecteur impliqué dans les cas qu'il a observés (Chagas 1909)². La maladie de Chagas ou trypanosomiase américaine s'est révélée, au cours du XX^e siècle, être la principale maladie parasitaire d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale.

Cent ans après cet enchaînement de découvertes, sans précédent dans l'histoire de la biologie médicale, une situation épidémiologique complexe a été mise à jour. Cette situation est le résultat d'une histoire évolutive originale et d'une importante action humaine. C'est cette histoire que nous allons retracer dans le premier chapitre, pour aboutir à une esquisse de l'importance des vecteurs non domiciliés dans l'épidémie actuelle.

Les chapitres suivants présentent ma contribution à la compréhension de la dynamique de population et au contrôle des populations de vecteurs non domiciliés. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre de la lutte contre la transmission associée à ces populations de vecteurs non-domiciliés.

Les difficultés de contrôle de ces vecteurs sont reconnues par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une entrave majeure à l'élimination de la maladie, et l'étude de ces populations est donc présentée par cette organisation comme un axe de recherche essentiel (TDR, 2004, 2005). Les difficultés du contrôle tiennent à l'importance de la dispersion depuis les milieux sylvestres ou peri-domestiques jusque dans les habitations où le parasite est transmis à l'homme. Cette dispersion limite l'efficacité de la stratégie principale de contrôle de ces populations : le traitement des maisons par pulvérisation d'insecticide. Dans les régions où ces vecteurs non domiciliés contribuent pour tout ou partie à l'infestation des maisons, il est donc nécessaire d'adapter les stratégies aux conditions entomologiques locales. Ceci nécessite, d'une part, d'évaluer convenablement ces conditions, et d'autre part, pour ces conditions, d'évaluer l'efficacité de stratégies classiques, ou de stratégies alternatives.

Les populations étudiées ici sont celles de la péninsule du Yucatan au Mexique. Comme suggéré ci-dessus, l'objectif de mon travail est double. Dans un premier temps, décrire la dynamique de ces populations de manière suffisamment précise pour pouvoir,

-
1. Les manifestations de la maladie sont présentées de façon détaillée en annexe (voir A.2)
 2. Les aspects historiques de cette découverte sont détaillés en annexe (voir A.1)

dans un deuxième temps, évaluer le succès de diverses stratégies de contrôle de ces populations (fig. 2).

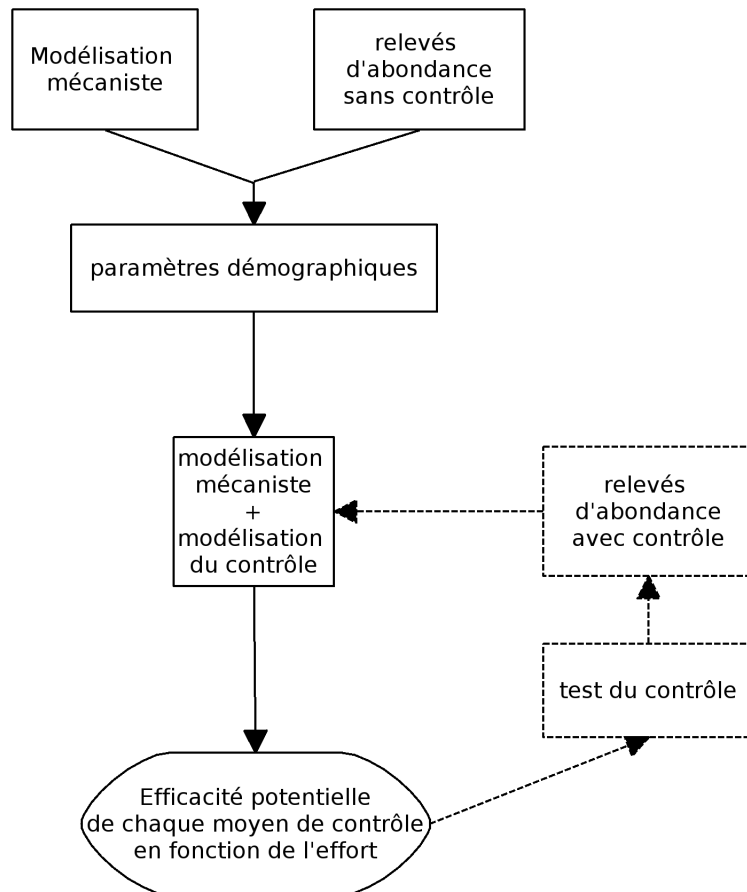


FIGURE 2 – Approche de modélisation suivie

Pour atteindre ces objectifs, l'approche adoptée est la suivante. Des modèles de dynamique de population sont combinés à des données de terrains collectées par le groupe de parasitologie de l'Université Autonome du Yucatan (dir. Pr. Dumonteil) pour obtenir des estimations des paramètres démographiques. Pour cela, les modèles utilisés décrivent dans un premier temps la dynamique des populations de vecteurs non-domiciliés en absence de contrôle. Ces modèles sont ensuite couplés à des modèles décrivant l'effet de différentes stratégies sur la survie, la reproduction ou la dispersion des individus. L'efficacité potentielle de chaque moyen de contrôle peut ainsi être évaluée, et les stratégies de contrôle optimisées.

Au cours de ma thèse, cette approche a été adoptée avec un degré de complexité croissant au fur et à mesure de l'augmentation de la compréhension du système, et de l'acquisition de données. Les résultats de ces travaux sont présentés d'abord à l'échelle d'une maison, en tenant compte d'une mesure moyenne de l'immigration dans l'habitat domestique (Chapitre 2), puis à l'échelle d'un village, en tenant compte des mécanismes

de dispersion (Chapitre 3 et 4).

Mes travaux ont abouti à quatre publications. Les trois premières sont présentées en deux temps : une introduction résume brièvement la problématique biologique, l'approche adoptée et les principaux résultats, puis le texte de la publication est inséré sous sa forme actuelle, publié, soumis ou en préparation. La quatrième contribution (Chapitre 5) est un acte de congrès de mathématiques appliquées dans lequel seul le travail de modélisation est décrit. L'introduction et la publication sont par conséquent complétées par une description et une discussion des résultats.

Enfin, les avancées de mes travaux sont replacées dans un cadre plus général. Un bilan de ma contribution quand au contrôle des populations de vecteurs non-domiciliés est d'abord dressé. Les perspectives de développement de notre approche sont ensuite évoqués et une intégration de mes travaux dans le cadre général de la lutte contre la maladie de Chagas est proposée.

Chapitre 1

La maladie de Chagas : une perspective éco-évolutive sur la situation épidémiologique actuelle

La transmission vectorielle de *Trypanosoma cruzi* chez les mammifères en Amérique s'est établie au cours des 200 derniers millions d'années (Briones et al., 1999 ; Schofield, 2000a ; Teixeira et al., 2006). Cette évolution s'est donc faite dans un contexte paléogéographique marqué par la séparation des territoires d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud lors de l'éclatement de la Pangée, puis leur remise en contact au Pléistocène¹. Bien qu'il ne soit arrivé que très tardivement sur ces territoires, il y a entre 12.000 et 15.000 ans (Moreno, 2000 ; Fisher et al., 2001 ; Goebel et al., 2008), l'homme a probablement joué un rôle important dans l'évolution des vecteurs. Après avoir décrit comment le système hôte sauvage-parasite-vecteur s'est mis en place, nous verrons comment l'homme s'y est inséré et l'a modifié. Enfin, nous décrirons à l'échelle de l'Amérique latine la situation résultante de cette histoire complexe en nous concentrant sur les vecteurs formant des populations sauvages à proximité des habitations infestées.

1.1 Établissement du système hôte-parasite-vecteur

1.1.1 Évolution de *Trypanosoma cruzi*

Il y a 200 à 100 Ma² la Pangée mésozoïque se sépare (fig.1.1) entre les blocs nord (Laurasia) et sud (Gondwana). Le dernier point d'attache, la jonction entre les blocs correspondant aujourd'hui à l'Amérique du Nord et à l'Amérique du Sud, fut rompu il

1. Le Pléistocène s'étend de -1,8 Ma à -11.000 ans.

2. Ma : millions d'années

y a 170 à 150 Ma (Blakey, 2009). C'est sur ces territoires qu'est actuellement présent *T. cruzi*, l'agent de la maladie de Chagas¹. Il y eut ensuite séparation entre Amérique du Sud et Afrique puis entre Amérique du Sud et Antarctique/Australie entre 120 et 90 Ma (Blakey, 2009).

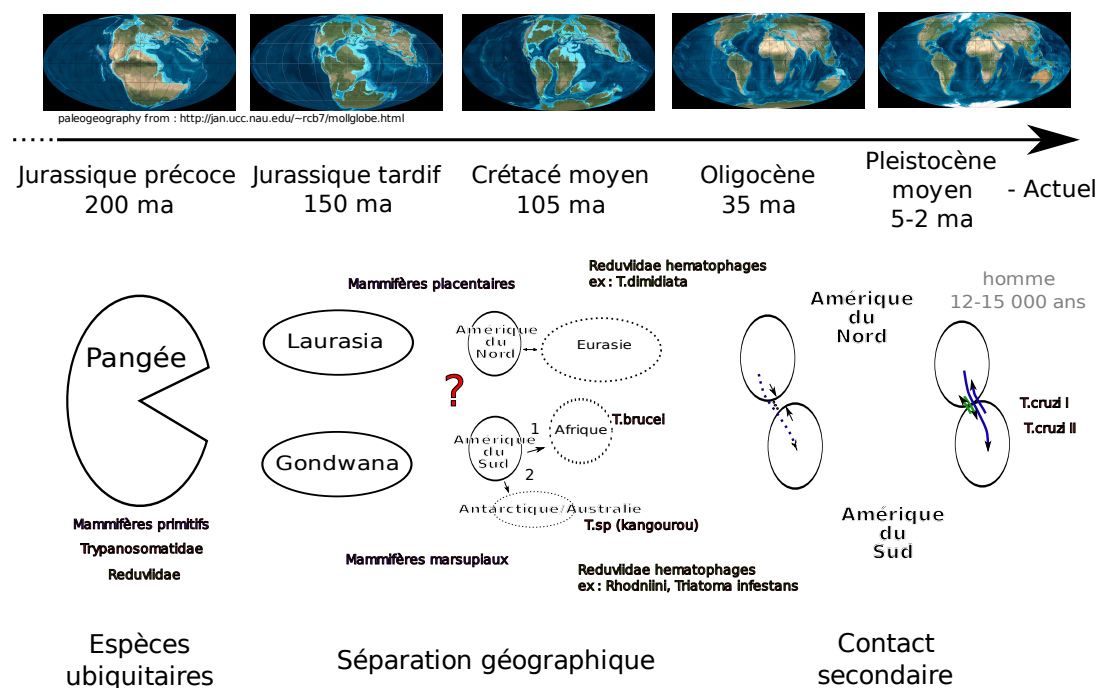


FIGURE 1.1 – Contexte paléogéographique de l'établissement du système hôte-parasite-vecteur. Aspect paléogéographique d'après Blakey (2009)

Avant l'éclatement de la Pangée, les mammifères sont présents sur l'ensemble de la Pangée (Wildman et al., 2007), les mammifères ont donc été séparés par l'éclatement de la Pangée (fig. 1.1), et actuellement nous trouvons notamment : au nord, la famille des *Muridae* placentaires, et au sud, la famille des *Didelphidae* marsupiaux, les membres de ces deux familles étant aujourd'hui considérées comme des réservoirs majeurs de *T. cruzi* (Briones et al., 1999 ; Calderón-Arguedas et al., 2001 ; Wildman et al., 2007). Au moment de l'éclatement de la Pangée, le genre *Trypanosoma* était probablement déjà capable d'infecter l'ensemble des mammifères comme c'est le cas aujourd'hui (Schofield, 2000a ; Teixeira et al., 2006). L'un des types de trypanosome (type I) étant préférentiellement associé aux mammifères placentaires (Briones et al., 1999 ; Tomazi et al., 2009) il a été proposé que la séparation entre Gondwana et Laurasia soit à l'origine de cette spécialisation partielle, ce que corrobore une datation par horloge moléculaire de

1. Aussi appelée trypanosomiase américaine

la divergence entre *T. cruzi* du nord et du sud à 150Ma (Briones et al., 1999 ; Kawashita et al., 2001). Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer l'absence de *T. cruzi* en Europe et Afrique.

Selon Stevens et al. (2001), les trypanosomes initiaux n'étaient au contraire présents que dans le sud de la Pangée, devenu par la suite le Gondwana. Lors de l'isolement de l'Afrique, il y a 105 Ma, il y aurait alors eu séparation de la lignée de *Trypanosoma brucei* (voir fig.1.2), aujourd'hui responsable de la maladie du sommeil¹ en Afrique (Stevens et al., 2001). Dans un deuxième temps, la séparation du bloc Antarctique/Australie aurait isolé les lignées donnant notamment une espèce de trypanosome pouvant être trouvée chez les kangourous australiens (Stevens et al., 2001). Sur le continent sud-américain serait demeurée la lignée qui devait donner plus tard *T. cruzi*. Selon cette hypothèse, lors du contact entre l'Amérique du Sud et l'Amérique du Nord au Pléistocène, *T. cruzi* serait remonté jusqu'au Mexique, où on le trouve actuellement.

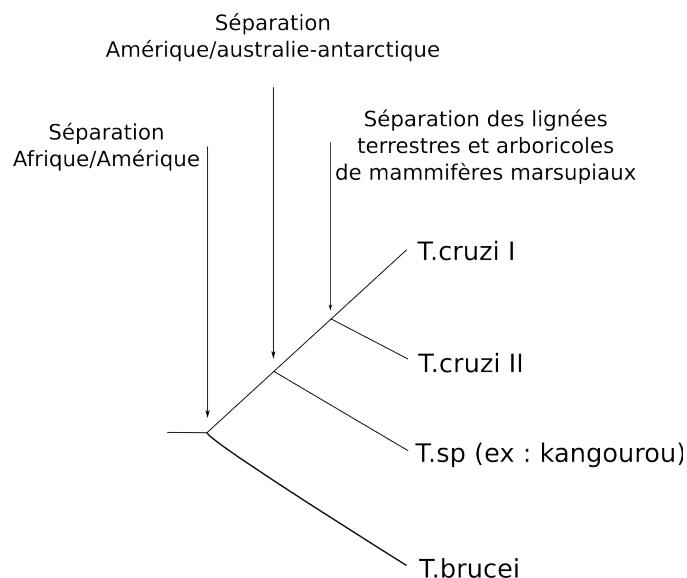


FIGURE 1.2 – Évolution simplifiée de *T. cruzi*, d'après Stevens et al. (2001)

L'existence d'un vecteur participant à cette histoire évolutive ancienne est incertaine. Il a en effet été démontré que le parasite peut effectuer l'ensemble de son cycle et se transmettre d'individu à individu chez plusieurs espèces d'opossums (Deane et al., 1984 ; Morel, 1999 ; Schofield, 2000a). Chez ces espèces caractéristiques de la faune gondwanienne, *T. cruzi* infecte en effet la glande anale et peut ainsi sortir de son hôte (fig.1.3). Les éléments souillés deviennent alors hautement infectieux, notamment par contact avec les muqueuses, et ce quel que soit l'hôte mammifère (Schofield, 2000a). Ces éléments ont conduit à proposer l'opossum comme l'hôte ancestralement porteur de *T. cruzi*. Les différentes lignées de *T. cruzi* se seraient alors séparées assez récemment, lors du passage de *T. cruzi* à de nouvelles espèces de mammifères (Stevens et al.,

1. Maladie du sommeil ou trypanosomiase africaine.

2001). Les grandes séparations au sein des lignées de *T. cruzi* pourraient alors être dues à la colonisation de différents milieux, par exemple arboricoles et terrestres (Yeo et al., 2005).

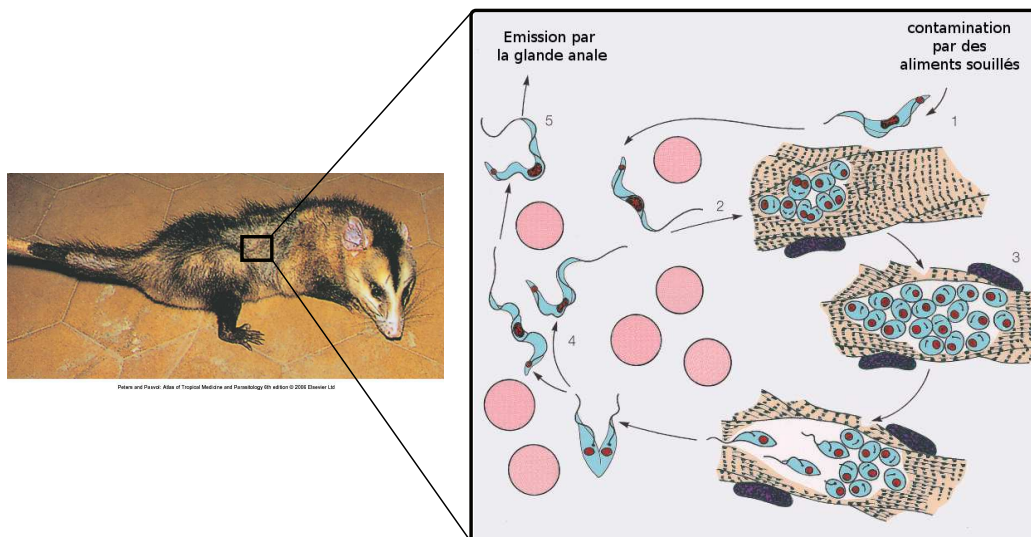


FIGURE 1.3 – Cycle de *T. cruzi* chez l’opossum (*Didelphis spp.*) en l’absence de vecteur, adapté d’après Peters & Pasvol (2007)

Cette histoire évolutive a plusieurs conséquences importantes aujourd’hui pour le contrôle de la maladie. Premièrement, le parasite a un cycle sauvage très largement antérieur à l’arrivée de l’homme dans cette région et bien établi chez un vaste spectre d’hôtes. Deuxièmement, le parasite peut infecter ses hôtes mammifères indépendamment du vecteur ou de la piqûre du vecteur notamment lorsqu’il y a contact du parasite avec les muqueuses (Schofield, 2000a).

Ces deux observations rendent l’éradication du parasite très improbable. Je retiens aussi de la deuxième observation que l’absorption d’aliments souillés est très dangereuse y compris pour l’homme. La possibilité d’une transmission directe entre deux individus n’ayant pas été montrée chez d’autres espèces que l’opossum, les vecteurs restent néanmoins le moyen de transmission privilégié du parasite à l’échelle de l’ensemble de mammifères.

1.1.2 Insertion des Triatominae dans le cycle de *T. cruzi*

Origine de la sous-famille des Triatominae

L’apparition de la famille des Reduviidae (hemiptera : heteroptera) est datée à 230 Ma ; elle existait donc avant l’éclatement de la Pangée (Schofield, 2000a). Au sein de cette famille, à l’origine prédatrice (Weirauch & Munro, 2009), environ 135 espèces sont rassemblées du fait de leur hématophagie dans la sous-famille des Triatominae, qui regroupe l’ensemble des vecteurs de *T. cruzi* (Bargues et al., 2000). Toutes ces espèces

sont américaines, les quelques exceptions répertoriées étant probablement liées à une dispersion anthropique (Schofield & Galvão, 2009 ; Weirauch & Munro, 2009). Parmi les genres de Triatominae, le genre *Rhodnius* est probablement le premier à être apparu (Schofield, 2000a ; Bargues et al., 2000 ; Weirauch & Munro, 2009). Cette séparation a été datée par une horloge moléculaire solidement ancrée dans le registre fossile, à moins de 100 Ma (Gaunt & Miles, 2002), soit 50 Ma après la séparation entre Amérique du Sud et Amérique du Nord et peu après la séparation de l’Afrique et de l’Antarctique. Sa répartition restreinte à l’Amérique du Sud indique donc une origine strictement sud-américaine des Triatominae.

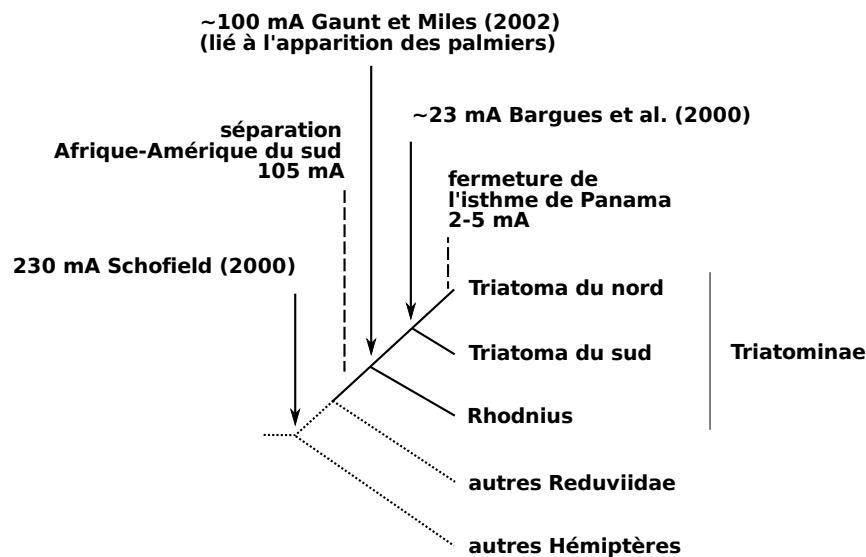


FIGURE 1.4 – Phylogénie simplifiée des Triatominae adaptée de Bargues et al. (2008) et Gaunt & Miles (2002).

Centres de dispersion des genres d'intérêt épidémiologique pour l'homme

Trois genres comprennent aujourd'hui des espèces actuellement reconnues comme importantes pour la transmission à l'homme : les genres *Rhodnius*, *Panstrongylus* et *Triatoma*.

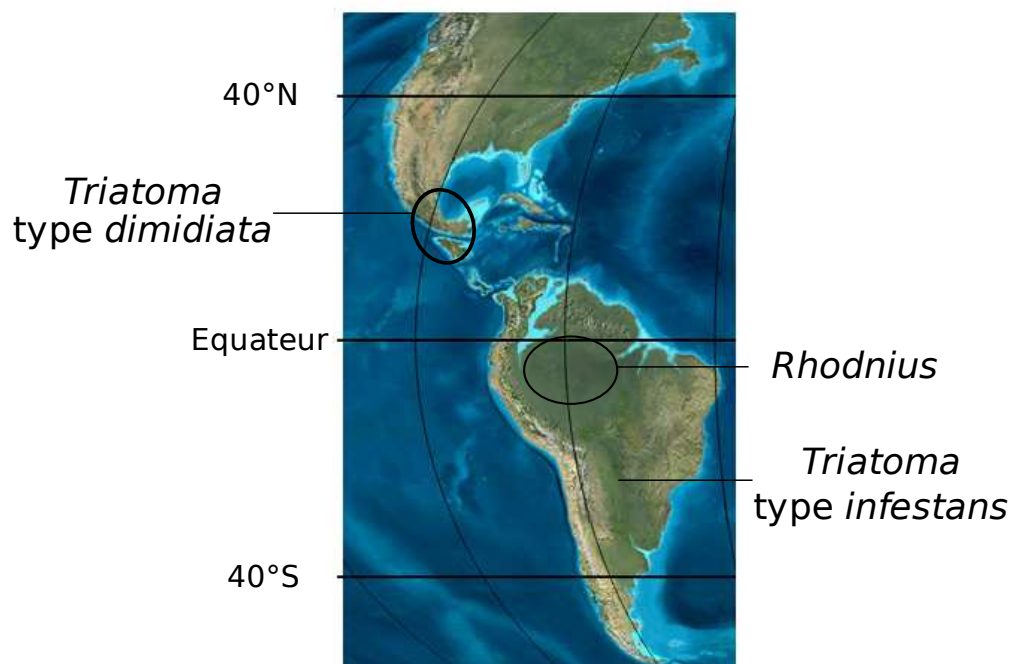


FIGURE 1.5 – Distribution probable au cours du Miocène¹ des principaux genres d'intérêt épidémiologique pour l'homme.

Le genre *Rhodnius* est un genre monophylétique (Monteiro et al., 2003 ; Gaunt & Miles, 2002 ; Schofield & Galvão, 2009) arboricole fortement associé aux palmiers (Noireau, 2009 ; Schofield & Galvão, 2009) dans lesquels il se nourrit des petits rongeurs qui y nichent (Feliciangeli et al., 2007). L'association entre le genre *Rhodnius* et les palmiers est d'autant plus caractéristique que leur apparition semble s'être faite simultanément (Gaunt & Miles, 2002) et que leur centre de radiation commun est le bassin amazonien (Noireau, 2009 ; Schofield & Galvão, 2009).

Le genre *Panstrongylus* aussi semble monophylétique. Il regroupe des espèces vivant plutôt dans les troncs d'arbres creux et les terriers. Bien que ce genre soit décrit principalement en Amérique du Sud, son origine est incertaine car plusieurs études phylogénétiques le rattachent aux espèces du nord (Schofield & Galvão, 2009).

Le genre *Triatoma* comporte en particulier deux espèces d'intérêt épidémiologique majeur : *Triatoma infestans*, associée aux rochers en zone semi-aride des régions andines du sud de l'Amazonie (Noireau, 2009 ; Schofield & Galvão, 2009), et *T. dimidiata*, plutôt associée aux terriers sylvestres, et ayant évolué au nord à partir d'un centre de radiation au sud du Mexique (Bargues et al., 2008).

Les vecteurs importants pour l'homme actuellement appartiennent donc à des genres

1. Le Miocène s'étend de -23 Ma à -5 Ma.

différents mais ont aussi des habitus et des comportements différents. Ces variations sont susceptibles non seulement de modifier le risque engendré par la présence du vecteur (voir 1.1.2) mais aussi les modalités de contrôle de ces vecteurs. Parmi les genres présentés ici, le genre *Triatoma* pose un problème peu évoqué dans la bibliographie : l'existence d'un clade nord-américain ancien, et bien distinct des espèces sud-américaines (Bargues et al., 2000 ; Marcilla et al., 2001 ; Bargues et al., 2006 ; Schofield & Galvão, 2009). Bien que l'isolement de ce clade, lors de l'éclatement de la Pangée, soit exclu par les datations de l'origine des Triatominae, aucun scénario n'est donné dans la littérature pour l'expliquer. C'est un tel scénario que je me propose de présenter maintenant.

Origine des Triatominae du nord

Le genre *Triatoma* ayant clairement son origine dans le continent sud-américain, il s'agit alors d'estimer l'époque du passage à travers ce qui est aujourd'hui l'isthme de Panama. L'hypothèse la plus simple serait un passage lorsque l'isthme de Panama s'est fermé au Pléistocène mais cette hypothèse ne permet d'expliquer ni la structure de l'arbre phylogénétique du genre *Triatoma* ni la datation de la divergence entre les *Triatoma* du nord et du sud.

Tout d'abord, les *Triatoma* du nord sont très présents en Amérique du Nord et en Amérique centrale. Ils y forment un groupe bien isolés phylogénétiquement du reste des *Triatoma*. Cette situation contraste avec celle du genre *Rhodnius* qui s'est peu propagé en Amérique centrale et du Nord et qui ne forme pas un clade très distinct de celui du sud. Cette approche comparative permet de suggérer un passage du genre *Triatoma* vers l'Amérique du Nord avant l'ouverture pléistocène (2-5Ma). Cette hypothèse d'un passage relativement ancien est confortée par la datation à -23 Ma de l'isolement du clade des *Triatoma* du nord (Bargues et al., 2000), ce qui représente une période de temps 5 fois plus importante que celle qui nous sépare de la fermeture de l'isthme de Panama. Au sein même des *Triatoma* du nord des données indépendantes permettent de dater la divergence de deux sous espèces de *Triatoma rubida* (Uhler, 1894) à 9 Ma, ce qui implique également un passage du groupe en Amérique du Nord antérieur à la fermeture de l'isthme de Panama (Pfeiler et al., 2006).

Un passage du genre *Triatoma* de l'Amérique du Sud vers l'Amérique du Nord avant la fermeture de l'isthme au Pléistocène doit donc être sérieusement envisagé. Les travaux les plus récents de sédimentologie suggèrent que la connectivité entre Amérique du Nord et Amérique centrale d'une part, et Amérique centrale et Amérique du Sud d'autre part ait pu être importante, avec notamment l'existence d'une très courte jonction terrestre entre 19 et 21 Ma (Kirby et al., 2008) qui aurait fourni une opportunité de passage terrestre. Cependant, dans l'hypothèse d'un passage terrestre et d'après les données phylogéographiques sur le genre (Bargues et al., 2008) il y aurait eu remontée des *Triatoma* sans diversification jusqu'au sud du Mexique, ce qui contraste singulièrement avec la diversification observée au sein de *T. dimidiata* lors de leur re-descente jusqu'au nord de l'Amérique du Sud.

L'hypothèse d'un passage marin (Queiroz, 2005), similaire à celui effectué par les

primates et les rongeurs africains à travers l'océan Atlantique jusqu'en Amérique du Sud quelques millions d'années auparavant (Bandoni de Oliveira et al., 2008), semble donc devoir être envisagée. Dans ce cas, le centre de diversité des *Triatoma* au sud du Mexique (Ibarra-Cerdeña et al., 2009) correspondrait au point d'arrivée en Amérique du Nord. Cette hypothèse devrait être privilégiée si la datation de la divergence des *Triatoma* du nord s'avérait plus ancienne que 23 Ma ; ce que suggèrent les travaux de Gaunt & Miles (2002) qui utilisent une horloge moléculaire solidement ancrée dans le registre fossile. Il n'existe pas à ma connaissance d'analyse phylogénétique extensive du genre *Triatoma* mais une telle étude permettrait d'obtenir des informations clés sur ce scénario en affinant la date de l'isolement des *Triatoma* du nord et en permettant de localiser, en Amérique du Sud, leurs groupes frères. Une telle étude phylogéographique du genre *Triatoma* permettrait ainsi non seulement de valider l'hypothèse exposée ci-dessus mais aussi de préciser l'origine d'une éventuelle dispersion océanique.

Une autre donnée soutient et enrichit l'hypothèse d'un passage antérieur au pléistocène. C'est l'association privilégiée, surtout en Amérique du Nord, de *T. cruzi* I avec les mammifères placentaires (Briones et al., 1999 ; Tomazi et al., 2009). Cette association préférentielle peut être interprétée comme le signe d'une coévolution particulière du type I avec les mammifères placentaires, elle-même témoin d'un passage de *T. cruzi* I en Amérique du Nord antérieur à la fermeture de l'isthme du Panama (Briones et al., 1999 ; Tomazi et al., 2009) ; le très large recouvrement actuel de ces deux souches ayant été permis par le « grand échange américain » depuis 2 Ma. La datation de la divergence de ce clade est difficile (Briones et al., 1999 ; Kawashita et al., 2001 ; Machado & Ayala, 2001 ; Gaunt et al., 2003 ; Brisse et al., 2003 ; Tomazi et al., 2009), mais semble être compatible avec cette hypothèse. Il y aurait donc eu dispersion pré-pléistocène non seulement de *Triatoma* mais aussi de *T. cruzi*, soit par l'intermédiaire de mammifères soit par l'intermédiaire du vecteur. Cet épisode de dispersion aurait été suivi d'une co-évolution *T. cruzi*-mammifères placentaires, au nord, et d'une diversification des *Triatoma*.

Par la suite, l'évolution des Triatominae au cours du Miocène semble s'être faite assez symétriquement au nord et au sud sur une zone s'étendant entre les 40° parallèles nord et sud, jusqu'à atteindre dans chacune de ces zones une diversité spécifique correspondant globalement à l'espace émergé entre ces parallèles¹ (Ibarra-Cerdeña et al., 2009).

Si l'on admet le scénario ci-dessus, l'échange inter-américain à la fermeture de l'isthme a été assez limité pour les Triatominae, à l'exception du genre *Panstrongylus* qui serait redescendu du nord au sud. Pour les espèces d'intérêt épidémiologique, l'échange se limite à *T. dimidiata* forme *capitata* passant du nord au sud en Colombie, et à *Rhodnius pallescens* passant du sud au nord mais se limitant à l'actuel Panama et au nord du Costa Rica (fig.1.6). En revanche, les souches de *T. cruzi* se sont dispersées très largement, probablement grâce au grand échange de leurs hôtes mammifères sud et nord-américains (Marshall, 1988).

1. La position latitudinale des continents américains a peu varié au cours des 200 derniers millions d'années (fig.1.1 et 1.5).

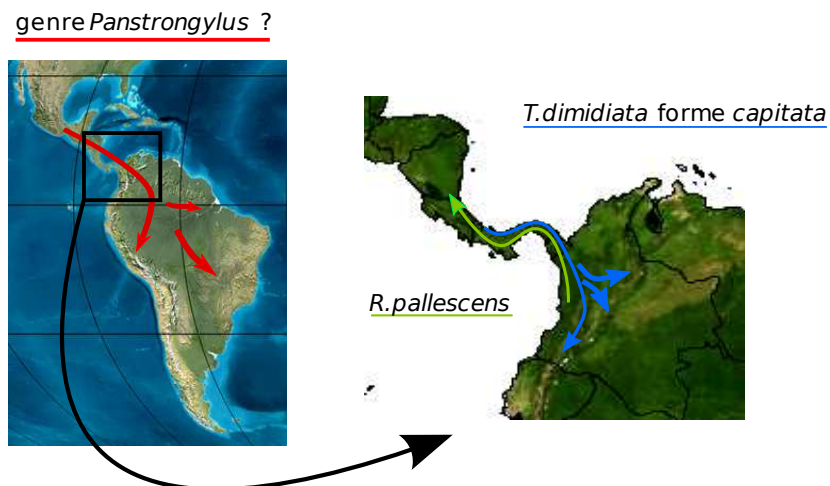


FIGURE 1.6 – Échanges de Triatominae lors de la fermeture de l'isthme de Panama, source pour les emplacements actuels des genres : *Panstrongylus* (Galvão et al., 2003) ; *T. dimidiata* (Bargues et al., 2008) ; *R. pallescens* (Zeledón et al., 2006).

L'échange inter-américain, précédé par des événements de dispersion marine, aurait donc permis le chevauchement des aires de répartition de *T. cruzi*, des hôtes sauvages et, dans une plus faible mesure, le chevauchement des aires de répartition des vecteurs. Ces chevauchements peuvent rendre très complexe la description d'une situation épidémiologique locale qui peut présenter à la fois des souches, des hôtes mammifères et des vecteurs ayant des histoires évolutives différentes, et donc potentiellement des propriétés épidémiologiques différentes. Pour bien appréhender les différences de capacité vectorielle entre les Triatominae, il est essentiel de connaître le mode de transmission du parasite par cette sous-famille.

La transmission par les Triatominae

T. cruzi est transmis sensiblement de la même manière par les différents Triatominae. Tous les stades de développement peuvent d'ailleurs être vecteurs. Lors de la piqûre, l'insecte ingère le parasite, puis celui-ci se reproduit dans le tractus digestif de l'insecte et est émis avec les fèces. Les fèces sont émises simultanément ou peu après la piqûre suivant les espèces (fig.1.7).

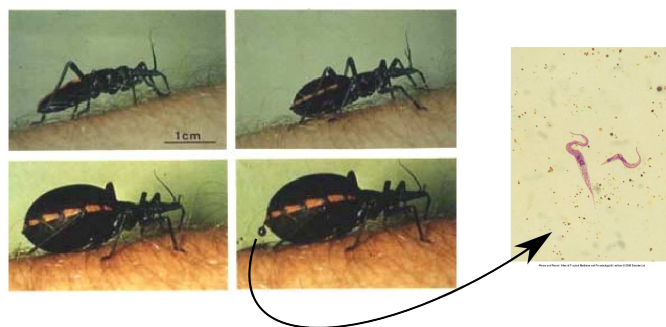


FIGURE 1.7 – Processus de défécation simultanée à la piqûre chez *T. infestans*, avec émission de la forme métacyclique de *T. cruzi*. Adapté de Molyneux(1990) cité par Jeannel et al. (2005) et Peters & Pasvol (2007)

Ce sont ces fèces mises au contact de la piqûre ou des muqueuses qui permettent l'infection de l'hôte mammifère. Les vecteurs les plus efficaces sont donc ceux qui défèquent en même temps qu'ils prennent leur repas de sang, de manière à laisser à proximité du point de piqûre les matières fécales infectées (Zeledón & Rabinovich, 1981).

Il est important de noter que la polyphylie des Triatominae, et donc l'apparition récente de l'hématophagie, a fait débat ces dernières années (Schaefer, 2003).

Dynamique évolutive de l'apparition de l'hématophagie

L'aspect rudimentaire de l'hématophagie (Schofield, 2000a) et le fait qu'elle soit facultative chez plusieurs espèces (Noireau et al., 2005b) permettent de supposer que cette acquisition se soit faite assez récemment (Schofield, 2000a). Les différences importantes entre tribus de Triatominae et les ressemblances de chaque groupe avec des réduves prédateurs (Schofield & Galvão, 2009), pourraient être compatibles avec cette hypothèse. Cependant, le support de cette hypothèse par des données moléculaires reste assez faible. De plus, une autre étude retraçant la phylogénie moléculaire de l'ensemble des réduves conclut clairement à la monophylie des Triatominae (Weirauch & Munro, 2009) conformément aux études cytogénétiques (Poggio et al., 2007).

Il semble donc difficile de remettre en cause l'apparition unique de l'hématophagie à l'origine des Triatominae. Il n'en demeure pas moins possible qu'à l'échelle évolutive l'hématophagie ait pu être plus ou moins facultative, permettant lors de sa présence la transmission de *T. cruzi* à de nouveaux hôtes depuis les populations d'opossums (Bargues et al., 2000 ; Schofield, 2000a). Cette intermittence du contact avec *T. cruzi*, facilitée par la diversité d'hôtes des Triatominae, expliquerait le manque apparent de co-évolution entre le vecteur et *T. cruzi*, observé par exemple chez *Rhodnius prolixus* (Stål, 1859) (Takano-Lee & Edman, 2001). De ce point de vue, la présence de *Trypanosoma rangeli* (Tejera, 1920) chez le genre *Rhodnius*, particulièrement inféodé aux palmiers, et donc dans une situation écologique relativement stable, pourrait être significative. En effet, cette espèce proche de *T. cruzi* est capable d'utiliser chez le genre *Rhodnius* la

voie antérieure de transmission par infection des glandes salivaires. *T. rangeli* est aussi caractérisé par la mortalité importante qu'il induit chez le vecteur (Schofield, 2000a). La mortalité induite chez le vecteur est clairement une imperfection de la coévolution vecteur/parasite. Cette imperfection de la transmission pourrait montrer à la fois l'avantage sélectif associé à cette voie de transmission pour le parasite, la difficulté de ce passage et l'aspect encore relativement récent de cette tentative (Schofield, 2000a).

La discontinuité de la transmission de *T. cruzi* par les Triatominae implique aussi que la présence du parasite chez les espèces ne le transmettant pas directement ait pu être discontinue, renouvelée plus ou moins régulièrement par les populations présentes chez les opossums au gré des « passages à l'hématophagie » ou simplement de la présence des Triatominae. L'origine récente des grandes diversifications de *T. cruzi* mais aussi des trypanosomes de la chauve-souris, de l'ordre de la dizaine de millions d'années (Machado & Ayala, 2001 ; Kawashita et al., 2001), pourrait être expliquée par de tels passages. La pathogénicité nulle chez l'opossum et variable chez les autres hôtes mammifères, signe d'une coévolution assez faible et variable entre *T. cruzi* et ses différents hôtes mammifères, pourrait aussi être le signe d'une telle discontinuité de la transmission (Schofield, 2000a ; Stevens et al., 2001).

En tout état de cause, la multiplicité des souches de *T. cruzi* actuelles forme un complexe aux potentiels pathologiques multiples (Devera et al., 2003). Suivant les hôtes habituels des Triatominae, leur taux d'infection (Noireau, 2009), mais aussi la pathogénicité pour l'homme des souches portées varient et viennent ajouter à la diversité du risque engendré par la présence du vecteur suivant l'espèce considérée. C'est dans ce cadre qu'est arrivé l'homme il y a 10 à 15.000 ans (Moreno, 2000 ; Fisher et al., 2001 ; Goebel et al., 2008).

1.2 Arrivée de l'homme et création de la niche domestique

Très tôt lors de son arrivée en Amérique, l'homme est entré en contact avec le parasite. En effet, l'étude de restes humains, parfois datés de 9.000 ans, sur l'ensemble de la zone d'extension actuelle de la maladie, montre l'existence de la maladie chez des populations non sédentarisées (Araújo et al., 2009). Les prévalences dans les restes humains étudiés sont parfois très significatives et démontrent que la maladie a pu être importante dans des cas où les vecteurs n'étaient probablement pas domiciliés.

Puis, il y a 6.000 à 8.000 ans en Amérique, l'homme va commencer à se sédentariser, ce qui par définition s'accompagne de la transformation de son cadre de vie et par suite du système hôte sauvage-vecteur-parasite précédemment décrit. Il est communément admis que cette transformation a été accompagnée par le développement massif de la maladie de chez l'homme (Araújo et al., 2009).

1.2.1 Les premières domiciliations

À cette époque, dans la zone andine, la domestication de petits rongeurs par l'alimentation et l'accumulation de grains a favorisé le contact entre les populations humaines et les petits mammifères infectés. Ceux-ci ont probablement été très vite rejoints par les Triatominae trouvant aisément refuge dans les lézardes des murs en terre que l'on trouve encore aujourd'hui dans l'habitat rural (Araújo et al., 2009).

Dans cette zone andine sud-amazonienne (actuelle Bolivie), *T. infestans* était présent à l'état sauvage avec un habitus de vie dans les rochers (Noireau, 2009) le prédisposant à vivre entre les pierres des habitations, ou même dans les habitats troglodytiques utilisés à l'époque (Araújo et al., 2009). Suite à son installation massive dans les habitations, une première expansion a eu lieu, il y a environ 4000 ans, le long de la zone andine (fig.1.8) (Bargues et al., 2006). Cette expansion serait à l'origine d'une prévalence de l'ordre de 40 % dans des momies, vieilles de 4000 ans, du désert d'Atacama au Chili (Guhl et al., 2000).

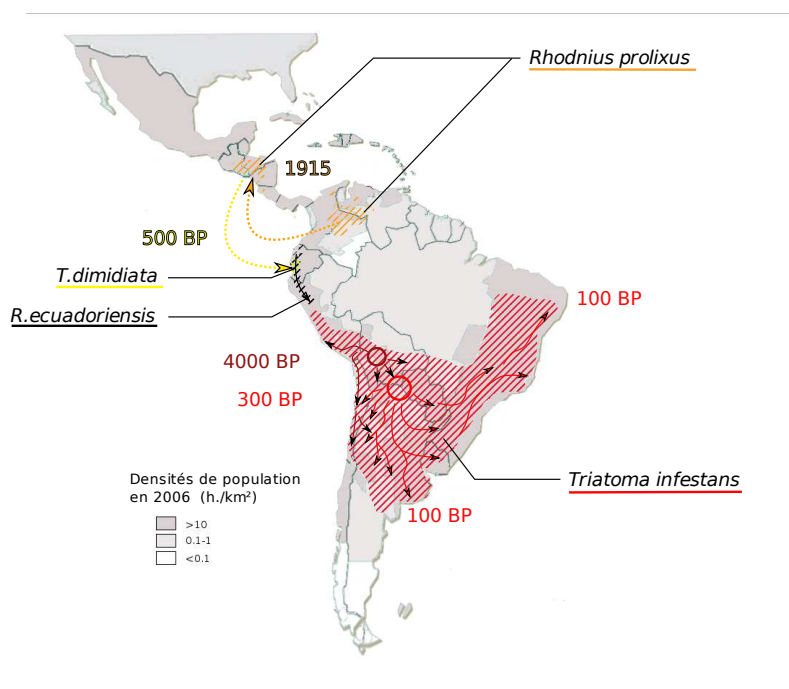


FIGURE 1.8 – Evolution de la distribution des principaux vecteurs domiciliés.

Sources : *T. dimidiata* (Guhl, 2007), *T. infestans* (Panzeria et al., 2004 ; Bargues et al., 2006 ; Guhl, 2007), *R. ecuadoriensis* (Guhl, 2007), *R. prolixus* (Dujardin et al., 1998b ; Yamagata & Nakagawa, 2006 ; Guhl, 2007 ; Ponce, 2007), densités de populations en 2006 (Gimeno & Mitrano, 2006)

1.2.2 Les domestications massives

T. infestans

Ce n'est qu'après l'arrivée des Européens qu'une forme à la simplification génétique particulièrement avancée est apparue chez les populations domestiques de *T. infestans* dans le nord de l'Argentine (Bargues et al., 2006). Cette forme, qui présente une excellente adaptation à la domestication (Oscherov et al., 2001) liée à la simplification de son génome (Panzera et al., 2004), s'est dispersée par le jeu des déplacements humains dans toute le sud et l'est de l'Amérique du Sud (Bargues et al., 2006).

Ainsi, *T. infestans* s'est massivement domestiqué dans toute la région appelée communément « le cône sud », c'est-à-dire au sud d'une ligne joignant le centre du Pérou à la pointe est du Brésil à l'exclusion de la région amazonienne (fig.1.8). Cette deuxième vague d'extension de *T. infestans* ne semble s'être terminée qu'au début du XX^e siècle en Uruguay (Bargues et al., 2006), et dans l'État de São Paulo (centre-est du Brésil) (Wanderley, 1993).

Cette propagation, liée à une domestication massive pouvant présenter plusieurs milliers d'individus par maison, a été grandement favorisée par le développement rural important aux XIX^e siècle et début du XX^e (Wanderley, 1993). Leur extension récente semble devoir beaucoup aux migrations humaines et aux transports (Bargues et al., 2006 ; Gurtler et al., 2008). À ce développement humain sans précédent était associé un imposant cortège d'animaux domestiqués. L'ensemble représentant une concentration d'hôtes stable dans le temps sans équivalent naturel, et constituant une niche écologique libre.

Rhodnius prolixus et *Rhodnius ecuadoriensis* (Lent & León, 1958)

Pour les mêmes raisons, au cours du XX^e siècle, d'autres espèces ont commencé une domestication massive. En dehors du cône sud, le principal vecteur est *Rhodnius prolixus*, qui peut présenter de fortes concentrations dans les maisons (de l'ordre de plusieurs milliers d'individus) (Schofield & Dujardin, 1997). Cette espèce arboricole vivant dans les palmiers s'est développée à partir des plateaux de Los Llanos (Colombie et Vénézuéla) dans tout le nord de l'Amérique du Sud.

Selon les rapports historiques de sa dispersion en Amérique centrale et les quelques études génétiques disponibles, ce sont probablement des exemplaires échappés au début du XX^e siècle d'un laboratoire costaricain qui ont provoqué une infestation massive dans une large partie de l'Amérique centrale : Nicaragua, Honduras, El Salvador et Guatemala (Schofield & Dujardin, 1997 ; Dujardin et al., 1998a). Cette dispersion anthropique permet d'expliquer l'absence de cette espèce au Panama, pays reliant l'Amérique centrale à la Colombie, où cette espèce est apparue.

De manière assez similaire à *R. prolixus*, *R. ecuadoriensis* s'est domicilié et propagé au-delà de son écotopie naturel depuis l'ouest de l'Équateur, vers le sud, jusqu'au nord du Pérou (Guhl, 2007)

T. dimidiata

Une dernière espèce a su se domestiquer massivement et constitue un excellent exemple d'invasion provoquée par l'homme. *T. dimidiata* s'est développée de manière importante dans les villes côtières de l'Équateur (Abad-Franch et al., 2001) et du nord du Pérou, notamment dans les zones urbaines du grand port qu'est Guayaquil au sud de l'Équateur (Aguilar et al., 1999).

De manière étonnante, les populations à l'origine de cette domestication sont celles de la région Guatemala-Honduras-Nicaragua, pourtant peu domiciliées. Le passage pourrait avoir eu lieu soit lors des échanges importants entre les civilisations méso-américaine et péruvo-équatorienne, dès 1500 avant Jésus-Christ (Abad-Franch et al., 2001), soit plus tardivement, provoqué par les *conquistadores* espagnols. Le spécimen type de l'espèce a d'ailleurs été capturé dans le nord du Pérou (Bargues et al., 2008).

Au début du XX^e siècle, ces domiciliations couvrent la majorité des terres habitées de l'Amérique latine (voir fig.1.8), et constituent un système parallèle plus ou moins connecté au système sauvage de transmission du parasite. C'est à cette époque que la maladie a été découverte par Carlos Chagas (Chagas, 1909). Même après cette découverte¹, la mise en place d'une réaction proportionnée au fardeau que représente la maladie pour la population humaine va prendre plusieurs dizaines d'années. Une première raison à ce délai en est sans doute la faible spécificité des symptômes visibles de la maladie (voir annexes A.2), une seconde est le déni de la maladie par une partie de l'élite scientifique de l'époque (Morel, 1999 ; Schofield et al., 2006), et une troisième le délai nécessaire à la recherche pour identifier les moyens de lutter efficacement contre la maladie (Morel, 1999). Néanmoins, une fois amorcée, la réaction humaine à la maladie a constitué une pression de sélection massive modifiant profondément le système domestique.

1.3 Les évolutions récentes de la situation épidémiologique

1.3.1 Le recul de la transmission vectorielle depuis les années 60

Une première étape a été franchie lorsqu'en 1964, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estima à 7 millions le nombre de malades et à 35 millions le nombre de personnes exposées à la maladie (Moncayo & Silveira, 2009). En parallèle l'importance de la lutte vectorielle pour la prévention de la maladie s'est imposée (Morel, 1999). Les premières actions de grande envergure se mirent alors en place, au Venezuela puis au Brésil. Elles consistaient principalement à éliminer les vecteurs domestiques par la pulvérisation d'insecticide dans les maisons (Morel, 1999). Les premières pressions de sélection s'exerçant sur les populations vectorielles ont donc aujourd'hui une quarantaine d'année.

1. Le contexte de cette découverte est détaillé en annexe A.1.

Au début des années 80, après plusieurs études de sérodiagnostic de grande ampleur l'OMS double ses estimations préalables (Schofield & Dujardin, 1997 ; Morel, 1999 ; Moncayo & Silveira, 2009). Dans le même temps, l'accessibilité des traitements s'est développée, notamment avec l'avènement des pyréthroïdes de synthèse (Morel, 1999 ; Gurtler *et al.*, 2008)¹. Les évolutions mentionnées ci-dessus, associées à l'estimation du coût du traitement (250 M\$/an pour l'ensemble de l'Amérique latine)(Remme *et al.*, 2006), ont permis la mise en place d'actions massives et internationales entre 1991 et 2003 sur l'ensemble de l'Amérique latine, hormis le Mexique (voir partie 1.9). La mise en place et le succès de ces grandes initiatives ont été amplement présentés dans la littérature (Dias *et al.*, 2002 ; Moncayo, 2003 ; Schofield *et al.*, 2006 ; Moncayo & Silveira, 2009), par conséquent je me limiterai ici à en présenter les grandes lignes d'après ces revues².

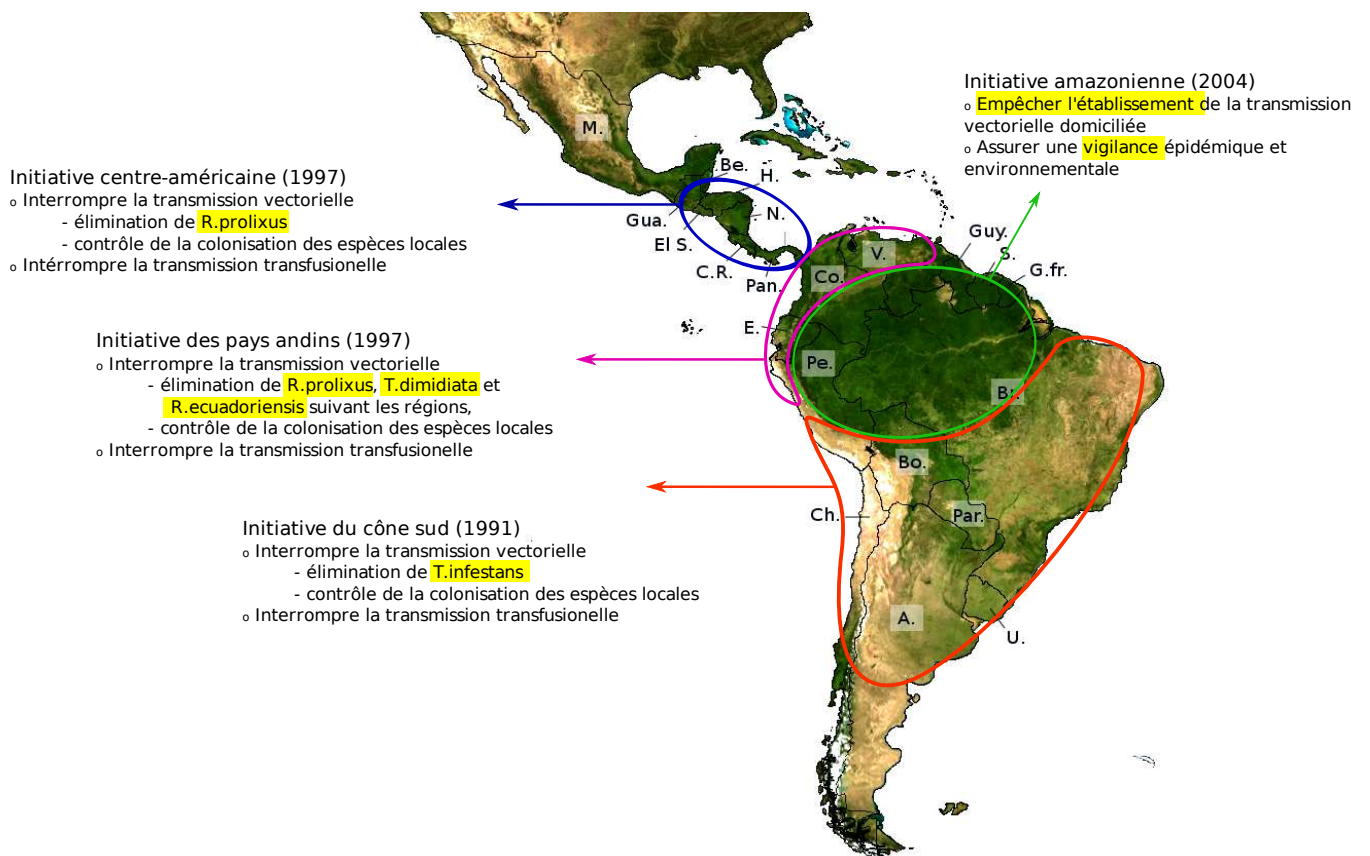


FIGURE 1.9 – Grandes initiatives contre la maladie de Chagas en Amérique latine d'après Albajar Vinas (2008)

Les partenaires de ces grandes initiatives s'engagent essentiellement à :

1. Cette progression est détaillée en annexe (voir A.3)
2. Le détail des avancées est présenté en annexe (A.3.4).

- assurer une veille sanitaire concernant la maladie,
- à prévenir la transmission par voie sanguine,
- éliminer les principaux vecteurs domestiqués.

Dans l'ensemble, la veille sanitaire a été correctement adoptée par les pays, ainsi que la prévention de la transmission par voie de transfusion sanguine (Moncayo & Silveira, 2009). En ce qui concerne les Triatominae, la pression anthropique a été suffisamment importante pour que l'élimination des principaux vecteurs domiciliés soit constatée dans toute la région du cône sud, hormis dans la région géographique du Gran Chaco (Moncayo & Silveira, 2009 ; Noireau, 2009). En Amérique centrale, l'élimination de *R. prolixus* importé est aussi en voie d'achèvement (Moncayo & Silveira, 2009). En revanche, parmi les signataires de l'initiative andine, la situation a beaucoup moins progressé ; en effet seul le Venezuela, déjà très avancé avant la signature, a réduit sensiblement la transmission vectorielle (Guhl, 2007 ; Moncayo & Silveira, 2009). Derrière la forte amélioration de la situation sanitaire à l'échelle continentale (tab.1.1) se cache donc une disparité de résultats en partie liée à une disparité des moyens affectés à l'élimination des vecteurs domestiques.

Corrélativement, le cycle domestique du parasite a été considérablement affecté comme le montre la progression des paramètres épidémiologiques au cours des 20 dernières années (tab.1.1). Dans certaines régions, il semble même y avoir, suite au contrôle dans les maisons, une diminution de la prévalence de *T. cruzi* chez les hôtes sauvages (Ceballos et al., 2006) ou les vecteurs non domiciliés (Cecere et al., 1999), ce qui démontre, au moins dans certains cas, le lien entre les systèmes domestiques et sauvages.

Paramètres épidémiologiques	1990	2000	2006
Morts annuelles	> 45.000	21.000	12.500
Prévalence humaine	30 millions	18 millions	15 millions
Incidence annuelle	700.000	200.000	41.200
Population à risque	100 millions	40 millions	28 millions
Nombre de pays touchés	18	16	15

TABLE 1.1 – Évolution des paramètres épidémiologiques suite aux grandes initiatives d'après Moncayo & Silveira (2009).

1.3.2 La mutation du regard politique et sanitaire sur la maladie

Enthousiasme des années 2000 et modération actuelle

Les résultats de ces initiatives ont été suffisamment reconnus à l'échelle mondiale pour servir de référence et même de modèle puisque des États africains s'en sont inspirés pour signer un accord sur l'éradication de la mouche tsé-tsé et de la maladie du sommeil (Schofield & Maudlin, 2001). Suivant la même ligne, l'assemblée générale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a planifié dans sa résolution 51.14 du 16 mai 1998 l'éradication de la maladie de Chagas pour 2010 (WHO, 2008), malgré l'existence

déjà démontrée des cycles sylvestres et malgré des résultats mitigés dans certaines régions. En 2008 cependant, le bureau exécutif de l'OMS a reconnu officiellement que cet objectif ne pourrait pas être atteint, notamment du fait de la transmission vectorielle par des insectes sylvestres au moins dans la zone amazonienne. Le concept d'élimination ou d'éradication locale de la transmission a alors remplacé celui d'éradication globale de la maladie (WHO, 2008).

C'est précisément dans cette perspective que s'inscrivent les recherches sur le contrôle des insectes non domiciliés qui constituent cette thèse, mais, à la difficulté du contrôle des populations sylvestres, s'ajoute un contexte politique très différent de celui du début des années 80.

Le coût de la réussite

Suite à l'effort et à la réussite des actions menées ces dernières années, les gouvernements d'Amérique latine ont nettement tendance à se désengager, comme le montre le compte rendu d'un groupe de travail réunissant plusieurs des plus grands spécialistes mondiaux de la maladie de Chagas (de Arias & Dias, 2007). Ce « coût de la réussite » peut se manifester de manière insidieuse, comme au Brésil, par la décentralisation du contrôle mais aussi de manière plus directe : certaines voix commencent à s'élever pour demander une réallocation des ressources vers la recherche de traitements et de vaccins (Villar, 2001). Par ailleurs, l'apparition de la malaria ou de la dengue dans des régions où un effort soutenu serait nécessaire pour éliminer la maladie de Chagas déplacent les priorités aux dépens de la lutte contre cette dernière (Moncayo, 2008).

La mondialisation de la maladie

Dans le même temps, l'ensemble des pays occidentaux, les États-Unis en première ligne mais aussi l'Europe¹, est mis au contact de cette maladie au travers des migrations internationales (fig.1.10) qui diffusent les cas de Chagas par milliers (Schmunis, 2007).

1. En France, l'institut national de transfusion sanguine a mis en place le dépistage systématique de *T. cruzi* dans les dons de sang au titre des « Examens biologiques réalisés dans l'intérêt du receveur » depuis 2008 ; <http://www.ints.fr/SangTransfSecurite.aspx>.

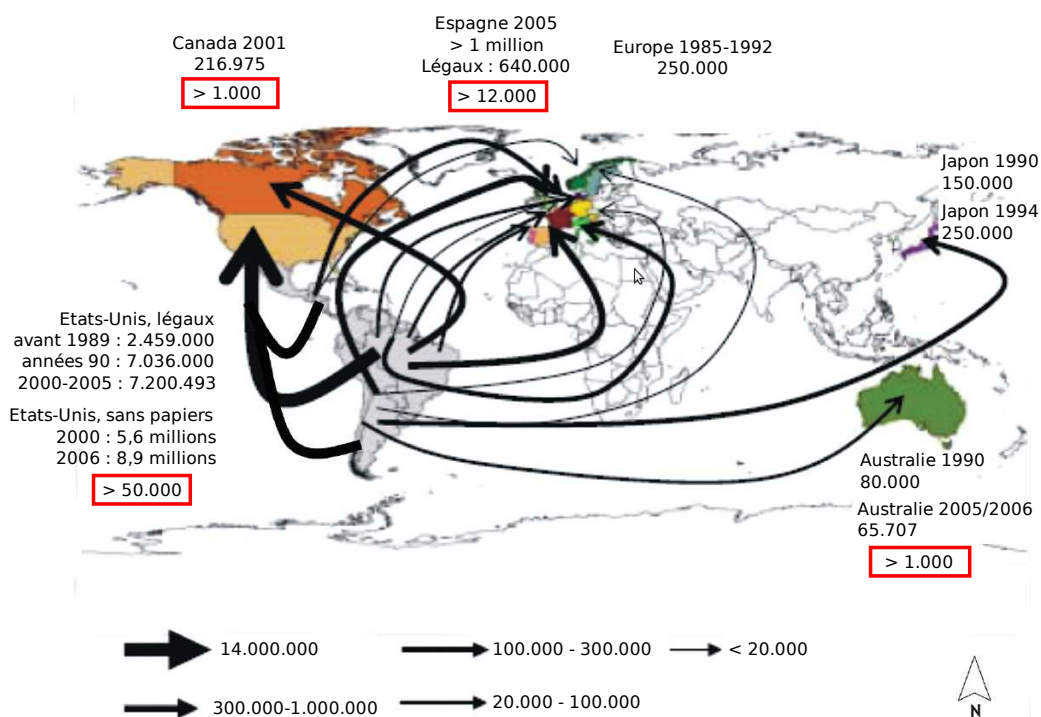


FIGURE 1.10 – Flux migratoires originaires de l’Amérique latine dans le monde. Les chiffres en noir indiquent les nombres de résidents ; les encadrés rouges le nombre estimé de personnes infectées résidentes, lorsque disponible, d’après Schmunis (2007).

Cette propagation aux pays occidentaux pourrait d’ailleurs stimuler la recherche sur la maladie mais risque de renforcer une stratégie orientée vers le traitement et non vers la prévention. Ce qui d’un point de vue éco-évolutif se traduirait par le relâchement de la pression de sélection sur le vecteur aux dépens du parasite.

Les défis émergents

Ces évolutions obligent à envisager une diminution notable des ressources allouées à la prévention par la lutte contre le vecteur. Dans tous les cas, les efforts devront être réorientés dans des directions nouvelles en réponse à l’évolution de la situation épidémiologique ces dernières années.

Les difficultés de traitement et la résistance aux insecticides Il y a plusieurs endroits où les populations domestiquées résistent aux modes habituels de traitement par insecticide. Cela se manifeste par une réinfestation rapide des maisons à partir d’insectes présents dans des lieux non traités, parfois sans même qu’il y ait de résistance à l’insecticide (Gürtler et al., 2007). Cependant, dans de nombreux endroits, des résistances aux insecticides sont apparues pour les deux principaux vecteurs : *T. infestans* au Brésil (Vassena et al., 2000), dans le nord de l’Argentine (Tolozza et al., 2008), en Bolivie

(Santo Orihuela et al., 2008) et *R. prolixus* au Venezuela (Vassena et al., 2000). Leurs mécanismes moléculaires commencent à être analysés (Audino et al., 2004 ; Santo Orihuela et al., 2008). Une augmentation des résistances connues dans un village à la frontière entre l'Argentine et la Bolivie a même pu être observée *in situ* (Picollo et al., 2005).

Le risque de nouvelles domiciliations Le premier point est la résilience importante après traitement des populations domestiques de *T. infestans* (Noireau et al., 2005a) ou de *R. prolixus* (Sanchez-Martin et al., 2006 ; Fitzpatrick et al., 2008 ; Gurgel-Gonçalves et al., 2008) ; or cette résilience est probablement liée à la présence de populations non domiciliées aux alentours des maisons. Cette capacité des populations locales à investir l'espace domestique semble logique de la part d'espèces par ailleurs massivement domiciliées. Les nouvelles domiciliations avaient d'ailleurs été anticipées, mais en supposant généralement que la surveillance associée à de nouvelles pulvérisations serait suffisante pour contenir ces invasions (Schofield & Dujardin, 1997).

Ce qui a moins été anticipé, et qui aujourd'hui est encore débattu, est la possibilité que de nouvelles espèces se domestiquent comme avant eux *T. infestans* ou *R. prolixus* et occupent ainsi la niche écologique laissée libre (Pereira et al., 2006 ; de Souza, 2007). Le terme « vecteurs secondaires » est souvent employé pour décrire ces vecteurs qui seraient nouvellement domiciliés (Dias, 1988 ; Guilherme et al., 2001 ; Vazquez-prokopec et al., 2005 ; Sanchez-Martin et al., 2006).

Que cette domestication soit le fait de vecteurs « primaires » ou « secondaires », ce sont les nouvelles domiciliations qui sont redoutées, la transmission vectorielle par des insectes non domiciliés étant en général considérée comme d'importance très secondaire. Cependant, quelques voix commencent à s'élever pour affirmer le rôle joué dans certaines régions par des populations non domiciliées.

La transmission induite par les vecteurs non domiciliés Cette possibilité était inattendue et a encore du mal à être acceptée dans la mesure où, depuis le début des années 1950, l'ensemble de la communauté scientifique tient pour acquis que la transmission vectorielle nécessite un nombre important de contacts entre l'homme et l'insecte (Dias & Schofield, 1999)¹.

La progression actuelle de la maladie dans la région amazonienne est actuellement l'argument majeur permettant de poser à nouveau la question du risque vectoriel non domicilié. Dans cette région, la maladie est en progression très nette bien que les cas relevés soient directement mis en rapport avec des insectes non domiciliés présents temporairement dans les maisons (Coura et al., 2002b ; Aguilar et al., 2007). Cette progression est suffisamment importante pour qu'une nouvelle initiative internationale ait été lancée en 2004, l'Initiative amazonienne de prévention et surveillance (AMCHA), regroupant la Bolivie, le Brésil, la Colombie, l'Équateur, la Guyane, la Guyane française, le Pérou, le Suriname et le Venezuela.

1. Ce point est abordé plus en détail lors de l'étude de la transmission par vecteurs non domiciliés 1.1.2.

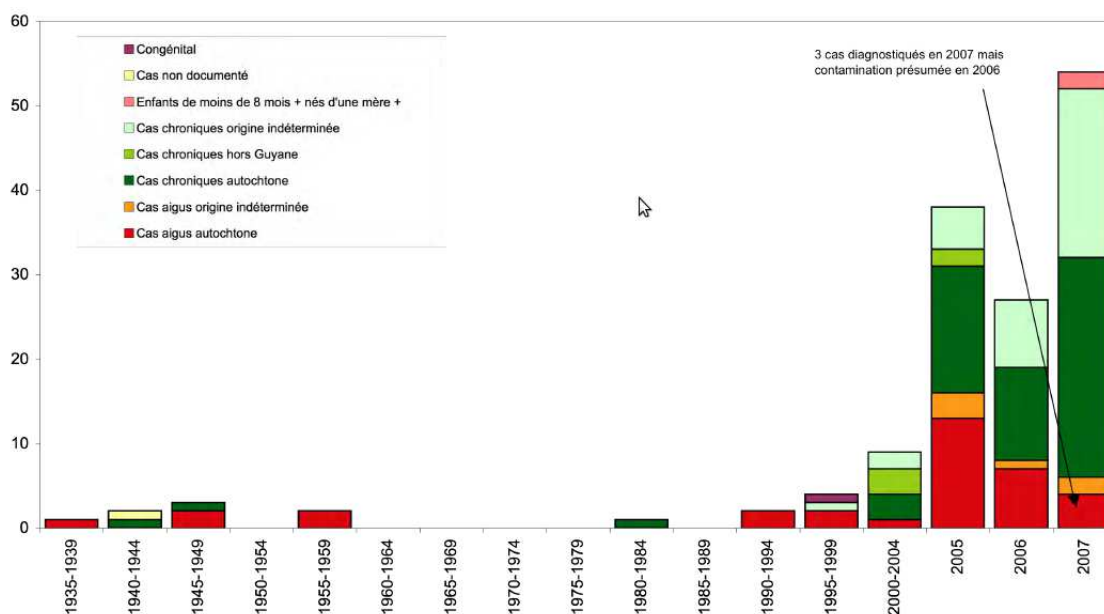


FIGURE 1.11 – Patients atteints par la maladie de Chagas en Guyane française de 1939 à 2007, selon le stade aigu ou chronique de la maladie et l’origine présumée de la contamination (Aznar & Blanchet, 2008).

Par ailleurs, au Mexique, dans la péninsule du Yucatan, il a été montré que les vecteurs à l’origine de la séropositivité, assez faible mais non nulle (<3 %) de la population humaine, sont peu ou pas domiciliés (Dumonteil et al., 2002, 2007 ; Gourbière et al., 2008 ; Barbu et al., 2009a).

Au-delà de ces régions spécifiques, les espèces sylvestres locales sont de plus en plus considérées comme un risque non négligeable (Costa, 1999 ; Schofield et al., 2006 ; Yamagata & Nakagawa, 2006 ; Guhl et al., 2009), notamment en raison de l’augmentation du nombre d’observations d’infestations temporaires dans les maisons de vecteurs non domiciliés (Costa, 1999 ; Noireau et al., 2005b).

Ces observations surviennent dans un contexte où les vecteurs non domiciliés et leurs capacités de transmission sont globalement mal connus, et où les moyens d’empêcher la transmission par ces populations sont encore à définir (Moncayo, 2004). Logiquement, l’OMS a donc pris soin de souligner l’importance de la recherche dans ces domaines, à la fois dans les rapports de ses commissions d’experts (WHO, 2005), ses publications (Moncayo, 2004) et ses budgets (TDR, 2004, 2005, 2008).

1.3.3 Bilan intermédiaire : les étapes vers une prise en compte des vecteurs non domiciliés

À la fin du XX^e siècle, la maladie de Chagas représente une catastrophe sanitaire, à la fois par son étendue et par sa gravité. La domiciliation importante et très récente de vecteurs efficaces de la maladie est une composante importante de l’épidémie. Cepen-

dant, en toile de fond, des populations péri-domestiques et sylvestres peu connues ont participé à la transmission de la maladie à l'échelle des temps historiques et préhistoriques. Leur existence exclut la possibilité d'éradiquer le parasite.

Dans la plupart des régions cependant, les populations domestiques étaient isolées géographiquement des populations sylvestres originales. Cette situation particulièrement marquée au Brésil, cœur de la découverte et pionnier dans la lutte contre la maladie, a mené la plupart des auteurs de la fin du XX^e siècle à estimer que l'élimination des populations domestiques permettrait l'élimination de la transmission vectorielle. L'évidente participation de ces populations domestiques à l'épidémie appelait en tout cas une action massive, qui s'est progressivement préparée puis rapidement mise en place à la fin du XX^e siècle.

Cette action internationale au cours des années 1980 et 1990 (Morel, 1999 ; Gurtler *et al.*, 2008) a provoqué une mutation en profondeur de la nature épidémiologique de la maladie. Les vecteurs importés et présents uniquement dans les maisons ont été éliminés et à l'heure actuelle, ce sont les vecteurs d'origine sauvage qui sont considérés comme la menace principale (WHO, 2005 ; Guhl *et al.*, 2009). Le danger habituellement reconnu est le risque de nouvelles domiciliations qu'ils représentent. Cependant, depuis peu a aussi émergé l'idée que ces populations puissent constituer un risque non négligeable sans qu'il y ait domiciliation. Ce sont ces risques que nous allons évaluer dans la partie suivante.

1.4 Quantification de la transmission vectorielle induite par les vecteurs non strictement domiciliés, à l'échelle de l'Amérique latine, et pistes pour le contrôle

1.4.1 Introduction : présentation d'une clé de classification des situations en vue du contrôle

L'objet de cette partie est simple : décrire la transmission vectorielle associée à des vecteurs présents à l'état sauvage, qu'ils soient capables ou non de former des colonies dans les maisons. Ces vecteurs seront qualifiés de non strictement domiciliés car ils regroupent l'ensemble des situations, à l'exception des vecteurs ne colonisant que le milieu domestique.

L'enjeu est clair : évaluer l'importance de contrôler la transmission associée à ces vecteurs, qui a jusqu'alors été négligée, et donner des éléments d'information permettant d'adapter le contrôle à ces vecteurs.

Pour aborder cette partie, il importe de préciser la définition des trois types d'habitat classiquement reconnus à ces vecteurs :

- l'espace domestique, qui n'est constitué que par l'habitation ;
- l'espace péri-domestique, terme souvent utilisé dans la littérature, qui correspond aux alentours immédiats des maisons, y compris les éventuelles dépendances comme les poulaillers, les murs de clôture, etc. ;
- l'espace sylvestre, qui correspond à l'ensemble des zones forestières ou rurales en dehors des deux premiers espaces.

Pour simplifier la description, je regroupe l'espace péri-domestique et l'espace sylvestre en tant qu'espace sauvage. Cette simplification est justifiée premièrement par le fait que cet espace est difficilement contrôlable, et deuxièmement par l'hypothèse que le contrôle de l'immigration dans les maisons s'applique de manière similaire, que les insectes viennent des espaces péri-domestiques ou sylvestres.

L'étude de la non-domiciliation des vecteurs se réduit donc ici à l'étude de la dynamique des populations au sein et entre les espaces domestiques et sauvages, que nous étudions ici à l'échelle d'un village. Théoriquement, l'ensemble des situations entomologiques rencontrées dans ce cadre peut être décrit par une typologie reposant sur la définition de populations sources et puits¹ (Dias, 1996 ; Fryxell, 2001) appliquée aux milieux sauvages et domestiques (fig.1.12).

1. Traduction habituelle de l'anglais « sink », puits au sens de « trou dans lequel on peut verser de l'eau qui va y disparaître », et non au sens de « trou d'où l'on puise de l'eau », qui est l'acception courante du mot en français.

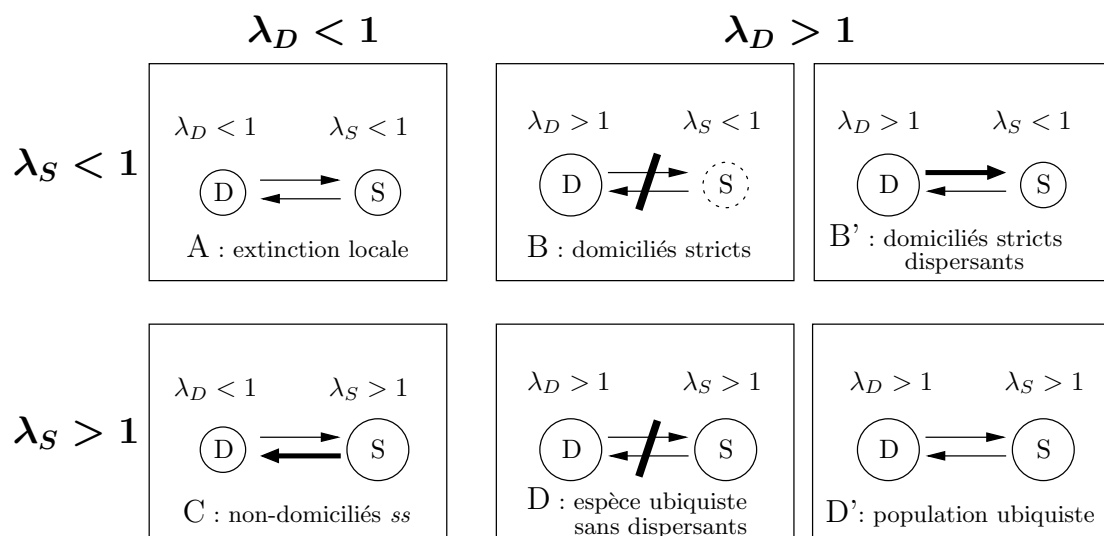


FIGURE 1.12 – Dynamiques de population de vecteurs permettant une infestation du domicile impliquant des populations domestiques (D) et sauvages (S)

La présence des vecteurs est conditionnée par les taux de croissance des populations λ_D et λ_S , respectivement dans l'habitat domestique et sylvestre, mais aussi par l'existence de migrations entre ces milieux. Une population source sera caractérisée par un $\lambda > 1$, alors qu'une population puits est caractérisée par un $\lambda < 1$. Les populations puits peuvent subsister dans la mesure où une immigration est maintenue depuis les populations sources. Ces notions permettent de différencier plusieurs cas, dont nous allons voir qu'ils sont directement liés au type de contrôle envisageable.

cas A A moins de phénomènes temporels particuliers, que nous n'évoquons pas ici, le cas A conduit à l'extinction des populations locales à l'échelle du village. Ces populations pourraient néanmoins être reconstituées dans le cadre d'une dynamique de méta-populations à plus grande échelle. L'élimination de l'immigration vers l'espace domestique ne peut que faciliter cette extinction.

cas B Ce cas est caractérisé par une population domestique source et un milieu sauvage défavorable. En absence de migration vers l'extérieur, il n'y a pas de population sauvage. Dans ce cas, il suffit d'éliminer les populations domestiques, habituellement grâce à la pulvérisation d'insecticide, pour contrôler la transmission vectorielle. Cette situation est celle rencontrée au Chili, en Uruguay et au Brésil pour *T. infestans*, qui a ainsi pu être facilement éliminé.

cas B' Ici, une population domestique source alimente une population sylvestre puits. L'élimination par l'insecticide peut être mise en échec si les immigrants depuis les populations sylvestres sont suffisamment nombreux pour reconstituer une population domestique après le contrôle. La répétition du traitement dans les maisons peut parvenir à réduire progressivement la population sauvage. Un moyen de contrôle limitant la migration rendrait beaucoup plus efficace l'action dans les maisons en rapprochant le cas B' du cas B.

- cas C** Les populations domestiques sont, dans ce cas, des puits et ne sont maintenues que par l'immigration depuis la population sylvestre. L'immigration régulière depuis l'espace sauvage limite l'efficacité de stratégies basées sur l'élimination de la population domestique, en revanche, la réduction de l'immigration doit permettre de contrôler la population domestique.
- cas D** Dans ce cas, les populations domestiques et sauvages sont sources mais indépendantes. L'élimination des populations domestiques est suffisante pour effectuer un contrôle efficace, mais à long terme, une surveillance est cependant nécessaire pour permettre une action de contrôle dès qu'il y a recolonisation accidentelle. La faible fréquence des actions de contrôle domestique rend cette stratégie soutenable financièrement. Cette approche de contrôle est celle défendue actuellement par la communauté universitaire, bien que sa mise en application laisse parfois à désirer (Gürtler, 2009 ; Moncayo & Silveira, 2009).
- cas D'** Ce cas se distingue du précédent par l'existence d'une migration soutenue entre les milieux sauvages et domestiques. Dans ce cas, baser le contrôle sur des actions ponctuelles intervenant lors d'événements de recolonisation est difficile car cela implique une surveillance permanente et des actions répétées, ce qui peut être difficile financièrement. Dans ce cas, une forte limitation de l'immigration permettrait de repasser dans une configuration de type D, et donc au schéma plus classique de contrôle évoqué précédemment.

L'intérêt d'introduire des stratégies alternatives à l'insecticide est particulièrement bien défini par cette classification. Il est, en effet, possible de regrouper d'une part les cas où les stratégies basées sur l'utilisation d'insecticide sont efficaces (cas B et D), et d'autre part les cas où l'utilisation de stratégies alternatives limitant les migrations entre habitats sont utiles voire nécessaires, éventuellement en association avec l'utilisation d'insecticide (cas A, B', C et D'). Ce qui caractérise ce deuxième groupe c'est aussi l'aspect non strictement domicilié des populations, en effet, dans le cas D, bien que l'espèce soit présente à l'état sauvage, la rupture du flux migratoire interdit de parler d'une seule population ubiquiste. L'existence de populations non strictement domiciliées et responsables d'une transmission de la maladie impliquerait la remise en question des schémas classiques de contrôle de la transmission vectorielle. C'est dans cette perspective que j'ai cherché à établir l'importance de la transmission non strictement domiciliée à l'échelle de l'Amérique latine.

La première étape de mon travail a logiquement été une recherche dans la littérature concernant le trait qui caractérise les vecteurs non strictement domiciliés : l'existence d'une migration entre populations sauvages et domestiques. J'ai pour cela étudié l'ensemble des articles publiés avant le 15 août 2009, et référencés dans *Google scholar* par les mots clés «*triatomine Chagas vector non-domiciliated*» et «*triatomine Chagas vector invading houses*». Trente-cinq espèces ont été ainsi identifiées comme pénétrant dans les maisons. Leurs aires de répartition respectives ont ensuite été cartographiées, soit à partir de cartes publiées dans la littérature, soit à partir de pointages effectués à partir d'autres publications mentionnant l'observation d'individus dans les maisons.

Dans une deuxième étape, le risque de transmission associé à chaque espèce a également été décrit et cartographié. Ce travail ne prétend pas se substituer aux importants travaux de cartographie à l'échelle de l'écotope, qui ont été produits pour des espaces de dimensions variables allant de la région géographique de quelques centaines de kilomètres carrés (Bustamante et al., 2007a), au continent (Ibarra-Cerdeña et al., 2009), en passant par le pays (Abad-Franch et al., 2001). En revanche, il propose, à l'échelle de l'Amérique latine, une vision synthétique et étayée du risque non domicilié à laquelle je ne connais pas d'antécédent¹.

Je présente ici cette synthèse sous la forme d'un découpage à grande échelle de l'Amérique latine. Nous verrons que ce découpage reflète très clairement l'histoire évolutive et l'écologie des Triatominae en Amérique latine. Ainsi, les solutions potentielles de contrôle sont directement liées à l'historique du système hôte-parasite-vecteur dans ces zones.

L'ensemble des informations sous-tendant cette synthèse est présenté en annexe (B.2). Il consiste à décrire, zone par zone et espèce par espèce, l'aire d'extension des vecteurs non domiciliés et le risque de transmission qui leur est associé.

1. Le seul travail s'en rapprochant, à ma connaissance, est une présentation orale d'Albajar Vinas (2008).

1.4.2 Résultats synthétiques : Les grandes unités géographiques à considérer pour le contrôle



FIGURE 1.13 – Grands espaces relatifs à la transmission de la maladie de Chagas par vecteurs non domiciliés

Les cinq grandes zones que j’ai identifiées du sud au nord sont les suivantes.

Zone 1

Le grand sud-est de l’Amérique du Sud est marqué par l’importance de la domiciliation de *T. infestans* à la fin du XX^e siècle, en dehors de l’aire de répartition des populations sauvages. Étant donné l’élimination de ce vecteur dans la région, la transmission actuelle dans cette zone est clairement le fait d’autres espèces de type non domicilié (cas C ou D’). De nombreuses espèces locales sont en effet décrites comme pouvant pénétrer dans les maisons. Malgré cela, l’incidence de la maladie reste très faible. Une raison majeure de la faiblesse de la transmission dans cette région pourrait être l’importance du contrôle vectoriel appliqué et son effet sur l’espèce cible domiciliée, mais également sur les vecteurs non domiciliés. En effet, la pulvérisation régulière d’insecticide pourrait diminuer artificiellement le taux de croissance λ_D des populations domestiques, ce qui tend à induire une situation de transmission où le taux de croissance des populations domestiques est très inférieur à 1 (cas C), et donc la transmission plus faible. Dans ce contexte, un

relâchement du contrôle pourrait se traduire dans certains cas par un retour dans les maisons de vecteurs ubiquistes (cas D') qui provoqueraient une réaugmentation rapide de la transmission vectorielle. La région nord-ouest du Brésil est particulièrement susceptible d'entrer dans un tel scénario par domestication de *T. brasiliensis*. Cette situation semble démontrer l'efficacité du contrôle chimique des populations non strictement domiciliées. Cependant, l'équilibre actuel est instable du fait du coût important du maintien du contrôle, prix que les collectivités sont de moins en moins prêtes à payer.

Zone 2

La région centre de l'Amérique du Sud (Gran Chaco et vallées andines) est caractérisée par l'inefficacité du contrôle de *T. infestans* domestique (Schofield et al., 2006 ; Noireau, 2009 ; Gürtler, 2009). Cette inefficacité se traduit par une prévalence rurale pouvant dépasser 20 %, même après plusieurs années de contrôle vectoriel (Chippaux et al., 2008).

Les populations sauvages pourraient être responsables de la reconstitution des colonies domestiques, mais elles semblent très distinctes des populations domestiques, tant d'un point de vue écologique (Noireau, 2009) que d'un point de vue évolutif (Bargues et al., 2006).

La reconstitution de colonies domestiques, même lorsque le contrôle est appliqué par des équipes entraînées, y compris dans les structures péri-domestiques (Porcasi et al., 2006 ; Dohna et al., 2007), suggère fortement une réinfestation depuis l'extérieur, et non un maintien de quelques individus dans les habitations. Une hypothèse alternative serait que les populations domestiques de cette zone se soient adaptées, au moins partiellement, à l'environnement sauvage et forment des colonies puits (cas B') aux alentours des maisons. Ce sont ces colonies, qui reconstitueraient les populations domestiques après une action de contrôle. Cette hypothèse est soutenue par un faisceau d'arguments éco-évolutifs et expérimentaux développés en annexe B.2.2.

Dans ces conditions, l'utilisation de stratégies limitant les migrations pourrait améliorer le contrôle. L'étude des populations domestiques recolonisant l'espace sauvage pourrait en outre révéler des possibilités de contrôle environnemental de ces populations. Dans tous les cas, l'utilisation de stratégies limitant l'immigration dans les habitations permettrait de lutter contre l'entrée d'individus "sauvages vrais" de *T. infestans*, mais aussi de *Triatoma sordida* (Stål, 1859) ou *Triatoma guasayana* (Wygodzinsky & Abalos, 1949) ; notons d'ailleurs, que cette dernière pourrait à elle seule induire des prévalences de l'ordre de 1 % dans la région (Noireau et al., 1997).

Zone 3

La région amazonienne est caractérisée par la forêt équatoriale, qui limite la connaissance que nous avons de cette région. Dans cette zone, dont nous avons vu qu'elle est le centre de diversification du genre *Rhodnius*, cinq espèces semblent particulièrement importantes pour la transmission de la maladie à l'homme, dont

logiquement trois espèces de *Rhodnius*. Les populations domestiques de cette zone sont décrites comme le fruit d'invasions sporadiques (Silveira, 2007 ; Aguilar et al., 2007), mais suffisent néanmoins à induire des prévalences de l'ordre de 1 à 3 % à l'échelle de la zone (Aguilar et al., 2007), et pouvant atteindre localement 6 % (Aguilar et al., 1999 ; Aznar et al., 2004).

L'ensemble de cette région semble correspondre au cas C de notre classification. Le contrôle de la transmission vectorielle implique par conséquent un contrôle de l'immigration des vecteurs. L'importance du genre *Rhodnius*, étroitement lié aux palmiers, permet aussi d'envisager un contrôle environnemental par l'élimination des palmiers à proximité des maisons.

Zone 4

Le nord de l'Amazonie est caractérisé par la prédominance du genre *Rhodnius*, et particulièrement de *R. prolixus* dont cette zone est l'aire de répartition initiale (Guhl, 2007 ; Fitzpatrick et al., 2008). La différence principale avec la zone 3, dominée également par le genre *Rhodnius*, est l'ubiquité de l'espèce principale, *R. prolixus* qui se disperse de manière importante entre les habitats sauvages et domestiques (Sanchez-Martin et al., 2006 ; Fitzpatrick et al., 2008). La capacité de domestication massive des populations sauvages est démontrée, et les prévalences induites lorsqu'il y a domestication (cas D'), dépassent 20 %. De surcroît, les prévalences induites même sans domestication (cas C) pourraient atteindre quelques pour cent¹.

La stabilisation à 1 % de la prévalence au Venezuela (Guhl, 2007 ; Moncayo & Silveira, 2009) indique, à l'échelle du pays, la limite des stratégies actuelles basées sur la surveillance et la pulvérisation d'insecticide. Un relâchement est d'ailleurs observé dans la lutte vectorielle au Venezuela (Añez et al., 2004), ce qui, conjugué à l'augmentation récente de la production d'huile de palme, et donc de la culture de palmiers, induit actuellement une réémergence de la maladie (Añez et al., 2004 ; Guhl et al., 2009).

Dans cette zone, l'importance de *Rhodnius prolixus* implique premièrement un contrôle environnemental par l'élimination des palmiers à proximité des maisons. Ce contrôle environnemental peut être complété utilement par une stratégie visant à limiter l'immigration dans les maisons. Cette mesure aurait le double effet de limiter les domiciliations et de lutter contre la transmission par vecteurs non domiciliés, laquelle est importante dans cette zone.

Zone 5

Si les zones 3 et 4 sont marquées par la prédominance du genre *Rhodnius*, la zone 5 est marquée par la présence quasi-exclusive des *Triatoma* du nord, avec prédominance de *T. dimidiata*. Cette espèce est cependant partagée en lignées évolutives ayant des caractéristiques comportementales et épidémiologiques différentes, ce qui se traduit par des niveaux variables de domestication. Cette variabilité se re-

1. Quantification personnelle (cf. Annexe B.1) obtenue par réinterprétation de données publiées par Añez et al. (2004).

flète dans les prévalences induites dans les populations humaines, de l'ordre de 2 à 3 % dans la péninsule du Yucatan (cas C), ou supérieures à 10 % au Guatemala (cas D').

De nombreuses autres espèces pénétrant dans les maisons ont été décrites. Leurs aires de répartition sont plus restreintes, mais ces vecteurs peuvent jouer localement un rôle majeur, tel *Triatoma pallidipennis* (Pinto, 1927), au sud-ouest du Mexique, qui infeste l'espace péri-domestique et induit des prévalences atteignant 10 %, ou *Triatoma mexicana* (Herrich-Schaeffer, 1848), espèce strictement non domiciliée pouvant induire localement des prévalences dépassant 5 %.

La disparité des vecteurs présents, leurs aires plus ou moins chevauchantes, et la disparité des niveaux d'infection au sein d'une même espèce induisent une situation épidémiologique très morcelée au sein de cette zone. Cependant, dans tous les cas, le caractère non strictement domicilié des vecteurs est clairement établi, et la lutte contre l'immigration est donc déterminante pour le contrôle de la transmission vectorielle, plus ou moins secondée par un contrôle chimique. Par ailleurs, la connaissance des populations sauvages infestant les maisons reste bien souvent rudimentaire, ce qui interdit pour l'instant d'envisager un contrôle environnemental.

1.4.3 Discussion : fréquence, gravité et possibilités de contrôle

Cette étude de la littérature fait la démonstration à grande échelle de l'importance de la transmission vectorielle de la part de populations non strictement domiciliées. Ces populations peuvent en effet se domestiquer partiellement (cas D'), ce qui induit couramment des prévalences locales de l'ordre de 10 %. De plus, il est établi que même des populations strictement non domiciliées (cas C) induisent couramment des prévalences comprises entre 1 et 5 %.

Il est possible de définir des grandes zones géographiques, caractérisées par des similarités écologiques et évolutives. A chacune de ces zones correspond une stratégie de contrôle vectoriel :

- i) arrêt effectif de la transmission et possibilité d'ajouter un contrôle de l'immigration pour alléger le coût du contrôle dans la zone 1 ;
- ii) nécessité de l'association du contrôle chimique et d'un contrôle de l'immigration dans la zone 2 ;
- iii) contrôle de l'immigration dans la zone 3 ;
- iv) association de l'insecticide, du contrôle de l'immigration et du contrôle environnemental dans la zone 4 ; et enfin v) prédominance du contrôle de l'immigration dans la zone 5 associé si besoin à un contrôle chimique.

Ce découpage devrait permettre la mise en application de stratégies à grande échelle pour le contrôle des vecteurs non domiciliés. Le fait de définir des stratégies à grande échelle est clairement un facteur important de la réussite du contrôle, comme l'ont montré les grandes initiatives menées pour l'élimination des vecteurs domiciliés.

Ces conclusions claires ne doivent pas occulter la disparité de la transmission à plus petite échelle. La transmission varie au sein même d'une espèce telle que *T. mexicana* au Mexique, ou *R. prolixus* en Amérique du Sud, ce qui s'explique naturellement par la nature des hôtes à l'état sauvage. Elle varie également suivant la composition des communautés d'espèces.

Cette diversité des situations s'oppose à la relative homogénéité des situations rencontrées lors du contrôle des populations domiciliées, ce qui représente un défi supplémentaire pour le contrôle des vecteurs non domiciliés.

Pour mettre en place un contrôle effectif des populations non strictement domiciliées il faut donc, d'une part améliorer la connaissance de ces populations, et d'autre part évaluer l'efficacité de stratégies de contrôle, particulièrement de celles combattant l'immigration dans les maisons. Cette évaluation doit idéalement être faite pour l'ensemble de la gamme des situations entomologiques auxquelles les stratégies doivent faire face. Pour cela, l'approche expérimentale sur le terrain est indispensable mais coûteuse. De fait, les stratégies basées sur un contrôle de l'immigration n'ont, à ma connaissance, quasiment jamais été testées sur le terrain ¹.

L'utilisation de la modélisation offre une alternative relativement peu coûteuse en temps et en matériel pour étudier une large gamme de situations. Nous allons montrer ci-dessous qu'elle permet, dans un premier temps, d'améliorer le traitement des données de terrain et ainsi d'améliorer la connaissance des populations non domiciliées. Dans un deuxième temps, elle permet l'évaluation de stratégies de contrôle à partir des connaissances acquises. Ces travaux se concentrent sur les populations strictement non domiciliées de la péninsule du Yucatan, qui représentent le risque majeur dans cette région (Dumonteil & Gourbière, 2004). Ils permettent donc d'étudier le cas C, celui des vecteurs strictement non domiciliés.

1. A ma connaissance, la seule étude testant l'effet de moustiquaires sur le contrôle de l'immigration a été menée sur des cages de cochon d'Inde au Pérou dans une zone où *T. infestans* semble être strictement domicilié (Levy et al., 2008).

Chapitre 2

Optimisation temporelle du contrôle de la dynamique d'infestation à l'échelle d'une maison

2.1 Introduction

Une caractéristique essentielle des populations de vecteurs non domiciliés est leur capacité à ré-infester régulièrement les habitations. Dans le cas des populations de *T. dimidiata* de la péninsule du Yucatan, le phénomène de réinfestation présente une saisonnalité très marquée avec un pic d'abondance d'insectes observé au cours des mois de mars à juin (Dumonteil et al., 2002 ; Dumonteil & Gourbière, 2004 ; Guzman-Tapia et al., 2005).

L'objectif de ce premier travail a consisté à évaluer, dans ce contexte, le potentiel de différentes stratégies pour contrôler la dynamique d'infestation à l'échelle d'une maison. Celles-ci incluaient en premier lieu la stratégie classique de pulvérisation d'insecticide en milieu domestique. Bien sûr, l'immigration annuelle limite dans le temps l'effet d'une intervention unique, ce qui a d'ailleurs été démontré en milieu naturel (Dumonteil & Gourbière, 2004). Ceci étant acquis, l'objet de cette étude était de quantifier dans quelle proportion l'on peut tout de même espérer réduire la taille des populations de vecteurs grâce à des pulvérisations à différentes périodes, à différentes fréquences, de différentes quantités, de différents insecticides caractérisés par leur durée de vie. Cet objectif, qu'il n'était pas envisageable d'atteindre par une approche expérimentale en milieu naturel, a donc été poursuivi par une approche de modélisation, ce qui a permis de déterminer la stratégie optimale de traitement en fonction du schéma de distribution temporelle des insectes. L'utilisation d'insecticides restant malgré tout une stratégie relativement difficile à soutenir à long terme, des stratégies alternatives basées sur la réduction de la dispersion, telles que l'utilisation de moustiquaires de portes et fenêtres, ou l'utilisation de moustiquaires de lit, ont également été testées.

Pour ceci j'ai adapté un modèle matriciel décrivant la dynamique d'une population à l'échelle d'une maison (Gourbière et al., 2008), et j'ai couplé ce modèle à une

description de l'effet de chacune des stratégies sur l'abondance de vecteurs dans les habitations¹, la reproduction et la dispersion des vecteurs.

Dans un premier temps, ce modèle a été confronté à des données décrivant la dynamique d'infestation à l'échelle d'une maison, ce qui a permis de montrer qu'il reproduisait très bien la dynamique d'infestation observée à cette échelle et par suite d'estimer les paramètres démographiques de la population en absence de contrôle. La capacité prédictive du modèle, c'est-à-dire son aptitude à prédire une dynamique d'infestation ne correspondant pas à celle à partir de laquelle ont été estimés les paramètres, a également été testée. Cette capacité prédictive étant très bonne, le modèle paramétré a été étendu pour inclure une description des stratégies de contrôle décrites ci-dessus. Il a ainsi permis de calculer les effectifs attendus en présence de contrôle pour un grand nombre de types d'interventions basées sur ces stratégies.

Grâce aux résultats obtenus, il a été possible de quantifier les limites de l'utilisation d'insecticides pour le contrôle de vecteurs non domiciliés, en confirmant notamment la nécessité d'effectuer la pulvérisation dans une fenêtre de temps restreinte et de façon annuelle, et ceci même pour des insecticides possédant des durées de vies supérieures à celles des pyréthroides classiques. Les moustiquaires de portes et fenêtres apparaissent, elles, comme des alternatives crédibles pour des programmes de santé publique à large échelle, notamment en permettant de réduire la fréquence des interventions des services de santé dans les villages.

2.2 Optimization of Control Strategies for Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas Disease Vector in the Yucatan Peninsula, Mexico (article publié)

1. Ce modèle a été implémenté sous la forme d'un programme écrit en "R", d'environ 5000 lignes.

Optimization of Control Strategies for Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas Disease Vector in the Yucatán Peninsula, Mexico

Corentin Barbu¹, Eric Dumonteil^{2,3}, Sébastien Gourbière^{1*}

1 UMR 5244 CNRS-EPHE-UPVD, Laboratoire de Biologie et d'Ecologie Tropicale et Méditerranéenne, Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France, **2** Laboratorio de Parasitología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, Mexico, **3** Department of Tropical Medicine, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, New Orleans, Louisiana, United States of America

Abstract

Background: Chagas disease is the most important vector-borne disease in Latin America. Regional initiatives based on residual insecticide spraying have successfully controlled domiciliated vectors in many regions. Non-domiciliated vectors remain responsible for a significant transmission risk, and their control is now a key challenge for disease control.

Methodology/Principal Findings: A mathematical model was developed to predict the temporal variations in abundance of non-domiciliated vectors inside houses. Demographic parameters were estimated by fitting the model to two years of field data from the Yucatan peninsula, Mexico. The predictive value of the model was tested on an independent data set before simulations examined the efficacy of control strategies based on residual insecticide spraying, insect screens, and bednets. The model accurately fitted and predicted field data in the absence and presence of insecticide spraying. Pyrethroid spraying was found effective when 50 mg/m² were applied yearly within a two-month period matching the immigration season. The >80% reduction in bug abundance was not improved by larger doses or more frequent interventions, and it decreased drastically for different timing and lower frequencies of intervention. Alternatively, the use of insect screens consistently reduced bug abundance proportionally to the reduction of the vector immigration rate.

Conclusion/Significance: Control of non-domiciliated vectors can hardly be achieved by insecticide spraying, because it would require yearly application and an accurate understanding of the temporal pattern of immigration. Insect screens appear to offer an effective and sustainable alternative, which may be part of multi-disease interventions for the integrated control of neglected vector-borne diseases.

Citation: Barbu C, Dumonteil E, Gourbière S (2009) Optimization of Control Strategies for Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas Disease Vector in the Yucatán Peninsula, Mexico. PLoS Negl Trop Dis 3(4): e416. doi:10.1371/journal.pntd.0000416

Editor: Ricardo E. Gürtler, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Received: June 9, 2008; **Accepted:** March 17, 2009; **Published:** April 14, 2009

Copyright: © 2009 Barbu et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was funded by grant no. 20020404 from SISIERRA/CONACYT, Mexico, to ED. This investigation received financial support from the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) grant no. A60640 to SG. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: gourbier@univ-perp.fr

Introduction

Chagas disease is a major vector-borne parasitic disease in Latin America, with 9.8 to 11 million infected people, 60 million at risk of infection [1,2] and a disease burden of over 800,000 DALYs [3]. International travel and immigration are also turning it into a global disease [4]. It is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, which is transmitted to humans primarily by triatomine vectors. Due to its importance in public health, vector control strategies have been widely implemented through several regional initiatives in the Americas. These interventions are based on the elimination of domiciliated triatomine vectors by residual insecticide spraying and/or housing improvement, and have resulted in a large reduction in house infestation by triatomines (particularly *Triatoma infestans*), and a corresponding reduction in Chagas disease transmission to humans [1,2,5].

However, it has become increasingly clear that several triatomine species do not establish permanent domestic colonies,

but can occasionally infest domestic habitats by immigration from peridomestic and/or sylvatic habitats. These species include *Rhodnius prolixus* in Venezuela [6], *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in Brazil [7], *Triatoma mexicana* in central Mexico [8], or *Triatoma dimidiata* in the Yucatan peninsula, Mexico and Belize [9,10].

Extensive field collections of *T. dimidiata* in both rural and urban areas of the Yucatan peninsula revealed a very clear and reproducible seasonal pattern of transient house infestation by predominantly adult triatomines during April–July, associated with a very limited colonization of domiciles [9,11–14]. These data suggested a seasonal dispersal of adult triatomines from nearby peridomestic and/or sylvatic sites, which was confirmed by the analysis of population stage structure [9] and population genetics studies [15]. Mathematical modelling further revealed that dispersal was the dominant parameter involved in this infestation process, while demography was of secondary importance [16,17]. Finally, analysis of blood-feeding and fecundity of natural

Author Summary

Chagas disease is the most important vector-borne disease in Latin America. Residual insecticide spraying has been used successfully for the elimination of domestic vectors in many regions. However, some vectors of non-domestic origin are able to invade houses, and they are now a key challenge for further disease control. We developed a mathematical model to predict the temporal variations in abundance of non-domiciliated vectors inside houses, based on triatomine demographic parameters. The reliability of the predictions was demonstrated by comparing these with different sets of insect collection data from the Yucatan peninsula, Mexico. We then simulated vector control strategies based on insecticide spraying, insect screens and bednets to evaluate their efficacy at reducing triatomine abundance in the houses. An optimum reduction in bug abundance by at least 80% could be obtained by insecticide application only when doses of at least 50 mg/m² were applied every year within a two-month period matching the house invasion season by bugs. Alternatively, the use of insect screens consistently reduced bug abundance in the houses and offers a sustainable alternative. Such screens may be part of novel interventions for the integrated control of various vector-borne diseases.

populations suggested that foraging for better host-feeding sources may contribute to the seasonal dispersal of *T. dimidiata* [18], and while nutritional status and fecundity tended to improve in the houses, these remained largely suboptimal and may thus contribute to ineffective colonization [18]. Accordingly, *T. dimidiata* populations in the Yucatan peninsula behave as typical source-sink dynamical systems [19,20], with outdoor habitats as sources and houses as sinks [16]. Another important specificity of these populations is the very low bug abundance observed, which suggests that density dependent process may be of little relevance in the dynamics of the sink habitats [16]. Importantly, variations in this infestation pattern may occur elsewhere as *T. dimidiata* presents extensive ecological, behavioral and genetic diversity [21–23].

The control of house infestation by such non-domiciliated triatomine vectors is identified as a major problem and one of the new challenges for Chagas disease control since conventional spraying control strategies may be of limited efficacy in these conditions [2,24–26]. Insecticide spraying has a rather short-lived effect on house infestation in the case of recurring infestation by immigrating peridomestic and/or sylvatic bugs, as we observed in a previous field study on *T. dimidiata* vector control in the Yucatan peninsula [27]. It is thus of key importance to improve and optimize the efficacy of current insecticide spraying strategies to cope with (re)infestation by non-domiciliated vectors and to investigate the potential of alternative strategies such as insect screens or bednets [26,28,29]. This can be achieved by empirical field trials [30,31], but this costly approach is limited in the number of control strategies that can be evaluated and the follow-up time required. Alternatively, the use of mathematical modelling has proven to be a very efficient approach to explore control strategies in a variety of contexts and diseases [32–35]. Although some modelling studies have investigated vector population dynamics [16,17,32,36] and Chagas disease transmission [37], very few have attempted to optimize control strategies [32] and none focused on non-domiciliated vectors, most likely because of the lack of estimates of the required population parameters in this situation [24,26].

In the present contribution, we use a combination of field and modelling studies to evaluate the efficacy of several strategies for the control of seasonal infestation by non-domiciliated triatomine populations. We took advantage of one of the best documented case of non-domiciliated triatomine vector; the populations of *T. dimidiata* in the Yucatan peninsula, Mexico. Our modelling shows that the control of non-domiciliated vectors can hardly be achieved by insecticide spraying, but that insect screens may offer an effective and sustainable alternative.

Methods

General overview

We aimed to construct a model able 1) to reproduce and predict the temporal variations of vector abundance in the absence of control, and 2) to account for various control strategies. We expanded a previous population dynamics model [16] to include mathematical descriptions of different control strategies such as insecticide spraying, insect screens, and bednets, for their evaluation. The model predicts the temporal variations in vector abundance in one house as a function of survival and fecundity of triatomines inside the house, the immigration of bugs from peridomestic or sylvatic habitats, and the effect of the above control strategies on those parameters. Estimates of the parameters in the absence of control intervention were obtained by fitting the model to a first set of field data corresponding to the observed variations in the average vector abundance inside houses of two villages where no control actions were applied. The predictive value of the model was then tested on a second independent data set, corresponding to the observed variations in vector abundance inside houses of three other villages with no control interventions. This parametrized model, combined with the description of the effect of insecticide on vector survival and fecundity, was then fitted to a third data set from a field control trial to estimate the half-life of the insecticide. We then used the model to explore the efficacy of varying the timing of insecticide application within the year, the frequency of spraying, and the dose of insecticide used. Similarly, we evaluated the effect of insect screens and bednets by performing a complete sensitivity analysis of their possible effects. The efficacy of any given strategy was evaluated as the percent reduction in the abundance of vectors, in comparison with the expected abundance in the absence of control interventions as evaluated from the model. Finally, we performed a sensitivity analysis of the effect of the number of immigrant bugs, the domestic demography of the vector, the half-life and the lethal effect of the insecticide on the efficacy of the various interventions.

Field trials

Data on the dynamics of house infestation by triatomines in the absence of vector control interventions were collected over 3 years of field studies, from October 1999 to December 2001 and from January to December 2003 [9,11,13]. Triatomines were collected by a standardized methodology based on community participation in 5 villages from Northern Yucatan, Mexico (Dzidzilche, Tetiz, Eknakan, Suma and Izamal). Participating families provided oral consent prior to their participation, as written consent was waived because the study involved no procedures for which written consent is normally required outside of the research context. Consent was logged in field notebooks. All procedures were approved by the Institutional Bioethics committee of the Regional Research Center “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autonoma de Yucatan. Householders from 5 houses per village were instructed to collect any triatomines present inside their houses, and were then visited every 3 months to take the triatomines to the

laboratory. This method has been found to be highly reliable [9,11,13] and more sensitive than manual collections in the presence of limited colonization [14,38]. Four houses from two of these villages (Dzidzilche and Eknakan) were sprayed with a standard dose of 50 mg/m² of cyfluthrin in November 2000, and monitored every 2 weeks for up to 9 months to detect re-infestation using a combination of manual searches, mouse traps and household collections [27]. All field data were expressed as the average number of bugs collected/house-trimester with 95% confidence intervals.

The population dynamics model

We modelled the dynamics of a non-domiciliated population of *T. dimidiata* by using the model of Gourbière et al. [16]. In this model, the egg and larval stages are pooled into a single immature stage, which is then divided into a number of sub-stages of equal duration corresponding to the time step of the model. The underlying assumption is that every individual spends a fixed time as an immature, and the outcome is that immature sub-stages are groups of age classes [39]. The matrix describing the demography of the vector within a house is a Leslie matrix, which we denote A . The model also includes a periodic immigration vector M to mimic the seasonal invasion of vectors observed in the Yucatan peninsula. The overall dynamical system can then be written:

$$N(n) = AN(n - 1) + M(n - 1) \quad (1)$$

where $N(n) = (n_1(n), n_2(n), n_3(n), n_A(n))$ included the number of females in three immature age classes and the number of adult females at the n^{th} time step and $M(n) = (m_1(n), m_2(n), m_3(n), m_A(n))$ the number of immigrants of the same categories (Note that we use index n instead of t as in Gourbière et al. [16] to refer to the main time step of the model, and t describes the smaller time-scale variations in the timing of insecticide spraying in this contribution (see below)). The time step of the model was fixed to 3 months to match model predictions with field data, which were determined every trimester, and to account for the average development time from egg to adult consistent with available data (see [16] for details). Accordingly, individuals of the first, second and third immature age classes are aged [0–90[, [90–180[and [180–270] days, respectively. Because survival of individuals in these three immature age classes are considered identical, the Leslie matrix takes the form:

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & F \\ S_I & 0 & 0 & 0 \\ 0 & S_I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & S_I & S_A \end{pmatrix}, \quad (2)$$

where S_I and S_A are survival of immature and adults (probabilities per trimester), and F is female fecundity (female immature offspring per female-trimester). Because only adults immigrate into houses and because this only occurs between April and June [9], $M(n) = (0,0,0,M)$ during the migration period, with M being the number of adult female immigrants, and $M(n) = (0,0,0,0)$ during the remaining of the year.

Because the time unit desired to describe the control strategies in a flexible way is much shorter than the three-month time step previously selected, we adapted the above model to account for a daily description of the population dynamics, while keeping the three-month time step of the model. We divided each time step into $T=90$ time units (t) and considered that immigrating individuals survive and reproduce proportionally to the time spent

in the domestic habitat since their arrival at time τ . The population dynamics model is then divided into two parts, one describing the demography of individuals present in the domestic habitat since the beginning of the time step, and one accounting for the demography of individuals arriving at each time unit of the time step:

$$N(n) = L(n-1,0)N(n-1) + \sum_{\tau} L(n-1,\tau)M(n-1,\tau) \quad (3)$$

$L(n,\tau)$ are Leslie matrices similar to L , but set up from survival $S_I(n,\tau)$, $S_A(n,\tau)$ and fecundity $F(n,\tau)$ defined over the time $T-\tau$ spent in the domestic habitat within the n^{th} time step. Similarly, $M(n,\tau)$ includes the number of immigrants at time τ of the n^{th} time step. We then used Equation 3 to simulate the vector population dynamics with or without control by changing the definition of parameters $S_I(n,\tau)$, $S_A(n,\tau)$, $F(n,\tau)$ and $M(n,\tau)$ according to the control strategies to be considered and the assumptions about their effects on vector demography. Finally, bug collection over the time steps was incorporated by removing a percentage p of individuals at the end of each day. The removed insects were summed over the duration of the time step to obtain a number of collected bugs/house-trimester, which is the model outcome that we compared to field observations. The best fits were obtained for p values 1–10%, with very limited changes in the quality of predictions over this range. For consistency, we thus display all our results for $p=5\%$.

Fitting and testing the model with no control action

Modelling assumptions. While subdividing the time step into smaller time units, we assumed that within the time step 1) immature and adult survival are constant over time 2) adults immigrate at a constant rate, and 3) adults lay eggs regularly within the time interval left after they immigrated into the house. All the demographic parameters, $S_I(n,\tau)$, $S_A(n,\tau)$, $F(n,\tau)$ and $M(n,\tau)$, were specified according to those assumptions (See Protocol S1 for mathematical details).

Fitting the model. We estimated the demographic parameters by fitting the model with no control to field data from two villages during years 2000 and 2003. The data of both years and of all the immature stages were pooled to provide a reliable estimate of the yearly variations in vector abundance per house. The expected variations of the number of immature and adult individuals were calculated for a large range of values of each parameter. We calculated the sum of the square of the differences between observed and expected numbers of immatures and adults. The set of parameters providing the smallest sum of squares was retained and a Pearson correlation coefficient between observed and predicted bug abundance per house was used to measure the quality of the fit.

Testing the model. The ability of the model to predict bug abundance was measured by correlating the observed and predicted numbers of bugs. The test was performed on an independent data set coming from field studies carried out during years 2000, 2001 and 2003 in three villages different from those used to fit the model.

Simulations of vector control interventions: Insecticide spraying

Modelling assumptions. Insecticide spraying was considered to reduce immature and adults survival according to the dose of insecticide present in the house. This effect on survival probabilities was described by a classical sigmoid dose-response relationship. The insecticide dose present was evaluated daily according to an exponential decay of the active ingredient starting on the day of

application. In absence of quantitative data on the potential interaction between these two sources of mortalities, we assumed that they act independently and thus combine them multiplicatively to define the overall survival probability. Fecundity of adults was also decreased as a result of the impact of insecticide on immature and adult survival. All the demographic parameters, $S_I(n,\tau)$, $S_A(n,\tau)$ and $F(n,\tau)$, were then modified to account for insecticide spraying (See Protocol S1 for mathematical details).

Fitting the model. The model was fitted to field bug collections from a pilot insecticide trial performed in 2001 to estimate insecticide half-life (Table 1). Pearson correlation coefficient between observed and predicted bug abundance per house was used to measure the quality of the fit. The dose-response relationship (See Protocol S1) was established considering a $LD_{50} = 32.2 \text{ mg/m}^2$ and a $LD_{90} = 182.4 \text{ mg/m}^2$ (Table 1). These lethal doses derive from the experimental evaluation of the effect of cyfluthrin on *T. infestans* [40], and were considered similar to the effect of pyrethroids on *T. dimidiata* [41].

Simulations of various strategies of spraying. For further simulation of interventions, we evaluated the effect of the spraying date of a single application by testing each month of the year (Table 1). We also tested single spraying of variable doses of insecticide as well as various spraying frequencies (Table 1). All these analyses were performed for the estimated half-life value, and we explored additional values ranging from 15 days to 6 months, according to estimates for various insecticides (Table 1). We also tested two additional dose-response relationships by varying LD_{50} and LD_{90} within a range of possible values (Table 1). Efficacy of control is expressed as percent reduction in bug number/house evaluated over a year when only one spray is applied, and over three years when repeated sprays are simulated.

Sensitivity analysis. Since the immigration rate has been shown to be the overwhelming factor in explaining non-domiciliated vector population dynamics, we varied this parameter from 1 to 25 immigrants per year according to estimates obtained from various methods [15,16,42]. We also performed a sensitivity analysis to the survival and reproductive abilities of individuals by repeating all the simulations described above using the demographic parameter estimates we previously

obtained [16]. These parameter values ($S_I = 0.01/\text{trimester}$, $S_A = 0.21/\text{trimester}$, $F = 0.29$ female offspring/female-trimester) correspond to a sink population, with a growth rate equal to $\lambda = 0.20$. As expected, this sensitivity analysis resulted in quantitative changes in the abundance of insects. However, it did not alter any of our conclusions about the relative efficacy of the various strategies of spraying. We then present only the results obtained for the demographic parameter values estimated in this contribution (Table 1).

Simulations of vector control interventions: Insect screens and bednets

Modelling assumptions. Door and window insect screens were considered as a physical barrier impeding the arrival of some of the immigrant vectors into the domestic habitat. Bednets were assumed to limit blood intake of the triatomines, leading to a decrease in survival and fecundity of the bugs. We thus modelled insect screens by multiplying the immigration $M(n,\tau)$ by a factor of bug exclusion r and bednets by weighting the fecundity $F(n,\tau)$ and survival $S_I(n,\tau)$, $S_A(n,\tau)$ by a factor of blood intake reduction s .

Simulations of various screens and bednets efficacy. Because no field data are available to estimate the reduction in triatomine immigration which may be expected by insect screens or the magnitude of the reduction of survival and fecundity due to bednets, we tested a complete range of reduction by varying r and s from 0 to 100%. The efficacy of control is expressed as percent reduction in bug number/house for one year following installation of screens or bednets.

Sensitivity analysis. We also varied the demographic rates as described above. Again, because there were only quantitative changes in the abundance of vectors, we present only the results obtained for the demographic parameter values estimated in this contribution (Table 1).

Results

Fit of the model to field data

The model's demographic parameters were first fitted to two years of field data from two villages in the absence of vector

Table 1. Parameter values used to simulate vector population dynamics with and without control actions.

Parameter description	Estimate	Other tested values
Immature survival probability over 3 months (S_I)	1 ^(a)	0–0.01 ^(c)
Adult survival probability over 3 months (S_A)	0.224 ^(a)	0.21 ^(c)
Fecundity of females over 3 months (F)	0.434 ^(a)	0.29 ^(c)
Number of adult immigrating/year (M)	21.1 ^(a)	1–25
Half-life of the insecticide in days ($t_{1/2}$)	38 ^(a)	15 days to 6 months [43]
50% lethal dose in mg/m^2 (LD_{50})	32.2 [40]	15–100 mg/m^2 [40,45]
90% lethal dose in mg/m^2 (LD_{90})	182.4 [40]	60–190 mg/m^2 [40,45]
Dose sprayed in mg/m^2 (Q)	50 ^(b)	10–250 mg/m^2
Trimester of first spraying (n_{τ})	4 ^(b)	1 to 4 (by 1)
Day of first spraying (t_{in_s})	45 ^(b)	0 to 60 (by 30)
Number of trimesters between two interventions (P)	none ^(b)	2 to 12 (by 2)
Reduction in immigration due to insect screens (r)	none	0 to 1 (by 0.1)
Reduction in survival and fecundity due to bednets (s)	none	0 to 1 (by 0.1)

^(a)Estimated from the fit to field data.

^(b)Values used to reproduce a unique spray on November 15th as in the field trial [27] to estimate the half-life of the insecticide.

^(c)Values estimated in Gourbière et al. [16].

doi:10.1371/journal.pntd.0000416.t001

control interventions. The optimal parameter values were $M = 21.1$ immigrants/year, $S_1 = 1$ /trimester, $S_A = 0.434$ /trimester, $F = 0.224$ female offsprings/female-trimester, and these provided a very good fit of the model to field data for the total bug population ($R^2 = 0.953$, Fig. 1A). This corresponded to a domestic population growth rate of $\lambda = 0.83$. In agreement with a previous estimate of $\lambda = 0.20$ obtained for another population [16], this confirmed that houses can truly be considered as sinks since $\lambda < 1$ [19]. All the demographic parameter values were similar to those determined in our previous model [16], except for the survival of immatures. The unrealistically high value obtained is explained by the very low number of immatures in the population, resulting in a negligible weight to S in the overall quality of the fit. Using an immature survival probability of 0 only changed the least square value associated to the fit by 4.6%, whereas decreasing the amount of immigration to $M = 1$ lowered the quality of the fit by 2256%. This corroborated previous sensitivity analysis, where the effect of S_1 was found to be 7 to 8 orders of magnitude lower than the effect of M (with Sobol standardized indices equal to 0.000005 and 0.89, respectively) [16]. We further tested the predictions of the model by comparing them with 3 years of independent field data from three other villages, which confirmed its very good predictive value to reproduce the observed seasonal variations in triatomine population ($R^2 = 0.891$, Fig. 1B). All further calculations presented in this study were performed using demographic parameter values providing the best fit, but similar results were obtained when immature survival probability was forced to zero (data not shown). Insecticide spraying was then introduced into the model by reducing bug survival and fecundity values in a dose-dependent manner, and the model output was fitted to field data from a pilot trial to estimate insecticide half-life. The best fit of the model ($R^2 = 0.985$, Fig. 1C) was obtained for a half-life of 38 days, which is in good agreement with the expected and measured half-life of pyrethroids and a lethal residual effect of about 3 months [40,43,44].

Optimization of vector control with insecticide spraying

Once we determined the model's parameters that best fitted field data, we predicted domestic bug abundance as a function of time after various control interventions. We first explored the effect of the timing of insecticide spraying during the year. The effects of a single insecticide spraying (50 mg/m^2 at various dates) on bug abundance in the houses was only observed for a few months, and was followed by a rapid return to a normal cycle of infestation as soon as a new season of infestation occurred (Fig. 2A). Also, the timing of spraying during the year was critical for the

magnitude of the reduction in bug abundance post-intervention (Fig. 2A and 2B). A maximum reduction in triatomine abundance of 90% for one year was achieved when spraying was conducted at the beginning of April, just before the start of the seasonal infestation. However, this maximum effect was only obtained for a very narrow time window, and efficacy dramatically decreased when spraying was applied before or after this period (Fig. 2B). Insecticide spraying had negligible effects ($< 5\%$ reduction in bug abundance) when applied between August and December.

Although a standard cyfluthrin dose of 50 mg/m^2 is commonly used for triatomine control [25], we evaluated the effect of varying this dose when the application is performed at the optimal time (April). A four-fold increase in insecticide dose (200 mg/m^2) only provided a limited improvement in the reduction of bug abundance compared with the standard dose, and was not enough to sustain triatomine control for more than one seasonal infestation cycle (Fig. 2C and 2D). The standard dose of 50 mg/m^2 thus provided a nearly optimal vector control. Nonetheless, an insecticide dose as low as 10 mg/m^2 sprayed at the beginning of the infestation period was still able to reduce bug population by over 50% for a year (Fig. 2C and 2D).

Because a single insecticide spraying did not allow to achieve a sustainable vector control, we then evaluated the effects of repeated spraying and determined the optimal frequency of application. Our simulations clearly indicated that spraying once a year, just before the start of house invasion by adult triatomines, was the best strategy (Fig. 2E and 2F). Less frequent spraying led to a poor control during the seasons without insecticide application, whereas more frequent spraying did not increase the efficacy of the spraying.

Although our insecticide half-life estimate was in good agreement with expected values, we evaluated the robustness of the results using various half-life values in simulations where 50 mg/m^2 are applied with various frequency at the optimal timing (April 1st). As expected, increasing insecticide half-life allowed for a more sustained vector control, leading to about 80% reduction in bug abundance by spraying every two years instead of one. However, a half-life of over 4 months was required for such a frequency of spraying to be effective (Fig. 3A). Similarly, the importance of the timing of insecticide application during the year decreased with longer half-life (Fig. 3B and 3C). Yearly interventions can be performed at any time when spraying insecticide with a half-life of over 4 months (Fig. 3B), but when spraying is conducted every two years, the timing of intervention still has to be considered even for insecticides with the highest half-life (Fig. 3C). Nonetheless, all our initial predictions remained valid for an insecticide half-life shorter than 2 months, for which the

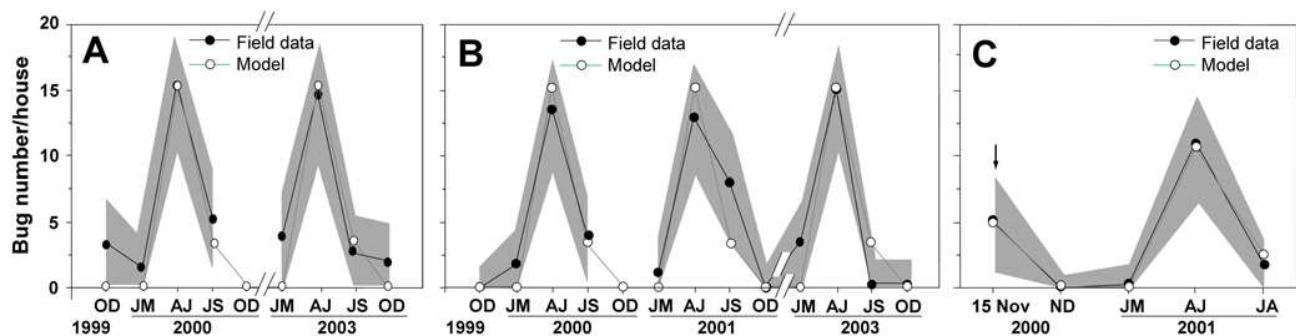


Figure 1. Fit and test of the model. (A) Fit of the model with no control actions. (B) Test of the predictive power of the fitted model. (C) Fit of the model with insecticide spraying. Field data are given with a 95% confidence interval (shaded area). doi:10.1371/journal.pntd.0000416.g001

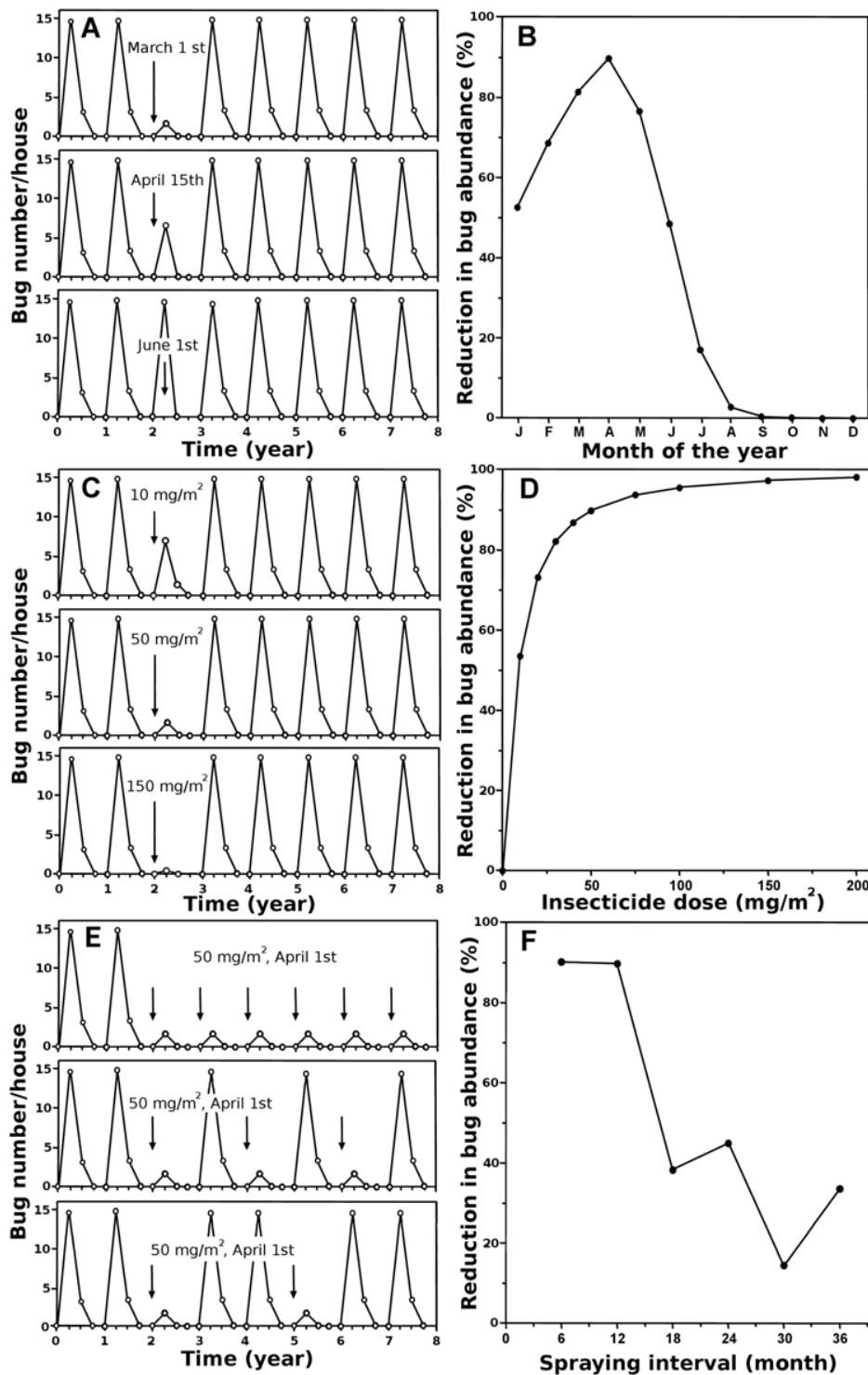


Figure 2. Optimization of insecticide spraying. (A–D) Single spray. (A) Variations in bug abundance. (B) Efficacy as a function of the date of spraying. (C) Variations in bug abundance with application of various insecticide dose. (D) Efficacy as a function of insecticide dose. (E,F) Repeated spraying. (E) Variations in bug abundance with repeated spraying. (F) Efficacy as a function of time interval between spraying. doi:10.1371/journal.pntd.0000416.g002

optimal strategy required yearly insecticide spraying during a narrow time window, just before the start of the seasonal house invasion by triatomines. These conclusions were valid for a wide range of LD_{50} of the insecticide, provided the spraying dose is

adjusted accordingly, regardless of the level of immigration considered (Table 1, data not shown). Interestingly, the results of the above sensitivity analysis were found similar when considering the demographic parameter estimates from Gourbière et al., [16].

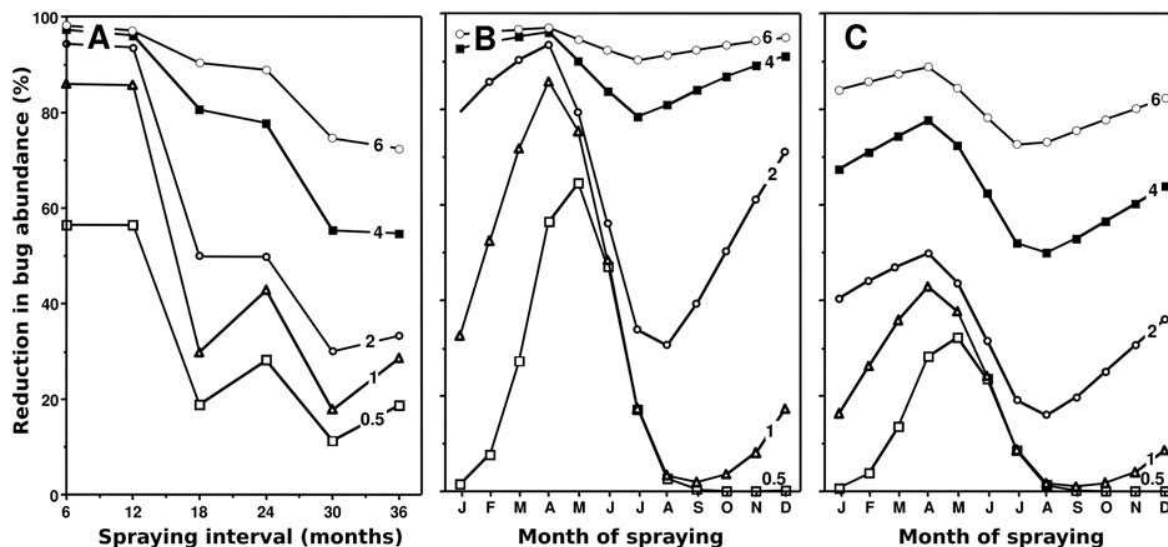


Figure 3. Effect of insecticide half-life. (A) Efficacy of repeated insecticide spraying as a function of the spraying interval and the insecticide half-life (indicated on each curve). (B) Efficacy of a yearly insecticide spraying. (C) Efficacy of spraying every two years. doi:10.1371/journal.pntd.0000416.g003

Our main conclusions on strategies of insecticide spraying thus hold for a wide range of non-domiciliated population dynamics because the two population growth rates tested, $\lambda=0.2$ and $\lambda=0.83$, cover most of the range of population growth rate corresponding to the definition of sink population, i.e., $0 < \lambda < 1$.

Evaluation of alternative vector control strategies

Given the importance of dispersal in triatomine population dynamics inside houses, we evaluated the effect of the presence of insect screens on doors and windows by reducing the immigration of bugs inside houses. Reduction in triatomine abundance in the houses was immediate following screens implementation, directly proportional to the reduction in bug immigration rate, and sustained for as long as the screens were maintained (Fig. 4A and 4B). We also simulated the use of non-impregnated bednets by considering that these reduced bug feeding, and thus bug survival and fecundity. While the effect of such bednets was sustained for as long as they were used, a reduction in bug survival and fecundity of up to 90% only accounted for a reduction in bug abundance of about 30% over a year. Smaller effects on survival and fecundity resulted in even smaller effects on bug abundance. The estimated efficacy of insect screens and bednets did not depend on the level of immigration considered and varied only slightly with the demographic parameters. (data not shown).

Discussion

The integrative studies performed in the Yucatan peninsula provide a rare opportunity to develop mathematical models rooted in several years of field data. It was used here for the first time in an attempt at optimizing control strategies for non-domiciliated vectors of Chagas disease. The quality of the fit and of the predictive value of our deterministic model allowed to produce reliable simulations of a variety of control interventions. Also, while stochastic variations in the number of immigrants, which ultimately determine the number of individuals present in a given house, were not considered in our model, these are unlikely to qualitatively affect our results as indicated by our sensitivity analysis of immigrant numbers.

Simulations aimed at optimizing insecticide spraying clearly indicated that efficacy depended dramatically on the timing and frequency of spraying, both of which had to match closely the immigration season. This implies that a good understanding of the temporal pattern of immigration, which may differ between non-domiciliated triatomine species [6–8,24,38], is required for optimal control. On the other hand, variations in birth and death rates between individual genotypes or between species of vectors seems of little relevance to tune the optimal strategy of control for such sink populations. As long as the number of immigrant adult triatomines is controlled effectively, there remains virtually no individuals inside the houses after immigration, so that variations in the ability of these remaining insects to reproduce and survive inside the houses has only a minor impact on the percentage of reduction of their year-round abundance. In the case of *T. dimidiata* in the Yucatan peninsula and current pyrethroids, which have a half-life shorter than 2 months and have thus a residual lethal effect of about 1–6 months depending on the substrates [40,43], a reduction of at least 80% in bug abundance would require yearly applications within a very short time window (March or April). While this may be feasible on a small scale, implementing such a control strategy on a large scale would require unrealistic logistics and a large cost of money. For example, based on a spraying capacity of 6–10 houses/day by a team of 2 people, spraying the ~200,000 rural houses of the state of Yucatan in less than 2 months would require the simultaneous work of 400–650 teams during that time, together with a timely supply of insecticide in each village. Using an insecticide with a half-life >4 months would allow to either reduce spraying frequency to once every two years, or spray at any time of the year every year. It is interesting to note that the key factor for insecticide optimization against non-domiciliated triatomine is the half-life of the insecticide rather than its lethal effect or initial dose. This contrasts with the control of domiciliated triatomines, for which effectiveness of pyrethroids rests more on their initial impact rather than their residual effect [25]. Thus, while third-generation pyrethroids seem to be particularly adapted for the control of domiciliated triatomines [25], alternative insecticides with longer half-life such as fipronil [45], bifenthrin [44], or even the

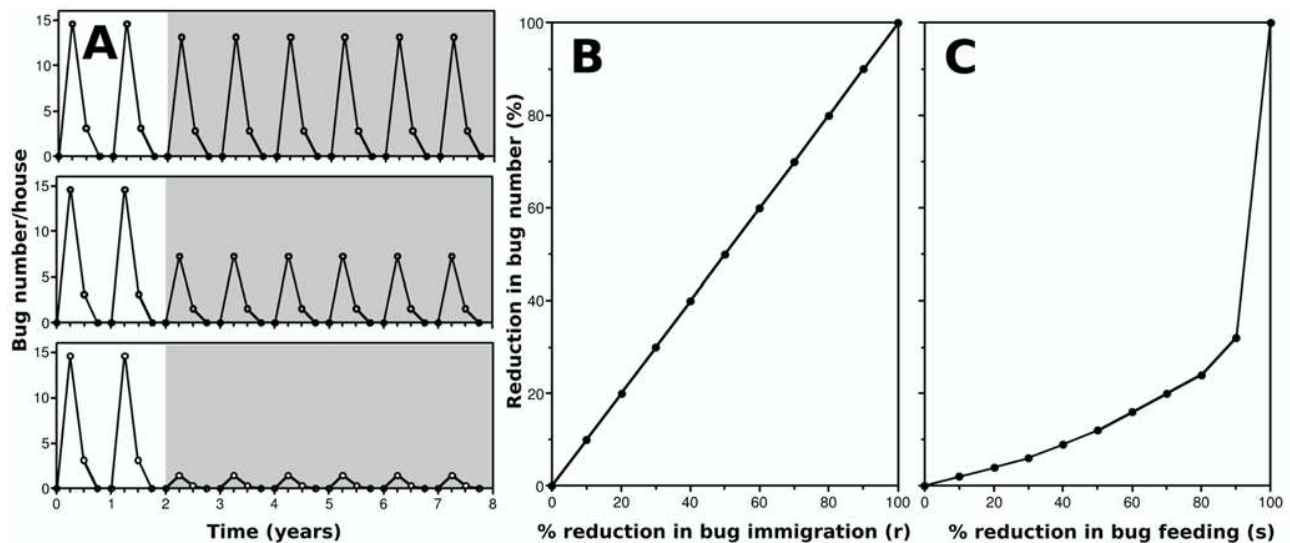


Figure 4. Evaluation of insect screens and bednets. (A) Variations in bug abundance with insect screens (gray shaded area) reducing bug immigration by 10 (top), 50 (middle), and 90% (bottom). (B,C) Efficacy of insect screens and bednets as a function of the percent reduction in bug immigration and bug feeding, respectively. doi:10.1371/journal.pntd.0000416.g004

previously discarded organochlorines [25] may be more appropriate for the control of non-domiciliated bugs. However, their use may require strict management to avoid undesirable environmental and health impact, as well as the development of insecticide resistance, as already observed in some populations of triatomines [46–48].

Our results clearly indicate that none of these insecticide spraying interventions would be sustainable, since as soon as they are interrupted, re-infestation by new immigrant bugs occurs during the next season, implying large costs associated with repeated spraying. Some authors even suggested that control of non-domiciliated triatomines should not be considered, and that resources should rather be devoted to patient detection and care [2]. Nonetheless, alternative strategies may provide a more appropriate level of vector control.

Our simulations of insect screen effects indicate that an effective and sustained control can be achieved when a significant reduction of bug immigration is obtained. While it is difficult to estimate the possible efficacy of such screens in the field, an exclusion of over 90% of other insects has been observed with some greenhouse screens [49]. Also, a pilot field study of impregnated curtains used as a chemical barrier against non-domiciliated *R. robustus* resulted in a >60% reduction in live bugs collected over one month [30]. Our results are also consistent with the identification of such insect screens as a major protective factor against house infestation by *T. dimidiata* in urban Merida in the Yucatan [12]. A range of efficacy of insect screens of 70–90% would thus be very comparable to that of a yearly application of pyrethroids, but sustainable and hence less expensive. Even though our model did not take into account a decrease in efficacy of insect screens due to progressive tear-and-wear, it seems reasonable to consider that they would be effective for several years.

On the other hand, we found that bednets had little effect on bug abundance, possibly because triatomine reproductive output inside houses is already low in the absence of interventions [16,18]. However, the potential of bednets cannot be ruled out from our results, since reduction in vector-human contacts, and thus parasite transmission, is not taken into account in our model,

but has been observed in other settings [31,50,51]. Also, a number of additional vector control intervention have not directly been tested in this study, but their outcome can be predicted from our results. For example, insecticide-impregnated insect screens and bednets should reduce bug abundance, and their sustainability would depend on the half-life of the insecticide used for impregnation.

In conclusion, our study illustrates well the usefulness of coupling modelling and field studies to design and optimize effective control interventions and develop evidence-based public health policies, as previously done for the control of other diseases [33–35]. Our results clearly indicate that pyrethroid spraying is of limited usefulness for the control of non-domiciliated triatomines, while insect screens may be a simple, cost-effective and sustainable intervention. In addition, such screens would have an effect on all vector-borne diseases present, such as dengue, malaria or leishmaniasis [51,52], and would thus be an excellent example of a high impact multi-disease intervention for the integrated control of neglected diseases [53]. Further field evaluations of the best vector control strategies identified here are warranted to confirm their efficacy and provide information on their implementation, including acceptability by the community and costs.

Supporting Information

Alternative Language Abstract S1 Translation of the Abstract into Spanish by Eric Dumonteil

Found at: doi:10.1371/journal.pntd.0000416.s001 (0.07 MB PDF)

Alternative Language Abstract S2 Translation of the Author Summary into Spanish by Corentin Barbu

Found at: doi:10.1371/journal.pntd.0000416.s002 (0.07 MB PDF)

Alternative Language Abstract S3 Translation of the Author Summary into Portuguese by Sébastien Gourbière

Found at: doi:10.1371/journal.pntd.0000416.s003 (0.13 MB PDF)

Protocol S1

Found at: doi:10.1371/journal.pntd.0000416.s004 (0.33 MB PDF)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ED SG. Analyzed the data: CB ED SG. Contributed reagents/materials/analysis tools: ED. Wrote the paper: CB ED SG. Performed the modeling: CB SG.

References

- Moncayo AC, Ortiz Yanine MI (2006) An update on Chagas disease (human american trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol* 100: 663–677.
- Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R (2006) The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 22: 583–588.
- Moncayo AC, Guhl F, Stein C (2000) Global burden of Chagas' disease in the year 2000. In: WHO, ed. *Global burden of disease 2000*. Geneva, Switzerland: WHO.
- Dorn PL, Buckens P, Hanford E (2007) Wac-a-mole: future trends in Chagas disease transmission and the importance of a global perspective on disease control. *Fut Microbiol* 2: 365–367.
- Pinto Dias JC (2006) Chagas disease: successes and challenges. *Cad Saude Publica* 22: 2020–2021.
- Sanchez-Martin MJ, Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Davies CR (2006) Could the Chagas disease elimination program in Venezuela be compromised by reinvasion of houses by sylvatic *Rhodnius prolixus* bug populations? *Trop Med Int Health* 11: 1585–1593.
- Carbajal de la Fuente AL, Minoli SA, Lopes CM, Noireau F, Lazzari CR, et al. (2007) Flight dispersal of the Chagas disease vectors *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in northeastern Brazil. *Acta Trop* 101: 115–119.
- Salazar Schettino PM, Rosales Pina JS, Rojas Wastavino G, Cabrera Bravo M, Vences Blanco M, et al. (2007) *Triatoma mexicana* (Hemiptera: Reduviidae) in Guanajuato, Mexico: house infestation and seasonal variation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 803–807.
- Dumontel E, Gourbière S, Barrera-Perez M, Rodriguez-Felix E, Ruiz-Piña H, et al. (2002) Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan peninsula of Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 67: 176–183.
- Polonio R, Ramirez-Sierra MJ, Dumontel E (2009) Dynamics and distribution of house infestation by *Triatoma dimidiata* in central and southern Belize. *Vector Borne Zoonotic Dis* 9: 19–24.
- Dumontel E, Gourbière S (2004) Prediction of *Triatoma dimidiata* vector abundance and infection rate: a risk map for *Trypanosoma cruzi* natural transmission in the Yucatan peninsula of Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 70: 514–519.
- Guzman-Tapia Y, Ramirez-Sierra MJ, Dumontel E (2007) Urban infestation by *Triatoma dimidiata* in the city of Mérida, Yucatan, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis* 7: 597–606.
- Guzman-Tapia Y, Ramirez-Sierra MJ, Escobedo-Ortegon J, Dumontel E (2005) Effect of hurricane Isidore on *Triatoma dimidiata* distribution and Chagas disease transmission risk in the Yucatan peninsula of Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 73: 1019–1025.
- Dumontel E, Ferral J, Euan-García M, Chavez-Nuñez L, Ramirez-Sierra MJ (2009) Usefulness of community participation for the fine-scale monitoring of non-domiciliated triatomines. *J Parasitol*. In press.
- Dumontel E, Tripet F, Ramirez-Sierra MJ, Payet V, Lanzaro G, et al. (2007) Assessment of *Triatoma dimidiata* dispersal in the Yucatan peninsula of Mexico using morphometry and microsatellite markers. *Am J Trop Med Hyg* 76: 930–937.
- Gourbière S, Dumontel E, Rabinovich J, Minkoue R, Menu F (2008) Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 78: 133–139.
- Slimi R, El Yacoubi S, Dumontel E, Gourbière S (2009) A cellular automata model for Chagas disease. *Appl Math Model* 33: 1072–1085.
- Payet V, Ramirez-Sierra MJ, Rabinovich J, Menu F, Dumontel E (2009) Variations in sex-ratio, feeding and fecundity of *Triatoma dimidiata* between habitats in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*. In press.
- Pulliam HR (1988) Sources, sinks, and population regulation. *Am Nat* 132: 652–661.
- Pulliam HR, Danielson BJ (1991) Sources, sinks, and habitat selection—a landscape perspective on population dynamics. *Am Nat* 137: S50–S66.
- Bargues MD, Klisiowicz DR, Gonzalez-Candelas F, Ramsey J, Monroy C, et al. (2008) Phylogeography and genetic variations of *Triatoma dimidiata*, the main Chagas disease vector in Central America, and its position within the genus *Triatoma*. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e233. doi:10.1371/journal.pntd.0000233
- Tamay-Segovia P, Alejandre-Aguilar R, Martinez F, Villalobos G, de la Serna FJ, et al. (2008) Two *Triatoma dimidiata* clades (Chagas disease vector) associated with different habitats in southern Mexico and Central America. *Am J Trop Med Hyg* 78: 472–478.
- Dorn PL, Calderon C, Melgar S, Moguel B, Solorzano E, et al. (2009) Two distinct *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) taxa are found in sympatry in Guatemala and Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 3: e393. doi:10.1371/journal.pntd.0000393.
- Harry M, Lema F, Romana CA (2000) Chagas' disease challenge. *Lancet* 355: 236.
- Schofield CJ (2000) Challenges of Chagas disease vector control in Central America. Geneva, Switzerland: WHO. WHO/CDS/WHOPES/GCDPPP/2000.2001.
- Miles MA, Feliciangeli MD, Rojas de Arias A (2003) American trypanosomiasis (Chagas' disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategy. *Brit Med J* 326: 1444–1448.
- Dumontel E, Ruiz-Piña H, Rodriguez-Felix E, Barrera-Perez M, Ramirez-Sierra MJ, et al. (2004) Re-infestation of houses by *Triatoma dimidiata* after intradomicile insecticide application in the Yucatan peninsula, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 253–256.
- Ponce C (2007) Current situation of Chagas disease in Central America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 suppl. 1: 41–44.
- Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, Kitron U, Gurtler RE (2007) The challenges of Chagas Disease—grim outlook or glimmer of hope. *PLoS Med* 4: e332. doi:10.1371/journal.pmed.0040332
- Herber O, Kroeger A (2003) Pyrethroid-impregnated curtains for Chagas' disease control in Venezuela. *Acta Trop* 88: 33–38.
- Kroeger A, Ordoñez-Gonzalez J, Behrend M, Alvarez G (1999) Bednet impregnation for Chagas disease control: a new perspective. *Trop Med Int Health* 4: 194–198.
- Rabinovich JE (1985) Chagas' disease: modeling transmission and control. In: Conway GR, ed. *Pest and pathogen control: strategy, tactics and policy models*. Chichester, England: Wiley-Interscience. pp 58–72.
- Molynieux DH, Morel C (1998) Onchocerciasis and Chagas' disease control: the evolution of control via applied research through changing development scenarios. *Brit Med Bull* 54: 327–339.
- Reithinger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, et al. (2004) Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? *Int J Parasitol* 34: 55–62.
- Worrall E, Connors SJ, Thomson MC (2007) A model to simulate the impact of timing, coverage and transmission intensity on the effectiveness of indoor residual spraying (IRS) for malaria control. *Trop Med Int Health* 12: 75–88.
- Rabinovich JE, Himmisch P (1990) A population-dynamics simulation model of the main vector of Chagas' disease transmission *Rhodnius prolixus* and *Triatoma infestans*. *Ecol Model* 52: 249–266.
- Cohen JE, Gurtler RE (2001) Modeling household transmission of american trypanosomiasis. *Science* 293: 694–698.
- Gurtler RE, Cecere MC, Canale DM, Castanera MB, Chuit R, et al. (1999) Monitoring house reinfestation by vectors of Chagas disease: a comparative trial of detection methods during a four-year follow-up. *Acta Trop* 72: 213–234.
- Caswell H (2001) *Matrix Population Model*. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc.
- Rojas de Arias A, Lehane MJ, Schofield CJ, Fournet A (2003) Comparative evaluation of pyrethroid insecticide formulations against *Triatoma infestans* (Klug): residual efficacy on four substrates. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 975–980.
- Reyes M, Angulo VM, Sandoval CM (2007) Efecto toxico de β -cipermetrina, deltametrina y fenitrotión en cepas de *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) y *Triatoma maculata* (Erichson, 1848) (Hemiptera, Reduviidae). *Biomedica* 27: 75–82.
- Dorn PL, Melgar S, Rouzier V, Gutierrez A, Combe C, et al. (2003) The Chagas vector, *Triatoma dimidiata* (Hemiptera: Reduviidae), is panmictic within and among adjacent villages in Guatemala. *J Med Entomol* 40: 436–440.
- EPA Scientific Advisory Panel (1999) Environmental fate assessment for the synthetic pyrethroids. EPA.
- Ramsey JM, Cruz-Celis A, Salgado L, Espinosa L, Ordonez R, et al. (2003) Efficacy of pyrethroid insecticides against domestic and peridomestic populations of *Triatoma pallidipennis* and *Triatoma barberi* (Reduviidae:Triatominae) vectors of Chagas' disease in Mexico. *J Med Entomol* 40: 912–920.
- Rojas de Arias A, Fournet A (2002) Fipronil Insecticide: Novel Application against Triatomine Insect Vectors of Chagas Disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 535–539.
- Vassena CV, Picollo MI, Zerba EN (2000) Insecticide resistance in Brazilian *Triatoma infestans* and Venezuelan *Rhodnius prolixus*. *Med Vet Entomol* 14: 51–55.
- Santo Orihuela PL, Vassena CV, Zerba EN, Picollo MI (2008) Relative contribution of monoxygenase and esterase to pyrethroid resistance in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Argentina and Bolivia. *J Med Entomol* 45: 298–306.
- Toledo AC, Germano M, Cueto GM, Vassena C, Zerba E, et al. (2008) Differential patterns of insecticide resistance in eggs and first instars of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Argentina and Bolivia. *J Med Entomol* 45: 421–426.
- Bell ML, Baker JR (2000) Comparison of greenhouse screening materials for excluding whitefly (Homoptera: Aleyrodidae) and thrips (Thysanoptera: Thripidae). *J Econ Entomol* 93: 800–804.

Control of Non-Domiciliated Triatomines

50. Mathengue EM, Gimning JE, LKolczak M, Mombok M, Irungu LW, et al. (2001) Effect of permethrin-impregnated nets on exiting behavior, blood feeding success, and time of feeding of malaria mosquitoes (Diptera: Culicidae) in western Kenya. *J Med Entomol* 38: 531–536.
51. Maroli M, Majori G (1991) Permethrin-impregnated curtains against phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae): laboratory and field studies. *Parassitologia* 33: 339–404.
52. Mutinga MJ, Rebnapurkar DM, Wachira DW, Mutero CM, Basimike M (1992) Evaluation of the residual efficacy of permethrin-impregnated screens against mosquitoes in Marigat, Baringo district, Kenya. *Trop Med Parasitol* 43: 277–281.
53. WHO (2007) Global plan to combat neglected diseases 2008–2015. Geneva, Switzerland: WHO. WHO/CDS/NTD/2007.2003 p.

Chapitre 3

Caractérisation de la dispersion des vecteurs non domiciliés à l'échelle d'un village

3.1 Introduction

Après avoir cherché à optimiser la pulvérisation d'insecticides dans le temps pour faire face aux variations saisonnières d'abondance, et avoir évalué l'efficacité potentielle de stratégies tendant à réduire la dispersion des vecteurs, nous nous sommes naturellement intéressé à la dimension spatiale de l'infestation et de son contrôle. Cette deuxième partie de mon travail a donc consisté à étudier la dynamique de population des vecteurs non plus à l'échelle d'une maison, mais à l'échelle du village. L'idée initiale était que si les vecteurs non domiciliés migrent dans les maisons depuis les habitats péri-domestiques, mais également sylvestres, alors ceci pourrait se traduire par des abondances de vecteurs supérieures à la périphérie du village qui constituerait alors une zone à traiter en priorité. Au cours des deux dernières années de ma thèse, cette hypothèse a été confirmée par une importante étude de terrain, qui consistait à suivre les variations d'abondance maison par maison et par période de 15 jours. Celle-ci a mis en évidence que, dans plusieurs villages de la péninsule, un gradient d'abondance se maintenait pendant et après la période d'immigration, définissant ainsi des zones périphériques potentiellement associées à des risques de transmission supérieurs, et dans tous les cas des cibles prioritaires pour le contrôle (Ramirez-Sierra et al., 2009). Dans la perspective d'évaluer la possibilité d'un contrôle spatialisé des punaises par une approche de modélisation similaire à celle présentée dans le chapitre précédent, mais étendue à l'échelle du village, il était indispensable de caractériser les processus de dispersion des vecteurs sous-tendant les patrons de distributions observés.

Pour ceci j'ai adopté une approche de sélection de modèle qui permet de tester simultanément plusieurs hypothèses, décrites sous la forme d'autant de modèles, en identifiant l'hypothèse la plus probable conditionnellement aux données observées. Ici, plusieurs hypothèses ont été proposées et modélisées à propos de l'origine et des ca-

ractéristiques de dispersion des vecteurs. Celles-ci ont été incluses dans des modèles spatialement explicites pour évaluer leurs conséquences sur la dynamique d'infestation à l'échelle du village. Les modèles proposés sont des modèles qui permettent d'implémenter les règles de survie, de reproduction et de dispersion des individus dans une grille représentant un territoire particulier. Cette grille a été définie à partir d'une carte obtenue par importation et interprétation d'une image satellite d'un des villages d'étude du Yucatan. Les dynamiques obtenues dans cet environnement et sous les différentes hypothèses de dispersion ont ensuite été comparées à la dynamique d'infestation observée dans ce village, de manière à identifier la provenance péridomestique et/ou sylvestre des insectes, et leurs caractéristiques les plus probables de dispersion. Ce travail impliquant des temps de calcul extrêmement longs, de l'ordre de plusieurs dizaines d'années sur un ordinateur personnel, j'ai adapté le programme pour qu'il puisse exploiter des machines multi-processeurs et développé un partenariat avec le centre de calcul national du CNRS ¹ pour pouvoir utiliser de telles machines (N° de projet : i2009032290).

Les résultats obtenus supportent très fortement l'hypothèse que les insectes non domiciliés immigrent dans des proportions équivalentes depuis les habitats péridomestiques et depuis les habitats sylvestres. Les distances moyennes de dispersion des vecteurs ont été mesurées. Elles sont nettement plus faibles que les indications présentes dans la littérature, mais sont les seules compatibles avec la persistance d'un gradient spatial d'abondance pendant une majeure partie de l'année. Nos résultats démontrent également l'existence d'un assez fort tropisme vers les habitations, qui pourrait être manipulé pour réduire le niveau d'infestation des maisons. Comme dans le chapitre précédent, les capacités à reproduire et à prédire ont été testées de façon indépendante, et nous avons ainsi montré que le meilleur modèle fournissait un outil précis pour anticiper la dynamique spatio-temporelle d'infestation à l'échelle du village en l'absence de contrôle. Ces résultats fournissent donc un modèle cette fois-ci spatialisé, qui permet d'envisager de tester différentes stratégies et les conséquences d'application dans des zones différentes du village.

3.2 Characterization of the dispersal of non-domiciliated *Triatoma dimidiata* through the selection of spatially explicit models (article soumis)

1. Institut du développement et des ressources en informatique scientifique (<http://www.idris.fr/>).

1 **Characterization of the dispersal of non-domiciliated *Triatoma***
2 ***dimidiata* through the selection of spatially explicit models**

3

4 **Running head:** DISPERSAL OF NON-DOMICILIATED TRIATOMINES

5

6

7 Corentin Barbu¹, Eric Dumonteil^{2,3} & Sébastien Gourbière^{1,4}

8

9 ¹UMR 5244 CNRS/UPVD/EPHE, 'Biologie et Ecologie Tropicale et
10 Méditerranéenne', Université de Perpignan Via Domitia, 52 Avenue Paul Alduy, 66
11 860 Perpignan cedex, France

12

13 ²Laboratorio de Parasitología, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo
14 Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatan, Mexico

15

16 ³Department of Tropical Medicine, Tulane University, School of Public Health and
17 Tropical Medicine, New Orleans, LO, USA

18

19 ⁴Centre for the Study of Evolution, University of Sussex, School of Biological
20 Sciences, University of Sussex, Brighton BN1 9QG, United Kingdom.

21

22 **Corresponding author:** Sébastien Gourbière. UMR 5244 CNRS/UPVD/EPHE,
23 'Biologie et Ecologie Tropicale et Méditerranéenne', Université de Perpignan Via
24 Domitia, 52 Avenue Paul Alduy, 66 860 Perpignan cedex, France. Tel: 33 4 68 66 21
25 83 - Fax: 33 4 68 50 36 86. E-mail: gourbier@univ-perp.fr

26

27 **Abstract**

28 **Background:** Chagas disease is a major parasitic disease in Latin America,
29 prevented in part by vector control programs that reduce domestic populations of
30 triatomines. However, the design of control strategies adapted to non-domiciliated
31 vectors, such as *Triatoma dimidiata*, remains a challenge because it requires an
32 accurate description of their spatio-temporal distributions, and a proper understanding
33 of the underlying dispersal processes.

34 **Methodology/Principal Findings:** We combined extensive spatio-temporal
35 data sets describing house infestation dynamics by *T. dimidiata* within a village, and
36 spatially explicit population dynamics models in a selection model approach. Several
37 models were implemented to provide theoretical predictions under different
38 hypotheses on the origin of the dispersers and their dispersal characteristics, which we
39 compared with the spatio-temporal pattern of infestation observed in the field. The
40 best models fitted the dynamic of infestation described by a one year time-series, and
41 also predicted with a very good accuracy the infestation process observed during a
42 second replicate one year time-series. The parameterized models gave key insights
43 into the dispersal of these vectors. i) About 55% of the triatomines infesting houses
44 came from the peri-domestic habitat, the rest corresponding to immigration from the
45 sylvatic habitat, ii) dispersing triatomines were 5-15 times more attracted by houses
46 than by peri-domestic area, and iii) they dispersed on average over rather small
47 distances, typically 40-60 m / 15 days.

48 **Conclusion/Significance.** Since these dispersal characteristics are associated
49 with much higher abundance of insects in the periphery of the village, we discuss the
50 possibility that spatially targeted interventions allow optimizing the efficacy of vector

51 control activities within villages. Such optimization could prove very useful in the
52 context of limited resources devoted to vector control.

53

54 **Author summary**

55 Chagas disease is one of the most important neglected disease in Latin
56 America. Although insecticides have been successfully sprayed to control
57 domiciliated vector populations, this strategy has proved to be ineffective in areas
58 where non-domiciliated vectors immigrating from peridomestic or sylvatic ecotopes
59 can (re-)infest houses. The development of strategies for the control of non-
60 domiciliated vectors has thus been identified by the World Health Organization as a
61 major challenge for disease control. Such development primarily requires a
62 description of the spatio-temporal dynamics of infestation by these vectors, and a
63 good understanding of their dispersal. We combined for the first time extensive
64 spatio-temporal data sets describing house infestation dynamics by *Triatoma*
65 *dimidiata* inside one village, and spatially explicit population dynamics models. The
66 models fitted and predicted remarkably the observed infestation dynamics. They thus
67 provided both key insights into the dispersal of *T. dimidiata* in this area, and a suitable
68 mathematical background to evaluate the efficacy of various control strategies.
69 Interestingly, the observed and modeled patterns of infestation suggest that
70 interventions could focus on the periphery of the village, where there is the highest
71 risk of transmission. Such spatial optimization may allow reducing the cost of control,
72 compensating for repeated interventions necessary for non-domiciliated vectors.

73

74

75

76

77

78

79 **Introduction**

80

81 Chagas disease is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* and
82 transmitted primarily via hematophagous insects of the Triatominae subfamily. It is
83 the most important vector-borne disease in Latin America, with 8 to 15 million people
84 infected with *T. cruzi*, and about 28 million are at risk of infection. About 41,000
85 persons become infected every year, and the disease causes 12,500 deaths per year
86 [1,2].

87 The elimination of domestic populations of triatomines by insecticide spraying
88 and housing improvement has been the main objective of vector control programs in
89 many countries, and these have led to a large reduction in house infestation by
90 triatomines and a reduction in vector-borne transmission [3,4]. In spite of this success,
91 house (re-)infestation by non-domiciliated triatomine vectors remains a key challenge
92 for the sustainability of vector control and further reduction of Chagas disease burden
93 [2,4-7]. Indeed, these triatomines are able to disperse from peri-domestic and/or
94 sylvatic sites to occasionally infest or re-infest houses. In these conditions,
95 conventional insecticide spraying is of limited efficacy, and control strategies have to
96 be adapted accordingly [8-10].

97 A well-characterized example of such non-domiciliated vector, is *T. dimidiata*
98 from the Yucatan peninsula, Mexico, which is comprised of different taxonomic
99 groups [11-13]. Field collections show that adult *T. dimidiata* transiently infest houses
100 on a seasonal basis, during the months of March-July [14-16]. Analysis of gene flow
101 between habitats and matrix models confirmed that house infestation is associated
102 with the seasonal dispersal of bugs from the peri-domestic and/or sylvatic
103 environment [10,17,18]. Triatomine reproduction in the domestic habitat seems to

104 play a negligible role in this process [10,18]. These data allowed us to start evaluating
105 conventional and novel vector control strategies by using a simple matrix model
106 simulating the observed seasonal immigration of vectors into houses [10]. However,
107 further optimization of vector control requires additional aspects of triatomine
108 dispersal to be better understood and modeled, as they have potential implications on
109 the type and efficacy of interventions that may be designed.

110 First, the respective contribution of sylvatic and peri-domestic bugs to house
111 infestation remains unclear. On one hand, spatio-temporal analysis of house
112 infestation dynamics suggests a sustained influx of sylvatic bugs resulting in a much
113 higher infestation level in houses located in close proximity of sylvatic areas [19,20].
114 On the other hand, peridomiciles are known to be colonized [8], and may thus be an
115 important source of infestation, and population genetics indicates the presence of gene
116 flow from both peri-domestic and sylvatic habitats [17].

117 Second, surprisingly little is known on triatomine dispersal, although it is a
118 major process underlying the spatio-temporal patterns of infestation. Flight initiation
119 rates appear very variable, ranging from 5% to over 60% of insects taking off per
120 night, depending on the species, as well as on sex and nutritional status [21-23].
121 Similarly, dispersal distances are not well established. Field tracking studies suggest
122 that *T. infestans* and *T. sordida* are able to fly over distances of 100-200 m, but some
123 individuals may fly up to 1 km [21,24]. Population redistribution studies gave
124 contradictory results on such long-range dispersal potential of *T. infestans* as the latter
125 was either apparent in the spatial population pattern [25] or not [26]. Assuming a
126 sylvatic origin of *T. dimidiata*, spatial analysis of field collections suggests an average
127 dispersal distance around 100 m for this species, although this varied according to sex
128 and *T. cruzi* infection status [19].

129 Finally, it is unclear if bug dispersal and house infestation are random events
130 that do not correlate with domestic features, or if houses are particularly attracting
131 dispersing bugs. Indeed, most triatomine species are thought to be attracted by
132 artificial light [27-29], but little is known on *T. dimidiata* stimuli for dispersal [15].

133 In the present work, we combine an extensive spatio-temporal data set
134 describing house infestation dynamics by *T. dimidiata* within a village, and spatial
135 population dynamics models in a selection model approach [30,31] to improve our
136 understanding of non-domiciliated vectors dispersal by specifically addressing these
137 issues. This approach typically allows to make inference about unobserved processes
138 (here dispersal) based on comparisons between observed patterns (here of village
139 infestation) and theoretical predictions made under various hypotheses about the
140 unobserved processes. We developed spatially explicit population dynamics models
141 which allow us to make inference on spatio-temporal patterns emerging from the
142 interplay between local birth and death processes described in each cell of a grid
143 representing a realistic landscape, and dispersal on the grid [32]. Several of such
144 models were implemented to provide theoretical predictions under different
145 hypotheses on the origin of the dispersers and their dispersal characteristics, which we
146 compared with the spatio-temporal pattern of infestation observed in the field.

147

148

149 **Material and Method**

150 *General overview*

151 We used a selection model approach [30,31] to make inference about the
152 dispersal processes based on the observed patterns of house infestation within a
153 village, by following four steps. First, we used field data from a typical rural village in
154 the Yucatan peninsula, Mexico representing the spatio-temporal pattern of house
155 infestation over a one year study period. Second, different hypotheses about the origin
156 and dispersal abilities of the bugs were formulated and implemented in spatially
157 explicit models describing the vector population dynamic on a grid representing the
158 village and its surroundings. The hypotheses that we examined were related to 1) the
159 relative contribution of sylvatic and peri-domestic insects to house infestation, 2) the
160 departure probability from different habitats, 3) the distribution of dispersal distances,
161 and 4) the propensity of bugs to move toward houses. The models produced different
162 spatio-temporal patterns of expected bug abundance in each house of the village,
163 which, in a third step, were fitted to the field data by seeking the set of model
164 parameters that maximized the likelihood of the data set. The predictive capabilities of
165 the parametrized models were then tested on a replicate data set, which corresponded
166 to the observed variations in vector abundance inside houses of the same village
167 during a second year of study. Finally, the parametrized models and their outputs were
168 compared using Akaike Information Criteria (AIC) [33], which gives the relative
169 strength of support of the data for the models, and the corresponding hypotheses,
170 while accounting for both the quality of the fit and the parsimony of the description of
171 the processes.

172

173 ***Field collections and maps***

174 The spatio-temporal pattern of house infestation was observed in the rural
175 village of Teya, Yucatan, Mexico over a two-year period from August 2006 to October
176 2008 [19]. The village has 1,966 inhabitants distributed in 518 houses (INEGI 2005
177 population census). All houses were identified and georeferenced with a hand held
178 global positioning system (GPS). Insects were collected by a standardized
179 methodology based on community participation. Such methodology has been found
180 highly reliable for entomologic surveys and more sensitive than manual collections
181 where bugs are transiently present and/or in very low density in the domestic habitat
182 [14,16]. For this, workshops and individual visits to households were organized in the
183 village, to provide information on Chagas disease and the vector. Households were
184 then instructed to collect triatomines found inside their house in plastic vials/bags
185 labeled with their name, address and date of capture, and deposit them at the local
186 Health Center of their village, where all collected bugs were stored under the
187 supervision of health personnel. Bugs were gathered from the local Health Centers
188 during regular visits to the village, every 2-3 weeks. Participating families provided
189 oral consent prior to their participation, as written consent was waived because the
190 study involved no procedures for which written consent is normally required outside
191 of the research context. Consent was logged in field notebooks. All procedures,
192 including the use of oral consent, were approved by the Institutional Bioethics
193 committee of the Regional Research Center "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad
194 Autonoma de Yucatan. Coordinates of all inhabited houses from the villages as well
195 as of triatomine collection sites were imported into a geographic information system

196 (GIS) database in ArcView 3.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands,
197 CA, USA) for analysis. A Google Earth satellite image of the village was imported
198 into the GIS database to provide background landscape information. Village
199 boundaries with the surrounding sylvatic area were drawn based on the satellite
200 images and field observations [19]. A schematic grid map of the village was derived
201 from the satellite image and the GPS locations of the houses, to produce maps of
202 observed triatomine abundance in the houses over 2 weeks intervals and compare
203 these with the model outputs (see below for details on the grid).

204

205 *Spatially explicit sources-sink modelling*

206 Our models were based on a grid representing the studied village, and allowed
207 to calculate the temporal variations in the number of bugs in each cell of the grid
208 (thereafter referred to as 'state variables') according to 'local' rules, describing birth
209 and death processes within cells, and 'dispersal' rules which allow coupling the cells.

210 *A GIS-based spatially realistic landscape.* The grid was designed to provide a
211 spatial description of the village of Teya. For this, a raster map of 88 x 104 pixels
212 derived from the satellite image and the GPS coordinates of all houses was produced
213 (Fig. 1). Within the village, cells were classified into two different types
214 corresponding to domestic (houses) and peri-domestic (yards and streets around the
215 houses), and referred to as A_d (480 cells) and A_p (4,847 cells), respectively. Yards
216 consisted mostly of open rocky ground with little or no grass, and with isolated trees.
217 Some may harbor corrals for domestic animals. The sylvatic habitat corresponded to a
218 mixture of large patches of low bushes, forest, and agricultural land (mostly corn and
219 heneken fields). Cell size (13.5 x 13.5 m), was selected 1) to correspond to the spatial
220 scale at which data were collected and available for fitting the models, and 2) to

221 provide an appropriate compromise between an accurate spatial description and model
222 complexity. Basically, we matched the size of one cell to the size of a typical house
223 since field data available for fitting were abundance per house. Furthermore, since
224 houses are obviously much smaller than the peri-domestic and forest areas
225 surrounding them (see Fig. 1), larger cells would have led to a non-accurate spatial
226 description by mixing domestic and peri-domestic habitats within any ‘domestic’ cell.
227 On the contrary, smaller cells would have lead to additional complexity in the model
228 since description of dispersal at smaller spatial and temporal scales would have been
229 required, for which no data was available.

230 ***The sylvatic habitat modelled by boundary conditions.*** Due to a lack of reliable
231 information, the number of triatomines and their population dynamics in the sylvatic
232 habitat (bushes, forest and agricultural land around the village) was not explicitly
233 included in the model. However, the contribution of the forest habitat to the
234 population dynamics of triatomines within the village was accounted for by defining
235 boundary conditions that described immigration from the sylvatic colonies established
236 outside of the village (see dispersal rules below). As usual in spatially explicit models
237 [20] boundary conditions were applied only to one ring of cells, which here
238 corresponded to the first ring of cells surrounding the village and that we refer to as
239 A_s (466 cells). The rest of the forest cells that appear on the map (Fig. 1) were thus
240 effectively inactive during simulations. Accordingly, Our model primarily was
241 designed to track the number of *dispersing adult* triatomines in each cell inside the
242 village.

243 ***Adults dispersing inside the village as state variables.*** We considered only
244 adult individuals since previous studies have shown that >90% of the individuals
245 found in houses are adults [14,19]. In addition, our model focused on the number of

246 dispersing adults, thereafter also referred to as dispersers, i.e., those adult individuals
 247 that have left their colonies. Accordingly, our model does not track the variations in
 248 the number of ‘non-dispersers’ adults, i.e., those that are still in the peri-domestic (and
 249 sylvatic) bug colonies. The main reason for these choices is that most of our bugs
 250 abundance data correspond to the number of triatomines found in houses, so that to
 251 model the dynamics of the colonies would be speculative. Those colonies were
 252 assumed to be of constant size and to produce dispersing adults at a constant rate
 253 during the dispersal period (see below). This kind of assumption is very common in
 254 source-sink models [34]. The state variables of the model were thus denoted $N_c(t)$ the
 255 number of *dispersing adult* triatomines present at time t in cell c , with $c \in \mathbf{A}_d$ (the
 256 domestic cells) or $c \in \mathbf{A}_p$ (the peri-domestic cells). The time step of the model was
 257 fixed to 2 weeks, so that model predictions were produced with the same time
 258 resolution than the available data. Each time step was further split into two
 259 complementary parts, so that local and dispersal rules [35] could be applied
 260 sequentially.

261 *Local demographic rules for individuals dispersing inside the village.* The
 262 local demographic rules applying to each cell at each time step were kept as simple as
 263 possible, based on previous observations. Reproduction in domestic cells was
 264 neglected since house infestation is associated with a limited or virtually null fertility
 265 [10,15,18]. Reproduction in the peri-domestic habitat was implicitly accounted for by
 266 considering those cells as fixed ‘sources’ [36,37], where individuals are born and can
 267 disperse from (see the definition of K_p below). Local demographic rules thus involved
 268 only two parameters, the survival of dispersing adults in the domestic (S_d) and peri-
 269 domestic habitats (S_p), and can be written:

$$270 \quad N_c(t+\tau) = S_c N_c(t) \qquad \text{Eq. 1}$$

271 where $N_c(t+\tau)$ is the number of dispersing adults in cell c after the survival process,
272 and with $S_c \in \{S_d, S_p\}$. Here, τ does not take a specific time value. It is only defined
273 to apply the events of survival (Eq. 1) and dispersal (Eq. 2a and 2b below) in a
274 sequential way within the 2 weeks-time step of the model.

275 ***Dispersal rules.*** The individuals that were already dispersing inside the village
276 and that survived the demographic part of the time step t , i.e. $N_c(t+\tau)$, can either leave
277 cell c according to a probability $d_c \in \{d_d, d_p\}$, where d_d and d_p apply to the domestic
278 and peri-domestic habitat, respectively, or stay in cell c according to probability $1-d_c$.
279 In addition, new individuals can enter the pool of dispersers by leaving one of the two
280 sources; the peri-domestic and sylvatic bug colonies. We denoted K_p and K_s , the total
281 number of individuals leaving colonies established in A_p and A_s , respectively. As
282 specified above, reproduction inside houses was neglected, so that there was no
283 colony established in the domestic habitat. Accordingly, there is no such parameter K
284 for the domestic habitat. When a dispersing individual left cell c , the cell where it
285 dispersed to was chosen according to the intrinsic dispersal capabilities of the bug
286 (distribution of dispersal distances and responsiveness to potential house attraction)
287 and the environment (type of habitats within the range of dispersal distances and their
288 potential attraction). The probability distribution of dispersal distances used was a
289 zero-truncated gaussian function with a modal distance D and a standard deviation σ .
290 The probability associated with each cell was further weighted by a factor H
291 corresponding to its type of habitat. Weighting factors were standardized so that $H=1$
292 for the peri-domestic and sylvatic habitats and $H>1$ for the domestic habitat. H then
293 measures the relative attraction of houses. From these weighted probabilities we
294 defined the set of cells, denoted N , where an individual can disperse to. We restricted
295 dispersal to the nearest cells that collectively accounted for a 0.99 probability. For

296 each departure cell (denoted ‘n’ below), this restricted set of weighted probabilities
 297 was then normalized so that dispersal probabilities add up to one when summed over
 298 all possible arrival cells (denoted ‘c’ below). The dispersal rule can then be written:

$$299 \quad N_c(t+1) = (1-d_c)N_c(t+\tau) + \sum_{n \in N} p_{nc} (d_n N_n(t+\tau) + K_n) \quad \text{Eq. 2a.}$$

301 where p_{nc} stands for the normalized probabilities of dispersal from cell n to cell c, and
 302 $K_n \in \{K_p/|A_p|, K_s/|A_s|\}$, with $|A_p|$ and $|A_s|$ denoting the number of cells in sets
 303 A_p and A_s . As explained above, the number of individuals in the forest habitat was not
 304 followed. Consistently, individuals reaching or crossing the border of the forest were
 305 not numbered in the forest cells, so that they disappeared according to standard
 306 absorbing boundary conditions. To mimic *T. dimidiata* seasonal infestation pattern
 307 [10,14,15,18], these dispersal rules were applied from mid-March to mid-June, while
 308 during the rest of the year vectors were assumed not to disperse. Accordingly, from
 309 mid-June to mid-March $d_c=0$, and equation 2a became simply:

$$311 \quad N_c(t+1) = N_c(t+\tau) \quad \text{Eq 2b}$$

312 The spatial and temporal population dynamics in the village was then obtained by
 313 applying alternatively Eq. 1 and either Eq. 2a (from mid-March to mid-June) or Eq.
 314 2b (from mid-June to mid-March). This allowed to calculate the number of bugs at
 315 time t+1 ($N_c(t+1)$) as a function of those numbers two weeks before, i.e., at time t
 316 ($N_c(t)$), for any $c \in \{A_d \cup A_p\}$. Changes in cells status, either from $N_c(t)$ to $N_c(t+\tau)$,
 317 or from $N_c(t+\tau)$ to $N_c(t+1)$, were evaluated simultaneously from the earliest states of
 318 all cells. Because of the typically low abundance of vectors observed in the field, local
 319 and dispersal rules were implemented stochastically. The number of surviving
 320 individuals in cell c was determined by randomly sampling into a Binomial

321 distribution $B(N_c(t), S_c)$. Similarly, the number of vectors dispersing from cell c was
322 determined by randomly sampling into a Binomial distribution $B(N_c(t), d_c)$. Finally,
323 the arrival cell of each of the dispersers leaving their cell was randomly determined
324 according to the set of normalized probabilities p_{nc} . Accordingly, the model presented
325 above is a spatially explicit stochastic model with nine parameters ($S_d, S_p, d_d, d_p, K_p,$
326 $K_s, D, \sigma,$ and H).

327

328 *Hypotheses on the origin and dispersal patterns of triatomines*

329 The different hypotheses regarding the origin and dispersal patterns of infesting
330 triatomines were defined and modelled by giving specific values to the model
331 parameters as described below and in table 1. First, to determine the relative
332 contribution of sylvatic and peri-domestic insects to house infestation we considered
333 that infesting bugs came from i) both the sylvatic and the peri-domestic habitats (K_p
334 and $K_s \neq 0$), ii) the sylvatic habitat only ($K_p = 0$ and $K_s \neq 0$), or iii) the peri-domestic
335 habitat only ($K_p \neq 0$ and $K_s = 0$). To examine the departure probability in different
336 habitats, we considered that vectors have j) different departure probabilities in the
337 domestic and peri-domestic habitats ($d_d \neq d_p$), or jj) the same departure probabilities in
338 both habitats ($d_d = d_p$). Note that these departure probabilities reflect departure through
339 any kind of dispersal including flight or crawling/walking of the bugs. To assess the
340 distribution of dispersal distances, we considered two types of zero-truncated
341 Gaussian distribution: k) with an optimum distance $D \neq 0$, or kk) with a monotonous
342 decrease from $D = 0$. Finally, we accounted for two additional hypotheses about the
343 propensity of bugs to move toward houses. Bugs may either l) be attracted to the
344 domestic habitat ($H > 1$), or ll) not ($H = 1$). All these hypotheses about the dispersal

345 process were thus combined in the spatially explicit modelling described in the
 346 previous section to evaluate their consequences on the spatio-temporal dynamics of
 347 infestation. We refer to the ‘complete model’ as the one including dispersal from both
 348 sylvatic and peri-domestic habitats (i), with different departure probabilities in the
 349 peri-domestic and domestic habitats (j), a distribution of dispersal distance with an
 350 optimum different from 0 (k) and some attraction to the houses (l). From this
 351 ‘complete model’, we derived 5 alternative models by modifying independently the
 352 hypothesis i to l. Substituting hypotheses ii to i, iii to i, jj to j, kk to k and ll to l, we
 353 obtained 5 nested models that we called ‘Sylvatic only’, ‘Peri-domestic only’, ‘Same
 354 departure probabilities’, ‘Null distance mode’, and ‘Random dispersal’, respectively.

355

356 *Model Fitting and Parameters Estimates*

357 Models were fitted to adjust the predicted to the observed number of bugs in
 358 each cell of the 24 maps describing their biweekly distribution within the village over
 359 the first year period. The log likelihood value of a given model (LLH, [38,39] for two
 360 thorough appraisals of the use of likelihoods in model fitting) was then defined as
 361 follows:

$$362 \quad LLH = \sum_{t=1}^{24} \sum_{c \in A_d} \log p(X_c(t) = O_c(t) \mid \theta) \quad \text{Eq. 3.}$$

363 where \log denotes the natural logarithm, $X_c(t)$ is a statistical variable
 364 corresponding to the number of adults in cell c , $O_c(t)$ the observed abundance in this
 365 cell, and θ is the set of parameters of the model. The probabilities $p(X_c(t) = O_c(t) \mid \theta)$
 366 were calculated assuming a zero-inflated Poisson distribution to take into account an

367 excess of null abundance in the data set [40], possibly due to the non-participation of
 368 a proportion (w) of householders:

$$369 \quad p(X_c(t) = 0 \mid \theta) = w + (1 - w)e^{-\lambda_{c,t}(\theta)} \quad \text{Eq. 4a}$$

370 and

$$371 \quad p(X_c(t) = k \mid \theta) = (1 - w)e^{-\lambda_{c,t}(\theta)} \frac{(\lambda_{c,t}(\theta))^k}{k!} \quad \text{for } k > 0 \quad \text{Eq. 4b}$$

372 where the average numbers of individuals in each cell c at time t $\lambda_{c,t}(\theta)$ were
 373 estimated from 1000 replicates of our stochastic model using the same set of
 374 parameter values. Each replicate was started at the beginning of the infestation season
 375 with no bug in the village, and was run until an asymptotic equilibrium was reached.
 376 All the results presented were obtained for a value of $w=0.7$. Lower rates of
 377 participation only affected the total number of dispersing individuals, which have to
 378 be introduced into the model, but the main conclusions remained unaffected.

379 Although the parameters were identified using a simple algorithm (see
 380 ‘Supplementary file 1’), the simultaneous estimation of the parameters of each of our
 381 model required long computing time. Typically, the parametrization of one model
 382 would have required 2 years of calculation on a desktop computer. The program
 383 developed to estimate the parameters of our models was thus parallelized, and ran on
 384 the ‘Bluegene/P Solution’ of the super-computing center from the Institut du
 385 Développement et des Ressources en Informatique Scientifique located at Orsay,
 386 France (<http://www.idris.fr/> - Project IDRIS 112290). This program was written in C.

387

388 ***Comparison between models***

389 Because models with more parameters often lead to a better fit between
 390 predicted and observed data, appropriate statistics accounting for the number of
 391 parameters need to be used to evaluate if the added complexity is justified. We used
 392 the standard Akaike Information Criterion [33], which applies when the number of
 393 data points is large relative to the number of parameter p in the model [41]:

$$394 \quad AIC = -2LLH + 2p \quad \text{Eq. 5.}$$

395 Accordingly, the better the fit (i.e. the larger the LLH), and the simpler the
 396 model (i.e., the fewer the parameters), the lower the AIC. The model receiving the
 397 most support from the data is then the one having the lowest AIC. For more
 398 systematic comparisons, AIC values were transformed to delta AIC values (Δ_i). These
 399 values represent the differences between the AIC value of a given model i (AIC_i) and
 400 the minimum AIC value (AIC_{min}) associated with the best model ($\Delta_i = AIC_i -$
 401 AIC_{min}). Thus, the best models have $\Delta_i = 0$, while the rest of the models have positive
 402 values. Δ_i are then used to categorize the level of support for model i [42] as
 403 substantial (when $\Delta_i \leq 2$), considerably lower than the best model ($4 \leq \Delta_i \leq 7$) and
 404 essentially none ($\Delta_i > 10$). In addition, one can calculate the Akaike weights for each
 405 model:

$$406 \quad w_i = \frac{e^{-\Delta_i/2}}{\sum_i e^{-\Delta_i/2}} \quad \text{Eq. 6}$$

407 which allows to quantify the probability that each model is the best
 408 approximation to the truth [33]. The pairwise ratios between those probabilities then
 409 allow comparing the relative strength of support for two models and the
 410 corresponding hypotheses.

411

412 ***Test of the models***

413 The ability of the different models to predict the spatio-temporal distribution of
414 bug abundance was further measured by correlating the numbers of bugs predicted by
415 the model and two observed data sets, including one used for model fitting, and a
416 replicate data set from a second year. Data were pooled over 3-months periods
417 (starting in mid-September) and within three distance categories: 0-80 m, 81-200 m
418 and >200 m from the bush area outside the villages [19]. A Poisson regression
419 between observed and predicted abundances was performed, and a McFadden's
420 likelihood ratio index was used as a pseudo R-squared.

421 **Results**

422 *General evaluation of the models*

423 We first performed a general evaluation of how well the different models were
424 able to fit the data, before comparing them to test our hypotheses about the origin and
425 dispersal characteristics of the vectors. The best model identified by the lowest AIC
426 was the ‘Same departure probabilities’ model, in which individuals have the same
427 departure probabilities in both the domestic and peri-domestic habitats. Figure 2
428 shows the dynamics of infestation observed in the village of Teya, and the result of
429 one simulation (one of the 1000 replicates ran as described in ‘Model Fitting and
430 Parameters Estimates’) obtained with this best model. Despite of the stochasticity
431 associated with the low population size, the model predictions fitted the yearly spatial
432 distribution of vectors as well as the seasonal variations observed in the village of
433 Teya satisfactorily well (see the complete description of the best model predictions
434 and quality of the fit with the data in the ‘Supplementary file 2’). Further correlation
435 analysis between the observed and simulated data of the spatio-temporal dynamics of
436 infestation confirmed that the model reproduced both the low and high triatomine
437 densities at different time of the year and in the different zones of the village (Figure
438 3A, McFadden’s likelihood ratio index=0.924). Importantly, the model could also
439 predict the observed distribution of the following year (Figure 3B, McFadden’s
440 likelihood ratio index=0.753).

441 The Δ_i calculated with respect to the best model described above allow
442 evaluating the quality of the fit provided by the 5 other proposed models. Δ_i for the
443 ‘Complete’ model and the ‘Null distance mode’ model, including a null distance
444 mode of the dispersal distance distribution, were lower than 2, indicating a substantial

445 support from the data for these two alternatives (Table 2). This suggested that these
446 three models provided roughly equivalent descriptions of the data, which was
447 confirmed by good correlations between observed and predicted spatio-temporal
448 dynamics with both the 'Complete' (McFadden's likelihood ratio index equals 0.919
449 and 0.750 when calculated with the data of the first and second year, respectively) and
450 the 'Null distance mode' (McFadden's likelihood ratio index equals 0.928 and 0.733)
451 models.

452 On the contrary, the Δ_i of the models in which infesting bugs came from the
453 'Sylvatic only' or the 'Peri-domestic only' were larger than 10, indicating that these
454 models received virtually no support from the field data. Finally, the $\Delta_i=4.95$
455 obtained for the 'Random dispersal' model, which includes no attraction by the
456 houses, revealed that this model had a considerably lower support than the best model
457 (Table 2).

458

459 ***Testing hypotheses about the origin and dispersal characteristics of***
460 ***triatomines***

461 The interest of the selection model approach is not only to determine the ability
462 of several models to fit the data, but also to perform quantitative comparisons between
463 these abilities to evaluate the relative support received from the data by competing
464 hypotheses about the processes being investigated. We thus used the above results to
465 test our different hypotheses about the origin and dispersal characteristics of the
466 triatomines. To do so, we compared models within subsets specifically determined to
467 confront our hypotheses about the origin (i vs ii vs iii) and dispersal characteristics (j
468 vs jj, k vs kk, l vs ll).

469

470 *What is the contribution of peri-domestic and sylvatic insects to house*
471 *infestation?*

472 To answer this question, we restricted the model comparison within a first
473 subset of models including the 'Complete' (hypothesis i), 'Sylvatic only' (hypothesis ii)
474 and the 'Peri-domestic only' (hypothesis iii) models. As expected from the above
475 general evaluation, the 'Complete' model received considerably more support from
476 the data than the other two models. The Akaike's weight of the 'Complete' model
477 ($w=0.21$) is larger, by several orders of magnitude, than the weights of the 'Sylvatic
478 only' ($w\approx 10^{-10}$) and 'Peri-domestic only' ($w\approx 10^{-5}$) models (Table 2). The 'Complete'
479 model is thus about 2.10^9 and 2.10^4 times more likely to provide the best reproduction
480 of the data than the 'Sylvatic only' and the 'Peri-domestic only' model, respectively. In
481 other words, bug populations established in both the peri-domestic and the sylvatic
482 habitats contributed significantly to house infestation.

483 Interestingly, the percentage of vectors immigrating from the peridomestic
484 habitat (i.e., $100 * K_p / (K_p + K_s)$) was equal to 55.9% in the 'Complete model', and
485 nearly identical values were obtained with the two other best supported models (with
486 a $\Delta i < 2$); the 'Same departure probabilities' model (55.1%), and the 'Null distance
487 mode' model (55.5%) (Table 2). This strongly suggested that triatomine colonies
488 established in the sylvatic and peri-domestic habitats both contributed substantially to
489 house infestation, although with a somewhat larger immigration from the peri-
490 domestic habitat. This is confirmed by the determination of likelihood-based
491 confidence interval for the best model (See 'supplementary file 2'). Bugs emigrating
492 from sylvatic sites are indeed more likely to move back outside of the village than

493 bugs emigrating from peri-domestic sites, simply because the former are more likely
494 to be located in cells close to the border of the village. Accordingly, the above
495 proportion of bugs emigrating from the peri-domestic sites is likely to be an
496 estimation of the minimal contribution of this habitat to house infestation.

497 Further examination of the parameter values obtained by fitting the different
498 models indicated that in all but the 'Random dispersal' model, the total number of
499 individuals dispersing from each of the two habitats (K_p and K_s) were around 40-70
500 individuals/15 days (Table 2), corresponding to a yearly total of 240-420 bugs
501 dispersing in the village. The larger number of individuals dispersing from these
502 habitats in the 'Random dispersal' model was straightforward as more dispersing
503 individuals were needed to fit the abundance observed in houses because those
504 individuals were no longer assumed to be attracted to the houses.

505

506 *What are the rates of departure from the domestic and peri-domestic habitats ?*

507 Comparison between the 'Complete' model (hypothesis j) and the 'Same
508 departure probabilities' model (hypothesis jj) indicated that to account for a difference
509 in the departure probability between the domestic and peri-domestic habitats did not
510 allow for a better fit. Indeed, Akaike's weights of these two models indicated that,
511 because of its lower complexity, the 'Same departure probabilities' model ($w=0.52$)
512 was twice as likely to be the best model as the 'Complete' model ($w=0.21$) (Table 2).
513 As expected, this is consistent with the approximately similar departure probabilities
514 in the domestic (d_d) and peri-domestic (d_p) habitats estimated from the model
515 'Complete' model, where these two parameters are not constrained to be equal. The
516 ratio d_d/d_p , estimated for this model is indeed equal to 1.2. In other models this ratio

517 lies in a range weakly dispersed around 1, i.e. between 0.33 ('Sylvatic only') and 2.2
518 ('Null distance mode') (Table 2), which suggests that our conclusion that vectors
519 disperse at similar rates in the domestic and peri-domestic habitat is robust to the
520 detail of the modelling. Although departure probabilities appear to be similar, it is
521 interesting to note that the departure probability from the domestic habitat is
522 consistently (slightly) larger than the departure probability from the peri-domestic
523 habitat (with the exception of the 'Sylvatic only' model).

524 The values obtained with the two models of the subset being considered (the
525 'Complete' and 'Same departure probabilities' models) are roughly similar and
526 correspond to a rate of departure in the range 0.3-0.4 for a 15 days period (Table 2).

527

528 *What is the distribution of dispersal distances ?*

529 Comparing the fit of the 'Complete' (hypothesis k) and the 'Null distance mode'
530 (hypothesis kk) models indicated that both provided equally good description of the
531 data, as revealed by their Akaike's weight which were 0.21 and 0.22, respectively
532 (Table 2). This can be explained by a negative co-variation between the modal
533 distance D and the standard deviation σ of the dispersion kernel, which allowed to
534 obtain a similar mean distance of dispersal (D_m) for the two models (Table 2).
535 Accordingly, there was a similar co-variation between D and σ in the other models,
536 which lead to very limited changes in D_m values between models (44 to 62 m). The
537 only exception to this trend was the value of D_m obtained for the 'Sylvatic only'
538 model, since, in this case, longer dispersal distances are required for sylvatic
539 individuals dispersing from the border of the village to reach its centre. Thus, these
540 results suggested that the exact shape of the distribution of dispersal distances was not

541 very important, as long as it resulted in a mean distance of 40-60 m / 15 days (Table
542 2). This quantitative figure was absolutely consistent with the likelihood-based
543 confidence interval determined for the dispersal distance in the best model (See
544 ‘supplementary file 2’). Shorter dispersal distances would not explain the presence of
545 vectors in the centre of the village, while larger ones would not allow reproducing the
546 observed gradient of infestation.

547

548 *Are vectors attracted to the houses?*

549 We finally compared the ‘Complete’ (hypothesis I) and ‘Random dispersal
550 (hypothesis II) models to test whether vectors are or not attracted to houses. As
551 indicated by Akaike’s weights, the ‘Complete’ model ($w=0.21$), which accounts for
552 attraction of the bugs to the houses, is five times more likely to be the best model than
553 the ‘Random dispersal’ model ($w=0.04$). The conclusion that vectors are attracted by
554 the domestic habitat is further supported by the high values that the attraction factor H
555 takes in other models where this parameter is allowed to vary (Table 2). The attraction
556 of bugs to the domestic habitat was indeed always larger than 10 and lies between
557 10.5 and 16.4 in the three best models, suggesting that an house is about 10 times
558 more attractive to the bugs than an identical surface of peri-domestic habitat. Such
559 estimate was also consistent with the likelihood-based confidence interval for
560 parameter H obtained with the best model (See ‘supplementary file 2’).

561

562

563 **Discussion**

564 A major challenge for the prevention of Chagas disease is to control the risk of
565 transmission associated with non-domiciliated vectors [1]. This epidemiological
566 situation has now been documented in several triatomines species and regions
567 [9,14,27,43,44]. To design effective control strategies against these vectors clearly
568 relies on an accurate description of their spatial and temporal variations in abundance,
569 and a proper understanding of the dispersal processes generating those distributions.

570 Studies of the dispersal potential of individuals and the related population
571 spatio-temporal structures are notoriously difficult, mostly because statistically
572 relevant spatial and temporal data sets are difficult to collect in the field (although the
573 use of presence/absence data can allow using the meta-population theory, see [34]).
574 This difficulty is increased when population sizes are low and demographic
575 stochasticity becomes important, as well as when spatial distribution of individuals
576 varies significantly through time, all of which apply to non-domiciliated vectors and
577 more specifically to *T. dimidiata* in the Yucatan peninsula, Mexico [14,15,19]. In this
578 paper we addressed this complexity by comparing the ability of different spatially
579 explicit population dynamic models to reproduce the observed spatio-temporal
580 dynamics of infestation at the village scale. We identified three models that provided
581 not only a very good fit to the spatio-temporal variation of abundance observed during
582 the first year time-series of the village of Teya, but that were also able to predict with
583 a very high accuracy the spatial and temporal variation of abundance during the
584 second year time-series of this village. This accuracy suggests that while the models
585 remained rather parsimonious, they included the most relevant factors and variables
586 underlying *T. dimidiata* infestation process. Hypothetically, scaling effects might

587 affect the outcomes of our model since the choice of the size of the cell (13.5 x 13.5
588 m) was rather specific. The specification of these dimensions was indeed strongly
589 constrained by both the objectives of the modeling and the spatial scale at which data
590 were collected and thus available for fitting the model (see ‘Spatially explicit sources-
591 sink modelling’ for details). However, it is highly unlikely that changing the size of
592 cell, while keeping them in a range that satisfy the constraints evocated above (i.e., to
593 10 x 10 m or 15 x 15 m), may affect our main results because the strong spatial
594 pattern in the data (gradient in bugs abundance) that is responsible for most of the fit,
595 occurs at a much larger scale (village). The results derived from these models thus
596 allowed us to draw three major conclusions on the characteristics of dispersal of non-
597 domiciliated *T. dimidiata*. Because the spatio-temporal pattern of triatomine
598 abundance has been observed not only in Teya, but also in several villages of the
599 Yucatan peninsula [19], our conclusions are likely to be relevant to the whole region.

600 First, we obtained strong evidence that *T. dimidiata* found inside houses
601 originated from colonies in both sylvatic and peri-domestic sites, and that each habitat
602 contributed substantially of house infestation. This conclusion is robust to the detail of
603 the modelling since all three best models provided the same estimate of the
604 percentage of bugs emigrating from each of these two habitats (the percentage of
605 emigration from the peri-domicile was equal to 55.9%, 55.1% and 55.5% in the
606 ‘Complete’, the ‘Same departure probabilities’ and the ‘Null distance mode’ model,
607 respectively). The mixed origin of insects immigrating into the domestic habitat is
608 also consistent with previous population genetic studies identifying gene flow from
609 both peri-domestic and sylvatic habitats [17]. Interestingly, population genetics data
610 suggested that the relative contribution of the two habitats may vary from one village
611 to another, as the estimated proportion of bugs arriving from the peri-domestic habitat

612 was found to be of 53% and 84% in the nearby villages of Dzidzilche and Tetiz,
613 respectively when using tests of morphometric assignment [17]. Such field evidence
614 that immigration from the peri-domestic habitat into the houses is more important
615 than immigration from the sylvatic habitat is consistent with our modelling results.
616 Indeed the percentages mentioned above are likely to be minimal estimation of the
617 peri-domestic contribution to house infestation. This is also in agreement with the
618 identification of several characteristics of the peri-domestic habitat as risk factors for
619 house infestation in the city of Merida in the Yucatan [45], as well as the good
620 efficacy of peri-domestic environmental management for the control of *T. dimidiata*
621 in Costa Rica [46]. Taken together, these observations confirm that the peri-domicile
622 is a key target for the control of non-domiciliated triatomines, but strategies should
623 nonetheless be designed to simultaneously reduce infestation by insects of sylvatic
624 origin.

625 A second main outcome of the models is related to the dispersal pattern, which
626 seems to be of secondary importance compared to the mean distance of dispersal
627 itself, which was also rather short. Again, this conclusion is very robust to the details
628 of the modelling since the mean distance of dispersal was very similar among the
629 three best models (57, 55 and 47m / 15 days in the 'Complete', the 'Same departure
630 probabilities' and the 'Null distance mode' model, respectively). This short dispersal
631 distance appears necessary to account for a persisting spatial gradient of abundance
632 with higher level of infestation in the periphery of the village, likely due to
633 immigration from the sylvatic habitat surrounding the village [19,20]. This estimate of
634 dispersal distance is consistent with, albeit lower than, available data on dispersal
635 of other triatomine species indicating that *T. infestans* and *T. sordida* individuals have
636 the potential to fly over several hundred meters [21,22,24,47-50], although the

637 difficulties of following triatomines over larger distances make such estimates
638 uncertain [21,24,51]. Assuming straight pathways, short dispersal distances could
639 indicate that movements of bugs inside the village consist of walking/crawling rather
640 than flying. Alternatively, actual dispersal pathways may be much longer but with
641 many changes in direction, resulting in a reduced apparent dispersal distance [52].
642 While these two alternatives could result in a similar spatio-temporal pattern of
643 infestation, they would likely result in important differences in the physiologic status
644 of the bugs due to the elevated cost of dispersal in triatomines, and thus would greatly
645 influence the long-term outcome of the infestation. For example, exhausted insects
646 arriving in a house may have limited abilities to feed, mate, lay eggs, or survive,
647 compared to insects with higher energy supplies. Interestingly, field observations
648 indicate that feeding status and potential fertility of bugs found inside houses remain
649 well below optimum levels [15], and estimates of the survival probability in the
650 domestic habitat derived from the present models were consistently about half of that
651 in the peridomestic habitat. In any case, because dispersal distances are typically
652 short, sylvatic bugs tend to stay in the periphery of the village, where they add up to
653 the vectors originating from the peri-domestic habitat and thus define the area with
654 the highest risk of transmission within the village.

655 The third main result of our study is that houses strongly attract *T. dimidiata*.
656 Typically, houses were estimated to be more than 5-15 times more attractive to bugs
657 than the same surface of peri-domestic or forest habitat. As for our previous
658 conclusions, the three best models are again very consistent (house attractiveness of
659 14, 10, and 16 in the 'Complete', the 'Same departure probabilities' and the 'Null
660 distance mode' model, respectively). The actual stimuli making houses attractive to *T.*
661 *dimidiata* is unknown, but it is well established that triatomines tend to disperse

662 toward artificial light [27,28,52] and are attracted by odors from their hosts [53-55].
663 Given the distances over which houses exert their attraction, artificial light is a very
664 likely candidate. These data suggest that interfering with house attractiveness and
665 triatomine dispersal may represent alternative strategies to reduce house infestation by
666 non-domiciliated vectors.

667 As mentioned above, the characteristics of triatomine dispersal that we
668 identified have important implications for the type of interventions that may be
669 designed and their efficacy at controlling *T. dimidiata* in the region. First, vectors
670 from both the peri-domestic habitat, and those from the forest/bushes surrounding a
671 village have to be controlled. This obviously differs from the situation encountered
672 with *T. infestans* or *T. guayasana*, where immigration from the peri-domestic area is
673 thought to be the main source of house re-infestation [49,56,57], and clearly is a
674 major difficulty when trying to limit house infestation by non-domiciliated vectors.
675 However, the additional evidence that insects disperse only on small distances, which
676 coincides with the highest abundance of vector at the periphery of the village, strongly
677 suggests that spatially targeted control strategies may be proposed. Indeed, the
678 periphery of the village represents not only the area with the highest *T. cruzi*
679 transmission risk [19,20], but also a transit zone for sylvatic bugs dispersing toward
680 the centre of the village. Hypothetically, insecticide spraying in houses and peri-
681 domestic habitats close to the periphery could thus not only limit infestation in the
682 treated area, but also reduce bug abundance in the centre of the village. Alternatively,
683 housing modifications aimed at reducing house attractiveness or at attracting bugs
684 into lethal traps located away from houses may represent alternative or
685 complementary control strategies [55]. The ‘quasi-mechanistic’ models [58] we
686 developed in this contribution provide an excellent framework to further explore the

687 efficacy of such strategies since they allow to reproduce the population dynamics
688 observed in the field from a simple description of bugs demography and dispersal.
689 Also, these models could be easily adapted to other patterns of house infestation and
690 other triatomine species, provided appropriate field data sets describing their
691 respective infestation dynamics are available, thereby allowing a rapid evaluation of
692 potential vector control interventions in a variety of situations.

693 In conclusion, our results show that non-domiciliated *T. dimidiata* found inside
694 houses in the Yucatan peninsula originate in similar proportions from both sylvatic
695 and peri-domestic habitats. They further reveal that dispersing triatomines are
696 strongly attracted to houses, but disperse on rather small distances. Since these
697 dispersal characteristics are associated with much higher abundances of insects in the
698 periphery of the village, they suggest that spatially targeted interventions may allow
699 to optimize the cost efficacy of vector control activities within villages.

700

701 **References**

- 702 1. WHO (2005) Report of the Scientific Working Group on Chagas disease Buenos
703 Aires, Argentina 17-20 April 2005,
704 http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/swg_chagas.html.
- 705 2. Gurtler RE, Diotaiuti L, Kitron U (2008) Commentary: Chagas disease: 100
706 years since discovery and lessons for the future. *Int J Epidemiol* 37: 698-
707 701.
- 708 3. Moncayo AC, Ortiz Yanine MI (2006) An update on Chagas disease (human
709 american trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol* 100: 663-677.
- 710 4. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R (2006) The future of Chagas disease control.
711 *Trends Parasitol* 22: 583-588.
- 712 5. Harry M, Lema F, Romana CA (2000) Chagas' disease challenge. *Lancet* 355:
713 236.
- 714 6. Schofield CJ (2000) Challenges of Chagas disease vector control in Central
715 America. Geneva, Switzerland: WHO.
716 WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2000.2001 p.
- 717 7. Miles MA, Feliciangeli MD, Rojas de Arias A (2003) American trypanosomiasis
718 (Chagas' disease) and the role of molecular epidemiology in guiding
719 control strategy. *Brit Med J* 326: 1444-1448.
- 720 8. Dumonteil E, Ruiz-Pina H, Rodriguez-Felix E, Barrera-Perez M, Ramirez-Sierra
721 MJ, et al. (2004) Re-infestation of houses by *Triatoma dimidiata* after
722 intra-domicile insecticide application in the Yucatan peninsula, Mexico.
723 *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 253-256.

- 724 9. Sanchez-Martin MJ, Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Davies CR (2006)
725 Could the Chagas disease elimination program in Venezuela be
726 compromized by reinvasion of houses by sylvatic *Rhodnius prolixus* bug
727 populations? Trop Med Int Health 11: 1585-1593.
- 728 10. Barbu C, Dumonteil E, Gourbiere S (2009) Optimization of control strategies
729 for non-domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas disease vector in the
730 Yucatán peninsula, Mexico. PLoS Negl Trop Dis 3: e416.
- 731 11. Bargues MD, Klisiowicz DR, Gonzalez-Candelas F, Ramsey J, Monroy C, et al.
732 (2008) Phylogeography and genetic variations of *Triatoma dimidiata*, the
733 main Chagas disease vector in Central America, and its position within the
734 genus *Triatoma*. Plos Negl Trop Dis 2: e233.
- 735 12. Tamay-Segovia P, Alejandro-Aguilar R, Martinez F, Villalobos G, de la Serna FJ,
736 et al. (2008) Two *Triatoma dimidiata* clades (Chagas disease vector)
737 associated with different habitats in southern Mexico and Central
738 America. Am J Trop Med Hyg 78: 472-478.
- 739 13. Dorn PL, Calderon C, Melgar S, Moguel B, Solorzano E, et al. (2009) Two
740 distinct *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) taxa are found in sympatry
741 in Guatemala and Mexico. PLoS Negl Trop Dis 3: e393.
- 742 14. Dumonteil E, Gourbière S, Barrera-Perez M, Rodriguez-Felix E, Ruiz-Piña H, et
743 al. (2002) Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and
744 transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan peninsula of
745 Mexico. Am J Trop Med Hyg 67: 176-183.
- 746 15. Payet V, Ramirez-Sierra MJ, Rabinovich J, Menu F, Dumonteil E (2009)
747 Variations in sex-ratio, feeding and fecundity of *Triatoma dimidiata*

- 748 between habitats in the Yucatan Peninsula, Mexico. Vector Borne Zoonotic
749 Dis 9: 243-251.
- 750 16. Dumonteil E, Ferral J, Euan-García M, Chavez-Nuñez L, Ramirez-Sierra MJ
751 (2009) Usefulness of community participation for the fine-scale
752 monitoring of non-domiciliated triatomines. J Parasitol 95: 469-471.
- 753 17. Dumonteil E, Tripet F, Ramirez-Sierra MJ, Payet V, Lanzaro G, et al. (2007)
754 Assessment of *Triatoma dimidiata* dispersal in the Yucatan peninsula of
755 Mexico using morphometry and microsatellite markers. Am J Trop Med
756 Hyg 76: 930-937.
- 757 18. Gourbière S, Dumonteil E, Rabinovich J, Minkoue R, Menu F (2008)
758 Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-
759 domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico. Am
760 J Trop Med Hyg 78: 133-139.
- 761 19. Ramirez-Sierra MJ, Herrera-Aguilar M, Gourbière S, Dumonteil E (2009)
762 Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma*
763 *dimidiata* reveal a spatial gradient of infestation in rural villages and
764 potential insect manipulation by *Trypanosoma cruzi*. Trop Med Int Health
765 15: 77-86.
- 766 20. Slimi R, El Yacoubi S, Dumonteil E, Gourbière S (2009) A cellular automata
767 model for Chagas disease. Applied Math Modelling 33: 1072-1085.
- 768 21. Schofield CJ, Lehane MJ, McEwan P, Catala SS, Gorla DE (1991) Dispersive
769 flight by *Triatoma sordida*. Trans R Soc Trop Med Hyg 85: 676-678.
- 770 22. Lehane MJ, Schofield CJ (1981) Field experiments of dispersive flight by
771 *Triatoma infestans*. Trans R Soc Trop Med Hyg 75: 399-400.

- 772 23. Galvao C, Rocha DS, Jurberg J, Carcavallo R (2001) Início da atividade de vôo
773 em *Triatoma infestans* (Klug, 1834) e *T. melanosoma* Martínez, Olmedo &
774 Carcavallo, 1987 (Hemiptera, Reduviidae). Mem Inst Oswaldo Cruz 96:
775 137-140.
- 776 24. Schofield CJ, Lehane MJ, McEwen P, Catala SS, Gorla DE (1992) Dispersive
777 flight by *Triatoma infestans* under natural climatic conditions in
778 Argentina. Med Vet Entomol 6: 51-56.
- 779 25. Zu Dohna H, Cecere MC, Gurtler RE, Kitron U, Cohen JE (2009) Spatial re-
780 establishment dynamics of local populations of vectors of chagas disease.
781 PLoS Negl Trop Dis 3: e490.
- 782 26. Levy MZ, Quispe-Machaca VR, Ylla-Velasquez JL, Waller LA, Richards JM, et al.
783 (2008) Impregnated netting slows infestation by *Triatoma infestans*. Am J
784 Trop Med Hyg 79: 528-534.
- 785 27. Carbajal de la Fuente AL, Minoli SA, Lopes CM, Noireau F, Lazzari CR, et al.
786 (2007) Flight dispersal of the Chagas disease vectors *Triatoma brasiliensis*
787 and *Triatoma pseudomaculata* in northeastern Brazil. Acta Trop 101: 115-
788 119.
- 789 28. Minoli SA, Lazzari CR (2006) Take-off activity and orientation of triatomines
790 (Heteroptera: Reduviidae) in relation to the presence of artificial lights.
791 Acta Trop 97: 324-330.
- 792 29. Reisenman CE, Lazzari C (2006) Spectral sensitivity of the photonegative
793 reaction of the blood-sucking bug *Triatoma infestans* (Heteroptera:
794 Reduviidae). J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol 192:
795 39-44.

- 796 30. Johnson JB, Omland KS (2004) Model selection in ecology and evolution.
797 TREE 19: 101-108.
- 798 31. Hobbs NT, Hilborn R (2006) Alternatives to statistical hypothesis testing in
799 ecology: a guide to self teaching. *Ecol Appl* 16: 5-19.
- 800 32. Dunning JBJ, Stewart DJ, Danielson B, J., Noon BR, Root T, L., et al. (1995)
801 Spatially explicit population models: current forms and future uses. *Ecol*
802 *Appl* 5: 3-11.
- 803 33. Burnham KP, Anderson DR (2004) Multimodel inference. Understanding AIC
804 and BIC in model selection. *Sociol Methods Res* 33: 261-304.
- 805 34. Hanski I (1999) *Metapopulation ecology* New York: Oxford University Press.
- 806 35. El Yacoubi S, Gourbière S (2006) A cellular Automata Model for Adaptive
807 Sympatric Speciation. In: El Yacoubi S, Chopard B, Bandini S, editors.
808 *Cellular Automata*: Springer. pp. 287-296.
- 809 36. Pulliam HR (1988) Sources, sinks, and population regulation. *Am Nat* 132:
810 652-661.
- 811 37. Pulliam HR, Danielson BJ (1991) Sources, sinks, and habitat selection - A
812 landscape perspective on population dynamics. *Am Nat* 137: S50-S66.
- 813 38. Edwards AWF (1972) *Likelihood*. Cambridge: Cambridge University Press.
- 814 39. Cox DR (2006) *Principle of statistical inference*. Cambridge: Cambridge
815 University Press.
- 816 40. Johnson NL, Kotz K, Kemp AD (2005) *Univariate Discrete Distributions*. New
817 York: J. Wiley & Sons. 672 p.
- 818 41. Sakamoto Y, Akaike H (1978) Analysis of cross classified data by AIC. *Ann*
819 *Inst Stat Math* 30B: 185-197.

- 820 42. Burnham KP, Anderson DR (2002) Model selection and multimodel
821 inference: a practical information-theoretic approach. New York: Springer
822 Verlag.
- 823 43. Salazar Schettino PM, Rosales Pina JS, Rojas Wastavino G, Cabrera Bravo M,
824 Vences Blanco M, et al. (2007) *Triatoma mexicana* (Hemiptera:
825 Reduviidae) in Guanajuato, Mexico: house infestation and seasonal
826 variation. Mem Inst Oswaldo Cruz 102: 803-807.
- 827 44. Polonio R, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E (2009) Dynamics and distribution
828 of house infestation by *Triatoma dimidiata* in central and southern Belize.
829 Vector Borne Zoonotic Dis 9: 19-24.
- 830 45. Guzman-Tapia Y, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E (2007) Urban infestation
831 by *Triatoma dimidiata* in the city of Mérida, Yucatan, Mexico. Vector
832 Borne Zoonotic Dis 7: 597-606.
- 833 46. Zeledón R, Rojas JC (2006) Environmental management for the control of
834 *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811), (Hemiptera: Reduviidae) in Costa
835 Rica: a pilot project. Mem Inst Oswaldo Cruz 101: 379-386.
- 836 47. Schweigmann N, Vallve S, Muscio O, Ghillini M, Alberti A, et al. (1988)
837 Dispersal flight by *Triatoma infestans* in an arid area of Argentina. Med
838 Vet Entomol 2: 401-404.
- 839 48. Noireau F, Dujardin JP (2001) Flight and nutritional status of sylvatic
840 *Triatoma sordida* and *Triatoma guasayana*. Mem Inst Oswaldo Cruz 96:
841 385-389.
- 842 49. Cecere MC, Vazquez Prokopec GM, Gürtler RE, Kitron U (2004) Spatio-
843 temporal analysis of reinfestation by *Triatoma infestans*

- 844 (Hemiptera:reduviidae) following insecticide spraying in a rural
845 community in Northwestern Argentina. Am J Trop Med Hyg 71: 803-810.
- 846 50. Gurevitz JM, Ceballos LA, Kitron U, Gurtler RE (2006) Flight initiation of
847 *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) under natural climatic
848 conditions. J Med Entomol 43: 143-150.
- 849 51. Vazquez-Prokopec GM, Ceballos LA, Kitron U, Gurtler RE (2004) Active
850 dispersal of natural populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera:
851 Reduviidae) in rural northwestern Argentina. J Med Entomol 41: 614-621.
- 852 52. Schofield CJ, Matthews JN (1985) Theoretical approach to active dispersal
853 and colonization of houses by *Triatoma infestans*. J Trop Med Hyg 88:
854 211-222.
- 855 53. Pires HH, Lazzari CR, Diotaiuti L, Lorenzo MG (2000) Performance of yeast-
856 baited traps with *Triatoma sordida*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma*
857 *pseudomaculata*, and *Panstrongylus megistus* in laboratory assays. Rev
858 Panam Salud Publica 7: 384-388.
- 859 54. Guerenstein PG, Lazzari CR (2009) Host-seeking: How triatomines acquire
860 and make use of information to find blood. Acta Trop 110: 148-158.
- 861 55. Lazzari CR, Lorenzo MG (2009) Exploiting triatomine behaviour: alternative
862 perspectives for their control. Mem Inst Oswaldo Cruz 104: 65-70.
- 863 56. Cecere MC, Gurtler RE, Canale D, Chuit R, Cohen JE (1997) The role of the
864 peridomiciliary area in the elimination of *Triatoma infestans* from rural
865 Argentine communities. Rev Panam Salud Publica 1: 273-279.
- 866 57. Vazquez-Prokopec GM, Cecere MC, Canale DM, Gurtler RE, Kitron U (2005)
867 Spatiotemporal patterns of reinfestation by *Triatoma guasayana*

868 (Hemiptera: Reduviidae) in a rural community of northwestern
869 Argentina. J Med Entomol 42: 571-581.

870 58. Klein EK, Lavigne C, Foueillassar X, Gouyon PH, Larédoc C (2003) Corn pollen
871 dispersal: quasi-mechanistic models and field experiments. Ecol
872 Monographs 73: 131-150.

873

874

875

876 **Figure legends**

877 **Figure 1. Satellite image and grid of the village of Teya, Yucatan, Mexico.**

878 The grid is 88 x 104 pixels and was derived from the satellite image and the GPS
879 coordinates of all houses. Each cell of the grid is associated with one type of habitat
880 and correspond to a surface of 13.5 x 13.5 m. White and light green cells correspond
881 to domestic and peri-domestic habitats, respectively. Black cells make up the first ring
882 of forest cells surrounding the village, to which population dynamics rules are
883 applied, while dark green forest cells are considered as inactive.

884

885 **Figure 2. Observed and simulated dynamics of infestation in the village of Teya,**
886 **Yucatan, Mexico.** Circles indicate the location of triatomines and their size is
887 proportional to the number of bugs. The first row shows the temporal variation in the
888 spatial distribution of vectors observed between September 2006 and 2007. The
889 second row shows one stochastic simulation produced with the best parametrized
890 model (the ‘Same departure probabilities’ model) for the same period.

891

892 **Figure 3. Correlation between observed and predicted bug abundance in the**
893 **village of Teya, Yucatan, Mexico. (A)** Descriptive value of the model as indicated
894 by the relationship between predicted values and abundance data during the first year
895 of field collections that were used to estimate the model parameters. **(B)** Predictive
896 value of the model given by the relationship between predicted values and the
897 abundance data during the second year of field collections. Total bug abundance
898 observed in the houses and estimated in the model were pooled over 3-months periods

899 (starting in mid-September 2006) and within three distance categories: 0-80 m, 81-
900 200 m and >200 m from the bush area outside the villages. The 95% confidence
901 intervals correspond to the variations in bug abundance obtained in the 1,000
902 stochastic simulations performed to fit the model to the data. Predicted abundance =
903 $0.008 + 1.009 * \text{Observed abundance year 1}$ (McFadden's likelihood ratio
904 index=0.919). Predicted abundance = $0.019 + 0.854 * \text{Observed abundance year 2}$
905 (McFadden's likelihood ratio index=0.750). The straight and dotted lines correspond
906 to the above regression lines and 1~1 relationship, i.e., a perfect fit. Squares,
907 diamonds and triangles stand for the mean abundance predicted in the three following
908 spatial areas: 0-80 m, 81-200 m and >200 m from the bush area outside the villages.
909 Green symbols stand for the 'immigration period', which corresponded to September
910 16-December 15 in year 1, and shifted forward by 15 days in year two (because
911 immigration started latter during this second year). Yellow, orange and blue symbols
912 stand for the three following consecutive periods of time during the year. Labels '1',
913 '2', and '3' have the same meaning as squares, diamonds and triangles and are added
914 to ease the reading of colourless printings.

915

916

917 **Tables**

918 **Table 1: Parameters of the spatially explicit modelling, hypotheses to be tested**
 919 **and parameter values used in the analysis.**

Parameter description	Hypotheses	Parameter values
Survival in the domestic habitat (S_d)	none]0,1[
Survival in the peri-domestic habitat (S_p)	none]0,1[
Number of individuals joining the pool of dispersers from colonies of the peri-domestic habitat (K_p)	(i) forest and peridomestic origin]0,1000]
	(ii) only forest	0
	(iii) peridomestic only]0,1000]
Number of individuals joining the pool of dispersers from colonies of the sylvatic habitat (K_s)	(i) general]0,1000]
	(ii) only forest]0,1000]
	(iii) peridomestic only	0
Departure probability from the domestic habitat (d_d)	(j) independent	[0,1]
	(jj) equal	$d_d=d_p \in [0,1]$
Departure probability from the peri-domestic habitat (d_p)	(j) independent	[0,1]
	(jj) equal	$d_d=d_p \in [0,1]$
Mode of the distribution of dispersal distances (D)	(k) modal distribution]0-500]
	(kk) centred distribution	0
SD of the distribution of dispersal distances (σ)	none]0-500]
Attraction to the houses (H)	(l) attraction by houses]1-200]
	(ll) no attraction by houses	1

920

921 Parameter values are given for a 15 days period, which corresponds to the time step of
922 the models. Parameters were allowed to vary in the indicated range of values to best
923 fit the data with each of the 6 nested models defined with respect to hypotheses i-ii-iii,
924 j-jj, k-kk, l-ll (as described in section ‘Hypotheses on the origin and dispersal patterns
925 of triatomines’).

926 **Table 2: Model comparison and parameter values for the best fit of each model.**

Model	LLH	AIC	Δi	w_i	K_p	K_s	d_d	d_p	D	σ	D_m	H	S_d	S_p
Complete (i,j,k,l)	-712.1	1442.2	1.78	0.21	55.3	43.6	0.36	0.30	38.9	31.0	57.4	14.7	0.50	0.95
Sylvatic only (ii)	-733.6	1483.1	42.7	$\approx 10^{-10}$	0	52.4	0.02	0.06	14.6	247.9	259.6	35.9	0.68	0.96
Peri-domestic only (iii)	-722.7	1461.4	21.1	$\approx 10^{-5}$	51.7	0	0.42	0.22	10.7	37.1	44.7	72.0	0.65	0.98
Same departure probability (jj)	-712.2	1440.4	0	0.52	69.4	56.1	0.38	0.38	49.3	17.7	55.5	10.5	0.37	0.97
Null distance mode (kk)	-713.0	1442.1	1.68	0.22	59.9	47.8	0.91	0.42	0	44.6	47.2	16.4	0.44	0.97
Random dispersal (ll)	-714.7	1445.3	4.95	0.04	198.6	241.7	0.15	0.14	60.5	9.5	62.2	1	0.74	0.81

927 Hypotheses and parameters are as described in table 1. In addition, D_m , the mean dispersal distance (in meters), has been calculated
928 from the estimates D and σ . Along with the name of each model, the first column includes a summary of the underlying hypotheses. The
929 ‘Complete model’ corresponds to hypotheses i,j,k,l, which is noted (i,j,k,l). Each of the other models is defined by changing one of those
930 hypotheses, and only this changed hypothesis is reported. The best model and corresponding optimal parameter values appear in bold.
931 Boxed cells indicate that the parameter values have been constrained according to the hypotheses being considered.

104

CHAPITRE 3. CARACTÉRISATION DE LA DISPERSION

932

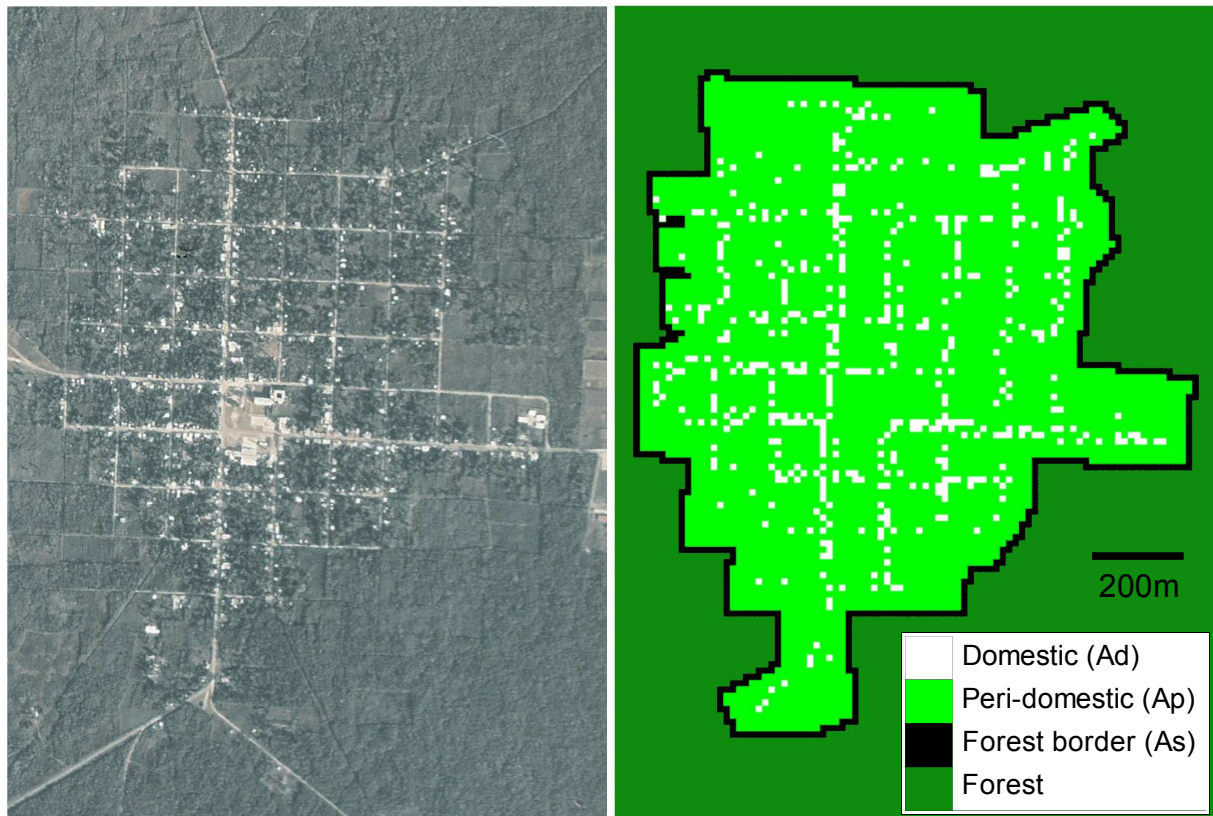


Figure 1 (Barbu et al.)

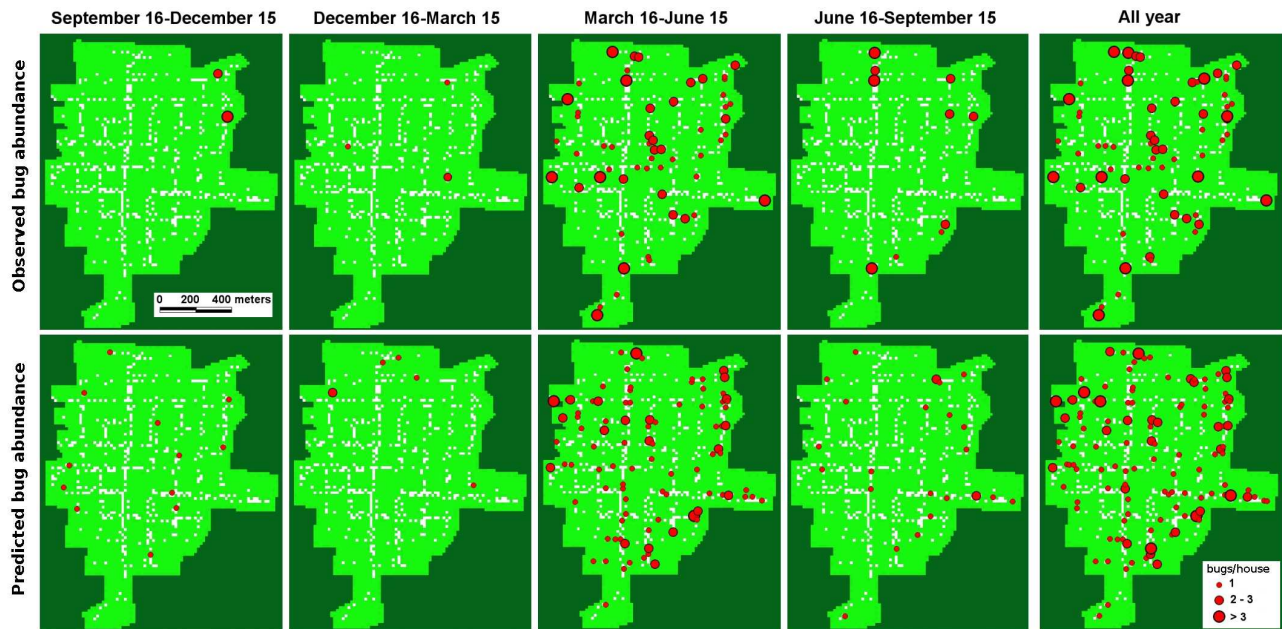


Figure 2 (Barbu et al.)

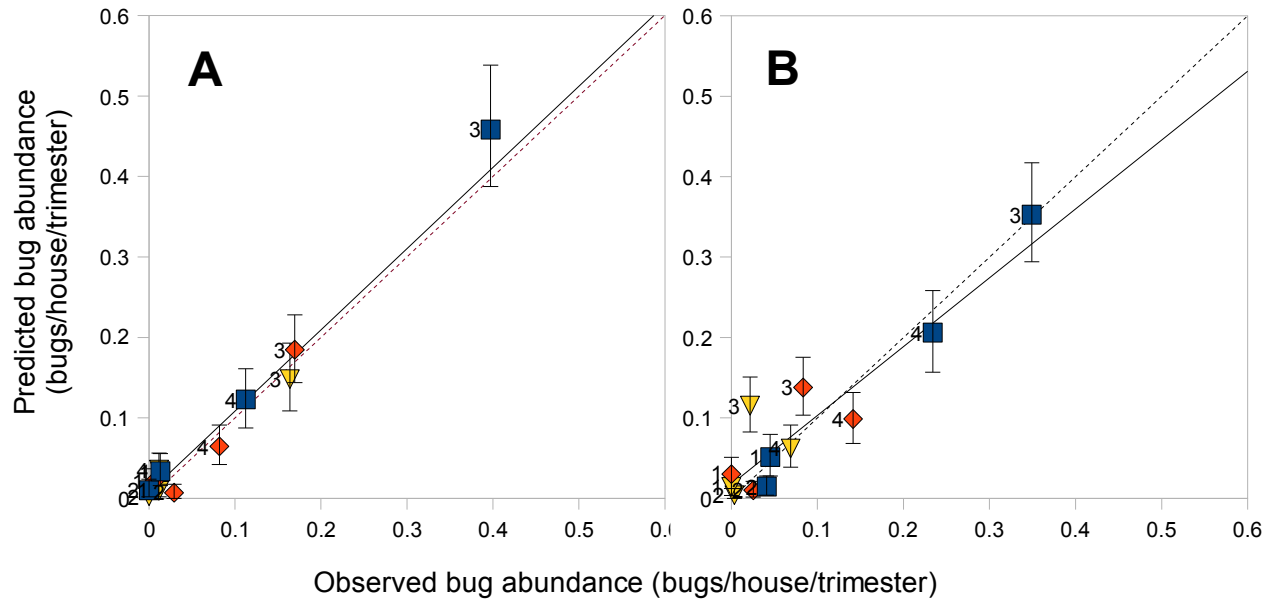


Figure 3 (Barbu et al.)

Chapitre 4

Contrôle spatialisé de la dynamique d'infestation à l'échelle d'un village

4.1 Introduction

Les résultats du chapitre précédent suggèrent que les vecteurs non domiciliés de la péninsule du Yucatan sont caractérisés, non seulement par leur capacité à réinfester les maisons périodiquement, mais également par un gradient spatial d'abondance traduisant leur double origine péri-domestique et sylvestre, couplé à de faibles distances de dispersion. A priori, ceci permet d'envisager un contrôle spatialisé ciblant les zones périphériques où l'on trouve les plus grands nombres de vecteurs. L'objectif de cette partie de mon travail était donc d'évaluer l'efficacité potentielle d'interventions d'intensités différant par le degré de couverture du village.

En accord avec le gradient spatial d'abondance observé, les couvertures spatiales testées correspondaient à des anneaux concentriques dont la frontière commune est celle du village, et dont les tailles augmentent jusqu'à couvrir l'ensemble du village.

Les interventions testées reposaient non seulement sur les stratégies préalablement envisagées, la pulvérisation d'insecticides et la pose de moustiquaires de portes et fenêtres (Barbu et al., 2009a), mais également sur des stratégies suggérées par les mécanismes de dispersion mis en évidence au chapitre précédent. L'importance de la dispersion depuis l'habitat péri-domestique suggère que l'on puisse contrôler une partie de l'infestation par l'élimination des colonies correspondantes au travers d'un nettoyage systématique des jardins. La mise en évidence de l'existence d'une dispersion dirigée, ici vers les maisons, permet d'envisager soit de réduire le niveau d'attraction de l'habitat domestique en modifiant cet environnement, soit de détourner les insectes des maisons en leur proposant d'autres sources d'attraction sous forme de pièges disposés dans l'habitat peri-domestique. Ces possibilités correspondent aux diverses stratégies qui ont pu être proposées pour contrôler les vecteurs de la maladie de Chagas. Même si les deux dernières ne sont pas pour l'instant mises en application, nous avons ici saisi l'opportu-

nité d'évaluer leur efficacité potentielle à l'échelle d'un village.

Le modèle spatialement explicite précédent a été adapté pour décrire l'effet des stratégies de contrôle à une échelle quotidienne et non bihebdomadaire. Ce changement de pas de temps impliquant une nouvelle augmentation du temps de calcul au-delà des limites raisonnables (y compris pour le serveur de calcul utilisé), le modèle stochastique a été transformé en un modèle déterministe probabiliste qui permet, en une seule simulation, d'obtenir le comportement moyen des modèles précédents. J'ai de plus mis au point et utilisé un algorithme génétique permettant d'accélérer grandement le processus d'optimisation. Ces deux évolutions m'ont permis de gagner un temps précieux dans l'estimation des paramètres.

Les résultats obtenus montrent que la pulvérisation d'insecticides dans les maisons de la périphérie se traduit par une diminution d'abondance supérieure à celle attendue aux regards du pourcentage de punaises observées dans les zones correspondantes. Malgré cela, le gain n'est pas suffisant pour compenser le fait que les insecticides doivent être pulvérisés annuellement (Barbu et al., 2009a).

A priori, l'utilisation de moustiquaires de portes et fenêtres, et la manipulation de l'attraction des maisons posent, elles, un problème si elles ne sont pas appliquées à l'échelle du village. Bien qu'elles réduisent efficacement l'abondance dans les maisons traitées, elles conduisent à des augmentations significatives de l'abondance dans les maisons non traitées. Des études du comportement de dispersion des vecteurs à l'échelle individuelle sont maintenant nécessaires pour affiner l'évaluation de ces deux stratégies.

Le nettoyage des jardins est par contre une stratégie très intéressante, même si elle est intrinsèquement inefficace pour le contrôle des insectes sylvestres. Elle permet en effet de réduire de 60 % la quantité de vecteurs présents dans les maisons lorsque l'ensemble des propriétés du village sont nettoyées, et elle a un effet positif sur les zones non traitées lorsque les interventions sont localisées. Elle pourrait donc être une très bonne stratégie pour traiter les zones centrales du village où les insectes sylvestres ne semblent pas pénétrer.

L'utilisation de pièges dans l'habitat péri-domestique représente également une stratégie intéressante en cela qu'elle permettrait de réduire l'abondance de vecteurs, non seulement dans les zones équipées, mais également dans les maisons des zones non équipées. Néanmoins un tel contrôle ne semble pas pouvoir être obtenu pour des nombres de pièges et des niveaux d'attraction raisonnables. Bien qu'il reste des progrès à faire dans la description des pièges, l'utilisation de pièges en milieu péri-domestique semble donc assez hypothétique.

4.2 Evaluation of spatially targeted strategies to control non-domiciliated *Triatoma dimidiata* vector of Chagas disease (article en préparation)

**Evaluation of spatially targeted strategies to control non-domiciliated
Triatoma dimidiata vector of Chagas disease**

Running head: SPATIAL CONTROL OF NON-DOMICILIATED TRIATOMINES

Corentin Barbu¹, Eric Dumonteil^{2,3} & Sébastien Gourbière¹

¹UMR 5244 CNRS/UPVD/EPHE, 'Biologie et Ecologie Tropicale et Méditerranéenne', Université de Perpignan Via Domitia, 52 Avenue Paul Alduy, 66 860 Perpignan cedex, France

²Laboratorio de Parasitología, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatan, Mexico

³Department of Tropical Medicine, Tulane University, School of Public Health and Tropical Medicine, New Orleans, LO, USA

Corresponding author: Sébastien Gourbière. UMR 5244 CNRS/UPVD/EPHE, 'Biologie et Ecologie Tropicale et Méditerranéenne', Université de Perpignan Via Domitia, 52 Avenue Paul Alduy, 66 860 Perpignan cedex, France. Tel: 33 4 68 66 21 83 - Fax: 33 4 68 50 36 86

E-mail: gourbier@univ-perp.fr

Introduction

Chagas disease, also called American trypanosomiasis, is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, which is primarily transmitted to human by blood-sucking bugs of the Triatominae subfamily. The disease is endemic throughout Latin America, where it is the most important parasitic disease with large socio-economic impact. According to various estimates, the prevalence rate varies between 0.1 - 45.2% (with an average of 1.4%), 8 to 15 million peoples are infected with *T. cruzi* (with 40-50 000 yearly new cases), and 28-75 million individuals are at risk of infection [1-3]. The disease causes about 12,500 deaths a year, and is responsible for premature disabilities of workers that are estimated to cost 670,000 disability-adjusted life years lost [4].

Although international initiatives have been launched to reduce transmission, especially through vector control and screening of blood or organ donors [5], there are still large regions with active vectorial transmission [6]. One of the main reasons for this is transmission by non-domiciliated triatomines. These vectors are not able to reproduce and develop in the domestic habitat, and thus constitute typical 'sink' domestic populations sustained by peri-domestic and/or sylvatic 'source' populations [7]. Such vectors tend to jeopardize the efficacy of vector control by insecticide spraying in the domestic habitat because of the re-infestation of treated houses [8-10]. Such situation has been described for several vector species of triatomines; *Rhodnius prolixus* in Venezuela [9], *T. brasiliensis* and *T. pseudomaculata* in Brazil [11], *T. mexicana* in central Mexico [12] and *T. dimidiata* in the Yucatan peninsula, Mexico and Belize [13,14]. Accordingly, the risk of transmission associated with these non-domiciliated vectors is now identified as a major challenge for the future of Chagas disease control [15,16,17], and a key objective is to evaluate the efficacy of classical or alternative control strategies to reduce their abundance.

Identifying optimal strategies can hardly be achieved through laboratory or field experiments, since testing a broad enough number of alternatives would require human and financial investments that cannot be afforded [10,18]. Alternatively, mathematical models have proven to be very effective at evaluating *in silico* the relative merit of various alternative strategies to control parasitic diseases [10]; and references therein). In addition, identifying optimal strategies clearly requires a detailed understanding of the vector spatial and temporal infestation dynamics. Valuable insights into this dynamical process can be gained using the framework of meta-population theory combined with presence/absence data [18]. However, as pointed out by these authors, using models that include information on local population sizes would provide even more information than the meta-population model *sensu stricto* [19].

In previous contributions, we developed spatially explicit population dynamics models which allowed predicting the temporal variations of the actual numbers of vectors within cells that collectively represent a village [20,21]. Our models were able to reproduce and predict the spatial and temporal dynamics of *T. dimidiata* house infestation that are observed at the village scale in the Yucatan peninsula [22], and provided us with indirect estimates of the origin and characteristic of dispersal of these non-domiciliated vectors. Triatomines found inside houses in the Yucatan peninsula originated in similar proportions from both sylvatic and peri-domestic habitats, dispersed on rather small distances (50-60m in 2 weeks) and were strongly attracted to houses [21]. Remarkably, the predicted and observed dynamics showed an heterogeneity in transmission risk both in time, with a peak of vector abundance during March-June [13,23], and space, with much higher abundance of insects in the periphery of the village reflecting the influence of the sylvatic habitat [10,22]. The temporal optimization of insecticide spraying with respect to this pattern has already been investigated at the scale of one house [10], but the spatial micro-scale heterogeneity suggests that interventions could

also be spatially targeted. Contrary to temporal heterogeneity, which adds constraints on control strategies (i.e. the timing of intervention has to match the seasonality in vector abundance), spatial heterogeneity could have beneficial consequences for control activities since it might allow to reduce the overall surface to be treated and the cost associated with control.

In this contribution, we aimed to build on our understanding of the temporal optimization of control strategies [10], as well as our previous spatial modelling [20,21] to evaluate the potential of several strategies including conventional insecticide spraying, as well as alternative strategies such as insect windows screens, peri-domicile cleaning, triatomines traps located in the peri-domestic habitat, and housing modifications to limit attraction) to control the infestation by non-domiciliated vectors. More specifically, our main goal was to determine if spatially targeted interventions, using these strategies (alone or in combination), preferentially in the periphery of the village, would allow reducing vector abundance and infestation in additional areas of the village.

Material and method

General approach

We aimed to set up a population dynamics model able to 1) reproduce and predict the temporal variations of vector abundance in all the houses of one village in the absence of control, and 2) to represent various control strategies as well as the locations where they are applied within the village. We adapted previous spatially explicit models [20,21], and combined them with a mathematical description of various potential control strategies that include insecticide spraying and insect windows screens [10] as well as peri-domicile cleaning, triatomine traps located in the peri-domestic habitat, and housing modifications to limit attraction. The resulting spatially explicit model predicts the temporal variations in vector abundance in every house of the village as a function of survival, fertility and dispersal of the triatomines, and the effect of the above control strategies on the demographic processes at each point of the village. It was then used for the evaluation of the efficacy of spatially targeted interventions based on those strategies applied alone or in combination. Model predictions in absence of control were fitted through a maximum likelihood approach to a first set of spatio-temporal data describing house infestation dynamics by *T. dimidiata* within a village in the absence of vector control. We tested the predictive value of the resulting parameterized model on a second independent data set, corresponding to the infestation dynamics observed in the same village the following year. The description of the effect of the different control strategies were then added to the model, and the resulting framework was used to explore the efficacy of control interventions whose spatial locations were varied in a systematic way. The efficacy of each intervention was evaluated as the percentage of reduction in the yearly abundance of vectors in the village, in comparison with the expected abundance in the absence of control intervention that we evaluated from the model. Efficacy

was related to the consented effort as measured by the number of households where control strategies were applied (either in the domestic or peri-domestic habitats). We performed a sensitivity analysis to each survival, reproduction or dispersal parameter of the model to check the robustness of our conclusions on the efficacy of the various interventions within the confidence region associated with the maximum likelihood estimate of model parameters. Finally, we conducted a sensitivity analysis to different parameters of the model that described the impact of each of the strategy considered on the survival, reproduction or dispersal of triatomines.

Spatial and temporal abundance data sets

The spatio-temporal pattern of house infestation was observed in the rural village of Teya, Yucatan, Mexico over a two-year period from August 2006 to October 2008 [22]. All houses were identified and georeferenced with a hand held global positioning system (GPS). Insects were collected by a standardized methodology based on community participation (Dumonteil et al 2009), and all data were imported into a geographic information system (GIS) database in ArcView 3.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA) to produce maps of observed triatomine abundance in the houses over 2 weeks intervals [24].

Spatially explicit population dynamic model with no control

We set up a GIS-based Spatially Explicit Model (GIS-SEM) as such modelling provides a suitable framework to investigate spatial population dynamics in real landscapes by importing GIS data on a grid representing the area under study [25]. Our GIS-SEM model was based on Cellular Automaton (CA) formalism [26]. It consisted in a grid of cells representing the village of Teya, and allowed to calculate the temporal variations of the vector

abundance in cells, referred to as *state variables*, according to *local rules* describing birth and death processes of bugs within cells, and *dispersal rules* that allow accounting for walking and flight movements between neighbouring cells. This model was similar in essence to the models built in Barbu et al. [21], but with two necessary adaptations. First, the *local* and *dispersal rules* were described in a deterministic rather than stochastic manner, to shorten the simulation time. Second, the time unit of the model was changed from 15 days to a day to allow specifying the effect of control on a daily base.

A deterministic CA such as the one intended here, is defined as a quadruple $\mathbf{Q}=(\mathcal{A},\mathcal{S},\mathcal{V},f)$, where \mathcal{A} is the grid of cells arranged uniformly to represent the studied area, \mathcal{S} is the set of values that can be taken by the state-variables, \mathcal{V} is the neighbourhood function that allow identifying the set of neighbouring cells $V(c)$ that contribute to the change of the state variable of any given cell c by the mapping;

$$\begin{aligned} \mathcal{V} : \mathcal{A} &\rightarrow \mathcal{A}^v \\ c &\rightarrow V(c) = \{c_1, c_2, \dots, c_v\} \end{aligned} \tag{1}$$

with v denoting the size of the neighbourhood, and where f is the function describing the *local* and *dispersal rules* and thus specifies how the set of neighbouring cells $V(c)$ change the state of the cell c from one time step to another;

$$\begin{aligned} f : \mathcal{N}^v &\rightarrow \mathcal{N} \\ N(V(c),t) &\rightarrow N(c,t+1) \end{aligned} \tag{2}$$

with $N(c,t)$, the *state variable* that track the status of cell c at time t .

Definition of the grid of cells \mathcal{A} representing the study area. A raster map of 88 x 104 pixels was derived from a satellite image and combined with the GPS coordinates of all the houses to produce a grid that provided a spatial description of the village of Teya [21]. Cells were classified into four different types corresponding to domestic (houses), peri-domestic (yards and streets around the houses), border of the village, and sylvatic habitat (bushes, forest and agricultural land around the village) (Figure 1). We referred to these different sub-sets of cells as \mathcal{A}_d (480 cells), \mathcal{A}_p (4,847 cells), \mathcal{A}_b (466 cells), and \mathcal{A}_{sy} (3359 cells), respectively [21].

Definition of the set of values S for the state variables. To predict vector abundance within the village, our model focused on the number of individuals present in each set of domestic (\mathcal{A}_d) and peri-domestic (\mathcal{A}_p) cells, but did not track the number of individuals in the sets of cells representing the border (\mathcal{A}_b) or the outside of the village (\mathcal{A}_{sy}) [21]. Similarly, we only focused on the adult part of the population since it accounts for over 90% of the triatomines found inside houses [21], and defined $N(c,t)$ as the density of adult triatomines in cell c at time t , with $c \in \mathcal{A}_d \cup \mathcal{A}_p$. Accordingly, these state variables took values on $S = \mathfrak{R}^+$.

Definition of the neighbourhood function \mathcal{V} . Vectors present in a cell contributed to changes in vector abundance in other cells through dispersal. As before [21], we modelled immigration from the forest surrounding the village by a simple input of bugs localized at the forest border. Accordingly, the sub-set of cells where a vector can disperse from to arrive in any cell c within the village is $\mathcal{A}_d \cup \mathcal{A}_p \cup \mathcal{A}_b$. In addition, vectors have been shown to disperse

on rather small average distances [21], so that $V(c)$, the set of neighbouring cells that contributed to change the status of a given cell c , was defined to account for a limited range of dispersal;

$$V(c) = \{ c' \in \mathcal{A}_d \cup \mathcal{A}_p \cup \mathcal{A}_b \mid \|c' - c\| \leq r \} \quad (3)$$

where r is the size of the dispersal range.

Definition of the function f including the *local* and *dispersal rules*. Function f accounted for vector demography and dispersal within the village when no control strategies were applied. It was subdivided into *local rules* describing the birth and death of bugs within each cell, and *dispersal rules* that allowed accounting for walking and flight movements between cells. The *local rules* involved survival of adults in the domestic (S_d), and peri-domestic habitats (S_p). For simplicity, reproduction in the domestic habitat was neglected since house infestation is associated with a limited or virtually null fertility [7,10,23]. Reproduction in the peri-domestic habitat was accounted for, but only by considering those cells as fixed 'sources' [27,28], where individuals are born and can disperse from, and thus this process was modelled via the *dispersal rules* [21]. Accordingly, $N(c,t + \tau)$, the number of dispersing adults after the death process can be written for every cell $c \in \mathcal{A}_d \cup \mathcal{A}_p$:

$$N(c,t + \tau) = S_c N(c,t) \quad (4)$$

where $S_c \in \{S_d, S_p\}$;

Dispersal rules were defined based on previous estimates derived from the comparison of stochastic models [21]. To ensure the validity of these estimates with the current deterministic model, a similar selection model approach [29,30] was performed with analogous deterministic models and provided similar results (data not shown). Thus, the most supported *dispersal rules* were defined by two sets of parameters. First, the number of individuals that joined the pool of dispersers from colonies of the peri-domestic (K_p) and sylvatic (K_s) habitats, and a rate of flight/walk initiation (d) for those individuals that already were in the pool, either in the domestic or peri-domestic habitat. Second, a distribution of dispersal distance that combined a zero-truncated Gaussian distribution with a modal distance D and a standard deviation σ [21], and a parameter H used to weight the zero-truncated Gaussian distribution according to the type of cells considered. H was set to 1 for both the peri-domestic and sylvatic habitats, and it was defined as ≥ 1 for the domestic habitat. Those two sets of parameters allowed to fully specify the set of cells $V(c)$ by cutting off dispersal distances that collectively accounted for less than 1% probability since this formally defined the value of r appearing in equation 3. The *dispersal rules* then simply read:

$$N(c,t+1) = (1 - d_c)N(c,t + \tau) + \sum_{c' \in V(c)} p_{c'c} (d_{c'}N(c',t + \tau) + K_{c'}) \quad (5a)$$

Finally, since *T. dimidiata* tends to disperse only from mid-March to mid-June [7,10,13,23], equation 5a was applied during this period, while, during the rest of the year, vectors were assumed not to disperse and the equation 5a was simply replaced by :

$$N(c,t+1) = N(c,t + \tau) \quad (5b)$$

The function f in the absence of control was then obtained by compounding equations 4 and 5 (a or b), and was used to predict the spatial and temporal population dynamics within the village by calculating the number of bugs at time $t+1$ (e.g., $N(c,t+1)$) as a function of those numbers at time t (e.g., $N(c,t)$), for any $c \in \{\mathbf{A}_d \cup \mathbf{A}_p\}$. For convenience, simulations were started at the beginning of the immigration period.

Parameter estimates of the model with no control

Maximum likelihood estimates (MLE) of the parameters of the model with no control were obtained using the spatio-temporal data sets describing *T. dimidiata* infestation dynamics of the village of Teya between mid-September 2006 and mid-September 2007. Model predictions were fitted to the observed number of bugs in each cell of the 24 maps describing the bimonthly distribution within the village. The log likelihood value (LLH) was then calculated as follows:

$$\text{LLH} = \prod_{t=1}^{26} \prod_{c \in A_d} \log p(X(c,t) = O(c,t) \mid \theta) \quad (6)$$

where \log denotes the natural logarithm, $X(c,t)$ is a statistical variable corresponding to the number of adults in cell c , $O(c,t)$ the observed abundance in this cell, and θ is the set of parameters of the model. Probabilities $p(X_c(t) = O_c(t) \mid \theta)$ were defined assuming a zero-inflated Poisson error distribution to take into account an excess of null abundance in the data set [31], possibly due to the non-participation of a proportion (w) of householders. The average number of bugs in each house where bugs have been collected was estimated from

our deterministic model using the set θ of parameter values. All the results presented were obtained for a value of $w=0.7$, but lower rates of participation did not affect our main conclusions.

Parameters were identified using a genetic algorithm [32] ran on the 'Bluegene/P Solution' of the super-computing centre from the 'Institut du Développement et des Ressources en Informatique Scientifique' located at Orsay, France (<http://www.idris.fr/> - Project IDRIS 112290). The algorithm considered the 8 parameters to be estimated as independent quantitative traits with a continuum of alleles representing possible trait values within biologically relevant domains. The 'fitness function' corresponded to the log likelihood value defined with respect to the GIS-SEM model with no control that we described above. The 'fittest individuals' were selected to produce 'off-springs' assuming 'free recombination' and an unbiased distribution of 'mutation' effects with a variance corresponding to the 'parental genetic variance'.

Confidence intervals were calculated by establishing the profile-likelihood for each parameter $\theta^i \in \theta$, and by using these relationships to determine the $1-\alpha$ confidence region $[\theta_{lo,\alpha}^i - \theta_{up,\alpha}^i]$ defined as:

$$LLH(\theta_{lo,\alpha}^i) = LLH(\theta_{up,\alpha}^i) = LLH(\hat{\theta}^i) - \frac{1}{2} \chi_{1,\alpha}^2 \quad (7)$$

where $\hat{\theta}^i$ is the maximum likelihood estimate of parameter θ^i and $\chi_{1,\alpha}^2$ stands for the $(1-\alpha)$ th quantile of the χ^2 distribution on 1 degree of freedom [33].

Predictive quality of the model with no control

The ability of the parameterized model to predict other infestation dynamics was tested by comparing its prediction to the spatio-temporal distribution of bug abundance in a second year of infestation of the same village. A Poisson regression between observed and predicted

abundances was performed after data were pooled over 3-months periods (starting in mid-September) and within three distance categories: 0-80 m, 81-200 m and >200 m from the bush area outside the villages [21,22]. A McFadden's likelihood ratio index was used as a pseudo R-squared.

Evaluation of spatially targeted control strategies

Because the spatial distribution of bugs follows a spatial gradient with higher abundance at the periphery of the village [21,22], the control strategies were applied to a ring of cells located at the border of the village with the size of this ring increasing progressively until the intervention covered the whole village area (Figure 1). The efficacy of any given spatially targeted strategies was expressed as percent reduction in yearly bug abundance both in the whole village and in the different concentric rings. This allowed us to measure the relationships between the effort in term of control coverage and global efficacy, and to simultaneously assess the consequences of interventions in the various parts of the village. The efficacy of interventions was evaluated using the set of parameter estimates providing the best fit to the data, which was complemented by a sensitivity analysis of the corresponding results to the parameter's estimates. Each parameter θ^i was then independently set to the boundary values of its confidence interval, i.e. θ_{lo}^i and θ_{up}^i , while keeping the other to their maximum likelihood estimate.

We evaluated the efficacy of five types of control strategies applied individually, including indoor insecticide spraying, door and window insect screens, peri-domicile cleaning, triatomine traps located in the peri-domestic habitat, and housing improvement to reduce attractiveness to bugs. The effect of each strategy on bugs survival, reproduction and/or dispersal was modelled as described below (see also supplementary methods for the

mathematical changes that were made to the model to include these various effects).

Indoor insecticide spraying was modelled by reducing vector survival in each treated house as before [21]. The control-induced mortality was calculated with respect to the residual dose of insecticide that we adjusted daily, and the lethality of the dose as expected from a typical sigmoid dose-response relationships. Assuming that the control-induced and natural mortalities act independently, they were combined multiplicatively to define the overall survival probability. As determined before [21], a pyrethroid insecticide dose of 50 mg/m² was sprayed at the beginning of the infestation season (corresponding to $t=0$ in our model), the half-life of the insecticide was set to 38 days, and the lethal doses 50% and 90% were fixed to 32.2 mg/m² and 182.4 mg/m² [21]. A sensitivity analysis to insecticide dose was performed by spraying 100, 200 and 300 mg/m². *Doors and windows screens* were considered as a physical barrier impeding the arrival of a proportion of the non-domiciliated vectors into the domestic habitat, and were thus modelled by lowering immigration into the houses by a factor of bug exclusion r set at 85% and constant over time [10,34]. Dispersal bugs that could not enter into houses were placed back in one of the peri-domicile cells surrounding the house that they attempted to colonize. Again, a sensitivity analysis was conducted by considering r equals to 70, 80 and 90%. *Peri-domicile cleaning* was assumed to eliminate all colonies established in these habitats for the rest of the current year. This reduced immigration from the cleaned sites, but did not have any effect on individuals that originated from other areas and may pass through the peri-domiciles where this control strategy was applied. Re-colonization of the cleaned peri-domiciles was allowed after a year and was assumed to re-build the colony to its previous level of vector abundance. In addition, we performed a sensitivity analysis by considering that cleaning removes 60% and 80% of insects established in the peri-domestic habitat. *Manipulation of houses attractiveness* to bugs

was achieved by decreasing H from its estimated value to 1, the value for which houses are no more attractive than other habitats. Sensitivity analysis was performed by decreasing H from its estimated value to 1, where domestic habitat is no longer more attractive to bugs than the peri-domestic and sylvatic habitats. *Triatomine traps* in the peri-domestic habitat were assumed to attract and kill triatomines into the cells where they are positioned according to an additional parameter H_{trap} that measured the trap attraction. We considered the installation of 860 traps in the village, distributed homogeneously every 40 m, and attraction was set to a constant level $H_{\text{trap}} = 10$, relative to the attractiveness of the peri-domestic habitat. Sensitivity analysis was performed for different number of traps, in the range 50-2500, and trap attraction, in the range 5-50.

Results

The model with no control

The model predictions fitted very well the yearly spatio-temporal dynamics of infestation observed in the village of Teya between mid-September 2006 and mid-September 2007. The correlation between observed and simulated spatio-temporal data indicated that the model reproduced well both the seasonal variations in triatomine densities, and the spatial spread of bugs from the border to the centre of the village (Figure 2A, McFadden's likelihood ratio index=0.93). Importantly, the model parameterized with the data on this first year was able to predict the observed spatial and temporal dynamics of bug abundance in the following year (Figure 2B, McFadden's likelihood ratio index=0.67). This confirms previous results obtained with a stochastic spatially explicit model [21], that also have shown that the selected local and dispersal rules (see Definition of the function f including the *local* and *dispersal rules*) are reliable in their ability to both reproduce and anticipate the spatio-temporal dynamics of these non-domiciliated vectors. Likelihood profile confidence intervals gave further information on the estimated parameters of these rules (Table 1). Those confidence intervals all are quite narrow around the MLE. The lower and upper boundaries are typically located at less than 30% of the MLE of each of the parameters, indicating that any larger change in one of the parameter estimate would no longer allow to reproduce properly the data. Accordingly, the survivals in the domestic and peri-domestic habitats remained very close to 0.2 and 0.9, respectively; the number of insects immigrating from the colonies established in the sylvatic and peri-domestic habitats stay in the range 180-260 / 15 days; the ~1:1 ratio between immigration from the sylvatic and peri-domestic habitats is almost not modified; the attraction by the house is always at least 5 times higher than attraction to the peri-domestic area, and the

optimal (and mean) distance of dispersal stay between 50 and 60 meters (Table 1). All of those results were consistent with and supported our previous conclusions that insects found in houses came in similar proportion from the sylvatic and peridomestic habitats, that they disperse on rather small distances and with a strong attraction to the domestic habitat [21]. Overall, our spatially explicit modelling with no control thus offered a good framework where spatially targeted control strategies can be evaluated.

Efficacy of spatially targeted single control strategies

We investigated the efficacy of the five selected strategies considered independently by applying them to concentric rings defined from the border of the village and whose size was increased until a complete coverage of the village was reached. For each strategy, we calculated its efficacy, measured as the post-intervention reduction of bugs abundance in the whole village, in function of the extent of village zones treated, i.e. the effort in terms of the control intervention (Figure 3A-E). We also calculated the effect of the interventions on village areas without control intervention (Figure 3F-J). Finally, we performed a sensitivity analysis to the parameter values by independently replacing the MLE by the upper and lower values of each profile likelihood based CI (Table 1).

The first key point is that all the results obtained with each of the five strategies were only weakly sensitive to a change in any of the parameter values. Such changes indeed lead to no qualitative change in the form of the relationships, and had an impact on efficacy that was systematically lower than 5%. The results obtained with the MLE of the parameters are thus very robust to the estimates of the model with no control, and we will thus describe only those.

Indoor insecticide spraying in the whole village allowed to reduce total bug abundance by about 70% (Figure 3A). The relationship between the number of treated zones and efficacy was a slightly convex diminishing return curve, indicating that the larger efficacy of insecticide in the first outer zones reflected slightly more than the higher vector abundance in those parts of the village (table 1). In this context, half of the maximal decrease could be obtained by spraying only on the first two external zones of the village. Despite of convexity of the previous relationship, the use of indoor insecticide appeared to be a rather individualistic strategy offering very limited protection to neighbouring untreated areas (Figure 3F). To increase the dose applied allowed to reach higher level of protection (doses of 100, 200, 300 mg/m² lead to a 79%, 85% and 87% maximal control efficacy), with no change in the main conclusion: to control on the first two outer zones allow for 50% of the maximal efficacy.

Doors and windows screens applied to all the houses of the village decreased the total vector abundance by about 75% (Figure 3B). As for insecticide spraying, there was a slightly convex diminishing return between the number of treated zones and efficacy. Accordingly, limiting the intervention to the first two zones at the periphery of the village again lead to half of the maximal reduction in abundance. However, although insect screens provided a better protection to their users than insecticide spraying, not only they did not offer any protection to the neighbourhood, but they actually had a detrimental effect on their immediate neighbours by increasing up to 50% vector abundance in the most proximate unsprayed village zone (Figure 3G). To vary the efficacy of screens only produce linear change in the global efficacy (a reduction factor r of 70, 80, 90% lead to a 62%, 71% and 80% maximal control efficacy), so that the above conclusions are very robust to the actual value of r , that is thought to be in the range 80-90% in the field [34].

Peri-domicile cleaning reduced total bug abundance by up to 62% when performed in the whole village (Figure 3C). The increase in efficacy with increasing coverage was a concave relationship with an increasing return that saturated after intervention in 5 of the 10 zones. Because of the lower efficacy of peri-domicile cleaning at the periphery of the village, interventions in the first three-four zones were required to reach half of the maximal reduction in abundance. Although less effective with that respect, this strategy has a great virtue of being beneficial to the neighbourhood, since it reduced vector abundance in the two closest non-treated areas by 40% and 20%, respectively (Figure 3H). Lowering the rate of colonies destruction by peri-domicile cleaning, that was initially set to 100%, lowered the total efficacy in an almost perfectly linear way, but again had no effect on the above qualitative conclusions. Typically, assuming that only 80% or 60% of colonies are removed by cleaning peri-domiciles allowed for a maximal control efficacy of 50% and 37%, and in both cases interventions in the first three zones were needed to get half of these outcomes.

Manipulation of houses attractiveness was found 60% effective when applied to the whole village and when such attraction was nullified, so that domestic habitat was equally attractive as the peridomestic and sylvatic habitats (Figure 3D). As for the two first strategies that intend to control bugs directly in the domestic habitat, i.e. insecticide spraying and insect screens, the curve of global efficacy shown a diminishing return, and 50% of the maximal efficacy could be reached by an intervention targeted on the first two zones of the village. However, in a similar pattern as the one identified for insect screens, such strategy has a very significant negative impact on the abundance of bugs in non-manipulated neighbour houses (Figure 3I) that make such strategy non applicable, but at the whole village scale. To consider lower reduction in house attractiveness reduced the global efficacy in a nearly linear way

(H=2, 4, and 6, lead to a maximal efficacy of 40%, 18% and 5%, respectively), but did not alter the shape of the other relationships so that manipulation of house attraction remained a strategy with a potentially negative impact on the neighbourhood.

Insect traps were found to be able to reduce vector abundance by up to 70% (Figure 3E) with an important diminishing return since to install traps only in the first zone of the village allowed for half of the maximal control efficacy that can be gain using this strategy. Furthermore, this strategy had substantial positive effects on the 4-5 neighbouring non-equipped areas where insects abundance was decreased by 50%, 35%, 15% and 10% (Figure 3J). To reduce the attraction factor of each trap had an important effect at the village scale as the global control went down from 70% to less than ten 10% when attraction of individual trap was halved. On the contrary, to increase attraction to higher levels had almost no effect whatever be the number of traps used. To lower the number of traps also had a strong detrimental effect. The reduction of bugs abundance due to control was never found larger than 10-15% when the number of traps was dropped to 50. A nearly 100% control efficiency at the village scale was reached when more than 2000 traps were used in the village, which represent about 50% of the 13*13 peri-domestic cells defined within the village.

Discussion

Although the elimination of transmission of Chagas disease was targeted by the WHO for the year 2010 [4], it remains a very questionable goal as there are still large regions with active vectorial transmission mostly due to non-domiciliated triatomines [6]. These vectors do not constitute permanent colonies inside houses, so that domestic populations actually are typical ‘sinks’ sustained by peri-domestic and/or sylvatic ‘source’ populations [7]. The risk of transmission associated with these non-domiciliated vectors is thus now identified as a major challenge for the future of Chagas disease control [5], and a key objective is to evaluate the efficacy of classical or alternative control strategies to reduce their abundance. Since non-domiciliated insects infesting houses typically come from the sylvatic and peri-domestic habitat [10], to evaluate the potential of various strategies requires a good understanding of the village infestation dynamics in absence of control, as well as the use of spatially explicit population dynamic models able to reproduce and predict such dynamics from a description of the demography of vectors dispersing from these two non-domestic habitats.

Taking advantage of previous field and modeling works on well-studied populations of non-domiciliated triatomines in villages of the Yucatan peninsula, Mexico [10], we perform the first attempt to evaluate *in silico* the efficacy of putative spatial control strategies. We identified triatomine dispersal characteristics through a selection model approach based on maximum likelihood estimates [29,30]. The best deterministic model and the associated estimates of the dispersal characteristic identified here were found very similar to the ones identified in a similar approach based on stochastic models [21]. In addition, just as the previous more complex stochastic model, our deterministic model reproduced and predicted very well the spatio-temporal dynamic of the village infestation. The present study thus

confirm that the selection model approach is a well adapted strategy to simultaneously obtain indirect estimates of triatomines dispersal (which remains hard to quantify in the field, [18]) and robust GIS-based spatially explicit models able to reproduce and predict the dynamic of infestation in the absence of control, as required for the *in silico* evaluation of the efficacy of putative control strategies.

Overall, the efficacy of the strategies when implemented in the entire village were in the range 60-70%. This global efficacy is consistently 10-20% lower than that evaluated in our previous spatially implicit model [10]. The main cause for such a lower efficacy is that, in the spatially explicit model presented here, vector movements were allowed within the village outside of the March-June immigration period of immigration from the sylvatic habitat. This gave an additional opportunities for non-domiciliated insects to enter houses. The all year round dispersal allowed inside the village in the present model is thus likely to have led to an underestimation of the global effect of the control strategies we tested as well as the effect of spatially targeted interventions. Also, the global efficacy of any intervention based on a strategy that reduces the probability of entry in the domestic habitat (screens, house attraction and peri-domestic trap) would be increased by reducing the dispersal time window. This is because increasing the number of dispersal opportunities increases overall infestation, but the lower the probability of entry at each attempt, the lower this effect. The extension of the dispersal time window thus favoured infestation in the simulations without control more than in the simulations with control. By extension the influence of the treated houses on the non-treated houses is likely to be higher than that measured here.

We found that indoor insecticide spraying and insect screens applied to the entire village were able to reduce yearly vector abundance in the whole village by more than 70%.

Interestingly, in both cases, half the maximal effect could be obtained while interventions are limited to the first two outer zones of the village. This mostly reflected the higher abundance of insects typically found in houses of the periphery of the village, where the vectors dispersing from both the peri-domestic and sylvatic habitats contribute to domestic infestation [20-22]. Although global efficacy was roughly similar for these first two strategies, a key difference between them was that insecticide spraying had almost no effect on untreated neighbouring households, while insect screens were shown to impose some additional infestation on nearby untreated houses.

The present evaluation of screens efficacy appears to contrast with a field test suggesting that the use of impregnated curtains and windows screens could reduce bug abundance in nearby untreated houses [34]. Such a discrepancy may be due to a sampling bias as only a limited number of houses were included in this field study. Alternatively, insects failing to infest a house with screens may be less capable of dispersing further to an unprotected neighbouring house than assumed in our model. This may be due to some knock-out effect of the low dose insecticide used for impregnation, or to a poor energetic status of bugs that could prevent re-departure after a first flight/walk to intent infest a first house. None of these aspects were included in our model since it would require additional knowledge about the physiological and behavioural aspects of dispersal that are not available on non-domiciliated *Triatoma dimidiata*. Overall, this suggests that more empirical and modelling studies are needed at the individual scale of the vector to further describe its dispersal behaviour. Nonetheless, our results do support the idea of spatially targeted use of insect screens to control the higher bug abundance at the periphery of village as it maximizes the overall reduction in transmission risk in the entire of the village. The most cost-efficient

intervention would then be to treat 34% (the first two outer zones) of the house to obtain a 41% decrease in bugs abundance.

On the other hand, the nearly null effect of insecticide spraying on the neighbouring houses shown in this study was consistent with a field trial conducted in a village of the north of the Yucatan peninsula [34]. As for insect screens, insecticide spraying of about 34% of the houses (the first two outer zones) allows to obtain an about 40% decrease in total bugs abundance. However, insecticide spraying has to be repeated every year at a specific time that closely matches the season of immigration [10]. Taken together, those results suggest that the temporary effect of insecticide spraying on non-domiciliated vectors demonstrated at the house scale [8,10], cannot be compensated for by spatially targeted strategies that would exploit the typical gradient of abundance due to the immigration of sylvatic bugs. Insecticide spraying thus remains an individualistic (with no negative, but no positive effect on the neighbourhood) and non-sustainable control strategy for non-domiciliated vectors.

The manipulation of house attractiveness, though able to reduce domestic infestation by up to 60% when applied to the entire village, was also shown to have deleterious effect on neighbouring untreated areas, simply because bugs no longer attracted to manipulated houses tended to disperse to nearby domiciles. As in the case of insect screens, this may represent an over-estimation of their dispersal capabilities. Control intervention based on this strategy should thus preferentially be implemented in all the houses of the village, and feasibility would then rely on the kind of modifications to be done in the domestic habitat to limit attraction. If light is proven to be a key determinant of bugs dispersal toward houses [35-37], the use of special light bulbs in all houses of one village could actually not represent an important constraint and would represent a valuable option. If multiple factors are co-determining house attraction, then feasibility is likely to be reduced. Researches on the

mechanism and factors of triatomine dispersal toward houses are thus worth supporting since, potentially, to reduce attraction to any lower level produces a directly proportional reduction in domestic bugs abundance.

Peri-domicile cleaning appears to be interesting alternative strategies that allowed for a substantial efficacy inside the treated zones, as well as a positive effect on untreated areas. By eliminating all the colonies established in the backyards, a perfect cleaning of the peridomiciles provided a 60% reduction in bugs abundance in the village, although with a substantially lower efficacy at the periphery of the village, compared to the efficacy of residual insecticides and insect screens. This lower efficacy at the village scale and in the outer zones was due to the absence of impact of this strategy on insects dispersing from the sylvatic habitat. Interestingly, the positive effect of this strategy on nearby households confirmed results of a previous field where triatomine abundance in house with cleaned peridomiciles was reduced by 52 and 62 % for two consecutive years. Along with this global quantitative effect, which matches with the quantitative estimate obtained in our simulations, the number of infested houses around the treated domestic habitat was significantly reduced in the field (Ferral et al 2009), which also is in agreement with our modelling results. Accordingly, peri-domicile cleaning could valuably be used to significantly reduce bug abundance, especially in the centre of the village where the majority of non-domiciliated vectors found in houses come from the peri-domestic habitat [10]. Because it targets specifically peri-domestic vectors, such strategy could lead to a substantial level of control when combined with insecticide spraying in the periphery of the village.

Triatomine traps were found effective only at very high densities and attraction levels, and in these conditions they had no negative side effect, or even positive one on neighbouring houses. However, data on such traps suggest that they may be only about 2-3 times more attractive than houses [38-40]. In such conditions, we have shown that one would need at least a thousand traps to reduce triatomine abundance in the village by 60%. In addition, traps were assumed to be of constant efficacy in our model, which would imply maintenance visits and costs on a regular basis and thus make their cost-efficacy even lower. Thus, the performance of potential traps would need to be dramatically improved to become a viable strategy for non-domiciliated triatomine control.

Although the evaluation of the control strategies was achieved in the context of the well-studied spatio-temporal dynamics of infestation the village of Teya by *T. dimidiata* non-domiciliated vectors, the results we obtained provide more general insights into the challenge of controlling non-domiciliated vectors. As a matter of fact, the qualitative trends unraveled in this study primarily rely on the existence of a spatial gradient of abundance, with higher abundance of insects in houses located at the periphery of the village, during a significant period of the year [20-22]. Such spatio-temporal pattern of vector abundance was actually observed in other villages of the Yucatan peninsula [22], in the city of Merida [41], and is actually likely to be observed in other places. Indeed, such pattern reflects that infestation of houses located at the border is due to insects dispersing from both peri-domestic and sylvatic habitats, while deeper in the village most colonizing insects come from colonies established in the peridomiciles. This can indeed be expected for most non-domiciliated triatomines that are thought to be adapted, although possibly to different levels, to the peri-domestic and sylvatic habitats. Furthermore, sensitivity analysis to the various demographic parameters estimates

suggested that the qualitative trends we identified are quite robust to the quantitative details and are thus likely to apply to various population of non-domicilliated triatomines.

Acknowledgments

This investigation received financial support from the UNDP/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) grant no. A60640 to SG. This study was funded by grant no. 2005-1-13790 from CONACYT-SALUD to ED.

References

1. Guhl F (2007) Chagas disease in Andean countries. Mem Inst Oswaldo Cruz 102 Suppl 1: 29-38.
2. Gurtler RE, Diotaiuti L, Kitron U (2008) Commentary: Chagas disease: 100 years since discovery and lessons for the future. Int J Epidemiol 37: 698-701.
3. Guhl F, Lazdins-Helds (2007) Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. Geneva: WHO.
4. WHO (2002) Strategic direction for research. Chagas Disease: Disease Burden and Epidemiological Trends. <http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/direction.html>.
5. Moncayo A, Silveira AC (2009) Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Mem Inst Oswaldo Cruz 104 Suppl 1: 17-30.
6. Ribeiro I, Sevcsik AM, Alves F, Diap G, Don R, et al. (2009) New, improved treatments for chagas disease: from the r&d pipeline to the patients. PLoS Negl Trop Dis 3: e484.
7. Gourbière S, Dumonteil E, Rabinovich J, Minkoue R, Menu F (2008) Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico. Am J Trop Med Hyg 78: 133-139.
8. Dumonteil E, Ruiz-Pina H, Rodriguez-Felix E, Barrera-Perez M, Ramirez-Sierra MJ, et al. (2004) Re-infestation of houses by *Triatoma dimidiata* after intra-domicile

- insecticide application in the Yucatan peninsula, Mexico. Mem Inst Oswaldo Cruz 99: 253-256.
9. Sanchez-Martin MJ, Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Davies CR (2006) Could the Chagas disease elimination program in Venezuela be compromised by reinvasion of houses by sylvatic *Rhodnius prolixus* bug populations? Trop Med Int Health 11: 1585-1593.
 10. Barbu C, Dumonteil E, Gourbiere S (2009) Optimization of control strategies for non-domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas disease vector in the Yucatán peninsula, Mexico. PLoS Negl Trop Dis 3: e416.
 11. Carbajal de la Fuente AL, Minoli SA, Lopes CM, Noireau F, Lazzari CR, et al. (2007) Flight dispersal of the Chagas disease vectors *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in northeastern Brazil. Acta Trop 101: 115-119.
 12. Salazar Schettino PM, Rosales Pina JS, Rojas Wastavino G, Cabrera Bravo M, Vences Blanco M, et al. (2007) *Triatoma mexicana* (Hemiptera: Reduviidae) in Guanajuato, Mexico: house infestation and seasonal variation. Mem Inst Oswaldo Cruz 102: 803-807.
 13. Dumonteil E, Gourbière S, Barrera-Perez M, Rodriguez-Felix E, Ruiz-Piña H, et al. (2002) Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan peninsula of Mexico. Am J Trop Med Hyg 67: 176-183.
 14. Polonio R, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E (2009) Dynamics and distribution of house infestation by *Triatoma dimidiata* in central and southern Belize. Vector Borne Zoonotic Dis 9: 19-24.

15. Noireau F, Cortez MG, Monteiro FA, Jansen AM, Torrico F (2005) Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts? Trends Parasitol 21: 7-10.
16. Costa J, Lorenzo M (2009) Biology, diversity and strategies for the monitoring and control of triatomines--Chagas disease vectors. Mem Inst Oswaldo Cruz 104 Suppl 1: 46-51.
17. Guhl F, Pinto N, Aguilera G (2009) Sylvatic triatominae: a new challenge in vector control transmission. Mem Inst Oswaldo Cruz 104 Suppl 1: 71-75.
18. Zu Dohna H, Cecere MC, Gurtler RE, Kitron U, Cohen JE (2009) Spatial re-establishment dynamics of local populations of vectors of chagas disease. PLoS Negl Trop Dis 3: e490.
19. Hanski I (1999) Metapopulation ecology New York: Oxford University Press.
20. Slimi R, El Yacoubi S, Dumonteil E, Gourbière S (2009) A cellular automata model for Chagas disease. Applied Math Modelling 33: 1072-1085.
21. Barbu C, Dumonteil E, Gourbière S (2009) Characterization of the dispersal of non-domiciliated *Triatoma dimidiata* through the selection of spatially explicit models Submitted.
22. Ramirez-Sierra MJ, Herrera-Aguilar M, Gourbière S, Dumonteil E (2009) Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma dimidiata* reveal a spatial gradient of infestation in rural villages and potential insect manipulation by *Trypanosoma cruzi*. Trop Med Int Health: in press.
23. Payet V, Ramirez-Sierra MJ, Rabinovich J, Menu F, Dumonteil E (2009) Variations

- in sex-ratio, feeding and fecundity of *Triatoma dimidiata* between habitats in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis* 9: 243-251.
24. Dumonteil E, Ferral J, Euan-García M, Chavez-Nuñez L, Ramirez-Sierra MJ (2009) Usefulness of community participation for the fine-scale monitoring of non-domiciliated triatomines. *J Parasitol* 95: 469-471.
25. Fang Q, NBin L, Chastain B, Alfarhan M (2008) A GIS based spatially explicit model of dispersal agent behavior. *Forest Ecol Management* 254: 524-537.
26. El Yacoubi S, Gourbière S (2006) A cellular Automata Model for Adaptive Sympatric Speciation. In: El Yacoubi S, Chopard B, Bandini S, editors. *Cellular Automata*: Springer. pp. 287-296.
27. Pulliam HR (1988) Sources, sinks, and population regulation. *Am Nat* 132: 652-661.
28. Pulliam HR, Danielson BJ (1991) Sources, sinks, and habitat selection - A landscape perspective on population dynamics. *Am Nat* 137: S50-S66.
29. Johnson JB, Omland KS (2004) Model selection in ecology and evolution. *TREE* 19: 101-108.
30. Hobbs NT, Hilborn R (2006) Alternatives to statistical hypothesis testing in ecology: a guide to self teaching. *Ecol Appl* 16: 5-19.
31. Johnson NL, Kotz K, Kemp AD (2005) *Univariate Discrete Distributions*. New York: J. Wiley & Sons. 672 p.
32. Goldberg DE (1989) *Genetic algorithms in search, optimization and machine learning*: Addison-Wesley.

33. Venzon DJ, Moolgavkar SH (1988) A method for computing profile-likelihood-based confidence intervals. *Appl Statistics* 37: 87-94.
34. Ferral J, Chavez-Nuñez L, Euan-Garcia M, Ramirez-Sierra MJ, Najera-Vasquez MR, et al. (2009) Comparative field trial of alternative vector control strategies for non-domiciliated *Triatoma dimidiata* in the Yucatan peninsula, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*: in press.
35. Vazquez-Prokopec GM, Ceballos LA, Kitron U, Gurtler RE (2004) Active dispersal of natural populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in rural northwestern Argentina. *J Med Entomol* 41: 614-621.
36. Zeledón R, Rojas JC (2006) Environmental management for the control of *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811), (Hemiptera: Reduviidae) in Costa Rica: a pilot project. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 379-386.
37. Pineda V, Montalvo E, Alvarez D, Santamaria AM, Calzada JE, et al. (2008) Feeding sources and trypanosome infection index of *Rhodnius pallescens* in a Chagas disease endemic area of Amador County, Panama. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 50: 113-116.
38. Lorenzo MG, Reisenman CE, Lazzari CR (1998) *Triatoma infestans* can be captured under natural climatic conditions using yeast-baited traps. *Acta Trop* 70: 277-284.
39. Guerenstein PG, Lorenzo MG, Nunez JA, Lazzari CR (1995) Baker's yeast, an attractant for baiting traps for Chagas' disease vectors. *Experientia* 51: 834-837.
40. Pires HH, Lazzari CR, Diotaiuti L, Lorenzo MG (2000) Performance of yeast-baited traps with *Triatoma sordida*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata*, and

Panstrongylus megistus in laboratory assays. Rev Panam Salud Publica 7: 384-388.

41. Guzman-Tapia Y, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E (2007) Urban infestation by *Triatoma dimidiata* in the city of Mérida, Yucatan, Mexico. Vector Borne Zoonotic Dis 7: 597-606.

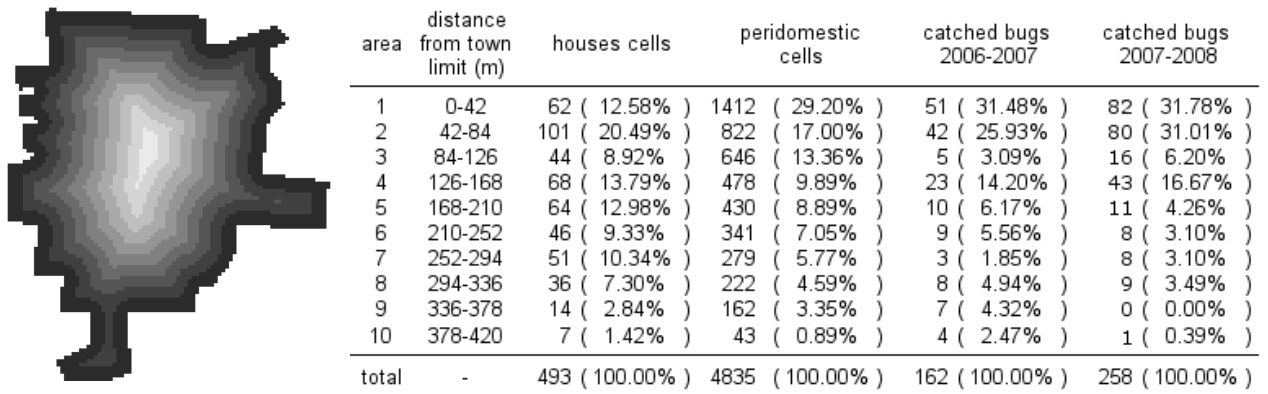


Figure 1

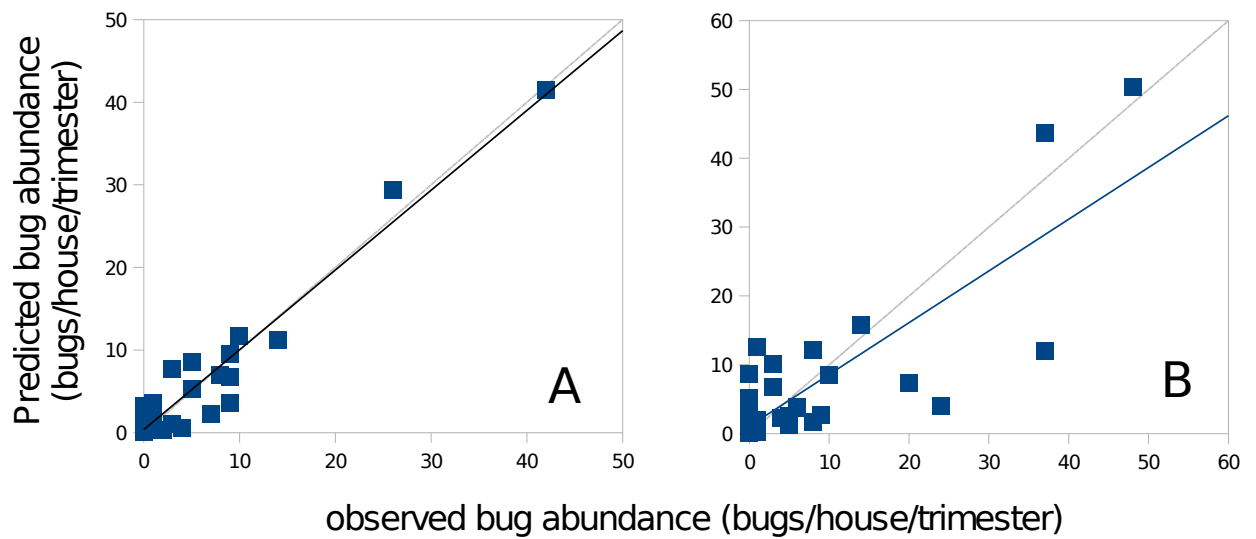


Figure 2

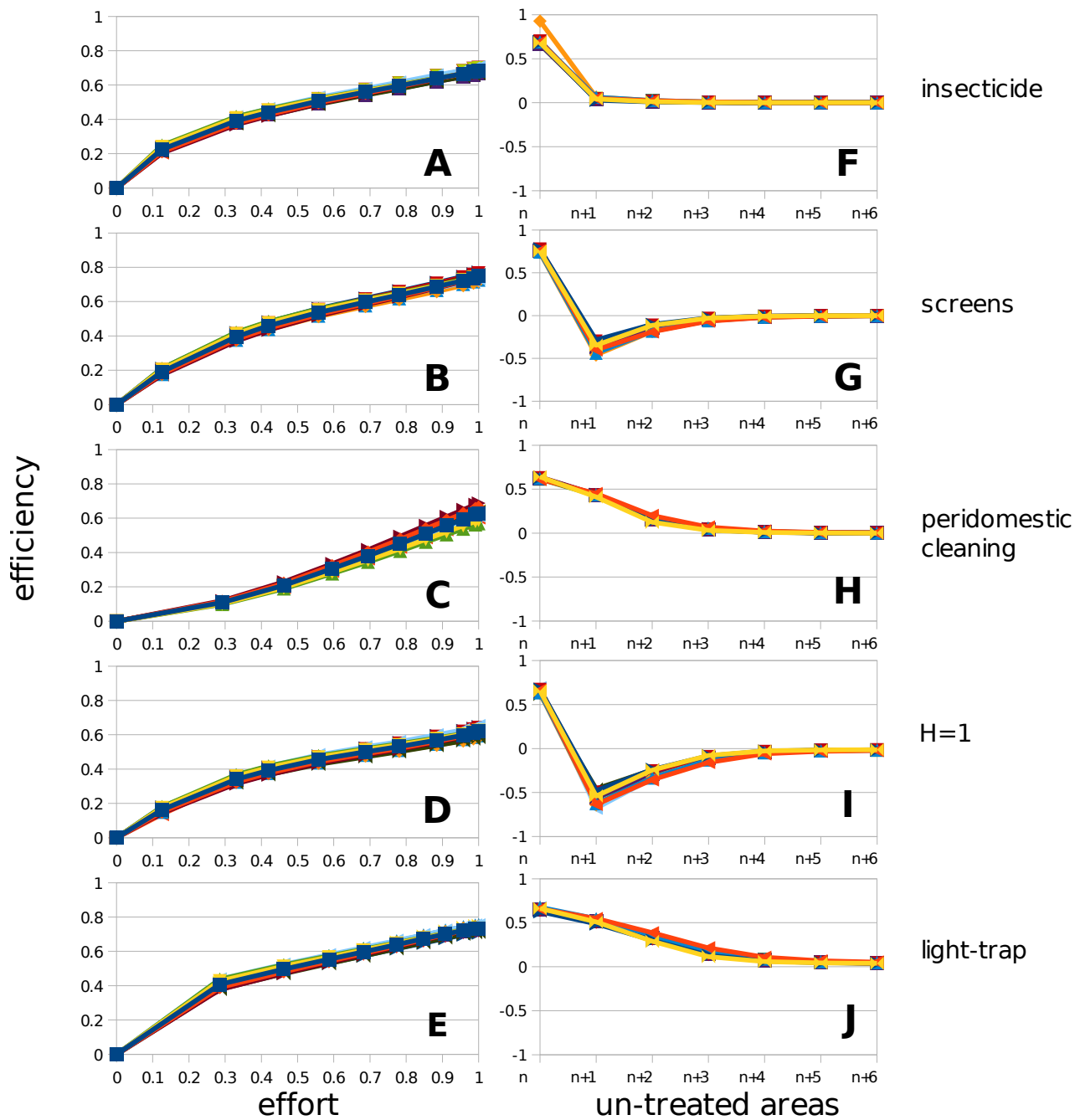


Figure 3

Figure legends

Figure 1. Grid of the village of Teya, Yucatan (Mexico), and the control zones. The grid was derived from the satellite image and the GPS coordinates of all houses. Each cell of the grid corresponds to a surface of 13.5 x 13.5 m. The ten concentric zones that were used to test the efficacy of spatially targeted control appear on the map. The table gives the number of houses, the number of peri-domiciles and the number of bugs found (in the absence of control) between mid-September 2006 and 2007, and between mid-September 2007 and 2008, in each of these zones.

Figure 2. Correlation between observed and predicted bug abundance in the houses. (A) Descriptive value of the model: correlation between predicted values and abundance data during the first year of field collections that were used to estimate the model parameters. Predicted abundance = $0.97 + 0.36 * \text{Observed abundance year 1}$ (McFadden's likelihood ratio index=0.93). (B) Predictive value of the model : correlation between predicted values and the abundance data during the second year of field collections. Predicted abundance = $0.75 + 1.07 * \text{Observed abundance year 2}$ (McFadden's likelihood ratio index=0.67). The dotted line indicates a perfect relationship.

Figure 3. Global and local efficacy of the five control strategies. (A-E) Global efficacy: relationships between the post-intervention reduction of bugs abundance in the whole village, and the control effort, measured as the extent of village zones treated. (F-J) Local efficacy: relationship between the post-intervention reduction of bugs abundance in a given zone, and the distance from the closest treated part of the village.

Table

Parameter ¹	MLE	95% CI
S_d	0.21	[0.17, 0.25]
S_p	0.93	[0.91, 0.95]
K_p	211	[180, 246]
K_s	203	[157, 259]
d	0.27	[0.19, 0.36]
D	53.2	[50.9, 55.5]
σ	1.05	[1.0, 3.8]
H	6.6	[5.2, 8.8]

Table 1: Maximum likelihood estimates (MLE) and 95% profile-likelihood confidence interval of the parameters of the model with no control. ¹ Parameters defined as in the main text, excepted that estimates of S_d , S_p , K_p , and K_s are given for a 15 days period.

Chapitre 5

Analyse coût/efficacité de stratégies de contrôle

5.1 Introduction

Dans ce dernier chapitre, l'approche de travail est plus générale que celle adoptée dans les chapitres précédents, et ceci pour trois raisons :

- i) elle vise à évaluer l'efficacité des stratégies de contrôle non seulement en termes de réduction de l'abondance des vecteurs, comme ceci a été pratiqué dans les chapitres 2 et 4, mais également en fonction des coûts associés à leur mise en place ;
- ii) elle vise à évaluer l'efficacité de stratégies « mixtes » combinant pulvérisation domestique d'insecticide et utilisation de moustiquaires de portes et fenêtres, dont les efficacités ont été évaluées de façon indépendante dans les chapitres 2 et 4 ;
- iii) elle vise à obtenir des résultats concernant l'ensemble des populations de vecteurs non domiciliés évoquées dans la partie 1.4, et non uniquement celles étudiées dans le Yucatan. Nous y adoptons donc une approche de modélisation plus générale, qui repose sur l'utilisation de la théorie du contrôle des systèmes dynamiques (El Yacoubi, 2008 ; *El Yacoubi & El Jai, 2003*).

Le type d'analyse coût/bénéfice proposé est particulièrement pertinent dans le cadre du contrôle de maladies tropicales négligées, mais son intérêt dépasse évidemment ce contexte. Force est de constater néanmoins qu'il existe très peu de tentatives de définir un cadre théorique solidement ancré à la fois dans la biologie des populations concernées et dans les théories mathématiques existantes. C'est dans cette direction que nous nous sommes engagé, en partenariat avec Samira El Yacoubi.

Les travaux présentés ici ont fait l'objet d'une communication dans une conférence de mathématiques appliquées tenue à Fez au mois de mai 2009. La publication associée (Barbu et al., 2009b), bien que ne paraissant pas dans une revue internationale, a fait l'objet de deux expertises internationales dans le domaine des mathématiques appliquées. En accord avec les pratiques courantes de la discipline, celle-ci a été écrite

préalablement à la conférence pour présenter la formalisation mathématique et la démonstration de l'existence d'une solution au problème de contrôle. Lors de la présentation orale, dont le support visuel est visible en annexe, j'ai complété ce travail par la présentation des solutions optimales identifiées numériquement, de leurs variations en fonction des paramètres démographiques (niveau de domiciliation et de dispersion) et du niveau d'engagement financier des organismes de santé publique.

Ce chapitre comprend donc, tout d'abord, l'article présentant le modèle et le problème de contrôle dans les termes de la communauté de mathématiques appliquées à laquelle la communication était adressée. Il présente ensuite des estimations des paramètres biologiques et financiers ayant permis d'analyser le modèle, et, dans un troisième temps, les résultats obtenus en matière d'optimisation des investissements financiers.

Comme indiqué précédemment, cette analyse a été réalisée récemment et, bien que les connaissances acquises aux cours de mes travaux préalables ait été utilisées pour la rendre aussi pertinente que possible, il est évident qu'elle doit encore être étendue pour traiter d'une plus grande diversité de situations entomologiques et de types d'interventions de contrôle. Bien que les résultats obtenus soient déjà intéressants d'un point de vue biologique, l'objectif de ce chapitre est avant tout de présenter une approche théorique originale et son potentiel pour l'étude du contrôle de maladies transmises par des vecteurs non domiciliés, avant de l'utiliser de façon plus exhaustive dans les mois qui viennent.

5.2 Mixed strategies to control non-domiciliated Chagas disease vectors in a cost-efficient way (Acte de conférence)

Mixed strategies to control non-domiciliated Chagas disease vectors in a cost-efficient way

Corentin Barbu, Samira El Yacoubi and Sébastien Gourbière

LAMPS/Systems Theory Group

University of Perpignan

52, avenue Paul Alduy

66860 Perpignan Cedex, France

{corentin.barbu, yacoubi, gourbier}@univ-perp.fr

Keywords: Chagas disease, modelling, control.

Abstract

Chagas disease is the most important vector borne diseases in Latin America. Insecticides have been massively sprayed on human dwellings to control the vectors which develop in the domestic habitat and transmit the parasites to humans. However, some triatomine species are not strictly domiciliated and the transmission risk posed by immigrants from the wild is identified as a major challenge. Control based on the use of nets then appears as a complementary control strategy deserving to be evaluated. In this paper, we set up a modelling framework to evaluate the cost-efficiency of mixed strategies combining insecticide spraying and the use of nets.

1 Introduction

A century ago, Carlos Chagas, managed not only to describe a new human pathogen, *Trypanosoma cruzi*, the symptoms of the disease named after him, but also to link the causal agent to the insect vectors, blood sucking bugs from the *Triatominae* subfamily, transmitting the parasites to humans [8, 12]. This one of a kind scientific achievement leads him to propose the basic control strategies, insecticide sprayings and improvement of rural housing, employed in today's national and international programmes of control of Chagas disease in Latin America [12]. Forty years latter, with the development of organochlorine insecticides and pioneering attempts to spray them on human dwellings, the first field evidences were given that domestic populations of triatomines vectors can be eliminated [2, 15]. However, peoples from the Americas had to wait

for another twenty years before large scale programs of control are launched. Campaigns of insecticide spraying and housing improvements [18], coupled with blood donor screening to prevent transfusion-associated transmission [16], have had substantial effects on the disease associated burden [3]. The number of annual new cases dropped from about 700 000 in 1990 to 41000 in 2006, and the number of annual disease associated deaths was decreased from 45000 to 12500 in the same time [22]. Despite of these encouraging results, Chagas disease remains a major health concern in Latin America with 8 millions peoples chronically infected and 28 millions still at risk of contracting the disease [22]. Lack of programmes for the control of the disease in some countries [17], recrudescence of transmission in previously 'controlled' area when the intensity of chemical residuals declines [8] and the emergence of pyrethroid resistance [9] are identified causes for missing to interrupt Chagas disease transmission before 2005 as originally planned, and threats to fail reaching this objective in the 2010 new target [8]. Another major problem with controlling the disease is that some vectors species do not develop permanently in the human habitat, where insecticide are sprayed, and can re-infest dwellings from peri-domestic and/or sylvatic habitats [20]. The transmission risk posed by these so called 'non-domiciliated' vectors is identified as one of the key future challenges for Chagas disease control [21]. Accordingly, the TDR (Special Program for Research and Training in Tropical Diseases) recommends devoting research efforts to adapt control strategies to these problematic entomologic settings. The present contribution aims to optimize in a cost-efficient way the combination of common and less ordinary control strategies, namely insecticide spraying and nets, in these challenging conditions.

2 Biological system

In the Yucatan peninsula, Mexico, several field studies on different populations and using different methods ranking from molecular biology to morphological analysis [4, 5, 6, 10, 11] have demonstrated that 1) the level of infestation are small (with an average population size per house about 5-20 insects/house/yr) 2) the domestic populations showed marked seasonal variations (with a strong increase in abundance from April to June) and 3) individuals collected inside houses mostly are adults (with more than 80% of adults all year round) immigrating from the peri-domestic and forest habitats. In previous modelling works, we have established that such populations can be viewed as sinks [13] since they are not self-sustainable in absence of immigration [7, 19, 1]. Accordingly, population size decreases from July to March, when there is no immigration, but the population is re-built every year during the immigration period. In these previous models, domestic populations then persist in a dynamical equilibrium, which fit well to the pattern of seasonal infestation described in different populations and for several consecutive years [4, 5, 11]. All together these field and modelling studies have contributed to establish the populations investigated in the Yucatan peninsula as one of the best documented case of 'non-domiciliated' vectors.

We previously evaluated the efficiency of two alternative strategies to limit the abundance of such vectors in one or a few houses [1].

3 The source-sink model of non-domiciliated vectors of Chagas disease

Economic constraints The main goal of this model is to evaluate the effect of mixed strategies combining these two alternatives, and to sort out the most cost-effective combination of insecticide spraying and nets. We will then improve the precedent work, not only in combining the effects of the two interventions on the population dynamics of the vector at the scale of one village (instead of typically one or a few houses), but also in accounting for economic constraints. The optimal strategy will be determined by minimizing both the year round abundance of vectors and the cost of the overall intervention.

Demography and dispersal We set up a simplified model focusing only on the adult part of the population since previous stage structured models have shown that the asymptotic properties of the population dynamics are almost independent of the characteristic of the immature individuals [7, 19, 1]. Furthermore, those previous analysis have also shown that fertility of adults is virtually null in the houses and, consequently, does not influence the population dynamics.

To make the model as simple as possible, we then also neglect the reproduction of adults. We only retained the two parameters that were previously identified as key parameters; the immigration rate and the survival of adults. The population growth rate was indeed shown to be 11 and 22 times more sensitive to the immigration rate than to the fertility and the survival of adults, respectively [7]. Other parameters had even lower impacts on the growth of the population.

The model we set up is a discrete time model describing the variation of the adult population size at the scale of one village. The time step of the model was fixed to one day to be able to model the quickly decaying insecticide [1]. Within a time step each adult individual survive with a given probability λ , and every time step of the immigration period a number Q_{in} of immigrants is added to the current population size.

3.1 Control strategies

Use of Nets Nets are assumed to reduce immigration in a fixed proportion α on $[0, 1]$ which also correspond to the stress put on nets strategy. $\alpha = 1$ correspond to a full implementation of the nets strategy.

Use of insecticide Previous investigations have shown that efficient control of non-domiciliated vectors implies yearly spraying of insecticides [1]. We thus considered the control over only on typical year, the chemical product being poured at the beginning of the control year which also correspond to the beginning of the immigration period. As the chemical product is subject to an exponential decay [1], its intrinsic efficiency $f(t)$ is calculated by assuming a constant rate of decay denoted a so that :

$$f(t) = \exp(-at) \quad (1)$$

where t is the time in days since the beginning of the control. The initial efficiency is described by β on $[0, 1]$ which represent the stress putted on insecticide strategy in the same way than α for nets strategy. Insecticides are assumed to reduce adult survival λ by a proportion $\beta(t)$ on $[0, 1]$ which varies according to the residual amount of chemical product.

3.2 The model

The model is thus based on the equation :

$$N(t) = [\lambda - \beta(t)]N(t-1) + [1 - \alpha(t)]i(t-1) \quad (2)$$

where $\alpha(t)$ and $\beta(t)$ are respectively the efficiency of nets and insecticide strategy and defined on $[0, T]$, T being the ultimate day of the year.

The control problem consists in finding functions α and β which minimize the cost function :

$$J(\alpha, \beta) = \sum_{t=0}^T N(t) \quad (3)$$

under the constraint:

$$\alpha C_1 + \beta C_2 = C \quad (4)$$

where C_1 and C_2 are respectively the per house costs of nets and insecticide strategies fully implemented and C is the global cost.

Actually, we assume that α is a constant over time. Furthermore, the provided observations in a village, show that the evolution of the insecticide in a house follows an exponential form. We can then write:

$$\alpha(t) = \alpha \quad (5)$$

and

$$\beta(t) = \beta f(t) \quad (6)$$

where $f(t)$ is expressed as described in equation (1) in terms of an exponential function.

The immigration function is defined as follows:

$$i(t) = \begin{cases} Q_{in} & \text{on } [0, T_i] \\ 0 & \text{on } [T_i + 1, T] \end{cases} \quad (7)$$

where T_i is the ultimate day of immigration.

The equation (2) becomes :

$$N(t) = \begin{cases} [\lambda - \beta f(t)] N(t-1) + (1 - \alpha) Q_{in} & \text{on }]0, T_i[\\ [\lambda - \beta f(t)] N(t-1) & \text{on } [T_i + 1, T] \end{cases} \quad (8)$$

and the minimization problem with respect to the cost function J given in (3), is stated as follows :

$$\mathcal{P} : \begin{cases} \text{Min } J(\alpha, \beta) = \sum_{t=0}^T N(t) \\ \text{under the constraints} \\ \alpha C_1 + \beta C_2 = C \end{cases} \quad (9)$$

Starting from an initial population $N(0)$, the population at time t is derived by induction from equation (8) as follows :

$$N(t) = \begin{cases} N(0) \prod_{i=1}^t [\lambda - \beta f(i)] + \\ \quad (1 - \alpha) Q_{in} \left(1 + \sum_{j=0}^{t-2} \prod_{i=t-j}^t [\lambda - \beta f(i)] \right) & \text{on }]0, T_i[\\ N(T_i) \prod_{j=T_i}^{t+T_i} [\lambda - \beta f(j)] & \text{on } [T_i + 1, T] \end{cases} \quad (10)$$

where

$$N(T_i) = N(0) \prod_{j=1}^{T_i} [\lambda - \beta f(j)] + (1 - \alpha) Q_{in} \left(1 + \sum_{j=0}^{T_i-2} \prod_{i=T_i-j}^{T_i} [\lambda - \beta f(i)] \right) \quad (11)$$

The cost function becomes :

$$\begin{aligned}
 J(\alpha, \beta) = & N(0) \sum_{t=0}^{T_i} \prod_{i=1}^t [\lambda - \beta f(i)] + \\
 & (1 - \alpha) Q_{in} \sum_{t=0}^{T_i} \left(1 + \sum_{j=0}^{t-2} \prod_{i=t-j}^t [\lambda - \beta f(i)] \right) + \quad (12) \\
 & N(T_i) \sum_{t=T_i+1}^T \prod_{j=T_i}^{t+T_i} [\lambda - \beta f(j)]
 \end{aligned}$$

and therefore with expression (11),

$$\begin{aligned}
 J(\alpha, \beta) = & N(0) \sum_{t=0}^{T_i} \prod_{i=1}^t [\lambda - \beta f(i)] + (1 - \alpha) Q_{in} (T_i + 1) + \\
 & (1 - \alpha) Q_{in} \sum_{t=0}^{T_i} \sum_{j=0}^{t-2} \prod_{i=t-j}^t [\lambda - \beta f(i)] + \quad (13) \\
 & \sum_{t=T_i+1}^T \prod_{j=T_i}^{t+T_i} [\lambda - \beta f(j)] \left[N(0) \prod_{j=1}^{T_i} [\lambda - \beta f(j)] + \right. \\
 & \left. (1 - \alpha) Q_{in} \left(1 + \sum_{j=0}^{T_i-2} \prod_{i=T_i-j}^{T_i} [\lambda - \beta f(i)] \right) \right]
 \end{aligned}$$

From relation (4), we obtain :

$$\alpha = \frac{(C - \beta C_2)}{C_1} \quad (14)$$

and then the cost function depends only on one variable. To obtain the minimum, only requires to calculate the derivative and obtain an extremum on $[0, 1]$.

References

- [1] Barbu C., Dumonteil E. and Gourbière S. *Optimization of control strategies for non-domiciliated Chagas disease vectors with seasonal infestation*. Submitted ms.
- [2] Dias E, Pellegrino J. *Alguns ensaios com o gammexane no combate aos transmissores da doença de Chagas*. Brasil Med: 62 (1948)185-91.
- [3] Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. *The impact of Chagas disease control in Latin America: a review*. Mem Inst Oswaldo Cruz 97 (2002)603-12.

- [4] Dumonteil E, Gourbière S, Barrera-Perez M, Rodriguez-Felix E, Ruiz-Pia H, Baos-Lopez O, Ramirez-Sierra MJ, Menu F, Rabinovich JE. *Geographic distribution of Triatoma dimidiata and transmission dynamics of Trypanosoma cruzi in the Yucatan peninsula of Mexico*. Am J Trop Med Hyg 67 (2002) 176-183.
- [5] Dumonteil E, Gourbière S. *Prediction of Triatoma dimidiata vector abundance and infection rate: a risk map for Trypanosoma cruzi natural transmission in the Yucatan peninsula of Mexico*. Am J Trop Med Hyg 70 (2004) 514-519.
- [6] Dumonteil E., Tripet F., Ramirez-Sierra M.J., Payet V., Lanzaro G. and Menu F. *Assessment of triatoma dimidiata dispersal in the Yucatan peninsula of Mexico by morphometry and microsatellite markers*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 76 (2007) 930-937
- [7] Gourbière S, Dumonteil E, Rabinovich J, Minkoue R, Menu F *Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico*. Am J Trop Med Hyg 78 (2008) 133-139.
- [8] Gürtler RE, Diotaiuti L and Kitron U. *Commentary: Chagas disease: 100 years since discovery and lessons for the future*. International Journal of Epidemiology 37 (2008)698-701.
- [9] Gürtler RE, Kitron U, Cecere MC, Segura EL, Cohen JE. *Sustainable vector control and management of Chagas disease in the Gran Chaco, Argentina*. Proc Natl Acad Sci USA 104 (2007) 16194-99.
- [10] Guzman-Tapia Y, Ramirez-Sierra MJ, Escobedo-Ortegon J, Dumonteil E . *Effect of hurricane Isidore on Triatoma dimidiata distribution and Chagas disease transmission risk in the Yucatan peninsula of Mexico*. Am J Trop Med Hyg 73 (2005) 1019-1025.
- [11] Guzman-Tapia Y, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E. *Urban infestation by Triatoma dimidiata in the city of Mérida, Yucatan, Mexico*. Vector Borne Zoonotic Dis 7 (2007) 597-606
- [12] Moncayo A. . *Commentary: The lucid reasoning of Carlos Chagas*. International Journal of Epidemiology 37 (2008) 695-696.
- [13] Pulliam, H. R. *Sources, sinks, and population regulation*. American Naturalist 132 (1988) 652-661.
- [14] Pulliam, H. R., and B. J. Danielson. *Sources, Sinks, and Habitat Selection - a Landscape Perspective on Population-Dynamics*. American Naturalist 137 (1991) S50-S66.

- [15] Romana C, Abalos JW. *Accion del 'Gammexane' sobre los triatomideos. 1948. 'Control' domiciliario.* An Inst Med Reg(Tucuman): 2 (1948)95-106.
- [16] Schmuis GA, *Prevention of transfusional Trypanosoma cruzi infection in Latin America.* Mem Inst Oswaldo Cruz 94 (1999) 93-101.
- [17] Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. *The future of Chagas disease control.* Trends Parasitol 22 (2006)583-88.
- [18] Silveira A, Vinhaes M. *Elimination of vector-borne transmission of Chagas' disease.* Mem Inst Oswaldo Cruz 94 (1999) 405-411.
- [19] Slimi R., El Yacoubi S., Dumonteil E., Gourbière S. *A cellular automata model for Chagas disease.* Applied Math Modelling, 33, (2009) 1072-1085 .
- [20] World Health Organization, 2002. *Strategic Direction for Research. Chagas Disease: Disease Burden and Epidemiological Trends.* <http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/direction.html>. Accessed February 2007.
- [21] World Health Organization, 2005. *Report of the Scientific Working Group on Chagas Disease.* Buenos Aires, Argentina, 17-20 April 2005.
- [22] World Health Organization, 2007. *Global plan to combat neglected diseases 2008-2015.* Geneva. Switzerland: WHO. WHO/CDS/NTD/2007.2003 p.

5.3 Calibration du modèle

5.3.1 Paramètres biologiques

	Par jour	Pour 3 mois	Référence
λ	$\sim 0,982$	0,20	(Gourbière et al., 2008)
	$\sim 0,998$	0,83	(Barbu et al., 2009a)
	$\sim 0,9959-0,9965$	0,69-0,73	(Barbu et al., <i>submitted</i>)
Q_{in}	0,05	4,5	(Gourbière et al., 2008)
	0,234	21,1	(Barbu et al., 2009a)
	0,0234	2,1	(Barbu et al., <i>submitted</i>)

TABLE 5.1 – λ et Q_{in} observés à partir des données des travaux précédents

Le cadre mathématique ci-dessus permet de décrire la dynamique de population de l'ensemble des situations liées à des vecteurs non domiciliés par deux paramètres : le nombre d'immigrants par an et par maison Q_{in} et le taux de croissance de la population λ . Dans ce cadre, une situation particulière telle que celle étudiée dans la péninsule du Yucatan (tab.5.1) peut être décrite comme un sous-espace de ce plan d'après les paramètres identifiés dans la région (fig.5.1).

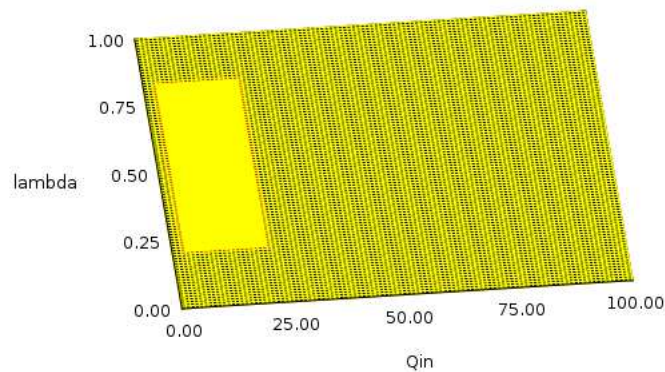


FIGURE 5.1 – Plan des paramètres démographiques, le sous-espace des paramètres correspondant au Yucatan n'est pas grisé

La condition initiale au début du contrôle $N(0)$ vient s'ajouter aux paramètres démographiques pour décrire le système. Si l'on considère que la population est à l'équilibre

au moment du contrôle, ce paramètre est théoriquement fixé par les deux premiers. Cependant, affirmer que le système est à l'équilibre serait une simplification importante du système car les fluctuations d'une année sur l'autre peuvent être assez importantes.

Dans ce cadre, nous avons fixé $N(0) = 0,55$, valeur intermédiaire permettant de rendre compte de la situation dans le Yucatan, tout en étant compatible avec des situations de non-domiciliation moins marquée. Une analyse de sensibilité à $N(0)$ est cependant réalisée, ce qui présente aussi l'avantage d'évaluer la robustesse de l'analyse coût/bénéfice dans une situation où l'abondance de la migration pourrait être fluctuante (Dias & Dias, 1968) et donc modifier les conditions initiales en début d'année.

5.3.2 Paramètres du contrôle

Paramètres des moustiquaires

L'effort maximum correspond à la pose dans toutes les maisons de moustiquaires considérées comme des barrières parfaites. Contrairement à l'application d'insecticide, la pose de moustiquaires est efficace pour plusieurs années (5 à 10 ans). Au cours de la première année, période que nous modélisons ici, nous considérons donc que les moustiquaires ont une efficacité parfaite et indépendante du temps.

Paramètres de l'insecticide

Sur le terrain, la dose recommandée correspond généralement à une mortalité de la moitié de la population le premier jour. L'effort maximal pour les moustiquaires correspondant à des moustiquaires parfaites, l'effort maximal pour l'insecticide a été fixé à une pulvérisation égale au double de la dose recommandée, ce qui est cohérent avec les essais de terrain effectués par exemple pour le contrôle des *Triatominae* domiciliés (Rojas de Arias et al., 2003 ; Cecere et al., 2006).

Les insecticides utilisés, les pyréthroides de synthèse, sont faiblement rémanents. La valeur du paramètre a quantifiant la décroissance de l'action de l'insecticide en fonction de sa demi-vie est donc donnée par :

$$a = \frac{\log(2)}{t_{1/2}} \quad (5.1)$$

Nous avons déterminé sur le terrain la demi-vie de la cyfluthrine dans les maisons du Yucatan (Barbu et al., 2009a), elle est d'environ 30 jours, valeur qui est ici utilisée pour le calcul de a .

5.3.3 Paramétrage du coût

Bien que les dépenses de campagnes de grande ampleur, comme celles que nous évaluons, soient habituellement couvertes par les organismes de santé publique, il est

intéressant d'estimer le budget qui pourrait être consacré au contrôle de la maladie de Chagas selon ce qu'une famille moyenne du Yucatan pourrait y consacrer annuellement.

D'après l'équipe mexicaine avec laquelle nous travaillons, le budget total alloué à la santé par les familles dans cette zone du Yucatan est de l'ordre de 50 \$ par an. Le coût investi par habitation (C) pour lutter contre la maladie de Chagas peut donc difficilement prétendre dépasser 3-5 \$ par an. Le coût d'application de l'insecticide est d'environ 5 \$ par maison et par application, donc par an (Marsden, 1997 ; Dumonteil, -).

Quant au coût des moustiquaires, les essais récents dans la péninsule du Yucatan ont coûté 50 \$ par maison (Dumonteil, -), pour des moustiquaires dont la durée de vie est de l'ordre de 5 à 10 ans. Ce coût pourrait être baissé de 30 % dans le cadre d'actions à grande échelle comme c'est le cas actuellement pour l'insecticide. Il n'est donc pas déraisonnable de retenir un coût annuel de 5 \$ (soit $\frac{50\$-30\%}{7ans}$).

Grâce à ces estimations, nous obtenons pour les coûts la situation de référence suivante :

$$C_1 = C_2 = C = 5\$ \quad (5.2)$$

C'est dans ce cadre que s'inscrivent les deux premières étapes de l'analyse présentée ci-dessous.

5.4 Analyse d'une situation

L'analyse mathématique décrite dans l'article permet de démontrer l'existence d'une solution au problème d'optimisation. Cependant, ce problème n'admet pas de solution analytique dans le cas général. La fonction de coût a donc été minimisée numériquement, ce qui a impliqué l'écriture d'un court programme en C interfacé avec le logiciel gnuplot pour le tracé des courbes.

5.4.1 Identification d'une stratégie optimale à budget constant : Sensibilité à Q_{in} et λ

Les stratégies optimales ont été déterminées pour l'ensemble des situations de transmission non-domiciliée possibles avec $N(0) = 0,55$. En prenant en compte les hypothèses incluses dans l'équation (5.2), la relation entre α et β devient :

$$\alpha = 1 - \beta \quad (5.3)$$

L'indication de la valeur de β , l'effort investi dans la pulvérisation d'insecticide, suffit par conséquent à décrire la stratégie à adopter. Selon ce principe, la stratégie optimale en fonction de Q_{in} et de λ est indiquée par la valeur de β (fig.5.2). Un effet de seuil très marqué est mis en évidence : suivant les paramètres biologiques, la meilleure stratégie est soit une stratégie 100 % insecticide ($beta = 1; alpha = 0$) soit une stratégie 100 % moustiquaires ($beta = 0; alpha = 1$). De façon surprenante, au sein même de

l'ensemble des paramètres décrivant la situation dans le Yucatan (région non grisée) les deux choix peuvent être valables selon les valeurs précises des paramètres.

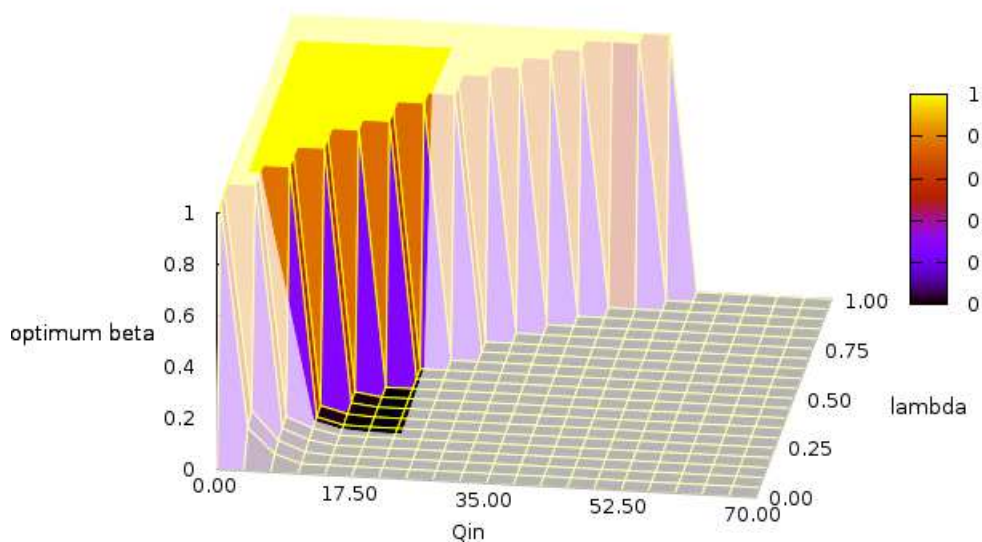


FIGURE 5.2 – Effet de λ et de Q_{in} pour une condition initiale ($N(0) = 0, 55$).

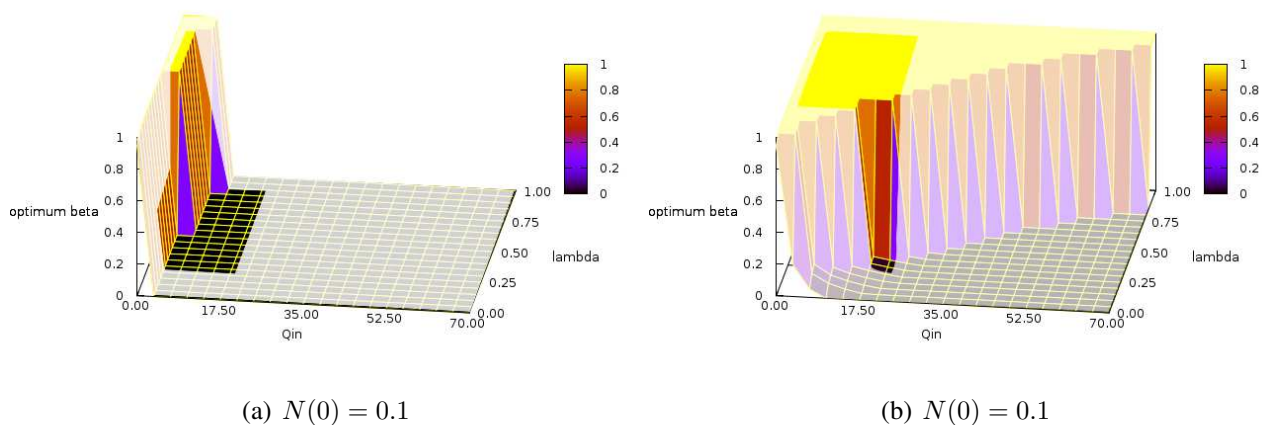


FIGURE 5.3 – Sensibilité à la condition initiale $N(0)$

De surcroît, le choix de la meilleure stratégie est très sensible au troisième paramètre démographique, $N(0)$ le nombre d'insectes présents au début du contrôle (fig.5.3) tout particulièrement pour les valeurs de paramètre correspondant à la situation dans le Yucatan (région grisée).

Comme il est difficile d'être aussi précis lors de l'estimation des paramètres démographiques, il paraît impossible de déterminer la stratégie la plus efficace pour cette région. Dans ces conditions, afin d'éviter un effet aléatoire lors de l'application, il paraît préférable de choisir une stratégie dont l'efficacité varie peu à une stratégie présentant de fortes variations d'efficacité pour la gamme de paramètre identifiée. La question à laquelle nous devons répondre devient donc : Quelle est la stratégie la moins risquée ?

5.4.2 Risque associé à chaque stratégie

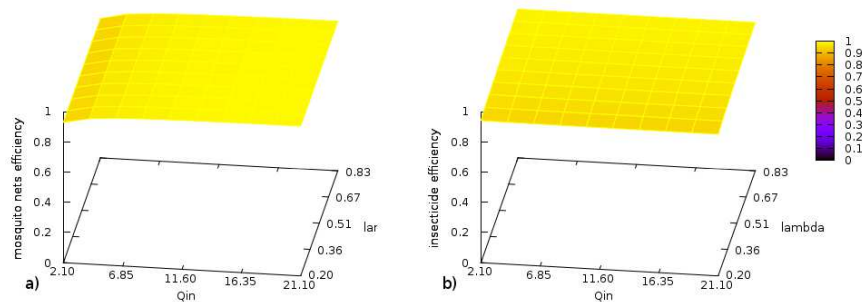


FIGURE 5.4 – Quantification de l'efficacité pour chaque méthode de contrôle ($N(0) = 0.16$)

Répondre à la question du risque induit par une stratégie implique de se limiter à l'exploration d'une gamme de paramètres. Nous nous restreignons donc ici aux paramètres correspondant à la région du Yucatan (tab. 5.1).

Dans un premier temps, nous supposons une condition initiale correspondant à la moyenne obtenue dans cette région lors des études antérieures ($N(0) = 0.16$). Les efficacités des deux stratégies restent alors, dans tous les cas, supérieures à 90 % (fig.5.4).

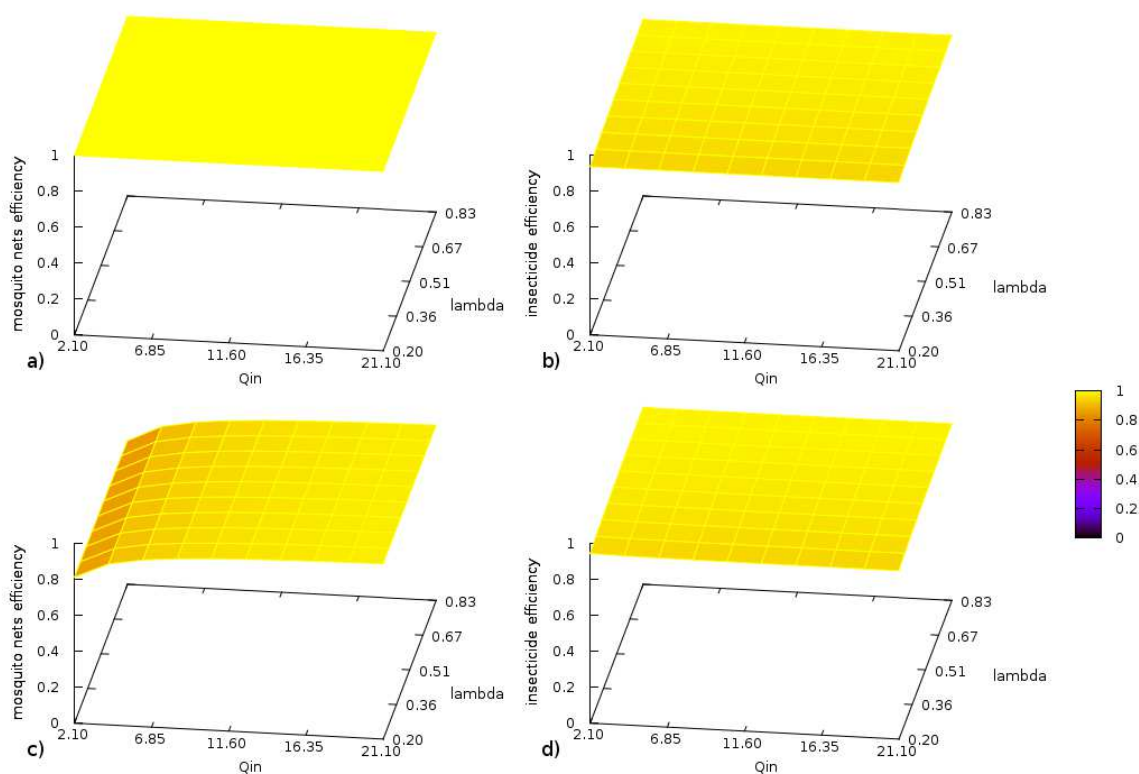


FIGURE 5.5 – Efficacité de chaque méthode pour les valeurs extrêmes de $N(0)$.
 a et b : $N(0) = 0$; c et d : $N(0) = 0,48$.

En revanche, dans les conditions initiales extrêmes pour cette région (fig.5.5), l'efficacité des moustiquaires varie beaucoup plus que celle de l'insecticide selon $N(0)$. Pour de fortes valeurs de $N(0)$ et un faible nombre d'immigrants, l'efficacité des moustiquaires descend quasiment à 80 %, tandis que l'efficacité de l'insecticide varie assez peu et reste au dessus de 90 %.

Dans ces conditions, le choix des moustiquaires semble plus risqué que celui de l'insecticide ; c'est donc ce dernier qui devrait être privilégié dans la situation du Yucatan.

5.4.3 Sensibilité du système au budget total

Un autre point important dans la perspective d'une application massive est la sensibilité au budget consacré (C). Pour étudier cet aspect, nous nous concentrons toujours sur la situation dans la péninsule du Yucatan en considérant la condition initiale moyenne observée ($N(0) = 0.16$).

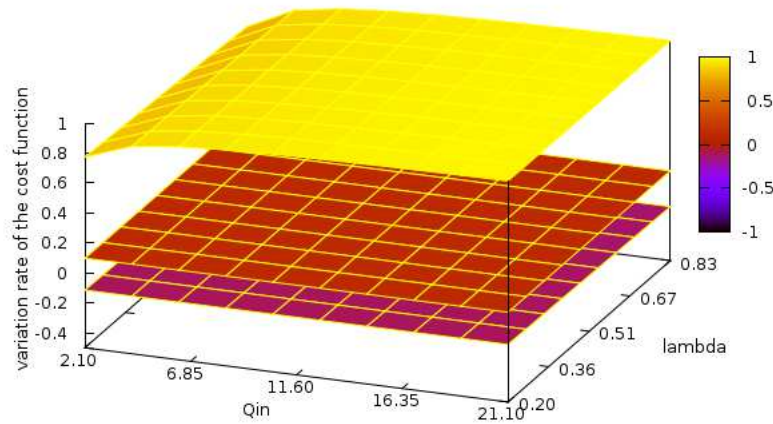


FIGURE 5.6 – Taux de variation de la fonction coût en fonction de l'investissement ($N(0) = 0.16$)

L'enveloppe supérieure correspond à une augmentation de 10 % de l'investissement ($C = 5,5\$$), avec $\alpha = 1$ et $\beta = 0.1$. L'enveloppe médiane correspond à une augmentation de 10 % de l'investissement ($C = 5,5\$$), avec $\alpha = 0.1$ et $\beta = 1$. L'enveloppe inférieure correspond à une diminution de 10 % de l'investissement ($C = 4.5\$$), avec $\alpha = 0$ et $\beta = 0.9$

La situation de référence utilisée ici est l'implémentation de la stratégie insecticide complète, puisqu'elle a été identifiée au paragraphe précédent comme la meilleure dans la situation du Yucatan. Trois modalités dérivées ont été testées :

- La première enveloppe correspond à une diminution de 10 % de l'effort, celle-ci impose une stratégie insecticide pure dont l'efficacité décroît quasiment linéairement par rapport à l'efficacité de référence.
- La seconde correspond au contraire à une augmentation de 10 % de l'effort par l'ajout à la stratégie insecticide complète de la stratégie moustiquaires à hauteur de 10 % de l'effort maximal. Là encore, l'augmentation de l'efficacité est quasi linéaire.
- La troisième correspond elle aussi à une augmentation de 10 % mais selon la répartition optimale pour cet investissement établie comme décrit précédemment pour l'investissement de référence : mise en place complète de la stratégie moustiquaires, et mise en place de la stratégie insecticide à hauteur de 10 % de l'investissement maximal.

Dans la figure 5.6, les résultats obtenus sont exprimés en variation du nombre d'insectes par rapport à la situation de référence.

Pour un investissement 10 % supérieur, la troisième stratégie assure une réduction du nombre d'insectes de 75 % au minimum, et de plus de 90 % pour la plupart des couples de paramètres. Ce résultat tient à deux facteurs : premièrement l'efficacité, même à

faible de dose, de l'insecticide sur la population initiale, et deuxièmement l'efficacité des moustiquaires pour empêcher la réinfestation. L'efficacité obtenue est remarquable, comparée à l'amélioration médiocre obtenue à budget égal par une stratégie non optimisée.

En revanche, une diminution de 10 % de l'investissement se traduit par une augmentation du nombre d'insectes d'environ 10 %, ce qui signifie que l'application d'insecticide peut être effectuée avec une certaine souplesse. Cependant, pour une faible augmentation du budget, la pose de moustiquaires associée à un insecticide même faiblement présent pourrait être beaucoup plus efficace.

5.5 Conclusion : complémentarité des stratégies de contrôle

L'identification de la stratégie optimale est très sensible aux paramètres biologiques, même pour des gammes de paramètres correspondant à une région géographique assez restreinte. Dans ce contexte, il est pertinent de choisir la stratégie assurant un maximum de robustesse du contrôle face aux variations des paramètres biologiques. Dans le Yucatan, avec cette modélisation très simple, l'application d'insecticide selon la stratégie « classique » semble être la stratégie la mieux adaptée de ce point de vue. Toutefois, dans la mesure où le coût nécessaire à la mise en place d'une seule des deux stratégies dépasse les moyens disponibles, l'accent doit être mis sur l'utilisation de moustiquaires en complément d'une application d'insecticide favorisant, même à faible dose, l'élimination de la population initiale.

Plus généralement, l'analyse de sensibilité aux paramètres biologiques montre clairement et logiquement la faiblesse des moustiquaires lorsque la population initiale n'est plus négligeable par rapport à la population immigrante. Cette constatation doit logiquement mener à une stratégie différenciant l'action de la première année et des années suivantes. La première année, la pulvérisation d'insecticide est particulièrement efficace mais elle peut être complétée par l'utilisation de moustiquaires pour empêcher tout retour des populations. Les années suivantes, la pose des moustiquaires, réalisée dès la première ou la deuxième année pourrait suffire.

Cependant, dans la pratique, les moustiquaires ne sont pas des barrières parfaites ; l'utilisation d'insecticides à faibles doses ne nécessitant pas de pulvérisation coûteuse dans toute la maison serait donc un excellent complément. Par exemple, l'utilisation de tentures ou de rideaux imprégnés (Wood et al., 1999) pourrait être un excellent complément à l'utilisation de moustiquaires. En ce qui concerne l'insecticide, nous avons montré précédemment (Barbu et al., 2009a) que la pulvérisation de l'insecticide doit être faite dans un laps de temps assez court, ce qui impliquerait une action simultanée à l'échelle de la région et serait très coûteux en termes de formation et d'infrastructures. L'efficacité maximale de l'insecticide peut donc difficilement être atteinte à grande échelle, ce qui est une raison supplémentaire de compléter cette stratégie par une autre.

Ainsi, l'imperfection des moyens de contrôle semble devoir renforcer l'importance de croiser les stratégies déjà révélées lors de la modélisation de stratégies « parfaites ». Les travaux théoriques à venir devraient donc chercher à vérifier cette hypothèse, en calibrant plus précisément le maximum d'efficacité des stratégies. Ce travail devrait aussi intégrer une modélisation à l'échelle de plusieurs années, pour permettre la conception d'une stratégie de contrôle à plus long terme.

Chapitre 6

Discussion

En première partie, la maladie de Chagas a été envisagée d'abord sous un angle très large, puis nous avons montré l'importance de contrôler les populations de vecteurs non-domiciliés. Dans cette partie nous nous proposons d'abord de résumer les possibilités de contrôle des vecteurs non-domiciliés à la lumière des résultats obtenus. Ensuite nous montrerons comment notre démarche peut être adaptée de manière plus générale au contrôle de la transmission vectorielle. Enfin, nous verrons comment ces apports pourraient participer à l'organisation nationale ou multinationale du contrôle de la maladie.

6.1 Bilan des avancées en terme de contrôle de vecteurs non domiciliés de la maladie de Chagas

6.1.1 Possibilités d'extrapolation des résultats de contrôle à d'autres vecteurs non-domiciliés

L'approche de modélisation que nous avons employée a fourni des résultats confirmant, mais aussi précisant, les connaissances déjà acquises sur les populations de vecteurs non domestiqués du Yucatan. Malgré le support parfois important de ces informations par l'approche de sélection de modèles, il peut être objecté qu'un seul jeu de données a été traité, lequel, de plus, ne comprend qu'un nombre limité d'insectes (20 dans le premier jeu de données et 162 dans le second). Ces objections sont fondées, mais le traitement d'autres jeux de données devrait permettre de lever progressivement ces doutes. Idéalement, les nouveaux jeux de données devraient correspondre à d'autres villages à l'intérieur de l'aire de répartition de *T. dimidiata aff sp.*, c'est-à-dire de la péninsule du Yucatan (voir partie 1.4.2 et annexe B.2.5), pour vérifier la cohérence temporelle et spatiale des dynamiques de populations à l'intérieur de la péninsule avant d'envisager le contrôle à cette échelle.

Le premier résultat obtenu, est la confirmation de l'aspect strictement non domicilié des populations du Yucatan, lié à une très faible fertilité dans les maisons (Barbu et al.,

2009a), déjà établie précédemment (Gourbière et al., 2008). Cette très faible fertilité fait de ces populations de la péninsule du Yucatan un cas extrême de non-domiciliation.

L'extrapolation sur l'efficacité des moyens de contrôle dans d'autres situations non-domiciliées est de manière générale permise par la grande robustesse de l'efficacité du contrôle à la variation des paramètres démographiques, présentée dans le chapitre 4. Nous ferons, cependant, la part des propriétés du contrôle liées à la non-domiciliation et de celles liées aux autres aspects de la dynamique des populations du Yucatan que nous avons confirmé ou mis en évidence dans ce travail. Nous en retiendrons quatre qui nous semblent clés pour le contrôle :

- La première caractéristique est la saisonnalité très marquée de l'infestation.
- La seconde est l'origine à la fois sylvestre et péri-domestique des populations infestant les maisons, information dont la connaissance représente une avancée significative par rapport aux observations de terrain de l'existence de colonies sylvestres et péri-domestiques.
- La troisième caractéristique est la relative faiblesse de la dispersion pour une population caractérisée par sa non-domiciliation.
- Enfin la quatrième caractéristique est l'existence d'une orientation des déplacements en direction des maisons.

Au fur et à mesure où nous évoquerons les moyens de contrôle testés puis envisageables, nous montrerons dans quelle mesure ces caractéristiques sont susceptibles d'influer sur l'effet du moyen de contrôle envisagé.

6.1.2 Intérêt et limites de l'utilisation d'insecticides

À partir de l'estimation des paramètres démographiques, il a été possible d'évaluer le potentiel de plusieurs moyens de contrôle. L'application d'insecticides joue naturellement le rôle de référence, parmi ces moyens de contrôle, en tant que méthode « classique » et seul moyen de contrôle pour lequel des données de terrain étaient disponibles au début de ce travail. Dans le premier article nous avons mis en évidence l'importance de la prise en compte de la dimension temporelle de l'infestation pour effectuer un contrôle efficace dans le cas des populations de *T. dimidiata* strictement non domiciliées du Yucatan.

Contraintes temporelles sur l'application

À partir des données disponibles pour l'insecticide nous avons pu mesurer de manière indirecte la demi-vie effective de l'insecticide en situation naturelle. Cette demi-vie est juste suffisante pour couvrir efficacement la courte période d'infestation. Cet ajustement rend l'aspect saisonnier capital pour la réussite d'un contrôle chimique annuel sur des vecteurs non-domiciliés.

De fait, la saisonnalité de l'infestation semble une caractéristique des populations strictement non domiciliées, que ce soit pour *T. dimidiata* dans le Yucatan (Guzman-Tapia et al., 2005 ; Dumonteil & Gourbière, 2004 ; Dumonteil et al., 2002), ou au Gua-

temala (Monroy, 2003), pour *Panstrongylus megistus* (Burmeister, 1835) dans le sud-est du Brésil (Wanderley, 1993), et même *T. infestans* sauvages dans les vallées andines (Ceballos et al., 2005 ; Cortez et al., 2007 ; Vazquez-Prokopec et al., 2004, 2006). Cette saisonnalité de l'infestation est liée à la saisonnalité de la dispersion adulte des individus sylvestres, qui a pu être observée à différents degrés au Costa Rica, pour *T. dimidiata*, pour *Panstrongylus geniculatus*, (Latreille, 1811) et d'autres espèces sylvestres au Costa Rica (Zeledón et al., 2001b). La saisonnalité de la dispersion peut être liée à la saisonnalité du cycle de développement de ces vecteurs (Dias & Dias, 1968 ; Giojalas et al., 1990 ; Cecere et al., 2003 ; Cortez et al., 2007), voir à la saisonnalité du cycle de vie ou de la dispersion des hôtes (Ruiz-Pina & Cruz-Reyes, 2002 ; Botto-Mahan et al., 2005).

Cette saisonnalité peut se traduire par une saisonnalité de l'infection des vecteurs par le parasite (Asin & Giojalas, 1995) et logiquement se traduit par une saisonnalité de la transmission (Benchimol-Barbosa, 2009), rendue manifeste par la saisonnalité des cas aigus en Amazonie par exemple (Aznar & Blanchet, 2008).

Le caractère très répandu de la saisonnalité suggère que l'utilisation d'insecticides soit efficace sur de nombreuses populations non-domiciliées. Cependant, nous avons montré que l'application doit être faite sur une courte période de temps pour être efficace. Il est donc difficile sinon impossible d'assurer le traitement de l'ensemble des villages d'une région comme le Yucatan par des équipes spécialisées en 1 ou 2 mois (Barbu et al., 2009a). Cette difficulté peut être partiellement contournée par la formation des populations à la pulvérisation, ce qui a été testé avec efficacité dans le cadre du contrôle de *T. infestans* domicilié (Gürtler et al., 2007). Il sera néanmoins nécessaire de multiplier un matériel dont l'achat sera coûteux.

Pour gagner en souplesse d'application et éventuellement passer à une application bisannuelle il serait capital d'allonger la demi-vie des insecticides appliqués. Une première tentative a été faite dans ce sens, il y a une dizaine d'années, en utilisant des pyréthroïdes micro-encapsulés contre *T. brasiliensis* et *Triatoma pseudomaculata* (Corrêa & Espínola, 1964) dans le nord-est du Brésil, mais le succès en a été limité les demi-vie étant encore trop courtes¹ (Oliveira Filho, 1995, 1997 ; Oliveira Filho et al., 2000). Une formulation plus récente de micro-capsules sous forme de peintures semble atteindre des demi-vies nettement supérieures dans des expérimentations sur *T. infestans* (Amelotti et al., 2009). Cette dernière formulation permettrait d'espacer les applications au-delà de 2 ans, mais elle représente toujours un coût important, d'autant que les peintures sont plus chères et plus longues à appliquer.

Le risque de résistances

Si l'on considère la possibilité d'utiliser un insecticide à long terme, il faut envisager le risque d'apparition de résistances. Des résistances sont déjà apparues chez *T. infestans* dans la région du Gran Chaco (1.3.2 p.32) et l'adaptation à l'insecticide peut paraître inéluctable d'un point de vue évolutionniste (Hoy, 1998), je pense cependant

1. Bien que les demi-vies ne soient pas indiquées dans ces articles, il ne semble pas qu'elles excèdent quelques mois au vue des résultats présentés.

qu'une approche de « contrôle de la résistance » (Schapira et al., 1993) est envisageable dans le cas de la lutte contre les vecteurs non domiciliés. En effet, c'est sur des populations au moins partiellement domiciliées que les résistances actuelles sont apparues : les *T. infestans* du Chaco (voir 1.3.2 p.32), or ces populations, bien que partiellement non domiciliés, sont intimement liées à l'espace domestique. Les populations « sauvages » ne sont probablement que des populations puits et de taille réduite (1.4.2 p.41). Dans un tel cas, l'utilisation d'insecticide, en éliminant les colonies domestiques, exerce une pression de sélection extrêmement forte, sur l'ensemble de la population tout en ménageant des « refuges » dans l'espace péri-domestique. Cette configuration est donc idéale pour l'apparition de résistances à l'insecticide.

Au contraire, dans le cas de vecteurs strictement non domiciliés, comme dans le Yucatan, les populations domestiques sont des populations puits. La fertilité dans les maisons est même quasiment nulle. L'insecticide à l'intérieur des maisons n'exerce donc presque aucune pression de sélection sur l'ensemble de la population. De plus, en l'absence d'insecticide, l'acquisition de la résistance est généralement coûteuse en terme de *fitness*¹. Dans cette perspective, l'apparition de résistances est très peu probable pour peu que l'application d'insecticide soit strictement domestique.

Les zones péri-domestiques étant plus importantes et mieux connectées à l'espace sylvestre elles sont beaucoup plus favorable à l'apparition de résistances et ne devraient par conséquent pas être traitées par l'insecticide lorsqu'elles sont colonisée par des vecteurs. Cette recommandation, largement contraire à la pratique actuelle s'applique non seulement pour les cas de non-domiciliation stricte mais aussi à l'ensemble des zones où les vecteurs sont à la fois sylvestres et péri-domestiques.

Si l'on s'en tient à ces recommandations, l'argument du risque d'apparition de résistances ne peut être retenu pour rejeter l'utilisation d'insecticides en Amérique centrale et du Nord (zone 5), car la colonisation domestique y reste peu fréquente, et donc peu susceptible de former des populations susceptibles d'être sélectionnées pour une résistance à l'insecticide (voir 1.4.2 p.42).

Autres coûts dérivés

Au-delà des coûts de traitement et du risque de résistances, il est évident que l'aspect sanitaire et le coût environnemental d'une application massive d'insecticide doivent être étudiés de près : si des insecticides à très longue durée de vie sont appliqués de manière continue dans l'ensemble d'une habitation, l'insecticide pourrait se révéler toxique pour les habitants d'une part et d'autre part être source de pollution pour l'environnement, cette pollution pouvant à son tour être un danger pour les populations humaines.

Du point de vue de l'impact direct de l'insecticide sur la santé des habitants, il y a encore un manque d'études évaluant la toxicité sur le long terme d'une exposition répétée aux pyréthroides. Citons toutefois Ortiz-Pérez et al. (2005) qui ont vérifié qu'il n'y avait pas de génotoxicité sur des enfants exposés de manière répétitive à la deltaméthrine.

1. Lire Chevillon et al. (1997) pour une revue du coût de la résistance chez *Culex pipiens*, l'un des systèmes les mieux étudiés d'apparition de résistances aux insecticides.

D'un point de vue environnemental, l'impact de pyréthroïdes ou de leurs résidus de dégradation sur l'environnement a déjà été démontré (Chandler et al., 2004). Cependant, l'impact des insecticides serait à priori assez limité si l'on s'en tient à la recommandation donnée plus haut de ne pulvériser que l'intérieur des maisons. D'une part les quantités impliquées sont plus faibles que si l'on pulvérise aussi les zones péri-domestiques et d'autre part l'entraînement de l'insecticide dans les sols depuis l'intérieur des maisons devrait rester faible faute d'entraînement par les eaux de ruissellement.

Il est encore important de prendre en compte un aspect tout à fait pratique de l'application d'insecticides : pour traiter efficacement une habitation actuellement, il est indispensable de la vider entièrement. C'est une opération lourde pour les familles, qui est sans doute acceptable sur une base exceptionnelle, mais beaucoup moins envisageable sur une base régulière, fût-elle pluriannuelle. Or, la régularité des applications est une condition majeure si l'objectif est l'élimination complète de la population domestique.

Les limitations avérées des insecticides sont donc d'ordre opérationnel. Cela implique *a minima* une refonte importante des stratégies de déploiement qui implique le développement de modes d'application à la fois efficaces et moins contraignants. En tout état de cause et malgré leur efficacité potentielle, les pulvérisations classiques d'insecticide ne sont pas, aujourd'hui, une méthode soutenable de lutte contre les vecteurs non-domiciliés.

6.1.3 Bilan des stratégies alternatives testées

Au-delà des inconvénients liés aux coûts et à l'apparition possible de résistances, l'insecticide ne permet d'éliminer les vecteurs qu'à partir du moment où il y a contact du vecteur avec la surface traitée. Or, pour les vecteurs non-domiciliés, il est tout à fait envisageable que le vecteur pénètre dans la maison et trouve son hôte sans entrer en contact avec les murs et les plafonds porteurs d'insecticide. L'estimation de la qualité du contrôle de la transmission vectorielle par la qualité du contrôle vectoriel est donc sur-estimée.

En revanche, les stratégies alternatives que nous avons envisagées ont toutes pour avantage d'agir suffisamment en amont pour que l'impact sur la transmission vectorielle soit au moins proportionnel à l'impact sur l'abondance des vecteurs dans les maisons. À qualité égale de contrôle des populations, les stratégies alternatives suivantes doivent donc être privilégiées par rapport à l'insecticide.

Moustiquaires de portes et fenêtres

Les moustiquaires de portes et fenêtres sont par excellence le moyen de contrôle de l'immigration. Sans surprise, dans la situation du Yucatan où les vecteurs sont strictement non domiciliés, cette stratégie est très efficace, globalement autant que l'insecticide appliqué de manière optimale.

L'effet des moustiquaires sur les maisons protégées est bien appréhendé par la modélisation, en revanche, l'effet sur les maisons voisines, non protégées, change qualita-

tivement entre le modèle et les données (Chap. 4). Cette différence est représentative du degré de finesse de la modélisation. La prédiction est bonne pour l'effet principal des moustiquaires mais insuffisante pour décrire les effets de second ordre. Cela montre les limites de cette approche et révèle la nécessité de décrire plus précisément le comportement du vecteur au contact des moustiquaires.

Un intérêt des moustiquaires est la robustesse de leur efficacité face des changements de l'origine ou de la fréquence de l'infestation. En première approximation nous pouvons supposer que la qualité du contrôle par les moustiquaires soit directement proportionnel à la non-domiciliation des populations ; la péninsule du Yucatan étant un degré extrême de non-domiciliation, on doit s'attendre à un effet moins important pour les autres situations, notamment en zone 2 et 5, où la capacité de domiciliation des vecteurs est importante. Dans ces zones, l'intérêt des moustiquaires reste donc encore à démontrer pour la lutte contre la maladie de Chagas. Cependant la pose de moustiquaires a aussi un impact sur la dengue ou la malaria, souvent présentes en Amérique latine et l'intérêt des moustiquaires devrait être évalué pour l'ensemble de leur impact sanitaire.

Moustiquaires de lit

Cette stratégie est celle qui devrait le mieux contrôler la transmission puisqu'elle dresse directement une barrière entre les habitants et le vecteur. En revanche, nos résultats suggèrent qu'elles sont peu efficaces pour contrôler les populations non-domiciliées. Cependant, ces résultats se basent sur l'hypothèse que le seul effet de ces moustiquaires est de réduire l'ingestion de sang dont les insectes ont besoin pour survivre. L'observation par Kroeger et al. (1999) d'une mortalité de 10% par nuit dans une pièce fermée correspond à une mortalité bien supérieure à ce qui peut être calculé dans le modèle avec ce moyen de contrôle. Cela indique qu'un autre facteur participe à cette mortalité, et devrait nous amener à ré-estimer à la hausse l'efficacité des moustiquaires de lit, ce qui serait aussi cohérent avec les corrélations observées entre absence de moustiquaires de lit et présence de vecteurs non domiciliés (Enger et al., 2004 ; Guzman-Tapia et al., 2007).

Quoi qu'il en soit, l'effet des moustiquaires de lit sur l'infestation est essentiellement un effet sur la survie des individus. Les moustiquaires de lit peuvent donc être rapprochée des insecticides. Leur effet est cependant nettement moins important puisque la mortalité par nuit observée avec les moustiquaires de lit (10% d'après Kroeger et al. (1999) est très inférieure à celle calculée pour les insecticides qui est de l'ordre de 50%. En définitive, seule la modélisation de la transmission pourrait amener à réévaluer l'intérêt des moustiquaires de lit pour la prévention de la maladie de Chagas.

Nettoyage des jardins

Le nettoyage des cours et jardins a été récemment testé sur le terrain (résultats non-publiés) et montre une excellente correspondance de nos prévisions avec les données de terrain. Cette approche est efficace dans la limite de la proportion d'insectes venant des

jardins, ici 60 %. En soit cela est insuffisant mais la prédiction d'une efficacité parfaite au centre du village, grâce à la faible dispersion des insectes (résultat non présenté) permet d'envisager un contrôle aux bordures du village avec un autre moyen de contrôle, tel que l'insecticide. Cette stratégie devrait par conséquent être envisagée d'autant plus sérieusement que la taille de la ville est importante et que la dispersion est faible.

Ce type d'action peut être rapproché du contrôle environnemental préconisé dans d'autres situations. Dans la lutte contre le genre *Rhodnius* en Zone 4 (cf. p.42), il a été identifié que l'élimination ou au moins le nettoyage des palmiers à proximité des maisons diminue de manière importante l'arrivée de vecteurs dans les maisons (Abad-Franch & Monteiro, 2005 ; Sanchez-Martin et al., 2006 ; Fitzpatrick et al., 2008). Plus généralement, il a été mis en évidence que l'élimination des tas de débris ou de grains dans les cours et les maisons (Enger et al., 2004 ; Zeledón & Rojas, 2006) est efficace pour limiter l'immigration et le maintien des vecteurs non-strictement domiciliés.

Ces actions peuvent dans une large mesure être menées à bien par les habitants eux-mêmes, réduisant les coups de mise en place du processus à des actions de sensibilisation et d'éducation sur la maladie de Chagas. Pour généraliser ce type de contrôle, au coût limité, un travail de recherche sur les déterminants de l'habitat péri-urbain des vecteurs non-domiciliés de la maladie de Chagas est encore nécessaire.

Stratégies de contrôle comportemental

Deux dernières stratégies ont été testées. Elles ont pour points communs, d'une part, de n'avoir jamais été testées sur le terrain et d'autre part, d'être des exemples de contrôle comportemental. La première est l'utilisation de pièges à l'extérieur des maisons, et la seconde la diminution de l'attraction des maisons.

L'analyse de modélisation montre clairement que le nombre de pièges nécessaires pour atteindre un contrôle équivalent aux autres stratégies nécessite un nombre trop important de pièges. En revanche, la diminution de l'attraction des maisons est assez efficace. Ce résultat signifie qu'il vaut mieux chercher à ne pas attirer, ou même à repousser les vecteurs qu'à les attirer dans des pièges en dehors des maisons.

Malgré tout, il est plus simple d'imaginer les pièges extérieurs sous la forme de pièges lumineux, que d'imaginer des maisons moins attirantes. Il est bien connu que la lumière visible attire généralement les *Triatominae* (Abad-Franch et al., 2001 ; Vazquez-Prokopec et al., 2006 ; Ferreira Fé et al., 2009). Si la lumière est en effet la composante majeure de l'attractivité des maisons, une piste pourrait être la pose de rideaux épais, tirés la nuit, pour éviter que les lumières soient visibles depuis l'extérieur. Des solutions plus élaborées, basées sur l'utilisation de longueurs d'ondes spécifiques pour l'éclairage sont aussi envisagées (Moncayo & Silveira, 2009). Plus généralement, des études comportementales recherchant des moyens d'éloigner, ou au moins de ne pas attirer les *Triatominae*, semblent particulièrement indiquées.

Ce type de stratégies ayant un effet sur l'immigration encore plus en amont que les moustiquaires de portes et fenêtres, leur efficacité est au moins autant dépendante du degré de domiciliation des vecteurs. Leur efficacité décroît donc avec la tendance

des vecteurs à la domiciliation, leur potentiel devrait cependant stimuler l'étude de la biologie des populations sources d'infestations dans les maisons et plus généralement l'ensemble des comportements exploitables pour le contrôle, tels que décrits par Lazzari & Lorenzo (2009).

6.2 Vers une modélisation unifiée du contrôle vectoriel

La modélisation des populations et du contrôle de ces populations nous a permis de prédire l'efficacité de plusieurs moyens de contrôle et ces prédictions se sont révélées pertinentes pour celles qui ont ensuite été testées sur le terrain, les mécanismes impliqués sont donc correctement décrits par la modélisation et permettent d'envisager la modélisation de leur action dans d'autres situations entomologiques. Ces résultats encourageants me poussent à proposer dans cette sous-partie des développements de la méthode utilisée afin de permettre une meilleure planification du contrôle vectoriel pour l'ensemble des vecteurs de la maladie de Chagas.

Tout d'abord, bilan est fait des autres moyens de contrôle alternatifs à l'insecticide qui pourraient être intégrés à la modélisation, ensuite, je présente comment le modèle doit être développé pour permettre la prise en compte de populations capables de reproduction dans les maisons, enfin sont exposés les développements expérimentaux et théoriques prévus pour renforcer la valeur des prédictions et permettre la gestion de stratégies composites de contrôle des vecteurs.

6.2.1 Élargissement à d'autres stratégies alternatives à l'insecticide

Toutes les moyens de contrôle alternatifs testés, hormis les pièges en extérieur et les moustiquaires de lit, montrent un potentiel de contrôle des vecteurs non domiciliés équivalent à celui de l'insecticide, lui-même nettement moins efficace dans cette situation que contre les populations domiciliées. Il serait par conséquent intéressant de vérifier le potentiel d'autres moyens de contrôle proposés dans la littérature.

Pose de tissus imprégnés d'insecticide

De mon point de vue, la stratégie la plus prometteuse est basée sur l'idée que pour augmenter la durée de vie de l'insecticide, il est plus facile d'en changer le support que la formulation. Pour cela, les insecticides peuvent être appliqués sur des tentures ou des rideaux. L'efficacité et surtout la demi-vie des insecticides augmentent alors de manière très importante, de plus l'application est très considérablement facilitée. Les premiers tests de cette méthode ont obtenu de très bons résultats au Venezuela contre des populations partiellement domiciliées (Wood et al., 1999 ; Herber & Kroeger, 2003 ; Kroeger et al., 2003).

Ces bons résultats sont probablement dus, en partie, à la pertinence de l'utilisation de rideaux pour l'application, en effet, ceux-ci sont directement sur le passage des

vecteurs au moment de leur entrée dans les maisons. Cette stratégie permet donc d'employer l'efficacité des insecticides directement au moment de l'immigration. À ce titre, il s'agit bien d'une stratégie « barrière » tel que nous le préconisons pour l'ensemble des vecteurs non-strictement domiciliés. Cependant, la très longue demi-vie de l'insecticide (de l'ordre d'un an) dans ces tissus et leur présence à l'intérieur des maisons rend cette méthode efficace à long terme pour contrôler les populations en cours d'installation. Ce double aspect « barrière » et diminution de la survie pourrait faire de cette méthode une très bonne méthode de contrôle généraliste, adaptée à la fois à des situations de domiciliation partielle telles que la zone *Rhodnius* au nord de l'Amazonie (zone 4, cf. p.42) et à des situations strictement non-domiciliées telles que celle rencontrée dans la péninsule du Yucatan.

Les principaux inconvénients des insecticides sont de plus évités par cette stratégie, en effet, elle réduit les contacts entre les habitants et l'insecticide, limite l'usage de l'insecticide à l'espace domestique, et simplifie beaucoup l'application. L'efficacité pourrait en outre être encore augmentée par l'utilisation de rideaux opaques s'il était confirmé que la lumière représente une part importante de l'attractivité des maisons.

Une approche similaire, d'ailleurs développée par le même groupe de recherche, est l'utilisation de moustiquaires de lit imprégnées avec une dose suffisamment forte d'insecticide (Kroeger et al., 1999, 2003). S'il est confirmé que la mortalité par nuit peut atteindre 95 %, l'efficacité de cette méthode serait très supérieure à celle des insecticides classiques pour un coût de mise en place nettement moins important.

Ces deux méthodes représentent un potentiel de contrôle considérable, et les outils de modélisation déjà développés permettraient, rapidement, de modéliser leur effet. Elles devraient par conséquent être modélisées prioritairement.

Xénointoxication

La méthode consiste à placer les insecticides sur les animaux domestiques eux-mêmes. Cette pratique a eu un certain succès par l'application de pâtes insecticides sur le bétail en Afrique (Azarya, 1999) ou aux États-Unis (Focks et al., 1991). Dans la mesure où les Triatominae ont une préférence marquée pour les chiens (Gürtler et al., 2009a) cette solution pourrait permettre d'éviter le développement de colonies domestiques. Cependant, les tests déjà effectués contre des vecteurs domiciliés sont contradictoires et par suite peu concluants (Reithinger et al., 2006 ; Gürtler et al., 2009b).

La xénointoxication pourrait aussi avoir l'effet de diminuer l'infection des chiens, principaux réservoirs domestiques de *T. cruzi*, y compris dans le Gran Chaco (Cardinal et al., 2008). Dans une optique de contrôle de la transmission lorsqu'il y a domiciliation, ce moyen de prévention devrait être réévalué en s'appuyant sur une modélisation de la transmission.

Pièges domestiques

La constitution de pièges dans les maisons repose sur l'utilisation d'attracteurs à courte distance (Bodin, 2008). La recherche de ces attracteurs est assez développée : fèces d'autres Triatominae (Schaefer, 2003 ; Vitta et al., 2007), CO_2 (Schofield, 2000b ; Bodin, 2008), levures (Pires et al., 2000) ou ammoniacque (Taneja & Guerin, 1997). Les inconvénients pourraient être les suivants :

- l'effet des pièges, comme celui des insecticides, risque d'être limité par une décroissance dans le temps, à mesure que l'attracteur se dégrade ;
- on peut craindre qu'un modèle de transmission à l'intérieur des maisons mette en évidence la même règle que celle évoquée pour les pièges en extérieur, à savoir qu'il vaut mieux diminuer l'attractivité des personnes que d'augmenter l'attraction des pièges.

En revanche, la méthode peut présenter un intérêt pour l'évaluation du contrôle. Elle aurait alors un effet stimulant pour les populations impliquées dans le contrôle, comme cela a pu être mis en évidence dans la lutte contre la mouche tsé-tsé en Afrique (Peters & Pasvol, 2007)

Lutte biologique

Plusieurs pistes de lutte biologique ont été explorées en vue du contrôle de la transmission vectorielle : utilisation de virus (Luz et al., 2003 ; Marti et al., 2008) ou de champignons entomopathogènes (Pedrini et al., 2009) pour contrôler les populations de vecteurs ; paratransgénèse des bactéries symbiotiques des Triatominae pour empêcher leur infection par *T. cruzi* (Beard et al., 1998, 2001). La recherche est encore trop peu avancée pour permettre l'évaluation de leurs potentiels. De plus, leur très grande spécificité contre la maladie de Chagas limite des effets protecteurs croisés contre la malaria ou la dengue. Cela pourrait se révéler une lacune majeure de ces approches faces aux insecticides ou aux moustiquaires. Si leur coût est suffisamment faible, ces approches pourraient cependant être intégrées à des stratégies de contrôle intégrant plusieurs moyens de contrôle.

6.2.2 Développement du cadre expérimental et théorique

Approches complémentaires en développement

Une caractéristique de la méthode développée est l'aspect très indirect de la mesure des paramètres démographiques. Cet aspect indirect permet d'observer ce qui se passe en situation réelle en n'ayant qu'un minimum d'interférence avec le système. Ce type d'approche est complémentaire d'expérimentations fournissant au contraire les paramètres démographiques très directs, mais demandant une interaction beaucoup plus forte avec le sujet d'étude.

De telles expérimentations sont en cours de développement dans le cadre d'un projet commun à notre équipe et à l'équipe mexicaine partenaire, et financé par l'OMS. Elle

consiste à marquer des *T. dimidiata* avec des antennes détectables par radar (Colpitts & Boiteau, 2004). Les insectes peuvent être ainsi suivis, et leurs déplacements analysés. Cette approche permettra d'affiner les informations déjà obtenues par une mesure directe des capacités de dispersion en conditions semi-naturelles (hangar) et naturelles.

Cette approche très différente interagit étroitement avec la précédente. Dans un sens, l'indication d'une distance de dispersion de l'ordre de 50 mètres par les travaux de modélisation a permis de dimensionner ces expériences, dans l'autre, ces expériences fourniront des valeurs de paramètres contraignant le modèle actuel. Au delà de cet ajustement des paramètres, ces expérimentations permettront de décrire finement les mouvements individuels du vecteur. Cette description bénéficiera d'un cadre théorique fort grâce à la collaboration de D. Waxman de l'University of Sussex (Nouvellet et al., 2009). Ce travail devrait permettre d'affiner la description mécaniste des déplacements dans le modèle informatique, en présence comme en l'absence de moyens de contrôle (figuré pointillé sur la figure 6.1).

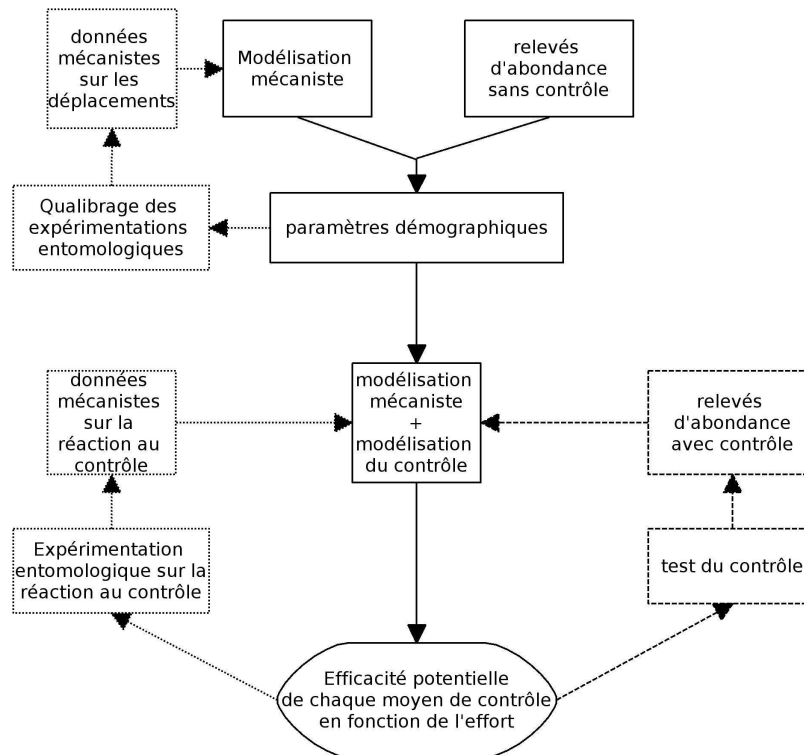


FIGURE 6.1 – Organigramme de l'approche de modélisation du contrôle.
Les pointillés indiquent les approches en cours de développement.

Les résultats de ces expériences seront par exemple déterminants pour réexaminer les hypothèses du modèle actuel en ce qui concerne le comportement des vecteurs au contact des moustiquaires. Il sera aussi possible de vérifier l'hypothèse selon laquelle les insectes sont attirés par la lumière dans les maisons (chap. 3) et d'identifier le cas échéant les longueur d'ondes incriminées.

L'incorporation de données d'attraction par la lumière dans le modèle spatialisé permettrait d'évaluer si l'attraction par la lumière suffit à expliquer l'attractivité des maisons et donc à relancer ou non la recherche de facteurs d'attraction à longue distance. Enfin, cette approche permettrait de vérifier l'absence d'interactions à l'échelle individuelle entre des stratégies identifiées préalablement comme complémentaires par la modélisation, ce qui est un point important pour que les prédictions soient correctes dans une perspective où l'on peut mêler plusieurs moyens de contrôle au sein d'une stratégie de contrôle.

Étude de la complémentarité des stratégies de contrôle

Les limitations des moyens de contrôle actuellement envisagés poussent à considérer l'utilisation conjointe de plusieurs moyens de contrôle au sein de stratégies élaborées. Un premier pas dans cette direction a été présenté au chapitre 5. Nous avons vu que, même à l'échelle de la péninsule du Yucatan, la réaction des vecteurs peut être hétérogène et des effets de seuil très marqués ont été identifiés.

Dans ces conditions, l'identification d'une stratégie optimale impliquant ne serait-ce que deux moyens de contrôle, à partir des résultats du chapitre 4, demande une approche rigoureuse. Les premières quantifications de la combinaison de moyens de contrôle agissant sur la survie (insecticide) et sur l'immigration (moustiquaires) révèle cependant que le gain en efficacité justifie l'effort nécessaire pour développer de telles approches.

Comme nous l'avons vu, plusieurs moyens de contrôle déjà envisagés ont un impact non seulement sur la population de vecteurs mais aussi sur la transmission. Par conséquent, l'étude de la complémentarité des stratégies devrait aussi s'appuyer sur une quantification non plus de la réduction de l'infestation mais de la transmission. Naturellement, l'obtention de cette information représente un travail supplémentaire assez important, surtout sur le terrain car la sérologie est plus complexe à observer que la présence de Triatominae. Mais l'intérêt d'une telle étude pour compléter celle du contrôle vectoriel serait considérable.

6.2.3 Adaptation de la méthode suivie à l'ensemble des types de populations de vecteurs

Une méthodologie reproductible et adaptable

L'efficacité de l'analyse spatiale et temporelle amène logiquement à se demander si cette méthode peut être appliquée à d'autres situations, pour étudier la biologie et planifier le contrôle d'autres populations de vecteurs. Je démontre ici que cette méthode peut-être maintenant adaptée à l'ensemble des situations d'infestation décrites en première partie (p.37).

Pour ce qui est de la récolte des données de terrain, les données d'abondance peuvent être collectées par la population, ce qui représente pour l'équipe sur le terrain l'investissement d'une formation à l'ensemble du village, d'un pointage de la localisation des

maisons par GPS, famille par famille, puis d'une visite régulière pour récupérer les insectes collectés. Cette dernière étape peut être largement facilitée si le village dispose d'un centre de santé, comme c'est couramment le cas au Mexique. Les habitants peuvent alors déposer leurs échantillons au centre de santé, et la collecte n'est effectuée par l'équipe de recherche qu'une fois par quinzaine.

Pour ce qui est de la modélisation, elle est applicable en l'état à l'étude d'autres populations strictement non-domiciliées (cas C). Le niveau de maturité de l'analyse permet d'effectuer le processus d'identification des paramètres démographiques et l'évaluation des moyens de contrôle déjà expérimentés en quelques semaines. Si des résultats sur l'abondance avec contrôle sont disponibles, l'ajustement du modèle de contrôle à ces résultats peut être réalisé en quelques jours comme cela a été fait pour l'insecticide (chapitre 2) ou pour les moustiquaires de portes et fenêtres (résultat non présenté). Dans le cas contraire, les valeurs obtenues dans le cadre de notre travail peuvent être utilisées pour faire une première estimation des paramètres.

Pour des populations partiellement domiciliées en revanche, le modèle spatialisé devra évoluer. Le modèle actuel tire en effet parti de la stricte non-domiciliation des populations du Yucatan pour éviter de décrire la reproduction dans les maisons. Cette simplification a été très utile pour permettre la mise au point de la méthode, mais ne pourra pas être utilisée pour décrire les populations ayant une tendance plus marquée à la domestication. La modélisation matricielle utilisée à l'échelle d'une maison peut cependant être aisément insérée dans le modèle spatialisé en ne provoquant qu'une augmentation modérée du temps de calcul, compatible avec la maturité actuelle du programme.

Enfin, le modèle est conçu de manière à ce que l'ajout de nouvelles méthodes de contrôle et l'action conjointe de moyens de contrôle soit facilité par une standardisation de la dimension temporelle et spatiale du contrôle, ce qui pourrait se révéler particulièrement important pour planifier des stratégies de lutte adaptées à des populations ubiquistes.

Particularité des situations à haut risque de domiciliation

Du point de vue du contrôle, des populations ubiquistes immigrantes dans les maisons (cas D') représentent un risque à la fois plus important et plus difficile à maîtriser que les populations strictement non-domiciliées, du fait de leur adaptation aux habitations. Il est donc particulièrement important, au delà de l'implémentation dans ce modèle et de l'évaluation des moyens de contrôle, de réaliser une planification détaillée des stratégies de contrôle qui ont alors la particularité de se décomposer en deux temps.

Dans un premier temps, l'application de l'insecticide dans l'habitation s'impose, de la même manière que lors du traitement de populations domiciliées. Dans un deuxième temps il s'agit d'éviter leur retour, de manière similaire à ce qui peut être fait contre les populations strictement non-domiciliées. Ces méthodes ne pouvant prétendre être parfaite, il faut envisager la possibilité d'une recolonisation, impliquant un nouveau passage d'insecticide. Face à cet aspect cyclique du contrôle, le premier objectif d'une approche de modélisation doit être la prévision de la fréquence de la recolonisation en

fonction des paramètres démographiques.

Si la fréquence des retours est trop importante, au regard des contraintes évoquées plus haut, il faut envisager des solutions capables de diminuer le taux de croissance des populations domestiques. Pour cela, il semble que l'amélioration des habitations soit incontournable, bien que coûteuse. Des études, partout en Amérique latine, ont en effet montré que l'infestation est liée à la qualité de l'habitat (Rojas de Arias et al., 1999 ; Grijalva et al., 2003 ; Campbell-Lendrum et al., 2007). Dans la zone touchée par le genre *Rhodnius*, l'élimination des toits en palme est très efficace (Zeledón et al., 2006) mais généralement l'action la plus significative est sans doute le colmatage des fissures dans les murs et sols en terre (Schofield & Matthews, 1985 ; Sifontes, 1985 ; Monroy et al., 1998 ; Cecere et al., 2002 ; Monroy et al., 2003a). Ces fissures fournissent en effet un refuge idéal aux vecteurs (fig. 6.2), et il a été démontré que l'abondance de refuge peut-être un facteur limitant pour l'établissement de colonies (Cecere et al., 2003).



Peters and Pasvol: Atlas of Tropical Medicine and Parasitology 6th edition © 2006 Elsevier Ltd

FIGURE 6.2 – Adultes et œufs de Triatominae sur un mur de terre, tiré de (Peters & Pasvol, 2007).

Il est clair que ces mesures ont un intérêt qui dépasse celui de la lutte contre la maladie de Chagas, mais du point de vue de la lutte vectorielle, leur coût ne se justifie que lorsque les vecteurs ont une tendance très forte à la domiciliation. D'une part parce que le lien entre qualité de l'habitat et infestation n'a pas été mis en évidence chez les vecteurs strictement non domiciliés (Salazar Schettino et al., 2007), et d'autre part parce que les travaux de rénovations n'ont qu'une efficacité à relativement court terme (Sifontes, 1985).

6.3 Intégration de la démarche dans la prévention raisonnée de la maladie de Chagas

Le contrôle durable de situations où les populations de vecteurs sont ubiquistes est le niveau le plus complexe du contrôle des vecteurs non strictement domiciliés. La modélisation correcte des situations de ce type et du contrôle associé permettrait d'envisager par la modélisation l'ensemble du spectre des situations d'infestation qui peuvent être rencontrées et qui ont été mises en évidence dans la classification des vecteurs en fonction de leur domiciliation proposée en p.37 (chap.1).

Nous avons montré que ce niveau d'analyse de la prévention peut être atteint à court ou moyen terme ce qui m'amène à envisager l'insertion de cette approche dans la planification à grande échelle de la lutte contre la maladie de Chagas. Cette planification doit être raisonnée c'est à dire adaptée au préjudice engendré pour les populations. Pour cela, la planification doit intégrer l'ensemble des informations utiles pour le contrôle et le traitement de la maladie à l'échelle de l'Amérique latine. L'intégration de ces informations peut être réalisée à trois niveaux.

Tout d'abord, il faut, à l'échelle locale prendre en compte les possibilités de contrôle vectoriel mais aussi les possibilités de contrôle non-vectoriel. Ensuite, toujours à l'échelle locale, une planification raisonnée de la prévention implique le choix d'un niveau d'investissement par rapport aux bénéfices attendus de la prévention, et tenant en compte le fardeau engendré par la maladie. Enfin, une planification raisonnée doit tenir compte de la diversité des situations locales pour identifier des zones pouvant être traitées conjointement et fixer des priorités aux actions de prévention d'une part et à la recherche d'autre part.

Je me propose dans la suite de montrer comment cette planification pourrait être envisagée et comment les différents apports de ma thèse s'intègrent dans cette vision d'ensemble de la lutte contre la maladie de Chagas.

6.3.1 Prévention de la transmission complémentaire au contrôle vectoriel

Les étapes de la transmission : points de contrôle éventuels

La chaîne de transmission de la maladie comporte trois agents :

1. L'hôte
2. Le vecteur
3. Le parasite

La prévention se concentre actuellement sur le contrôle du vecteur. Cette position était entièrement légitime tant qu'il s'agissait d'éliminer des vecteurs strictement domiciliés dont l'élimination était réalisable pour un coût accessible. Aujourd'hui, les populations non strictement domiciliés de vecteurs ont un rôle primordial dans la transmission de la maladie et nous avons montré que leur élimination est loin d'être aussi simple.

Il est donc tout aussi légitime de se demander dans quelle mesure les autres agents sont susceptibles d'être l'objet d'un contrôle efficace.

Rôle et contrôle des hôtes

Nous avons vu en introduction que le parasite peut théoriquement être transmis directement aux mammifères par les opossums (p.18). Cette découverte a tout de suite amené à supposer que les épidémies locales de Chagas clairement associées à une contamination orale soit le fait de déjection d'opossums dans l'alimentation (Lenzi et al., 1984). Depuis, cette hypothèse a pu être reprise (Shikanai-Yasuda et al., 1991) mais sans que soit éliminée la possibilité d'un insecte écrasé dans l'alimentation, hypothèse qui reste la plus couramment soutenue (Pereira et al., 2009).

Une donnée indirecte renforce cette indication que les opossums sont de piètres vecteurs : les populations d'opossum qui ne sont pas associées à des Triatominae ne semblent pas présenter le parasite (Zeledón et al., 1975 ; Ceballos et al., 2006). Il semble donc probable que les opossums soient à l'origine d'une transmission régulière de la maladie à l'homme. Il n'est donc pas utile de développer des méthodes de lutte spécifiquement contre la transmission directe par l'opossum et *a fortiori* par les autres hôtes.

La transmission directe étant écartée, les hôtes interviennent à deux niveaux dans le système, d'une part en maintenant les populations de Triatominae et d'autre part en permettant l'infection du vecteur.

Les Triatominae étant extrêmement généralistes, une grande partie des animaux synanthropiques sont susceptibles de favoriser le développement de populations de Triatominae : volailles, animaux de compagnie, rongeurs. Ce n'est pas le lieu de présenter une bibliographie détaillée sur le sujet, mais une telle étude devrait aisément mettre en évidence que deux genres sont particulièrement impliqués dans le maintien des Triatominae non-domiciliés dans l'espace domestique et péri-domestique : le genre *Canis* (chiens) et le genre *Didelphis* (opossums), voir par exemple (Zeledón et al., 2005) pour *T. dimidiata* au Costa Rica ; (Ramsey et al., 2005) pour *T. pallidipennis* au Mexique ; (Gürtler et al., 2009a) pour *T. infestans* dans le Gran Chaco ; citepSantos2005 pour *T. vitticeps* au Brésil ou (Valente et al., 1998) pour *P. geniculatus* dans le bassin amazonien.

Bien que les rongeurs puissent parfois être des réservoirs importants (Zeledón et al., 1975), ces mêmes genres *Canis* et *Didelphis* sont les plus importants réservoirs du parasite. Ils fournissent en effet la grande majorité des hôtes infectés dans l'espace domestique et l'espace péri-domestique (Zavala-Velázquez et al., 1996 ; Ramirez et al., 2002 ; Vasquez et al., 2004 ; Pineda et al., 2008 ; Dias et al., 2008a).

A titre d'exemple, on notera que dans la zone que nous avons étudiée, la péninsule du Yucatan, *Didelphis virginiana* est fréquente à la saison sèche dans l'espace péri-domestique (Ruiz-Pina & Cruz-Reyes, 2002) et que l'augmentation saisonnière des abondances mais aussi des taux d'infection des Triatominae y est directement liée (Ruiz-Pina & Cruz-Reyes, 2002). En ce qui concerne le chien, Cohen & Gürtler (2001)

montrent que, lorsqu'il y a domiciliation des vecteurs, la présence des chiens dans les maisons maximise le risque de transmission de la maladie à la fois par multiplication des vecteurs et par augmentation de leur infectiosité (Cohen & Gürtler, 2001). Ce dernier aspect est directement lié au fait que les chiens infectés sont estimés transmettre 10 à 100 fois mieux la maladie que les hommes (Campos-Valdéz et al., 2001).

Ainsi, les opossums et les chiens sont non seulement fortement infectés mais aussi fortement capables de transmettre l'infection, ce qui a été mis en évidence théoriquement comme un facteur majeur de maintien du parasite dans les populations par Devillers et al. (2008). Dans la mesure où une proportion importante des vecteurs non-domiciliés vient de l'espace péri-domestique, une diminution des populations de chiens et d'opossums à proximité des maisons à la fois exercer un contrôle sur les populations de *Triatominae* mais aussi réduire drastiquement la transmission du parasite aux *Triatominae* et par suite aux habitants.

Des études sur la biologie des hôtes et particulièrement des opossums se justifieraient donc pour identifier comment limiter ces populations. Une première piste pourrait être la déforestation ou au moins l'élimination des arbres morts (Ceballos et al., 2006). Pour les chiens l'élimination pourrait poser plus de difficultés mais les populations devraient être sensibilisés à l'importance de les maintenir à l'extérieur des habitations dès qu'il y a domiciliation au moins partielle des vecteurs (Cohen & Gürtler, 2001 ; Enger et al., 2004 ; Cohen et al., 2006 ; Pereira et al., 2006). Enfin, au cas où la vaccination apparaissait pour les chiens (Quijano-Hernandez et al., 2008), elle pourrait être envisagée non seulement pour son intérêt vétérinaire mais aussi pour son intérêt dans la prévention.

Vers une modélisation intégrée de la transmission

Après avoir montré la pertinence et l'efficacité de l'approche de modélisation dans la lutte contre les populations de vecteurs non-domiciliés de la maladie de Chagas il serait intéressant d'associer à un modèle simplifié de la dispersion des *Triatominae* un modèle de transmission du parasite intégrant les données évoquées ci-dessus, à l'image de ce qui a pu être développé pour des populations domiciliées (Cohen & Gürtler, 2001).

Nous avons montré dans notre étude sur les stratégies mixtes comment la démographie peut être simplifiée, les déplacements des vecteurs pourraient être simplifiés de manière similaire et il serait possible pour la partie transmission de s'appuyer sur les comportements caractéristiques dégagés par Devillers et al. (2008).

Un objectif majeur de ce type de modèles intégrés serait d'éviter des effets pervers du contrôle. Il serait dommageable, pour prendre un exemple fictif catastrophique, que l'élimination des populations péri-domestiques d'hôtes ou de vecteurs induisent une immigration massive de populations d'hôtes ou de vecteurs en moyenne plus infestées par le parasite. En se focalisant sur le contrôle du parasite, ce type de modèle intégrant l'expansion du parasite et sa transmission permettrait aussi d'être plus tolérant au développement de populations d'hôtes et même de vecteurs, tant qu'il n'y a pas développement du parasite. Cela pourrait permettre d'espacer les mesures de contrôle et

ainsi d'en diminuer le coût.

Par exemple, il serait envisageable de maintenir pendant plusieurs années une pression suffisamment forte sur les vecteurs, les chiens et les opossums pour que le système péri-domestique voit son niveau d'infection diminuer fortement, à l'image de ce qui a été observé dans un contexte de vecteurs domestiqués en Argentine (Ceballos et al., 2006) et conformément à ce qui est prédit par la théorie lorsque les hôtes à forte capacité de transmission comme l'opossum et le chiens sont peu présents (Devillers et al., 2008). Une fois le parasite éliminé du système, les actions de prévention pourraient soit être maintenues au niveau permettant d'éviter un retour du parasite soit appliquées uniquement lorsque le parasite commence à revenir chez les hôtes réservoirs, suivant ce qui est le plus économique.

Possibilités de maîtrise de la transmission à l'homme

Pour envisager l'ensemble des étapes de la transmission, il faut aussi s'interroger sur la transmission du parasite à l'homme. Le stéréotype couramment admis pour la transmission suppose que le dormeur est piqué en début de nuit puis qu'il s'infecte lorsque les fèces infectés sont mis au contact du point du piqure ou éventuellement des yeux.

Ce stéréotype a cependant commencé à être sérieusement battu en brèche par Pereira et al. (2009), qui démontrent que la transmission orale est assez répandue, au moins au Brésil. Plus généralement, il me semble qu'il est peu tenu compte de ce que la transmission de la maladie de Chagas ne se fait pas par voie antérieure, directe mais par voie postérieure, indirecte. Contrairement à la malaria et à bien d'autres maladies vectorielles, la maladie de Chagas n'est pas transmise directement lors de la piqure, la transmission implique une action, involontaire, du nouvel hôte. Il doit se gratter, manger ou se frotter les yeux avec les selles infectés de l'insecte pour permettre au parasite de l'infecter. Au delà de rendre la probabilité d'infection très faible (Rabinovich et al., 1990) l'aspect indirect de la transmission pourrait permettre un contrôle de la transmission à l'homme en tant que telle.

Plusieurs indices me semblent indiquer que la pénétration au point de piqure n'est pas majoritaire dans les infections. Examinons d'abord les indices concernant l'importance de la pénétration par les muqueuses oculaires (le signe de Romaña, cf.236). L'article initial de Cecilio Romaña indiquait que ce signe était présent dans 66% des cas de Chagas qu'il observait (cité d'après Lugones (2002)), par la suite, c'est principalement ce signe qui a permis la prise de conscience généralisée de l'importance de la maladie en Amérique latine (Delaporte, 1997) et depuis, en Argentine au moins, c'est 80 à 90% des cas de Chagas aigüe diagnostiqués qui présentent le signe de Romaña Lugones (2002). Quelques études quantifiant de manière extensives des cas de Chagas mentionnent le signe de Romaña dans plus de 40% des phases aigüe soit au moins 10 fois plus que les chagomes, signant eux l'entrée par le point de piqure (Parada et al., 1997 ; Añez et al., 1999).

Si la transmission par les muqueuses oculaires est très active, il semble probable que

la transmission par les muqueuses buccales/œsophagiennes, moins aisément diagnostiquables, le soit à peu près autant. Ceci permettrait de comprendre que dans les études précédemment citées, aucun point d'entrée du parasite ne soient identifiés chez un grand nombre de patients. Ces deux modes d'acquisition du parasite, oculaire et buccal seraient alors à eux deux très largement majoritaires. Du fait que les fèces secs ne sont pas infectieux (Miles, 2010), la transmission peut alors être décrite dans la très grande majorité des cas comme associée à ce qu'un dormeur piqué en début de nuit porte ses mains souillées à la bouche ou aux yeux pendant son sommeil ou peu après son réveil. Cette hypothèse permet entre autre de mieux comprendre que les jeunes enfants soient particulièrement exposés à l'infection (Moncayo & Yanine, 2006).

L'éducation des jeunes enfants à ne porter les mains ni aux yeux ni à la bouche dès le plus jeune âge peut paraître difficile, peut-être même est-elle déjà largement assurée par les habitants. L'impact potentiel d'une telle mesure et la gratuité de son application méritent tout de même que l'on s'en assure. En parallèle, il serait intéressant d'identifier le temps nécessaire au parasite pour pénétrer les muqueuses, en effet, si celui-ci est suffisamment important un traitement oculaire ou oral anti-parasitaire pourrait être administré au réveil lorsque des fèces de *Triatominae* sont observés au réveil.

En l'état actuel de nos connaissances, les possibilités d'action sur l'étape de transmission à l'homme du parasite reste cependant restreintes et ne peuvent avoir qu'un rôle complémentaire des mesures déjà proposées. De manière générale, si l'étude du cycle du parasite et de la transmission peuvent ouvrir des pistes pour la prévention, la prévention par contrôle du vecteurs, appuyée par le contrôle des hôtes, devrait rester centrale dans la prévention de la maladie de Chagas.

6.3.2 Choix raisonné d'un niveau d'investissement

Après avoir intégré la modélisation de la transmission au modèle de prévention, le modèle de prévention doit être intégré dans une modélisation plus large permettant le choix raisonné d'un niveau d'investissement. Face à la nécessité de multiplier les actions de contrôle pour limiter la transmission par les vecteurs non-strictement domiciliés, il est légitime de se demander dans quelle mesure l'investissement en vaut la peine. Nous avons montré que le risque de transmission par les vecteurs non-domiciliés est réel, mais il est moindre que celui engendré lorsqu'il y a domiciliation. Entre les espèces non-strictement domiciliées à haut risque de transmission comme *R. prolixus* et celles à très faible risque de transmission comme *T. vitticeps*, il semble nécessaire d'adapter la prévention au risque engendré à la fois qualitativement et quantitativement.

Présentation de la balance investissement de prévention / coût de la pathologie

Par le modèle simplifié étudiant les efficacités respectives des moustiquaires et de l'insecticide (chap. 5), nous avons montré comment établir l'efficacité en fonction de l'investissement. Il reste pour les décideurs politiques à identifier le niveau adéquat d'investissement dans la prévention. Un modèle budgétaire simple pourrait leur fournir

les arguments rationnels nécessaires à la prise de cette décision. Ce modèle consiste à mettre en balance d'une part les coûts engendrés par la pathologie et d'autre part l'efficacité de l'investissement dans la prévention que nous avons commencé à définir (fig.6.3).

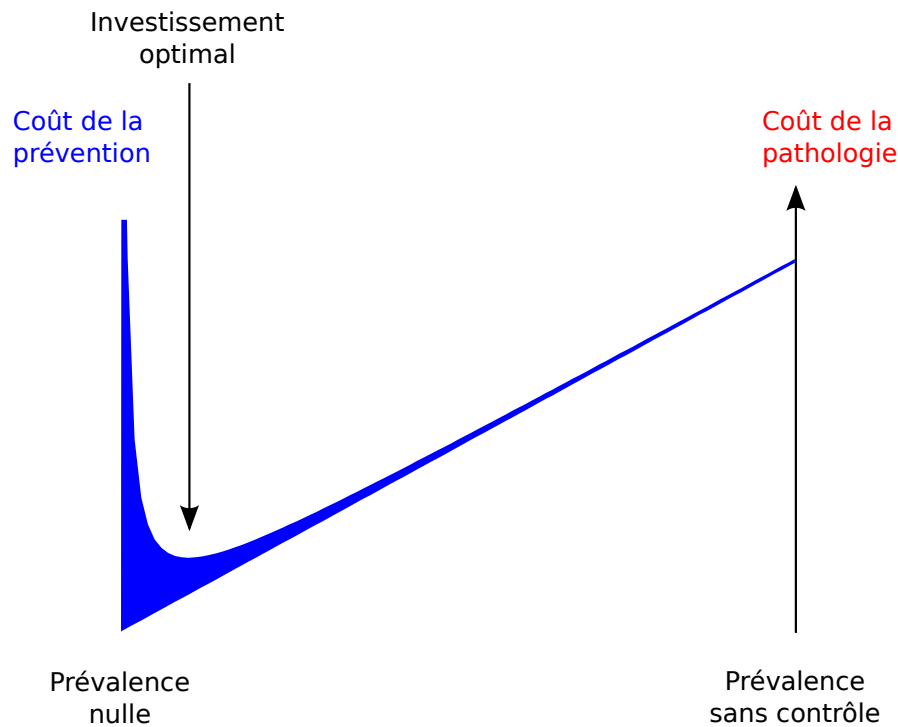


FIGURE 6.3 – Illustration du principe de compensation des frais engendrés par la pathologie et des frais liés à la prévention

Pour l'exemple, les coûts de la pathologie sont supposés être linéairement liés à la prévalence, elle-même réagissant hyperboliquement à l'investissement dans la prévention. Le cumul des deux types de coûts indique la charge totale pour la collectivité. L'investissement optimal dans la prévention permet de minimiser cette charge totale.

Bien que cet équilibre soit évalué en termes financiers, les composantes des coûts ne sont pas nécessairement directement monnayables. Ainsi le handicap subi par les patients doit être pris en compte après "traduction" en termes financiers de la même manière que lorsque dans un jugement il y a remise d'une compensation financière pour dommages et intérêts. Une fois les fonctions de coût bien définies pour le traitement comme pour la prévention il est possible d'identifier un niveau d'investissement optimal dans la prévention. Ce niveau optimal d'investissement correspond à un niveau tolérable de transmission au regard des coûts humains et financiers engendrés, de manière à similaire à ce qui est défini dans d'autres domaines tels que la lutte biologique contre les insectes dévastateurs de récoltes (Tang et al., 2005).

Démarche pour identifier le niveau d'investissement et les stratégies adaptées

Pour alimenter le modèle budgétaire présenté ci-dessus, il faut d'abord intégrer les apports de cette thèse en terme de modélisation de l'efficacité du contrôle des vecteurs et les traduire en terme d'efficacité pour le contrôle de la maladie. Si une traduction précise demande des recherches supplémentaires, une réduction linéaire de la transmission avec le temps de présence multipliée par l'abondance des punaises dans les maisons pourrait fournir une première approximation directement disponible dans nos modèles.

Ensuite, il est nécessaire d'évaluer les coûts de la pathologie. En ce qui concerne les coûts du traitement, des estimations existent dans la littérature et devraient pouvoir être utilisées (Remme et al., 2006) la partie la plus ardue est sans doute la traduction du coup du handicap en termes financiers. Il me semble cependant que les travaux effectués sur les DALYs¹ associés à la maladie de Chagas (Schofield, 2000a) pourrait fournir une première quantification monétaire du handicap au travers d'équivalence en terme de "temps de travail perdu".

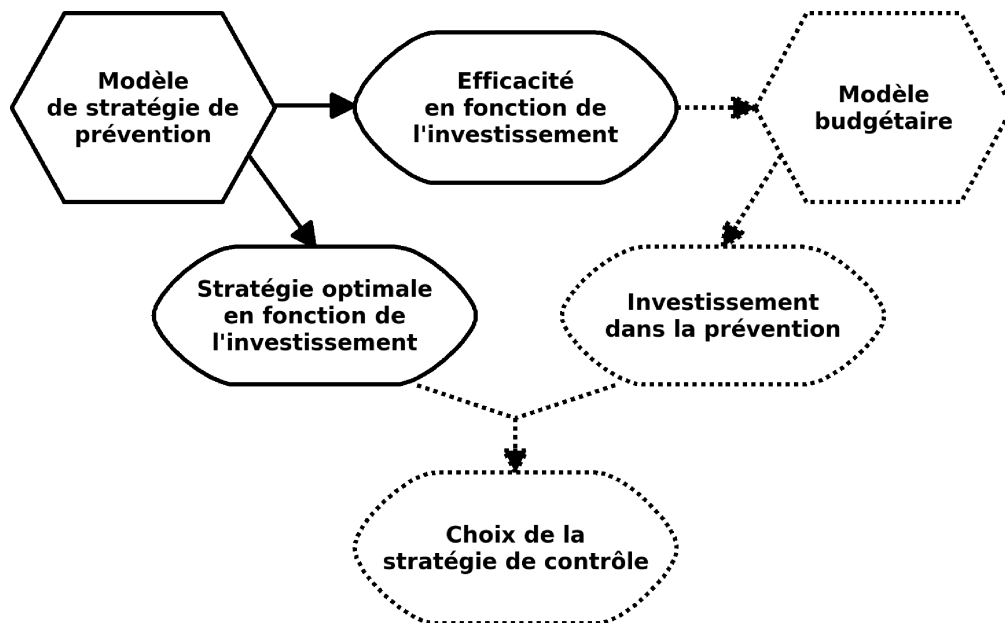


FIGURE 6.4 – Schéma de décision pour le choix d'une stratégie de prévention.

Les figurés pointillés correspondent aux aspects encore à développer grâce à des collaborations.

Les différents aspects nécessaires au choix rationnel d'un niveau d'investissement me semblent donc commencer à être disponibles, au moins à un stade préliminaire. Un premier calcul du niveau d'investissement dans la prévention serait donc possible au moins dans certaines régions. Ensuite, ce niveau d'investissement permettrait d'identifier la stratégie de contrôle optimale, tel que nous l'avons présenté pour l'exemple du

1. Voir en annexes p.241 et note.

Yucatan (chap.5). C'est ainsi l'ensemble des éléments permettant le choix d'un niveau d'investissement et une stratégie de contrôle qui seraient réunis (fig.6.4). Ce travail pour être pertinent doit être fait sur des zones présentant une situation de transmission homogène, ce qui implique un travail de cartographie que nous allons maintenant aborder.

6.3.3 Nécessité et moyens nécessaires à la mise en place d'une cartographie intégrative du risque de transmission

Dans le premier chapitre, j'ai évoqué la disparité qualitative et quantitative du risque non domicilié suivant les zones géographiques ; cette disparité implique que la planification du contrôle doit, d'une part, s'assurer de l'homogénéité de la réponse au contrôle sur l'ensemble de l'aire traitée et, d'autre part, s'appuyer sur une stratification géographique du risque pour assurer en priorité le traitement des régions où la prévention serait la plus efficace d'après l'analyse proposée ci-dessus.

Pour respecter ces contraintes, il est nécessaire de disposer d'une cartographie des vecteurs non domiciliés, et du risque qu'elle représente.

L'idéal pour constituer ces zones serait une étude précise de chaque population de vecteurs. Ceci étant très difficile, il est possible de s'appuyer dans un premier temps sur une cartographie taxonomique telle que celle présentée en annexe et résumée dans la partie 1.4. Dans un second temps, l'amélioration de la connaissance des populations pourra permettre de préciser cette première image comme cela est présenté pour *T. dimidiata* en Amérique centrale.

Cartographie taxonomique des vecteurs non domiciliés

Pour obtenir une cartographie taxonomique en identifiant l'*habitus* de domestication des espèces, beaucoup reste à faire pour obtenir une cartographie complète et fiable. Les publications sur lesquelles s'appuie ma synthèse ne permettent pas d'identifier la distribution des vecteurs sauvages infestant les maisons dans certaines régions. Un effort de terrain semble nécessaire dans la zone amazonienne (zone 3), en Colombie (zone 4), et dans le sud de l'Amérique Centrale (zone 5).

L'usage de la télédétection est en plein essor, il permet de simplifier considérablement l'identification des aires de répartition. La superposition de la « photo satellite » du monde, réalisée par la NASA, et des aires de répartition des vecteurs pointés lors du travail de bibliographie permet de se faire une idée de l'efficacité de cette méthode (fig. 6.5). Sur cette carte les limites des aires de répartition correspondent clairement aux changements de nuances de couleurs de la carte. Ceci n'a rien d'étonnant puisque ces couleurs correspondent au couvert végétal qui récapitule une grande partie des paramètres physiques (température, humidité, altitude, ...) pouvant caractériser une aire de répartition.

Notez par exemple la répartition de *T. pallidipennis* au Mexique, de *R. prolixus* au Venezuela et la distinction entre *T. dimidiata sp aff.* et *T. dimidiata maculipennis* au Mexique. Dans ce dernier exemple, il est frappant que l'on puisse identifier sur une

représentation du couvert végétal des zones auxquelles correspondent des sous espèces de *T. dimidiata* aux comportements de domestication très distincts et pour lesquelles la séparation en deux sous-espèces n'a été proposée sur d'autres bases que très récemment (Bargues et al., 2008).



FIGURE 6.5 – Récapitulatif des aires de répartition des espèces de vecteurs non strictement domiciliés infestant régulièrement les maisons.

Sources : voir en annexes les pages 247,255,259,261 et 268 (la visualisation de l'ensemble des références demande plus d'une page).

Ceci n'est qu'une illustration simple, mais plusieurs études ont utilisé la télédétection de manière beaucoup plus précise, à différentes échelles et couplée à de la modélisation environnementale pour atteindre une très grande précision de la prédiction (Lopez-Cardenas et al., 2005 ; Carbajal de la Fuente et al., 2009 ; Ibarra-Cerdeña et al., 2009).

La cartographie spécifique ébauchée ici doit être ensuite traduite en terme de domiciliation des vecteurs (taux de croissance et terme d'immigration des populations domestiques) ainsi que terme de risque pour les populations.

Cartographie de la domiciliation et du risque associé

Les indications que nous avons collectées dans la bibliographie sur le risque associé aux espèces non-strictement domiciliées sont encore lacunaires et souvent disparates. Les prochains relevés devraient particulièrement s'attacher à décrire la structure d'âge des populations rencontrées dans les maisons. Cette information permet en effet de maximiser le taux de croissance des populations, et par là d'indiquer leur degré de domiciliation (Gourbière et al., 2008). Cette première mesure pourrait être directement utilisable pour orienter qualitativement le contrôle tel que cela a été montré section 1.4.

La réalisation de telles études pour chaque aire de répartition, et suivant une répartition spatiale homogène, est cependant très lourde à mettre en place par la méthode standard. Celle-ci impose en effet d'assurer une recherche pendant un temps fixe de l'ordre d'une heure par maison, éventuellement répartie entre plusieurs observateurs¹.

Cette méthode est, de plus, inefficace pour les faibles abondances caractérisant les populations non domiciliées (Monroy et al., 2003a). Cette inefficacité s'explique facilement par le temps limité passé dans les maisons mais aussi par la faible activité des Triatominae pendant le jour, quand les recherches sont effectuées. Les Triatominae sont en effet principalement actifs aux premières heures de la nuit (Lazzari & Lorenzo, 2009). Ces obstacles sont largement levés si la collecte est effectuée par les habitants, ce qui se traduit par une sensibilité beaucoup plus grande de la détection à l'intérieur des habitations² (souvent 5 fois plus d'insectes collectés). Cette grande sensibilité de la détection par les populations à l'intérieur des maisons est attestée que ce soit pour *T. infestans* dans le Chaco (Gürtler et al., 1999), pour *R. prolixus* au Venezuela (Felicangeli et al., 2007) ou pour différents vecteurs non domiciliés au Brésil (Wanderley, 1993 ; Sgambatti de Andrade et al., 1995), au Guatemala (Monroy et al., 2003a), dans la péninsule du Yucatan (Dumonteil et al., 2009), ou encore dans le centre du Mexique (Lopez-Cardenas et al., 2005).

Étant donné l'efficacité des populations pour détecter les Triatominae, il me semble important de souligner que le prélèvement par les populations représente une mortalité généralement négligée mais qui selon mes modèles peut atteindre 10 à 90 % de mortalité par 15 jours dans la péninsule du Yucatan (résultats non présentés ici). Cet effet est certainement insuffisant seul mais son coût est très faible puisqu'il suffit d'informer les populations, particulièrement les enfants qui, en faisant un jeu, sont particulièrement efficaces (Marsden, 1997).

Sensible, la détection par les habitants est aussi suffisamment fiable pour obtenir l'ensemble des données sur lesquelles nous avons travaillé ou pour permettre l'établissement de modèles de niches (Lopez-Cardenas et al., 2005). L'utilisation des populations a de plus d'intérêt d'être constante au cours de l'année, ce qui permet d'identifier directement le patron temporel de présence des vecteurs non domiciliés, information dont nous avons déjà vu l'importance pour envisager un contrôle par l'insecticide.

1. En anglais : man/hour/house method

2. En revanche, la détection de populations péri-domestiques par les habitants semble moins efficace (Wanderley, 1993).

Enfin, la détection par les populations peut être directement associée à des mesures ponctuelles de la séropositivité des habitants pour prédire avec succès la séropositivité des habitants d'après la quantité de vecteurs qu'ils observent (Sgambatti de Andrade et al., 1995). Il serait donc possible, grâce à la participation des populations d'assurer, en même temps et à moindre coût, un diagnostic de la situation entomologique et de l'importance de la transmission à l'échelle de quelques villages représentatifs de chaque zone identifiée par cartographie taxonomique. La surveillance systématique des prévalences dans les banques de sang serait un bon complément pour assurer la veille sanitaire, et pour attirer l'attention sur des situations de risque non identifiées précédemment.

Afin d'assurer la cohérence des observations réalisées, une méthode standard de détection doit être défini à l'échelle de grandes zones où les problématiques de transmission vectorielle non domiciliée sont similaires. Le découpage en grandes zones, décrit précédemment (p.40), correspond à cet objectif et présente aussi l'avantage de maintenir en large mesure les groupes formés lors des « grandes initiatives ».

Une cartographie mouvante

La cartographie du risque ainsi réalisée est susceptible d'évoluer. Si les évolutions liées aux changements climatiques sont difficilement perceptibles pour les maladies vectorielles en général (Kovats et al., 2001), les différentes actions de l'homme ont, elles, une influence importante et rapide sur la répartition des vecteurs et sur les probabilités d'infestation observées pour chaque espèce.

L'exemple le plus frappant est sans doute la plantation de palmiers dans la région andine nord (Colombie et Venezuela), qui favorise logiquement la croissance des populations appartenant au genre *Rhodnius* (Guhl, 2007). La déforestation modifie elle aussi l'équilibre de transmission en renforçant l'importance des milieux péri-domestiques pris en tenaille entre les milieux sylvestres défrichés et les habitations. Cette pression peut faire évoluer rapidement les frontières des écotopes (Dias, 1994). Ainsi, les relevés entomologiques dans le nord-est du Brésil indiquent que, suite à la déforestation, *R. nasutus* peut être trouvé sur des essences d'arbre inhabituelles pour cette espèce (Lima & Sarquis, 2008) et entre aussi plus facilement en contact avec les populations humaines (Abad-Franch et al., 2009). Des résultats similaires sont démontrés pour *T. pseudomaculata* dans la même région (Noireau et al., 2005a) et suggérés dans le cas de *T. sordida* dans le sud du Brésil (Diotaiuti et al., 1994). La déprise agricole, très forte ces dernières années, a elle aussi un impact, en particulier la mise en friches de terres d'élevage (Wanderley, 1993). Enfin, la colonisation de nouveaux espaces favorise la révélation de nouvelles zones endémiques, comme c'est le cas pour la forêt amazonienne (Coura et al., 2002b)

Ces transformations de l'écologie de la maladie ne sont pas nouvelles, et l'homme y a déjà abondamment pris part. Cependant, l'augmentation de la population humaine à l'échelle de la planète, et l'augmentation des échanges mondiaux favorisent des modifications environnementales toujours plus massives et rapides, comme en témoignent

le défrichement de la forêt amazonienne ou la production massive d'huile de palme. A la complexité spatiale s'ajoute donc une complexité temporelle qui rend d'autant plus utile une modélisation unifiée de la transmission et de la prévention afin de prévoir les conséquences de modifications environnementales et d'y répondre de manière adéquate.

Cartographie et établissement de priorités

In fine, ce travail de cartographie joint au travail de modélisation de la prévention et du traitement doit permettre un investissement adapté au préjudice subi par les populations. Malheureusement, il est probable que d'une part certaines situations ne permettent pas une action de prévention efficace et d'autre part que les fonds disponibles ne soient pas à la hauteur de l'ensemble des besoins identifiés en terme d'investissement optimale dans la prévention.

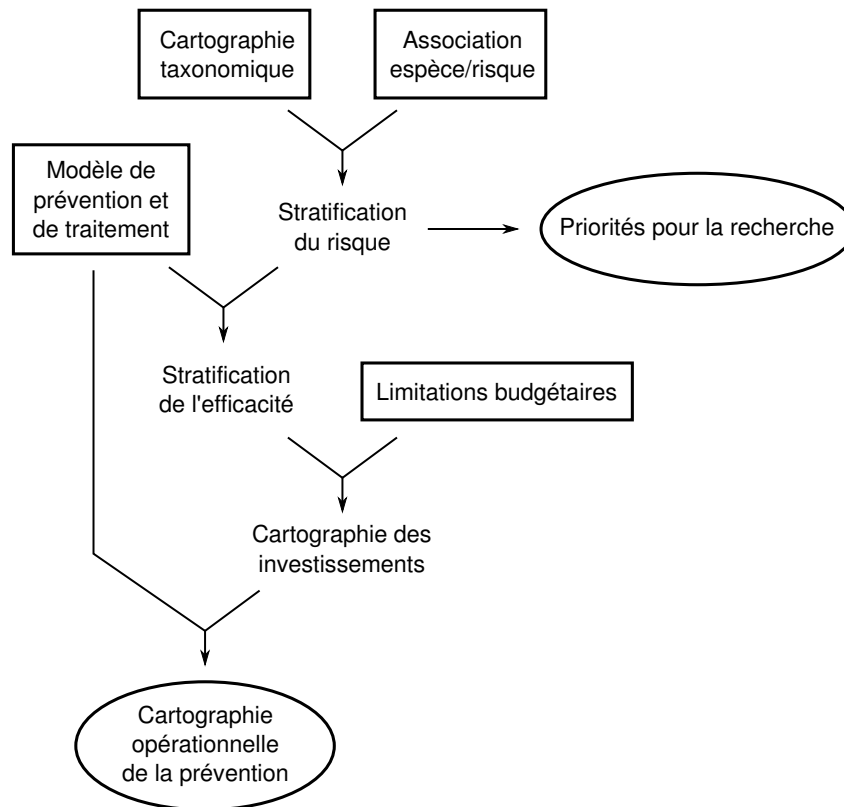


FIGURE 6.6 – Insertion du modèle de prévention dans la prise de décision à l'échelle nationale ou internationale

La notion de stratification du risque qui est apparu ces dernières années dans la littérature traitant des vecteurs de la maladie de Chagas essaye de tenir compte de cette réalité (Ramsey et al., 2000). L'approche de modélisation de la prévention et du traitement qui est proposée plus haut enrichit ce concept de stratification du risque en lui

permettant d'associer à une zone d'action non seulement un risque mais aussi une efficacité de la prévention (fig.6.6). Ainsi, la stratification du risque peut permettre de donner des priorités pour la recherche d'une part et sert de base à pour déterminer une stratification de l'efficacité afin d'utiliser les fonds là où ils sont le plus utiles et pas nécessairement là où la situation épidémique est la plus alarmante.

Une fois les priorités ainsi établies, les contraintes budgétaires peuvent être appliquées afin d'obtenir une cartographie des investissements qui elle-même permet d'établir grâce au modèle de prévention et de traitement les stratégies adéquates pour les zones identifiées.

6.4 Conclusion générale

Après avoir montré la réalité du risque engendré par les vecteurs non-domiciliés à l'échelle de l'Amérique latine, nous avons traité la situation particulière du Yucatan avec une perspective de plus en plus large. Grâce à un couplage étroit entre données et modélisation, il nous a été possible dans un premier temps d'identifier les paramètres de reproduction des populations, puis, grâce à ces estimations, le modèle de dynamique de population a pu être simplifié afin d'aborder les mécanismes de dispersion. Des paramètres clés de la dispersion ont pu être évalués ce qui représente à la fois une avancée fondamentale dans la compréhension de ces populations non-domiciliés et une avancée significative pour la modélisation des stratégies de contrôle de ces vecteurs.

Cette approche peut être adaptée à l'ensemble des populations de vecteurs de la maladie de Chagas pour évaluer l'efficacité de nouveaux moyens de contrôle et des combinaisons de moyens de contrôle au sein de stratégies de prévention. Pour mener à bien cette étape, une modélisation de la transmission devra être effectuée. Les modèles initiaux, complexes et impliquant des moyens informatiques conséquents, pourront ensuite être simplifiés et nous avons montré comment ils peuvent alors être associés à une cartographie du risque et intégrés dans un schéma plus général d'aide à la prise de décision quand au niveau d'investissement et aux stratégies employées pour la prévention.

Cette approche est complexe, et sa complexité s'oppose à la relative simplicité de la planification de la lutte contre les vecteurs domiciliés. Une interaction forte entre des disciplines aussi distinctes que la modélisation informatique, l'étude comportementale des vecteurs, et la médecine épidémique est nécessaire et implique d'envisager le contrôle des populations à une échelle nationale sinon internationale. Par ailleurs, nous avons montré la force d'études et d'action de prévention impliquant fortement les populations locales. Ainsi, pour un maximum d'efficacité, la lutte contre la maladie de Chagas, au moins pour les vecteurs non-domiciliés, doit s'appuyer sur les populations pour la détection, engager des moyens nationaux ou internationaux pour l'organisation et la planification et s'appuyer à nouveau sur les populations pour le contrôle.

La mise en place d'une telle organisation nécessite de poser des objectifs clairs à la recherche en terme de coût et d'efficacité de la prévention. Pour cela, l'analyse rationnelle que nous avons proposée devrait être rapidement menée, même si ce doit

être à un niveau très simple, en effet, il est nécessaire aujourd'hui de connaître l'ordre de grandeur de l'effort à fournir contre cette maladie qui touche durement l'homme depuis son arrivée sur ce continent. Il est certain que la concrétisation d'un tel projet à la fois au niveau de l'analyse de la situation et de la mise en place des solutions proposées est difficile mais c'est aussi ce qui participe à rendre ce sujet aussi passionnant qu'il est vital pour les populations atteintes.

Références bibliographiques

- Abad-Franch, F., Monteiro, F., 2005. «Molecular research and the control of Chagas disease vectors». *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 77(3), 437–454.
- Abad-Franch, F., Monteiro, F., 2007. «Biogeography and evolution of Amazonian triatomines (Heteroptera : Reduviidae) : implications for Chagas disease surveillance in humid forest ecoregions». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102, 57–70.
- Abad-Franch, F., Monteiro, F. A., Jaramillo, N. O., Gurgel-Gonçalves, R., Braga Stehling Dias, F., Diotaiuti, L., 2009. «Ecology, evolution, and the long-term surveillance of vector-borne Chagas disease : a multi-scale appraisal of the tribe Rhodniini (Triatominae)». *Acta Trop* 110(2-3), 159–177.
- Abad-Franch, F., Palomeque, F. S., Aguilar, H. M., Miles, M. A., 2005. «Field ecology of sylvatic *Rhodnius* populations (Heteroptera, Triatominae) : risk factors for palm tree infestation in western Ecuador». *Trop Med Int Health* 10(12), 1258–1266.
- Abad-Franch, F., Paucar, A., Carpio, C., Cuba, C., Aguilar, H., Miles, M., 2001. «Biogeography of Triatominae (Hemiptera : Reduviidae) in Ecuador : implications for the design of control strategies». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96(5), 611–620.
- Aguilar, H. M., Abad-Franch, F., Pinto Dias, J. C., Veríssimo Junqueira, A. C., Coura, J. R., 2007. «Chagas disease in the Amazon region». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 Suppl 1, 47–56.
- Aguilar, H. M., Abad-Franch, F., Racines, J. V., Paucar, A. C., 1999. «Epidemiology of Chagas disease in Ecuador. A brief review». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94 Suppl 1, 387–393.
- Albajar Vinas, P. 2008. «La situation de la maladie de Chagas en Amérique latine», société de pathologie exotique.
URL <http://www.pathexo.fr/documents/2008-04-9/SPE-Chagas-2.pdf>
- Almeida, C. E., Duarte, R., do Nascimento, R. G., Pacheco, R. S., Costa, J., 2002. «*Triatoma rubrovaria* (Blanchard, 1843) (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) II : trophic resources and ecological observations of five populations collected in the State of Rio Grande do Sul, Brazil». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(8), 1127–1131.

- Almeida, C. E., Vinhaes, M. C., de Almeida, J. R., Silveira, A. C., Costa, J., 2000. «Monitoring the domiciliary and peridomiciliary invasion process of *Triatoma rubrovaria* in the State of Rio Grande do Sul, Brazil.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95(6), 761–768.
- Amelotti, I., Catalá, S. S., Gorla, D. E., 2009. «Experimental evaluation of insecticidal paints against *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae), under natural climatic conditions.». *Parasit Vectors* 2(1), 30.
- Araújo, A., Jansen, A. M., Reinhard, K., Ferreira, L. F., 2009. «Paleoparasitology of Chagas disease—a review.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(4), 9–16.
- Arroyo, C., Esteban, L., Catalá, S., Angulo, V., 2007. «Variación del fenotipo antenal de poblaciones del domicilio, peridomicilio y silvestres de *Triatoma dimidiata* (Hemiptera : Reduviidae) en Santander, Colombia.». *Biomédica* 27(Suppl 1), 92–100.
- Asin, S. N., Giojalas, L. C., 1995. «Type of rectal contents and infectivity of domiciliary populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) in Argentina.». *J Med Entomol* 32(4), 399–401.
- Audino, P. G., Vassena, C., Barrios, S., Zerba, E., Picollo, M. I., 2004. «Role of enhanced detoxication in a deltamethrin-resistant population of *Triatoma infestans* (Hemiptera, Reduviidae) from Argentina.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(3), 335–339.
- Azarya, V. 1999. *Pastoralists under pressure ? Fulbe societies confronting change in West Africa*. Brill.
2008. *MALADIE DE CHAGAS*. Société de pathologie exotique.
URL www.pathexo.fr/documents/2008-04-9/SPE-Chagas-7.pdf
- Aznar, C., Ruche, G. L., Laventure, S., Carme, B., Liegeard, P., Hontebeyrie, M., 2004. «Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in French Guiana.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(8), 805–808.
- Añez, N., Carrasco, H., Parada, H., Crisante, G., Rojas, A., Gonzalez, N., Ramirez, J. L., Guevara, P., Rivero, C., Borges, R., Scorza, J. V., 1999. «Acute Chagas' disease in western Venezuela : a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study.». *Am J Trop Med Hyg* 60(2), 215–222.
- Añez, N., Crisante, G., Rojas, A., 2004. «Update on Chagas disease in Venezuela—a review.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(8), 781–787.
- Bandoni de Oliveira, F., Cassola Molina, E., Marroig, G. 2008. *South American Primates, Developments in Primatology : Progress and Prospects*. Springer, Ch. 3, p. 55.
- Bar, M. E., Damborsky, M. P., Oscherov, E. B., Milano, A., Francisco, M., Avalos, G., Wisnivesky-Colli, C., 2002. «Triatomines involved in domestic and wild *Trypanosoma cruzi* transmission in Concepción, Corrientes, Argentina.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(1), 43–46.

- Barbu, C., Dumonteil, E., Gourbière, S., 2009a. «Optimization of Control Strategies for Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas Disease Vector in the Yucatán Peninsula, Mexico». *PLoS Negl Trop Dis* 3(4), e416.
- Barbu, C., Dumonteil, E., Gourbière, S., submitted. «Characterization of the dispersal of non-domiciliated *Triatoma dimidiata* through the selection of spatially explicit models». -.
- Barbu, C., El Yacoubi, S., Gourbière, S. 2009b. Mixed strategies to control non-domiciliated Chagas disease vectors in a cost-efficient way. In : El Jaï, A., Afifi, L., Zerrik, E. (Eds.), *System Theory : Modeling, Analysis and Control*. Presses Universitaires de Perpignan, pp. 507–513.
URL http://pup.univ-perp.fr/book.php?book_id348
- Bargues, M. D., Klisiowicz, D. R., Gonzalez-Candelas, F., Ramsey, J. M., Monroy, C., Ponce, C., Salazar-Schettino, P. M., Panzera, F., Abad-Franch, F., Sousa, O. E., Schofield, C. J., Dujardin, J. P., Guhl, F., Mas-Coma, S., 2008. «Phylogeography and Genetic Variation of *Triatoma dimidiata*, the Main Chagas Disease Vector in Central America, and Its Position within the Genus *Triatoma*». *PLoS Negl Trop Dis* 2(5), e233.
- Bargues, M. D., Klisiowicz, D. R., Panzera, F., Noireau, F., Marcilla, A., Perez, R., Rojas, M. G., O'Connor, J. E., Gonzalez-Candelas, F., Galvão, C., Jurberg, J., Carcavallo, R. U., Dujardin, J. P., Mas-Coma, S., 2006. «Origin and phylogeography of the Chagas disease main vector *Triatoma infestans* based on nuclear rDNA sequences and genome size.». *Infect Genet Evol* 6(1), 46–62.
- Bargues, M. D., Marcilla, A., Ramsey, J. M., Dujardin, J. P., Schofield, C. J., Mas-Coma, S., 2000. «Nuclear rDNA-based molecular clock of the evolution of triatominae (Hemiptera : reduviidae), vectors of Chagas disease.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95(4), 567–573.
- Beard, C., Pye, G., Steurer, F., Rodriguez, R., Campman, R., Peterson, A., Ramsey, J., Wirtz, R., Robinson, L., 2003. «Chagas disease in a domestic transmission cycle, southern Texas, USA». *Emerging Infectious Diseases* 9(1), 103–105.
- Beard, C. B., Dotson, E. M., Pennington, P. M., Eichler, S., Cordon-Rosales, C., Durvasula, R. V., 2001. «Bacterial symbiosis and paratransgenic control of vector-borne Chagas disease.». *Int J Parasitol* 31(5-6), 621–627.
- Beard, C. B., Durvasula, R. V., Richards, F. F., 1998. «Bacterial symbiosis in arthropods and the control of disease transmission.». *Emerg Infect Dis* 4(4), 581–591.
- Benchimol-Barbosa, P., 2009. «Predictors of mortality in Chagas' disease : The impact of atrial fibrillation and oral transmission on infected population». *International Journal of Cardiology* 133(2), 275–277.

- Benchimol-Barbosa, P. R., 2008. «Predictors of mortality in Chagas' disease : The impact of atrial fibrillation and oral transmission on infected population.». *Int J Cardiol*.
- Bern, C., Montgomery, S. P., Herwaldt, B. L., Rassi, A., Marin-Neto, J. A., Dantas, R. O., Maguire, J. H., Acquatella, H., Morillo, C., Kirchhoff, L. V., Gilman, R. H., Reyes, P. A., Salvatella, R., Moore, A. C., 2007. «Evaluation and treatment of chagas disease in the United States : a systematic review.». *The Journal of The American Medical Association* 298(18), 2171–2181.
2009. *Global Paleogeography*.
URL <http://jan.ucc.nau.edu/rcb7/globaltext2.html>
- Blanco, S. B., Segura, E. L., Cura, E. N., Chuit, R., Tulián, L., Flores, I., Garbarino, G., Villalonga, J. F., Gürtler, R. E., 2000. «Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* : an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina.». *Tropical Medicine and International Health* 5(4), 293–301.
- Bodin, A. 2008. Modulation du comportement de recherche de l'hôte chez les insectes hématophages : Importance des facteurs endogènes. Ph.D. thesis, Université François Rabelais de Tours.
- Borges, E. C., Dujardin, J.-P., Schofield, C. J., Romanha, A. J., Diotaiuti, L., 2005. «Dynamics between sylvatic, peridomestic and domestic populations of *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera : Reduviidae) in Ceara State, Northeastern Brazil.». *Acta Trop* 93(1), 119–126.
- Borges, J. D., de Assis, G. F. M., Gomes, L. V., Dias, J. C. P., Pinto, I. D. M., Martins-Filho, O. A., Torres, R. M., Viñas, P. A., Bahia, M. T., Machado-Coelho, G. L. L., de Lana, M., 2006. «Seroprevalence of Chagas disease in schoolchildren from two municipalities of Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil ; six years following the onset of epidemiological surveillance.». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 48(2), 81–86.
- Borges-Pereira, J., Sarquis, O., Zauza, P. L., Britto, C., Lima, M. M., 2008. «[Epidemiology of Chagas disease in four rural localities in Jaguaruana, State of Ceará : seroprevalence of infection, parasitemia and clinical characteristics]». *Rev Soc Bras Med Trop* 41(4), 345–351.
- Botto-Mahan, C., Cattan, P. E., Canals, M., Acuna, M., 2005. «Seasonal variation in the home range and host availability of the blood-sucking insect *Mepraia Spinolai* in wild environment». *Acta Tropica* 95, 160–163.
- Brenière, S. F., Bosseno, M.-F., Magallón-Gastelúm, E., Ruvalcaba, E. G. C., Gutierrez, M. S., Luna, E. C. M., Basulto, J. T., Mathieu-Daudé, F., Walter, A., Lozano-Kasten, F., 2007. «Peridomestic colonization of *Triatoma longipennis* (Hemiptera, Reduviidae) and *Triatoma barberi* (Hemiptera, Reduviidae) in a rural community with active transmission of *Trypanosoma cruzi* in Jalisco state, Mexico.». *Acta Trop* 101(3), 249–257.

- Brenière, S. F., Pietrokovsky, S., Gastélum, E. M., Bosseno, M.-F., Soto, M. M., Ouaisi, A., Kasten, F. L., Wisnivesky-Colli, C., 2004. «Feeding Patterns of *Triatoma longipennis* Usinger (Hemiptera, Reduviidae) in peridomestic Habitats of a Rural Community in Jalisco State, Mexico». *Journal of Medical Entomology* 41(6), 1015–1020.
- Briones, M. R. S., Souto, R. P., Stolf, B. S., Zingales, B., 1999. «The evolution of two *Trypanosoma cruzi* subgroups inferred from rRNA genes can be correlated with the interchange of American mammalian faunas in the Cenozoic and has implications to pathogenicity and host specificity». *Molecular and Biochemical Parasitology* 104(2), 219–232.
- Brisse, S., Henriksson, J., Barnabé, C., Douzery, E. J. P., Berkvens, D., Serrano, M., Carvalho, M. R. C. D., Buck, G. A., Dujardin, J.-C., Tibayrenc, M., 2003. «Evidence for genetic exchange and hybridization in *Trypanosoma cruzi* based on nucleotide sequences and molecular karyotype». *Infect Genet Evol* 2(3), 173–183.
- Bustamante, D. M., Monroy, M. C., Rodas, A. G., Juárez, J. A., Malone, J. B., 2007a. «Environmental determinants of the distribution of Chagas disease vectors in south-eastern Guatemala». *Geospat Health* 1(2), 199–211.
- Bustamante, J. M., Novarese, M., Rivarola, H. W., Presti, M. S. L., Fernández, A. R., Enders, J. E., Fretes, R., Paglini-Oliva, P. A., 2007b. «Reinfections and *Trypanosoma cruzi* strains can determine the prognosis of the chronic chagasic cardiopathy in mice». *Parasitology Research* 100(6), 1407–1410.
- Calderón, C. I., Dorn, P. L., Melgar, S., Chávez, J. J., Rodas, A., Rosales, R., Monroy, C. M., 2004. «A Preliminary Assessment of Genetic Differentiation of *Triatoma dimidiata* (Hemiptera : Reduviidae) in Guatemala by Random Amplification of Polymorphic DNA-Polymerase Chain Reaction». *Journal of Medical Entomology* 41(5), 882–887.
- Calderón-Arguedas, O., Chinchilla, M., García, F., Vargas, M., 2001. «Preferencias alimentarias de *Triatoma dimidiata* (Hemiptera : Reduviidae) procedente de la meseta central de Costa Rica a finales del siglo XX». *Parasitología al día* 25(3-4), 78–81.
- Calderón-Arguedas, O., Chinchilla, M., García, F., Vargas, M., 2002. «Infestación por vectores de la Enfermedad de Chagas en cuatro zonas endémicas de la meseta central de Costa Rica». *Parasitología latinoamericana* 57, 88–95.
- Campbell-Lendrum, D. H., Angulo, V. M., Esteban, L., Tarazona, Z., Parra, G. J., Restrepo, M., Restrepo, B. N., Guhl, F., Pinto, N., Aguilera, G., Wilkinson, P., Davies, C. R., 2007. «House-level risk factors for triatomine infestation in Colombia». *Int J Epidemiol* 36(4), 866–872.
- Campos-Valdéz, G., Barrera-Peña, R., de la Luz Sánchez, R., Jiménez-Cardoso, E., Martínez-Labat, P., 2001. «Anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies in dogs (*Canis familiaris*) from Tlalnepantla Municipality, State of Mexico». *bioquímica* 26(1), 16–19.

- Canale, D. M., Cecere, M. C., Chuit, R., Gürtler, R. E., 2000. «Peridomestic distribution of *Triatoma garciabesi* and *Triatoma guasayana* in north-west Argentina.». *Medical and Veterinary Entomology* 14(4), 383–390.
- Canals, M., Cruzat, L., Molina, M. C., Ferreira, A., Cattán, P. E., 2001. «Blood host sources of *Mepraia spinolai* (Heteroptera : Reduviidae), wild vector of chagas disease in Chile.». *J Med Entomol* 38(2), 303–307.
- Carbajal de la Fuente, A., Dias-Lima, A., Lopes, C., Emperaire, L., Walter, A., Ferreira, A., Sherlock, I., Noireau, F., 2008. «Behavioral Plasticity of Triatominae Related to Habitat Selection in Northeast Brazil». *Journal of Medical Entomology* 45(1), 14–19.
- Carbajal de la Fuente, A., Porcasi, X., Noireau, F., Diotaiuti, L., Gorla, D., 2009. «The association between the geographic distribution of *Triatoma pseudomaculata* and *Triatoma wygodzinskyi* (Hemiptera : Reduviidae) with environmental variables recorded by remote sensors». *Infection, Genetics and Evolution* 9(1), 54–61.
- Carbajal de la Fuente, A. L., Minoli, S. A., Lopes, C. M., Noireau, F., Lazzari, C. R., Lorenzo, M. G., 2007. «Flight dispersal of the Chagas disease vectors *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in northeastern Brazil». *Acta Tropica* 101(2), 115–119.
- Cardinal, M. V., Lauricella, M. A., Ceballos, L. A., Lanati, L., Marcet, P. L., Levin, M. J., Kitron, U., Gürtler, R. E., Schijman, A. G., 2008. «Molecular epidemiology of domestic and sylvatic *Trypanosoma cruzi* infection in rural northwestern Argentina.». *Int J Parasitol.*
- Cardinal, M. V., Lauricella, M. A., Marcet, P. L., Orozco, M. M., Kitron, U., Gürtler, R. E., 2007. «Impact of community-based vector control on house infestation and *Trypanosoma cruzi* infection in *Triatoma infestans*, dogs and cats in the Argentine Chaco.». *Acta Trop* 103(3), 201–211.
- Carme, B., Aune, I., Nguyen, G., Aznar, C., Beaudet, B., 2001. «Four cases of acute chagasic myocarditis in French Guiana.». *Am J Trop Med Hyg* 64(3-4), 162–163.
- Carrasco, H. J., Torrellas, A., García, C., Segovia, M., Feliciangeli, M., 2005. «Risk of *Trypanosoma cruzi* I (Kinetoplastida : Trypanosomatidae) transmission by *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera : Reduviidae) in Caracas (Metropolitan District) and neighboring States, Venezuela». *International Journal for Parasitology* 35(13), 1379–1384.
- Castañera, M. B., Lauricella, M. A., Chuit, R., Gürtler, R. E., 1998. «Evaluation of dogs as sentinels of the transmission of *Trypanosoma cruzi* in a rural area of north-western Argentina.». *Ann Trop Med Parasitol* 92(6), 671–683.

- Catalá, S., Dujardin, J. P., 2001. «Antennal sensilla patterns indicate geographic and ecotopic variability among *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) populations.». *J Med Entomol* 38(3), 423–428.
- Ceballos, L. A., Cardinal, M. V., Vazquez-Prokopec, G. M., Lauricella, M. A., Orozco, M. M., Cortinas, R., Schijman, A. G., Levin, M. J., Kitron, U., Gürtler, R. E., 2006. «Long-term reduction of *Trypanosoma cruzi* infection in sylvatic mammals following deforestation and sustained vector surveillance in northwestern Argentina.». *Acta Trop* 98(3), 286–296.
- Ceballos, L. A., Vazquez-Prokopec, G. M., Cecere, M. C., Marcet, P. L., Gürtler, R. E., 2005. «Feeding rates, nutritional status and flight dispersal potential of peridomestic populations of *Triatoma infestans* in rural northwestern Argentina.». *Acta Trop* 95(2), 149–159.
- Cecere, M., Gürtler, R., Canale, D., Chuit, R., Cohen, J., 2002. «Effects of partial housing improvement and insecticide spraying on the reinfestation dynamics of *Triatoma infestans* in rural northwestern Argentina». *Acta Tropica* 84, 101–116.
- Cecere, M. C., Canale, D. M., Gürtler, R. E., 2003. «Effects of refuge availability on the population dynamics of *Triatoma infestans* in central Argentina». *Journal of Applied Ecology* 40(4), 742–756.
- Cecere, M. C., Castañera, M. B., Canale, D. M., Chuit, R., Gürtler, R. E., 1999. «*Trypanosoma cruzi* infection in *Triatoma infestans* and other triatomines : long-term effects of a control program in rural northwestern Argentina.». *Rev Panam Salud Publica* 5(6), 392–399.
- Cecere, M. C., Vazquez-Prokopec, G. M., Gürtler, R. E., Kitron, U., 2004. «Spatio-temporal analysis of reinfestation by *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) following insecticide spraying in a rural community in northwestern Argentina.». *Am J Trop Med Hyg* 71(6), 803–810.
- Cecere, M. C., Vázquez-Prokopec, G. M., Ceballos, L. A., Gurevitz, J. M., Zárata, J. E., Zaidenberg, M., Kitron, U., Gürtler, R. E., 2006. «Comparative trial of effectiveness of pyrethroid insecticides against peridomestic populations of *Triatoma infestans* in northwestern Argentina.». *Journal of Medical Entomology* 43(5), 902–909.
- Chagas, C., 1909. «Nova tripanozomiaze humana». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1(2), 159–218.
- Chagas, C., 2008. «A new disease entity in man : a report on etiologic and clinical observations». *Int. J. Epidemiol.* 37, 694–695.

- Chandler, G. T., Cary, T. L., Bejarano, A. C., Pender, J., Ferry, J. L., 2004. «Population consequences of fipronil and degradates to copepods at field concentrations : an integration of life cycle testing with leslie matrix population modeling». *Environmental Science and Technology* 38(23), 6407–6414.
- Chevillon, C., Bourguet, D., Rousset, F., Pasteur, N., Raymond, M., 1997. «Pleiotropy of adaptive changes in populations : comparisons among insecticide resistance genes in *Culex pipiens*». *Genetics Research* 70(03), 195–204.
- Chippaux, J.-P., Postigo, J. R., Santalla, J. A., Schneider, D., Brutus, L., 2008. «Epidemiological evaluation of Chagas disease in a rural area of southern Bolivia.». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(6), 578–584.
- Cohen, J. E., Gürtler, R. E., 2001. «Modeling household transmission of American trypanosomiasis.». *Science* 293(5530), 694–698.
- Cohen, J. M., Wilson, M. L., Cruz-Celis, A., Ordoñez, R., Ramsey, J. M., 2006. «Infestation by *Triatoma pallidipennis* (Hemiptera : Reduviidae : Triatominae) is associated with housing characteristics in rural Mexico.». *J Med Entomol* 43(6), 1252–1260.
- Coll-Cárdenas, R., Espinoza-Gómez, F., Maldonado-Rodríguez, A., Reyes-López, P. A., Huerta-Viera, M., Rojas-Larios, F., 2004. «Active transmission of human chagas disease in Colima Mexico.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(4), 363–368.
- Colpitts, B., Boiteau, G., 2004. «Harmonic radar transceiver design : miniature tags for insect tracking». *IEEE Transactions on Antennas and Propagation* 52(11), 2825–2832.
- Cortez, M. R., Emperaire, L., Piccinali, R. V., Gürtler, R. E., Torrico, F., Jansen, A. M., Noireau, F., 2007. «Sylvatic *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) in the Andean valleys of Bolivia.». *Acta Trop* 102(1), 47–54.
- Costa, J., 1999. «The synanthropic process of Chagas disease vectors in Brazil, with special attention to *Triatoma brasiliensis* Neiva, 1911 (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) population, genetical, ecological, and epidemiological aspects». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94, 239–241.
- Costa, J., Almeida, C., Dotson, E., Lins, A., Vinhaes, M., Silveira, A., Beard, C., 2003. «The epidemiologic importance of *Triatoma brasiliensis* as a Chagas disease vector in Brazil : a revision of domiciliary captures during 1993-1999». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98, 443–449.
- Costa, J., Lorenzo, M., 2009. «Biology, diversity and strategies for the monitoring and control of triatomines-Chagas disease vectors». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(s1), 46–51.

- Coura, J. R., 1990. «Chagas' disease as endemic to the Brazilian Amazon : risk or hypothesis ?». *Rev Soc Bras Med Trop* 23(2), 67–70.
- Coura, J. R., Barrett, T. V., Naranjo, M. A., 1994a. «[Human populations attacked by wild Triatominae in the Amazonas : a new form of transmission of Chagas disease ?]». *Rev Soc Bras Med Trop* 27(4), 251–254.
- Coura, J. R., de Castro, S. L., 2002. «A critical review on Chagas disease chemotherapy.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(1), 3–24.
- Coura, J. R., Junqueira, A. C. V., Boia, M. N., Fernandes, O., Bonfante, C., Campos, J. E., Santos, L., Devera, R., 2002a. «Chagas disease in the Brazilian Amazon : IV. a new cross-sectional study.». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 44(3), 159–165.
- Coura, J. R., Junqueira, A. C. V., Fernandes, O., Valente, S. A. S., Miles, M. A., 2002b. «Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil». *Trends in Parasitology* 18, 171–176.
- Coura, J. R., Naranjo, M. A., Willcox, H. P., 1995. «Chagas' disease in the Brazilian Amazon. II. A serological survey.». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 37(2), 103–107.
- Coura, J. R., Willcox, H. P., Tavares, A. M., de Paiva, D. D., Fernandes, O., Rada, E. L., Perez, E. P., Borges, L. C., Hidalgo, M. E., Nogueira, M. L., 1994b. «[Epidemiological, social, and sanitary aspects in an area of the Rio Negro, State of Amazonas, with special reference to intestinal parasites and Chagas' disease]». *Cad Saude Publica* 10 Suppl 2, 327–336.
- Coutinho, M., Freire, O., Dias, J. C., 1999. «The noble enigma : Chagas' nominations for the Nobel prize.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94 Suppl 1, 123–129.
- Crossa, R. P., Hernández, M., Caraccio, M. N., Rose, V., Valente, S. A. S., Valente, V. d. C., Mejía, J. M., Angulo, V. M., Ramírez, C. M. S., Roldán, J., Vargas, F., Wolff, M., Panzera, F., 2002. «Chromosomal evolution trends of the genus *Panstrongylus* (Hemiptera, Reduviidae), vectors of Chagas disease». *Infection, Genetics and Evolution* 2(1), 47–56.
- Cruz-Reyes, A., Pickering-Lopez, J. M., 2006. «Chagas disease in Mexico : an analysis of geographical distribution during the past 76 years - A Review». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(4), 345–354.
- Cuba, C., Vallejo, G., Gurgel-Goncalves, R., 2007. «Triatomines (Hemiptera, Reduviidae) prevalent in the northwest of Peru : species with epidemiological vectorial capacity». *Parasitol. latinoam* 62(3-4), 154–164.
- Cuba, C. A., Abad-Franch, F., Roldán Rodríguez, J., Vargas Vásquez, F., Pollack Velásquez, L., Miles, Michael, A., 2002. «The triatomines of northern Peru, with emphasis

- on the ecology and infection by trypanosomes of *Rhodnius ecuadoriensis* (Triatominae)». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(2), 175–183.
- de Arias, A. R., Dias, J. C. P., 2007. «Social, epidemiological, and control determinants of Chagas disease in American Southern Cone–working group.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 Suppl 1, 23–27.
- de Cássia Moreira de Souza, R., Barbosa, S. E., Sonoda, I. V., de Melo Azeredo, B. V., Romanha, A. J., Diotaiuti, L., 2008. «Population dynamics of *Triatoma vitticeps* (Stål, 1859) in Itanhomi, Minas Gerais, Brazil.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103(1), 14–20.
- De la Riva, J., Matias, A., Torrez, M., Martínez, E., Dujardin, J., 2001. «Adult and nymphs of *Microtriatoma trinidadensis* (Lent, 1951)(Hemiptera : Reduviidae) caught from peridomestic environment in Bolivia.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96, 889–894.
- de Souza, W., 2007. «Chagas' disease : facts and reality.». *Microbes Infect* 9(4), 544–545.
- Deane, M., Lenzi, H., Jansen, A., 1984. «*Trypanosoma cruzi* : vertebrate and invertebrate cycles in the same mammal host, the opossum *Didelphis marsupialis*.». *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 79, 513–515.
- Deharo, E., Loyevsky, M., John, C., Balanza, E., Ruiz, G., Munoz, V., Gordeuk, V. R., 2000. «Aminothiol Multidentate Chelators against Chagas Disease». *Experimental Parasitology* 94, 198–200.
- Delaporte, F., 1997. «Romana's Sign». *Journal of the History of Biology* 30(3), 357–366.
- Devera, R., Fernandes, O., Coura, J. R., 2003. «Should *Trypanosoma cruzi* be called "cruzi" complex ? a review of the parasite diversity and the potential of selecting population after in vitro culturing and mice infection.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98(1), 1–12.
- Devillers, H., Lobry, J., Menu, F., 2008. «An agent-based model for predicting the prevalence of *Trypanosoma cruzi* I and II in their host and vector populations.». *Journal of theoretical biology* 255(3), 307–315.
- Dias, E., Dias, J., 1968. «Monthly variations of the incidence of the evolution forms of *Triatoma infestans* and *Panstrongylus megistus* in the community of Bambui, State of Minas Gerais (II : 1951-1964)». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 66(2), 209.
- Dias, F. B. S., Bezerra, C. M., de Menezes Machado, E. M., Casanova, C., Diotaiuti, L., 2008a. «Ecological aspects of *Rhodnius nasutus* Stål, 1859 (Hemiptera : Reduviidae : Triatominae) in palms of the Chapada do Araripe in Ceará, Brazil.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103(8), 824–830.

- Dias, J., 1988. «Controle de vetores da doença de Chagas no Brasil e riscos da reinvasão domiciliar por vetores secundários». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 83(suppl.1), 387–391.
- Dias, J., Schofield, C., 1999. «The evolution of Chagas disease (American trypanosomiasis) control after 90 years since Carlos Chagas discovery». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94(1), 103–121.
- Dias, J., Silveira, A., Schofield, C., 2002. «The impact of Chagas disease control in Latin America : a review». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(5), 603–612.
- Dias, J. C., Machado, E. M., Fernandes, A. L., Vinhaes, M. C., 2000. «[General situation and perspectives of chagas disease in Northeastern Region, Brazil]». *Cad Saude Publica* 16 Suppl 2, 13–34.
- Dias, J. C. P., 1994. «Ecological aspects of the vectorial control of Chagas' disease in Brazil». *Cadernos de Saúde Pública* 10(2), 352–358.
- Dias, J. C. P., Dias, E., Martins-Filho, O. A., Filho, O. M., Vitelli-Avelar, D., Correia, D., Lages, E., Prata, A., 2008b. «Further evidence of spontaneous cure in human Chagas disease.». *Rev Soc Bras Med Trop* 41(5), 505–506.
- Dias, J. P., Bastos, C., Araújo, E., Mascarenhas, A. V., Netto, E. M., Grassi, F., Silva, M., Tatto, E., Mendonça, J., Araújo, R. F., Shikanai-Yasuda, M. A., Aras, R., 2008c. «Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission.». *Rev Soc Bras Med Trop* 41(3), 296–300.
- Dias, P., 1996. «Sources and sinks in population biology». *Trends in Ecology & Evolution* 11(8), 326–330.
- Dias-Lima, A., Sherlock, I., 2000. «Sylvatic vectors invading houses and the risk of emergence of cases of Chagas disease in Salvador, State of Bahia, Northeast Brazil». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95, 611–613.
- Diotaiuti, L., de Paula, O. R., Falcão, P. L., Dias, J. C., 1994. «Evaluation of the Chagas' disease vector control program in Minas Gerais, Brazil, with special reference to *Triatoma sordida*.». *Bull Pan Am Health Organ* 28(3), 211–219.
- Diotaiuti, L., Filho, O. F. F., Carneiro, F. C., Dias, J. C., Pires, H. H., Schofield, C. J., 2000. «[Operational aspects of *Triatoma brasiliensis* control]». *Cad Saude Publica* 16 Suppl 2, 61–67.
- Diotaiuti, L., Pereira, A. S., Loiola, C. F., Fernandes, A. J., Schofield, J. C., Dujardin, J. P., Dias, J. C., Chiari, E., 1995. «Inter-relation of sylvatic and domestic transmission of *Trypanosoma cruzi* in areas with and without domestic vectorial transmission in Minas Gerais, Brazil.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90(4), 443–448.

- Dohna, H. Z., Cecere, M. C., Gürtler, R. E., Kitron, U., Cohen, J. E., 2007. «Re-establishment of local populations of vectors of Chagas disease after insecticide spraying». *J Appl Ecol* 44(1), 220–227.
- Dohna, H. Z., Cecere, M. C., Gürtler, R. E., Kitron, U., Cohen, J. E., 2009. «Spatial re-establishment dynamics of local populations of vectors of chagas disease». *PLoS Negl Trop Dis* 3(7), e490.
- Dorn, P. L., Calderon, C., Melgar, S., Moguel, B., Solorzano, E., Dumonteil, E., Rodas, A., de la Rúa, N., Garnica, R., Monroy, C., 2009. «Two Distinct *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) Taxa Are Found in Sympatry in Guatemala and Mexico». *PLoS Negl Trop Dis* 3(3), e393.
- Dorn, P. L., Melgar, S., Rouzier, V., Gutierrez, A., Combe, C., Rosales, R., Rodas, A., Kott, S., Salvia, D., Monroy, C. M., 2003. «The Chagas Vector, *Triatoma dimidiata* (Hemiptera :Reduviidae), is Panmictic within and Among Adjacent Villages in Guatemala». *Journal of Medical Entomology* 40(4), 436–440.
- Dorn, P. L., Monroy, C., Curtis, A., 2007. «*Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) : a review of its diversity across its geographic range and the relationship among populations». *Infection, Genetics and Evolution* 7(2), 343–352.
- dos Santos, C. B., Ferreira, A. L., Leite, G. R., Ferreira, G. E. M., Rodrigues, A. A. F., Falqueto, A., 2005. «Peridomiliary colonies of *Triatoma vitticeps* (Stal, 1859) (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) infected with *Trypanosoma cruzi* in rural areas of the state of Espírito Santo, Brazil». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100(5), 471–473.
- dos Santos, C. B., Leite, G. R., Sessa, P. A., Falqueto, A., 2006. «Dynamics of feeding and defecation in *Triatoma vitticeps* (Stal, 1859) (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) and its potential in the transmission of *Trypanosoma cruzi*». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(5), 543–546.
- dos Santos, S., Lopes, C., Dujardin, J., Panzera, F., Pérez, R., Carbajal de la Fuente, A., Pacheco, R., Noireau, F., 2007. «Evolutionary relationships based on genetic and phenetic characters between *Triatoma maculata*, *Triatoma pseudomaculata* and morphologically related species (Reduviidae : Triatominae)». *Infection, Genetics and Evolution* 7(4), 469–475.
- Dujardin, J., Schofield, C., Tibayrenc, M., 1998a. «Population structure of Andean *Triatoma infestans* : allozyme frequencies and their epidemiological relevance». *Medical and Veterinary Entomology* 12, 20–29.
- Dujardin, J. P., Bermudez, H., Schofield, C. J., 1997. «The use of morphometrics in entomological surveillance of sylvatic foci of *Triatoma infestans* in Bolivia». *Acta Trop* 66(3), 145–153.

- Dujardin, J. P., Muñoz, M., Chavez, T., Ponce, C., Moreno, J., Schofield, C. J., 1998b. «The origin of *Rhodnius prolixus* in Central America». *Med Vet Entomol* 12(1), 113–115.
- Dumonteil, E.-. «Personal communication».
- Dumonteil, E., Gourbière, S., 2004. «Predicting triatoma dimidiata abundance and infection rate : a risk map for natural transmission of chagas disease in the yucatan peninsula of Mexico». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 70(5), 514–519.
- Dumonteil, E., Gourbière, S., Barrera-Pérez, M., Rodriguez-Félix, E., Ruiz-Piña, H., Baños-Lopez, O., Ramirez-Sierra, M. J., Menu, F., Rabinovich, J. E., 2002. «Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan peninsula of Mexico». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 67(2), 176–183.
- Dumonteil, E., Ramirez-Sierra, M. J., Ferral, J., Euan-Garcia, M., L., C.-N., 2009. «Usefulness of community participation for the fine temporal monitoring of house infestation by non-domiciliated triatomines.». *J Parasitol* 95(2), 469–471.
- Dumonteil, E., Tripet, F., Ramirez-Sierra, M. J., Payet, V., Lanzaro, G., Menu, F., 2007. «Assessment of *Triatoma dimidiata* dispersal in the Yucatan Peninsula of Mexico by morphometry and microsatellite markers». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76(5), 930–937.
- Dzib, D., Hernández, V. P., Ake, B. C., López, R. A., Monteón, V. M., 2009. «Leukoreduction by centrifugation does not eliminate *Trypanosoma cruzi* from infected blood units.». *Vector Borne Zoonotic Dis* 9(3), 235–241.
- El Yacoubi, S., 2008. «A mathematical method for control problems on Cellular Automata models». *International Journal of Systems Sciences* 39, 529–538.
- El Yacoubi, S., El Jai, A., 2003. «Notes on control and observation in cellular automata models». *WSEAS Transactions on Computers* 2(4), 1086–1092.
- Enger, K. S., Ordoñez, R., Wilson, M. L., Ramsey, J. M., 2004. «Evaluation of risk factors for rural infestation by *Triatoma pallidipennis* (Hemiptera : Triatominae), a Mexican vector of Chagas disease.». *J Med Entomol* 41(4), 760–767.
- Espinoza-Gómez, F., Maldonado-Rodríguez, A., Coll-Cárdenas, R., Hernández-Suárez, C. M., Fernández-Salas, I., 2002. «Presence of triatominae (Hemiptera, Reduviidae) and risk of transmission of Chagas disease in Colima, México.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(1), 25–30.

- Feliciangeli, D., Hernández, M., Suárez, B., Martínez, C., Bravo, A., Bracho, J., 2007. «Comparación de métodos de captura intradoméstica de triatominos vectores de la enfermedad de Chagas en Venezuela.». *Bol Dir Malariol Saneam Ambient XLVII*, 103–17.
- Feliciangeli, M., Rabinovich, J., 1985. «Vital statistics of Triatominae (Hemiptera : Reduviidae) under laboratory conditions. II. *Triatoma maculata*». *J Med Entomol* 22(1), 43–8.
- Feliciangeli, M. D., Carrasco, H., Patterson, J. S., Suarez, B., Martínez, C., Medina, M., 2004. «Mixed domestic infestation by *Rhodnius prolixus* Stal, 1859 and *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811, vector incrimination, and seroprevalence for *Trypanosoma cruzi* among inhabitants in El Guamito, Lara State, Venezuela.». *Am J Trop Med Hyg* 71(4), 501–505.
- Fernandes, A. J., Chiari, E., Casanova, C., Dias, J. C., Romanha, A. J., 1992. «The threat of reintroduction of natural transmission of Chagas' disease in Bambuí, Minas Gerais State, Brazil, due to *Panstrongylus megistus*.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 87(2), 285–289.
- Fernandes, A. J., Diotaiuti, L., Dias, J. C., Romanha, A. J., Chiari, E., 1994. «[Relationships between *Trypanosoma cruzi* transmission cycles in the county of Bambuí, Minas Gerais, Brazil]». *Cad Saude Publica* 10(4), 473–480.
- Ferreira Fé, N., França, M. S., Carvalho-Costa, F. A., 2009. «Reassessing the entomological investigation around the first autochthonous case of Chagas disease in Western Brazilian Amazon.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(1), 121–123.
- Fisher, M., Koenig, G., White, T., San-Blas, G., Negroni, R., Alvarez, I., Wanke, B., Taylor, J., 2001. «Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World patterns of human migration». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(8), 4558.
- Fitzpatrick, S., Feliciangeli, M. D., Sanchez-Martin, M. J., Monteiro, F. A., Miles, M. A., 2008. «Molecular Genetics Reveal That Silvatic *Rhodnius prolixus* Do Colonise Rural Houses.». *PLoS Negl Trop Dis* 2(4), e210.
- Focks, D. A., McLaughlin, R. E., Nasci, R. S., 1991. «Effect of permethrin treatment of cattle on *Psorophora columbiae* populations : preliminary field test of a host management concept». *Journal of the American Mosquito Control Association* 7(1), 1–6.
- Francolino, S. S., Antunes, A. F., Talice, R., Rosa, R., Selanikio, J., de Rezende, J. M., Romanha, A. J., Dias, J. C. P., 2003. «New evidence of spontaneous cure in human Chagas' disease.». *Rev Soc Bras Med Trop* 36(1), 103–107.
- Fryxell, J., 2001. «Habitat suitability and source-sink dynamics of beavers». *Journal of Animal Ecology* 70(2), 310–316.

- Galvão, C., Carcavallo, R., Rocha, D., Jurberg, J., 2003. «A checklist of the current valid species of the subfamily Triatominae Jeannel, 1919 (Hemiptera, Reduviidae) and their geographical distribution, with nomenclatural and taxonomic notes». *Zootaxa* 202, 1–36.
- Gaunt, M. W., Miles, M. A., 2002. «An Insect Molecular Clock Dates the Origin of the Insects and Accords with Palaeontological and Biogeographic Landmarks». *Mol Biol Evol* 19(5), 748–761.
- Gaunt, M. W., Yeo, M., Frame, I. A., Stothard, J. R., Carrasco, H. J., Taylor, M. C., Mena, S. S., Veazey, P., Miles, G. A. J., Acosta, N., de Arias, A. R., Miles, M. A., 2003. «Mechanism of genetic exchange in American trypanosomes». *Nature* 421(6926), 936–939.
- Gazin, P., Melo, G., Albuquerque, A., Oliveira Jr, W., Soula, G., Audry, P., 2004. «La maladie de Chagas dans une zone rurale du Nord-Est du Brésil». *Bull Soc Pathol Exot* 97(3), 189–192.
- Gimeno, R., Mitrano, P. 2006. «Amérique latine : densité et population», la documentation française.
 URL <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/cartotheque/amerique-latine-densite-population.shtml>
- Giojalas, L. C., Catalá, S. S., Asin, S. N., Gorla, D. E., 1990. «Seasonal changes in infectivity of domestic populations of *Triatoma infestans*». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84(3), 439–442.
- Goebel, T., Waters, M., O'Rourke, D., 2008. «The late Pleistocene dispersal of modern humans in the Americas». *Science* 319(5869), 1497.
- Gonçalves, T. C., de Oliveira, E., Dias, L. S., Almeida, M. D., Nogueira, W. O., Pires, F. D., 1998. «An investigation on the ecology of *Triatoma vitticeps* (Stal, 1859) and its possible role in the transmission of *Trypanosoma cruzi*, in the locality of Triunfo, Santa Maria Madalena municipal district, state of Rio de Janeiro, Brazil». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93(6), 711–717.
- Gourbière, S., Dumonteil, E., Rabinovich, J. E., Minkoue, R., Menu, F., 2008. «Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciled chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 78(1), 133–139.
- Grijalva, M. J., Escalante, L., Paredes, R. A., Costales, J. A., Padilla, A., Rowland, E. C., Aguilar, H. M., Racines, J., 2003. «Seroprevalence and risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection in the Amazon region of Ecuador». *Am J Trop Med Hyg* 69(4), 380–385.

- Guhl, F., 2007. «Chagas disease in Andean countries.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 Suppl 1, 29–38.
- Guhl, F., Davies, C. (Eds.)2006. *El uso de Sistemas de Información Geográfica (SIG) y Sensores Remotos (SR) en Salud Pública*.
- Guhl, F., Jaramillo, C., Vallejo, G. A., A-Arroyo, F. C., Aufderheide, A., 2000. «Chagas disease and human migration.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95(4), 553–555.
- Guhl, F., Pinto, N., Aguilera, G., 2009. «Sylvatic triatominae : a new challenge in vector control transmission.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(4), 71–75.
- Guilherme, A. L., Pavanelli, G. C., Silva, S. V., Costa, A. L., de Araújo, S. M., 2001. «Secondary triatomine species in dwellings and other nearby structures in municipalities under epidemiological surveillance in the state of Paraná, Brazil.». *Rev Panam Salud Publica* 9(6), 385–392.
- Gurgel-Goncalves, R., Cuba, C. A. C., 2009. «Predicting the potential geographical distribution of *Rhodnius neglectus* (Hemiptera, Reduviidae) based on ecological niche modeling.». *J Med Entomol* 46(4), 952–960.
- Gurgel-Gonçalves, R., Abad-Franch, F., Ferreira, J. B. C., Santana, D. B., Cuba, C. A. C., 2008. «Is *Rhodnius prolixus* (Triatominae) invading houses in central Brazil ?». *Acta Trop* 107(2), 90–98.
- Gurtler, R. E., Diotaiuti, L., Kitron, U., 2008. «Commentary : Chagas disease : 100 years since discovery and lessons for the future». *Int. J. Epidemiol.* 37, 698–701.
- Guzman-Tapia, Y., Ramirez-Sierra, M., Escobedo-Ortegon, J., E, D., 2005. «Effect of hurricane isidore on triatoma dimidiata distribution and chagas disease transmission risk in the yucatan peninsula of Mexico». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 73(6), 1019–1025.
- Guzman-Tapia, Y., Ramírez-Sierra, M. J., Dumonteil, E., 2007. «Urban Infestation by *Triatoma dimidiata* in the City of Mérida, Yucatán, México». *Vector Borne Zoonotic Diseases* 7, 597–606.
- Guzmán Bracho, C., Lourdes, G. G., et al, F. V. J., 1998. «Riesgo de transmisión de *Trypanosoma cruzi* por transfusión de sangre en México». *Rev Panam Salud Pública* 4(2), 94–99.
- Gürtler, R., Cecere, M., Canale, D., Castañera, M., Chuit, R., Cohen, J., 1999. «Monitoring house reinfestation by vectors of Chagas disease : a comparative trial of detection methods during a four-year follow-up». *Acta Tropica* 72(2), 213–234.
- Gürtler, R. E., 2009. «Sustainability of vector control strategies in the Gran Chaco Region : current challenges and possible approaches.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(4), 52–59.

- Gürtler, R. E., Ceballos, L. A., Ordóñez-Krasnowski, P., Lanati, L. A., Stariolo, R., Kitron, U., 2009a. «Strong Host-Feeding Preferences of the Vector *Triatoma infestans* Modified by Vector Density : Implications for the Epidemiology of Chagas Disease.» *PLoS Negl Trop Dis* 3(5), e447.
- Gürtler, R. E., Ceballos, L. A., Stariolo, R., Kitron, U., Reithinger, R., 2009b. «Effects of topical application of fipronil spot-on on dogs against the Chagas disease vector *Triatoma infestans*.» *Trans R Soc Trop Med Hyg* 103(3), 298–304.
- Gürtler, R. E., Cecere, M. C., Lauricella, M. A., Petersen, R. M., Chuit, R., Segura, E. L., Cohen, J. E., 2005. «Incidence of trypanosoma cruzi infection among children following domestic reinfestation after insecticide spraying in rural northwestern Argentina.» *Am J Trop Med Hyg* 73(1), 95–103.
- Gürtler, R. E., Kitron, U., Cecere, M. C., Segura, E. L., Cohen, J. E., 2007. «Sustainable vector control and management of Chagas disease in the Gran Chaco, Argentina.» *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(41), 16194–16199.
- Gürtler, R. E., Oneto, M. L., Cecere, M. C., Castañera, M. B., Canale, D. M., 2001. «A simple method to identify triatomine (Hemiptera : Reduviidae) feces in sensing devices used in vector surveillance programs.» *J Med Entomol* 38(2), 147–152.
- Gürtler, R. E., Segura, E. L., Cohen, J. E., 2003. «Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina.» *Emerging Infectious Diseases* 9(1), 29–32.
- Hanford, E. J., Zhan, F. B., Lu, Y., Giordano, A., 2007. «Chagas disease in Texas : recognizing the significance and implications of evidence in the literature.» *Soc Sci Med* 65(1), 60–79.
- Herber, O., Kroeger, A., 2003. «Pyrethroid-impregnated curtains for Chagas' disease control in Venezuela.» *Acta Tropica* 88(1), 33–38.
- Hoy, M. A., 1998. «Myths, models and mitigation of resistance to pesticides.» *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 353(1376), 1787–1795.
- Ibarra-Cerdeña, C. N., Sánchez-Cordero, V., Townsend Peterson, A., Ramsey, J. M., 2009. «Ecology of North American Triatominae.» *Acta Tropica* 110(2-3), 178–186.
2008. *Ecorregiones Terrestres de México*. INEGI-CONABIO.
 URL http://www.conabio.gob.mx/informacion/metadatos/gis/ecort08gw.xml?_httpcache=yes&_xsl=/db/metadatos/xsl/fgdc_html.xsl&_indent=no
- Jaramillo, R., Bryan, J. P., Schur, J., Pan, A. A., 1997. «Prevalence of antibody to *Trypanosoma cruzi* in three populations in Belize.» *Am J Trop Med Hyg* 57(3), 298–301.

- Jeannel, D., Noireau, F., Chaud, P. 2005. Emergence de la maladie de Chagas en Guyane française. Evaluation en 2005 et perspectives, Institut de veille sanitaire, France.
- Kawashita, S. Y., Sanson, G. F., Fernandes, O., Zingales, B., Briones, M. R., 2001. «Maximum-likelihood divergence date estimates based on rRNA gene sequences suggest two scenarios of *Trypanosoma cruzi* intraspecific evolution.». *Mol Biol Evol* 18(12), 2250–2259.
- Kirby, M. X., Jones, D. S., MacFadden, B. J., 2008. «Lower Miocene stratigraphy along the Panama Canal and its bearing on the Central American Peninsula.». *PLoS One* 3(7), e2791.
- Kirchhoff, L., 1999. «Chagas' disease (American Trypanosomiasis) : a tropical disease now emerging in the United States». *Emerging Infections* 3, 111.
- Kovats, R. S., Campbell-Lendrum, D. H., McMichael, A. J., Woodward, A., Cox, J. S., 2001. «Early effects of climate change : do they include changes in vector-borne disease ?». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1411), 1057–1068.
- Kroeger, A., Ordoñez-Gonzalez, J., Behrend, M., Alvarez, G., 1999. «Bednet impregnation for Chagas disease control : a new perspective.». *Trop Med Int Health* 4(3), 194–198.
- Kroeger, A., Villegas, E., Ordoñez-González, J., Pabon, E., Scorza, J. V., 2003. «Prevention of the transmission of Chagas' disease with pyrethroid-impregnated materials». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 68(3), 307–311.
- Lauricella, M. A., Stariolo, R. L., Riarte, A. R., Segura, E. L., Gürtler, R. E., 2005. «Distribution and pathogenicity of *Trypanosoma cruzi* isolated from peridomestic populations of *Triatoma infestans* and *Triatoma guasayana* from rural Western Argentina.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100(2), 123–129.
- Lazzari, C. R., Lorenzo, M. G., 2009. «Exploiting triatomine behaviour : alternative perspectives for their control.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(4), 65–70.
- Lehmann, P., Ordonez, R., Ojeda-Baranda, R., Mendez de Lira, J., Hidalgo-Sosa, L., Monroy, C., Ramsey, J., 2005. «Morphometric analysis of *Triatoma dimidiata* populations (Reduviidae :Triatominae) from Mexico and Northern Guatemala». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100(5), 477–486.
- Leite, F., Pezzuti, T., Viana, P., de Anfíbios, L., dos Vertebrados, L., MG, B., Univer-sitário, C., de Fora, J., Gerais, M., 2007. «NOTES ON GEOGRAPHIC DISTRIBUTION». *Check List* 3(2).
- Lent, H., Jurberg, J., 1985. «Sobre a variação intra-específica em *Triatoma dimidiata* (Latreille) e *Triatoma infestans* (Klug)(Hemiptera, Reduviidae)». *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 80(3), 285–299.

- Lent, H., Wygodzinsky, P., 1979. «Revision of the triatominae (hemiptera, reduviidae), and their significance as vectors of chagas' disease». *Bulletin of the American museum of Natural History* 163(3), 123–520.
- Lenzi, H., Jansen, A., Deane, M., 1984. «The recent discovery of what might be a primordial escape mechanism for *Trypanosoma cruzi*». *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 79, 13–18.
- Levy, M. Z., Quíspe-Machaca, V. R., Ylla-Velasquez, J. L., Waller, L. A., Richards, J. M., Rath, B., Borrini-Mayori, K., del Carpio, J. G. C., Cordova-Benzaquen, E., McKenzie, F. E., Wirtz, R. A., Maguire, J. H., Gilman, R. H., Bern, C., 2008. «Impregnated netting slows infestation by *Triatoma infestans*». *Am J Trop Med Hyg* 79(4), 528–534.
- Lima, M. M., Sarquis, O., 2008. «Is *Rhodnius nasutus* (Hemiptera ; Reduviidae) changing its habitat as a consequence of human activity ?». *Parasitol Res* 102(4), 797–800.
- Lopez-Cardenas, J., Gonzalez Bravo, F., Salazar Schettino, P., Gallaga Solorzano, J., Ramirez Barba, E., Martinez Mendez, J., Sanchez-Cordero, V., Peterson, A., Ramsey, J., 2005. «Fine-scale predictions of distributions of Chagas disease vectors in the state of Guanajuato, Mexico». *Journal of Medical Entomology* 42(6), 1068–1081.
- Lorosa, E. S., dos Santos, C. M., Jurberg, J., 2008. «[Focus of Chagas disease in São Fidélis, in the State of Rio de Janeiro]». *Rev Soc Bras Med Trop* 41(4), 419–420.
2007. *Mapa Político de México*. Los Mejores Destinos.
 URL http://www.losmejoresdestinos.com/mapa_mexico.gif
- Lugones, H. S. 2002. Déficit diagnóstico de chagas agudo en la República Argentina, situación actual. In : *2do. Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet*.
 URL <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/c002/lugon.htm>
- Luitgards-Moura, J. F., Vargas, A. B., Almeida, C. E., Magno-Esperança, G., Agapito-Souza, R., Folly-Ramos, E., Costa, J., Tsouris, P., Rosa-Freitas, M. G., 2005. «A *Triatoma maculata* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae) population from Roraima, Amazon region, Brazil, has some bionomic characteristics of a potential Chagas disease vector». *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 47(3), 131–137.
- Luquetti, A. O., Ferreira, A. W., Oliveira, R. A., Tavares, S. B. N., Rassi, A., Dias, J. C. P., Prata, A., 2005. «[Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil : estimation of prevalence based on preliminary data of national serological surveys in children under 5 years old and other sources]». *Rev Soc Bras Med Trop* 38 Suppl 2, 24–26.
- Luz, P. M., Codeço, C. T., Massad, E., Struchiner, C. J., 2003. «Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98(7), 871–878.

- Machado, C., Ayala, F., 2001. «Nucleotide sequences provide evidence of genetic exchange among distantly related lineages of *Trypanosoma cruzi*». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(13), 7396.
- Magallon-Gastelum, E., Lozano-Kasten, F., Bosseno, M., Cardenas-Contreras, R., Ouaisi, A., Breniere, S., 2004. «Colonization of rock pile boundary walls in fields by sylvatic triatomines (Hemiptera : Reduviidae) in Jalisco State, Mexico». *Journal of Medical Entomology* 41(3), 484–488.
- Magallón-Gastélum, E., Lozano-Kasten, F., Flores-Pérez, A., Bosseno, M. F., Brenière, S. F., 2001. «Sylvatic triatominae of the phyllosoma complex (Hemiptera : Reduviidae) around the community of Carrillo Puerto, Nayarit, Mexico.». *J Med Entomol* 38(5), 638–640.
- Magallón-Gastélum, E., Lozano-Kasten, F., Gutierréz, M. S., Flores-Pérez, A., Sánchez, B., Espinoza, B., Bosseno, M.-F., Brenière, S. F., 2006. «Epidemiological risk for *Trypanosoma cruzi* transmission by species of *Phyllosoma* complex in the occidental part of Mexico.». *Acta Trop* 97(3), 331–338.
- Maguire, J. H., Hoff, R., Sherlock, I., Guimarães, A. C., Sleigh, A. C., Ramos, N. B., Mott, K. E., Weller, T. H., 1987. «Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease : prospective electrocardiographic study of a Brazilian community.». *Circulation* 75(6), 1140–1145.
- Marcilla, A., Bargues, M. D., Ramsey, J. M., Magallon-Gastelum, E., Salazar-Schettino, P. M., Abad-Franch, F., Dujardin, J. P., Schofield, C. J., Mas-Coma, S., 2001. «The ITS-2 of the nuclear rDNA as a molecular marker for populations, species, and phylogenetic relationships in Triatominae (Hemiptera : Reduviidae), vectors of Chagas disease.». *Mol Phylogenet Evol* 18(1), 136–142.
- Marsden, P. D., 1997. «The control of Latin American trypanosomiasis». *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(6), 521–527.
- Marshall, L. G., 1988. «Land Mammals and the Great American Interchange». *American Scientist* 76, 380–388.
- Marti, G., González, E., García, J., Viguera, A., Guérin, D., Echeverría, M., 2008. «AC-ELISA and RT-PCR assays for the diagnosis of triatoma virus (TrV) in triatomines (Hemiptera : Reduviidae) species». *Archives of Virology* 153(8), 1427–1432.
- Martínez-Ibarra, J. A., Grant-Guillén, Y., Morales-Corona, Z. Y., Haro-Rodríguez, S., Ventura-Rodríguez, L. V., Noguera-Torres, B., Bustos-Saldaña, R., 2008. «Importance of species of Triatominae (Heteroptera : Reduviidae) in risk of transmission of *Trypanosoma cruzi* in western Mexico.». *J Med Entomol* 45(3), 476–482.

- Mazariego-Arana, M. A., Monteón, V. M., Ballinas-Verdugo, M. A., Hernández-Becerril, N., Alejandre-Aguilar, R., Reyes, P. A., 2001. «Seroprevalence of human *Trypanosoma cruzi* infection in diferent geografic zones of Chiapas, Mexico.». *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34(5), 453–458.
- Miles, M. A., 2010. «Orally acquired Chagas disease : lessons from an urban school outbreak.». *J Infect Dis* 201(9), 1282–1284.
- Moncayo, A., 2003. «Chagas Disease : Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transfusional Transmission in the Southern Cone Countries». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98(5), 577–591.
- Moncayo, A., 2004. *Chagas disease*. WHO, Geneva, Ch. 11, pp. 325–348.
URL http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592303_chap11.pdf
- Moncayo, A., 2008. «Commentary : Chagas disease : 100 years since discovery and lessons for the future». *Int. J. Epidemiol.* 37, 695–696.
- Moncayo, A., Silveira, A. C., 2009. «Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(4), 17–30.
- Moncayo, A., Yanine, M. I. O., 2006. «An update on Chagas disease (human American trypanosomiasis).». *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 100(8), 663–677.
- Monroy, C., Marroquin, R., Rodas, A., Rosales, R., Jaenson, T., 2004. «Dispersion and colonization of *Triatoma ryckmani* (Hemiptera : Reduviidae) in artificial environments in a semiarid region of a Chagas disease endemic area in Guatemala». *Acta Tropica* 91(2), 145–151.
- Monroy, C., Mildred, M., Antonieta, R., Tomoyuki, H., Yuichiro, T., 1998. «Assessing methods for the density of *Triatoma dimidiata*, the principal vector of Chagas disease in Guatemala». *Medical Entomology and Zoology* 49(4), 301–307.
- Monroy, C., Rodas, A., Mejía, M., Rosales, R., Tabaru, Y., 2003a. «Epidemiology of Chagas disease in Guatemala : infection rate of *Triatoma dimidiata*, *Triatoma nitida* and *Rhodnius prolixus* (Hemiptera, Reduviidae) with *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* (Kinetoplastida, Trypanosomatidae)». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98(3), 305–310.
- Monroy, M. C., 2003. Ecology and Control of Triatomine (Hemiptera : Reduviidae) Vectors of Chagas Disease in Guatemala, Central America. Ph.D. thesis, Uppsala University.

- Monroy, M. C., Bustamante, D. M., Rodas, A. G., Enriquez, M. E., Rosales, R. G., 2003b. «Habitats, Dispersion and Invasion of Sylvatic *Triatoma dimidiata* (Hemiptera : Reduviidae : Triatominae) in Petén, Guatemala». *Journal of Medical Entomology* 40(6), 800–806.
- Monteiro, F. A., Barrett, T. V., Fitzpatrick, S., Cordon-Rosales, C., Feliciangeli, D., Beard, C. B., 2003. «Molecular phylogeography of the Amazonian Chagas disease vectors *Rhodnius prolixus* and *R. robustus*». *Mol Ecol* 12(4), 997–1006.
- Monteiro, F. A., Donnelly, M. J., Beard, C. B., Costa, J., 2004. «Nested clade and phylogeographic analyses of the Chagas disease vector *Triatoma brasiliensis* in Northeast Brazil». *Mol Phylogenet Evol* 32(1), 46–56.
- Monteiro, F. A., Escalante, A. A., Beard, C. B., 2001. «Molecular tools and triatomine systematics : a public health perspective». *Trends in Parasitology* 17, 344–347.
- Monteiro, F. A., Wesson, D. M., Dotson, E. M., Schofield, C. J., Beard, C. B., 2000. «Phylogeny and molecular taxonomy of the Rhodniini derived from mitochondrial and nuclear DNA sequences». *Am J Trop Med Hyg* 62(4), 460–465.
- Morel, C., 1999. «Chagas disease, from discovery to control-and beyond : history, myths and lessons to take home». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94, 3–16.
- Moreno, P. I., 2000. «Climate, Fire, and Vegetation between About 13,000 and 9200 14C yr B.P. in the Chilean Lake District». *Quaternary Research* 54(1), 81–89.
- Mosovich, S. A., Mady, C., Lopes, N., Ianni, B., Dias, J. C. P., Correia, D., Farkouh, M. E., 2008. «Chagas disease as a mechanistic model for testing a novel hypothesis». *Rev Soc Bras Med Trop* 41(1), 70–72.
- Naiff, M., Naiff, R., Barrett, T., 1998. «Wild vectors of Chagas' disease in an urban area of Manaus (AM) : flying activity during dry and rainy seasons». *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31(1), 103–105.
- Navin, T. R., Roberto, R. R., Juranek, D. D., Limpakarnjanarat, K., Mortenson, E. W., Clover, J. R., Yescott, R. E., Taclindo, C., Steurer, F., Allain, D., 1985. «Human and sylvatic *Trypanosoma cruzi* infection in California». *Am J Public Health* 75(4), 366–369.
- Nogueira-Torres, B., Alexandre-Aguilar, R., Isita-Tornell, L., Camacho, A. D., 2000. «Defaecation Pattern in Seven Species of Triatomines (Insecta, Reduviidae) Present in México». *Revista Latinoamericana de Microbiología* 42, 145–148.
- Noireau, F., 2009. «Wild *Triatoma* infestans, a potential threat that needs to be monitored». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104(s1), 60–64.

- Noireau, F., Bastrenta, B., Catalá, S., Dujardin, J. P., Panzera, F., Torres, M., Perez, R., Galvão, C., Jurberg, J., 2000a. «Sylvatic population of *Triatoma infestans* from the Bolivian Chaco : from field collection to characterization.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95 Suppl 1, 119–122.
- Noireau, F., Bosseno, M., Vargas, F., Brenière, S., 1994. «Apparent trend to domesticity observed in *Panstrongylus rufotuberculatus* Champion, 1899 (Hemiptera : Reduviidae) in Bolivia». *Research and Reviews in Parasitology* 54(4), 263–264.
- Noireau, F., Brenière, F., Ordoñez, J., Cardozo, L., Morochi, W., Gutierrez, T., Bosseno, M. F., Garcia, S., Vargas, F., Yaksic, N., Dujardin, J. P., Peredo, C., Wisnivesky-Colli, C., 1997. «Low probability of transmission of *Trypanosoma cruzi* to humans by domiciliary *Triatoma sordida* in Bolivia.». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91(6), 653–656.
- Noireau, F., Cortez, M. G. R., Monteiro, F. A., Jansen, A. M., Torrico, F., 2005a. «Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts ?». *Trends in Parasitology* 21(1), 7–10.
- Noireau, F., de-la Fuente, A. L. C., Lopes, C. M., Diotaiuti, L., 2005b. «Some considerations about the ecology of Triatominae.». *An Acad Bras Cienc* 77(3), 431–436.
- Noireau, F., Dujardin, J., 2001. «Flight and nutritional status of sylvatic *Triatoma sordida* and *Triatoma guasayana*». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96, 385–389.
- Noireau, F., Flores, R., Gutierrez, T., Abad-Franch, F., Flores, E., Vargas, F., 2000b. «Natural ecotopes of *Triatoma infestans* dark morph and other sylvatic triatomines in the Bolivian Chaco.». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(1), 23–27.
- Noireau, F., Gutierrez, T., Flores, R., Breniere, F., Bosseno, M. F., Wisnivesky-Colli, C., 1999. «Ecogenetics of *Triatoma sordida* and *Triatoma guasayana* (Hemiptera : reduviidae) in the Bolivian chaco.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94(4), 451–457.
- Nouvellet, P., Bacon, J. P., Waxman, D., 2009. «Fundamental insights into the random movement of animals from a single distance-related statistic.». *Am Nat* 174(4), 506–514.
- Oliveira Filho, A., 1995. «Recent advances in the use of slow-release insecticide formulations against triatomines». *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28, 74–78.
- Oliveira Filho, A., Melo, M., Santos, C., Faria Filho, O., Carneiro, F., Oliveira-Lima, J., Vieira, J., Gadelha, F., Ishihata, J., 2000. «Focal and total residual insecticide spraying to control *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in Northeast Brazil». *Cadernos de Saúde Pública* 16, 105–111.

- Oliveira Filho, A. M., 1997. «Uso de nuevas herramientas para el control de triatominos en diferentes situaciones entomológicas en el continente americano». *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(1), 41–46.
- Oostburg, B. F., Anijs, J. E., Oehlers, G. P., Hiwat, H. O., Burke-Hermelijn, S. M., 2003. «Case report : the first parasitologically confirmed autochthonous case of acute Chagas disease in Suriname.». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97(2), 166–167.
- Ortiz-Pérez, M. D., Torres-Dosal, A., Batres, L. E., López-Guzmán, O. D., Grimaldo, M., Carranza, C., Pérez-Maldonado, I. N., Martínez, F., Pérez-Urizar, J., Díaz-Barriga, F., 2005. «Environmental Health Assessment of Deltamethrin in a Malarious Area of Mexico : Environmental Persistence, Toxicokinetics, and Genotoxicity in Exposed Children». *Environmental Health Perspectives* 113(6), 782–786.
- Oscherov, E. B., Damborsky, M. P., Bar, M. E., Avalos, G., Alvarez, B. M., Presman, H., Wisnivesky-Colli, C., 2001. «Interactions between *Triatoma infestans* and *Triatoma sordida* (Hemiptera : Reduviidae) in artificial ecotopes : population growth and age structure.». *J Med Entomol* 38(2), 214–217.
- Panzer, F., Dujardin, J. P., Nicolini, P., Caraccio, M. N., Rose, V., Tellez, T., Bermúdez, H., Bargues, M. D., Mas-Coma, S., O'Connor, J. E., Pérez, R., 2004. «Genomic changes of Chagas disease vector, South America.». *Emerg Infect Dis* 10(3), 438–446.
- Panzer, F., Ferrandis, I., Ramsey, J., Ordóñez, R., Salazar-Schettino, P. M., Cabrera, M., Monroy, M. C., Bargues, M. D., Mas-Coma, S., O'Connor, J. E., Angulo, V. M., Jaramillo, N., Cerdón-Rosales, C., Gómez, D., Pérez, R., 2006. «Chromosomal variation and genome size support existence of cryptic species of *Triatoma dimidiata* with different epidemiological importance as Chagas disease vectors.». *Trop Med Int Health* 11(7), 1092–1103.
- Parada, H., Carrasco, H. A., Añez, N., Fuenmayor, C., Inglessis, I., 1997. «Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease : a clinical, parasitological and histopathological study». *International Journal of Cardiology* 60(1), 49–54.
- Paredes Gonzáles, E. A., Miranda, J. V., Benjamín, N. T., Ricardo, A.-A., Rafael, C. R., 2001. «Importancia vectorial de triatominos (hemiptera : reduviidae) en Guaymas, México». *Revista Latinoamericana de Microbiología* 43(3), 119–122.
- Payet, V., Ramirez-Sierra, M. J., Rabinovich, J., Menu, F., Dumonteil, E., 2009. «Variations in sex ratio, feeding, and fecundity of *Triatoma dimidiata* (Hemiptera : Reduviidae) among habitats in the Yucatan Peninsula, Mexico.». *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 9(3), 243–251.
- Paz-Bailey, G., Monroy, C., Rodas, A., Rosales, R., Tabaru, R., Davies, C., Lines, J., 2002. «Incidence of *Trypanosoma cruzi* infection in two Guatemalan communities.». *Transactions of The Royal Society Of Tropical Medicine and Hygiene* 96(1), 48–52.

- Pedrini, N., Mijailovsky, S. J., Girotti, J. R., Stariolo, R., Cardozo, R. M., Gentile, A., Juárez, M. P., 2009. «Control of pyrethroid-resistant chagas disease vectors with entomopathogenic fungi.». *PLoS Negl Trop Dis* 3(5), e434.
- Pereira, K. S., Schmidt, F. L., Guaraldo, A. M. A., Franco, R. M. B., Dias, V. L., Passos, L. A. C., 2009. «Chagas' disease as a foodborne illness.». *J Food Prot* 72(2), 441–446.
- Pereira, M., Gontijo, N., Guarneri, A., Santanna, M., Diotaiuti, L., 2006. «Competitive displacement in Triatominae : the *Triatoma infestans* success». *Trends in parasitology* 22(11), 516–520.
- Petana, W., 1978. «American trypanosomiasis (Chagas' disease) in the Caribbean». *Bull. Pan. Am. Health Organ* 12, 45–50.
- Peters, W., Pasvol, G. 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*, sixième Edition. Elsevier Mosby.
- Peterson, A. T., Sánchez-Cordero, V., Beard, C. B., Ramsey, J. M., 2002. «Ecologic niche modeling and potential reservoirs for Chagas disease, Mexico.». *Emerg Infect Dis* 8(7), 662–667.
- Pfeiler, E., Bitler, B., Ramsey, J., Palacios-Cardiel, C., Markow, T., 2006. «Genetic variation, population structure, and phylogenetic relationships of *Triatoma rubida* and *T. recurva* (Hemiptera : Reduviidae : Triatominae) from the Sonoran Desert, insect vectors of the Chagas' disease parasite *Trypanosoma cruzi*.». *Molecular phylogenetics and evolution* 41(1), 209–221.
- Piccinali, R. V., Marcet, P. L., Noireau, F., Kitron, U., Gürtler, R. E., Dotson, E. M., 2009. «Molecular population genetics and phylogeography of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* in South America.». *J Med Entomol* 46(4), 796–809.
- Picollo, M. I., Vassena, C., Orihuela, P. S., Barrios, S., Zaidemberg, M., Zerba, E., 2005. «High resistance to pyrethroid insecticides associated with ineffective field treatments in *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) from Northern Argentina.». *J Med Entomol* 42(4), 637–642.
- Pineda, V., Montalvo, E., Alvarez, D., Santamaría, A. M., Calzada, J. E., Saldaña, A., 2008. «Feeding sources and trypanosome infection index of *Rhodnius pallescens* in a Chagas disease endemic area of Amador County, Panama.». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 50(2), 113–116.
- Pires, H. H., Lazzari, C. R., Diotaiuti, L., Lorenzo, M. G., 2000. «Performance of yeast-baited traps with *Triatoma sordida*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata*, and *Panstrongylus megistus* in laboratory assays.». *Rev Panam Salud Publica* 7(6), 384–388.

- Pizarro, J. C., Gilligan, L. M., Stevens, L., 2008. «Microsatellites Reveal a High Population Structure in *Triatoma infestans* from Chuquisaca, Bolivia.». *PLoS Negl Trop Dis* 2(3), e202.
- Poggio, M., Bressa, M., Papeschi, A., 2007. «Karyotype evolution in Reduviidae (Insecta : Hemiptera) with special reference to Stenopodainae and Harpactorinae». *Comp. Cytogen* 1, 159–168.
- Polonio, R., Ramirez Sierra, M.J. and Dumonteil, E. 2007. Entomological Assessment of Chagas Disease Vectors in Southern Belize. In : *From Alaska to Chiapas : The First North American Parasitology Congress*. p. 139.
- Polonio, R., Ramirez-Sierra, M. J., Dumonteil, E., 2008. «Dynamics and Distribution of House Infestation by *Triatoma dimidiata* in Central and Southern Belize.». *Vector Borne Zoonotic Dis* 9, 19–24.
- Ponce, C., 2007. «Current situation of Chagas disease in Central America.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 Suppl 1, 41–44.
- Porcasi, X., Catalá, S., Hrellac, H., Scavuzzo, M., Gorla, D., 2006. «Infestation of rural houses by *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) in southern area of Gran Chaco in Argentina». *Journal of medical entomology* 43(5), 1060–1067.
- Queiroz, A. d., 2005. «The resurrection of oceanic dispersal in historical biogeography». *Trends in Ecology & Evolution* 20(2), 68–73.
- Quijano-Hernandez, I., Bolio-González, M., Rodríguez-Buenfil, J., Ramirez-Sierra, M., Dumonteil, E., 2008. «Therapeutic DNA Vaccine against *Trypanosoma cruzi* Infection in Dogs». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1149(Animal Biodiversity and Emerging Diseases Prediction and Prevention), 343–346.
- Rabinovich, J. E., Wisnivesky-Colli, C., Solarz, N. D., Gürtler, R. E., 1990. «Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina». *Bulletin of the World Health Organization* 68(6), 737–746.
- Raccurt, C. P., 1996. «[*Trypanosoma cruzi* in French Guinea : review of accumulated data since 1940]». *Med Trop (Mars)* 56(1), 79–87.
- Ramirez, C. J., Jaramillo, C. A., Delgado, M. d. P., Pinto, N. A., Aguilera, G., Guhl, F., 2005. «Genetic structure of sylvatic, peridomestic and domestic populations of *Triatoma dimidiata* (Hemiptera : Reduviidae) from an endemic zone of Boyaca, Colombia». *Acta Tropica* 93(1), 23–29.
- Ramirez, L. E., Lages-Silva, E., Alvarenga-Franco, F., Matos, A., Vargas, N., Fernandes, O., Zingales, B., 2002. «High prevalence of *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma*

- cruzi in opossums and triatomids in a formerly-endemic area of Chagas disease in Southeast Brazil.». *Acta Trop* 84(3), 189–198.
- Ramirez-Sierra, M. J., Herrera-Aguilar, M., Gourbière, S., Dumonteil, E., 2009. «Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma dimidiata* reveal a spatial gradient of infestation in rural villages and potential insect manipulation by *Trypanosoma cruzi*». *soumis*.
- Ramsey, J. M., Alvear, A. L., Ordoñez, R., Muñoz, G., Garcia, A., Lopez, R & Leyva, R., 2005. «Risk factors associated with house infestation by the Chagas disease vector *Triatoma pallidipennis* in Cuernavaca metropolitan area, Mexico». *Medical and Veterinary Entomology* 19(2), 219–228.
- Ramsey, J. M., López, A. T., Pohls, J. L. 2003. *Iniciativa para la Vigilancia y el Control de la Enfermedad de Chagas en la República Mexicana*. D.R. © Instituto Nacional de Salud Pública Av. Universidad 655, colonia Santa María Ahuacatlán 62508 Cuernavaca, Morelos, México www.insp.mx.
- Ramsey, J. M., Ordonez, R., Tello Lopez, A., Pohls, J. L., Sanchez, V., Peterson, A. T. 2002. «Actualidades sobre la epidemiología de la enfermedad de Chagas en México», unpublished.
URL http://specifysoftware.org/Informatics/bios/biostownpeterson/Retal_Ch_2003.pdf
- Ramsey, J. M., Ordoñez, R., Cruz-Celis, A., Alvear, A. L., Chavez, V., Lopez, R., Pintor, J. R., Gama, F., Carrillo, S., 2000. «Distribution of domestic Triatominae and stratification of Chagas Disease transmission in Oaxaca, Mexico». *Medical and Veterinary Entomology* 14(1), 19–30.
- Rassi, A., Dias, J. C. P., Marin-Neto, J. A., Rassi, A., 2009. «Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease.». *Heart* 95(7), 524–534.
- Reithinger, R., Ceballos, L., Stariolo, R., Davies, C. R., Gürtler, R. E., 2006. «Extinction of experimental *Triatoma infestans* populations following continuous exposure to dogs wearing deltamethrin-treated collars.». *Am J Trop Med Hyg* 74(5), 766–771.
- Remme, J., Feenstra, P., Lever, P., Médici, A., Morel, C., Noma, M., Ramaiah, K., Richards, F., Seketeli, A., Schmunis, G., 2006. «Tropical diseases targeted for elimination : Chagas disease, lymphatic filariasis, onchocerciasis, and leprosy». *A custom publication of the Disease Control Priorities Project*, 147.
- Reyes, M., Angula, V. M., Sandoval, C. M., 2007. «Toxic effect of b-cipermethrin, deltamethrin and fenitrothion in colonies of *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) and *Triatoma maculata* (Erichson, 1848) (Hemiptera, Reduviidae)». *Biomédica* 27(1), 75–82.

- Reyes-Lugo, M., Rodríguez-Acosta, A., 2000. «Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811 (Triatominae : Reduviidae) in Venezuela». *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94(5), 508–508.
- Ribeiro, I., Sevcsik, A., Alves, F., Diap, G., Don, R., Harhay, M., Chang, S., Pecoul, B., 2009. «New, Improved Treatments for Chagas Disease : From the R&D Pipeline to the Patients». *PLOS Neglected Tropical Disease* 3, e484.
- Richer, W., Kengne, P., Cortez, M. R., Perrineau, M. M., Cohuet, A., Fontenille, D., Noi-reau, F., 2007. «Active dispersal by wild *Triatoma infestans* in the Bolivian Andes.». *Trop Med Int Health* 12(6), 759–764.
- Rodríguez, C., Crocco, L., Nattero, J., 2004. «Vectorial competence of *Triatoma guaysayana* (Hemiptera : Reduviidae) : feeding and defaecation patterns». *Revista de la Sociedad Entomológica Argentina* 63, 11–16.
- Rojas, M. E., Várquez, P., Villarreal, M. F., Velandia, C., Vergara, L., Morán-Borges, Y. H., Ontiveros, J., Calderón, M. Y., Chiurillo-Siervo, M. A., del Carmen Rodríguez-Bonfante, C., Aldana, E., Concepción, J. L., Bonfante-Cabarcas, R. A., 2008. «[An entomological and seroepidemiological study of Chagas' disease in an area in central-western Venezuela infested with *Triatoma maculata* (Erichson 1848)]». *Cad Saude Publica* 24(10), 2323–2333.
- Rojas de Arias, A., Ferro, E. A., Ferreira, M. E., Simancas, L. C., 1999. «Chagas disease vector control through different intervention modalities in endemic localities of Paraguay.». *Bull World Health Organ* 77(4), 331–339.
- Rojas de Arias, A., Lehane, M., Schofield, C., Fournet, A., 2003. «Comparative Evaluation of Pyrethroid Insecticide Formulations against *Triatoma infestans* (Klug) : Residual Efficacy on Four Substrates». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98(7), 975–980.
- Ruiz-Pina, H., Cruz-Reyes, A., 2002. «The opossum *Didelphis virginiana* as a synanthropic reservoir of *Trypanosoma cruzi* in Dzidzilche, Yucatan, Mexico». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(5), 613–620.
- Salazar, P. M., Rojas, G., Bucio, M., Cabrera, M., García, G., Ruiz, A., Guevara, Y., Tapia, R., 2007. «[Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* antibodies and associated risk factors among the population under 18 years of age in Veracruz, Mexico]». *Rev Panam Salud Publica* 22(2), 75–82.
- Salazar Schettino, P., de Haro Arteaga, I., Cabrera Bravo, M., 2005. «Importance of three triatoma vectors of *Trypanosoma cruzi* in Mexico». *Medicina (B.aires)* 65(1), 63–69.

- Salazar-Schettino, P., García-De La Torre, G., Cabrera-Bravo, M., Bucio-Torres, M. I., Rojas-Wastavino, G., Ruiz-Hernández, A., Guevara-Gómez, Y., Vences-Blanco, M., Torres-Gutiérrez, E. 2007. Rate of Chagas Disease in the State of Queretaro for Populations Under 18 Years of Age. In : *From Alaska to Chiapas : The First North American Parasitology Congress*. pp. 219–220.
- Salazar Schettino, P. M., Piña, J. S. R., Wastavino, G. R., Bravo, M. C., Blanco, M. V., Cárdenas, J. L., 2007. «Triatoma mexicana (Hemiptera : Reduviidae) in Guanajuato, Mexico : house infestation and seasonal variation.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(7), 803–807.
- Salomón, O., Ripoll, C., Rivetti, E., Carcavallo, R., 1999. «Presence of Panstrongylus rufotuberculatus (Champion, 1899)(Hemiptera : Reduviidae : Triatominae) in Argentina». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94, 285–288.
- Sanchez-Martin, M. J., Feliciangeli, M. D., Campbell-Lendrum, D., Davies, C. R., 2006. «Could the Chagas disease elimination programme in Venezuela be compromised by reinvasion of houses by sylvatic Rhodnius prolixus bug populations ?». *Trop Med Int Health* 11(10), 1585–1593.
- Sandoval-Ruiz, C. A., Zumaquero-Rios, J. L., Rojas-Soto, O. R., 2008. «Predicting geographic and ecological distributions of triatomine species in the southern Mexican state of Puebla using ecological niche modeling.». *J Med Entomol* 45(3), 540–546.
- Santo Orihuela, P. L., Vassena, C. V., Zerba, E. N., Picollo, M. I., 2008. «Relative contribution of monooxygenase and esterase to pyrethroid resistance in Triatoma infestans (Hemiptera : Reduviidae) from Argentina and Bolivia.». *J Med Entomol* 45(2), 298–306.
- Sarquis, O., Borges-Pereira, J., Cord, J. R. M., Gomes, T. F., Cabello, P. H., Lima, M. M., 2004. «Epidemiology of Chagas disease in Jaguaruana, Ceará, Brazil. I. Presence of triatomines and index of Trypanosoma cruzi infection in four localities of a rural area.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(3), 263–270.
- Schaefer, C. W., 2003. «Triatominae (Hemiptera : Reduviidae) : Systematic questions and some others». *Neotropical Entomology* 32(1), 01–10.
- Schapira, A., Beales, P. F., Halloran, M. E., 1993. «Malaria : living with drug resistance». *Parasitology Today* 9(5), 168–174.
- Schenone, H., del C Contreras, M., Salinas, P., Sandoval, L., Rojas, A., Villarroel, F., 1995. «[Epidemiology of Chagas disease in Chile. Frequency of human Trypanosoma cruzi infection by age groups and regions]». *Bol Chil Parasitol* 50(3-4), 84–86.
- Schmunis, G. A., 2007. «Epidemiology of Chagas disease in non endemic countries : the role of international migration.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* suppl.1, 75–86.

- Schmunis, G. A., Cruz, J. R., 2005. «Safety of the blood supply in Latin America.». *Clinical Microbiology Reviews* 18(1), 12–29.
- Schofield, C., 2000a. «Trypanosoma cruzi - the vector-parasite paradox.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 95(4), 535–544.
- Schofield, C. J. 2000b. Challenges of Chagas Disease Vector Control in Central America : position paper. Tech. rep., WHO/TDR.
- Schofield, C. J., Dujardin, J.-P., 1997. «Chagas disease vector control in Central America». *Parasitology Today* 13, 141.
- Schofield, C. J., Galvão, C., 2009. «Classification, evolution, and species groups within the Triatominae.». *Acta Trop* 110(2-3), 88–100.
- Schofield, C. J., Jannin, J., Salvatella, R., 2006. «The future of Chagas disease control.». *Trends in Parasitology* 22(12), 583–588.
- Schofield, C. J., Matthews, J. N., 1985. «Theoretical approach to active dispersal and colonization of houses by Triatoma infestans.». *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 88(3), 211–222.
- Schofield, C. J., Maudlin, I., 2001. «Trypanosomiasis control». *International Journal for Parasitology* 31, 614–619.
- Segura, E. L., Cura, E. N., Estani, S. A., Andrade, J., Lansetti, J. C., de Rissio, A. M., Campanini, A., Blanco, S. B., Gürtler, R. E., Alvarez, M., 2000. «Long-term effects of a nationwide control program on the seropositivity for Trypanosoma cruzi infection in young men from Argentina.». *Am J Trop Med Hyg* 62(3), 353–362.
- Serrano, O., Mendoza, F., Suárez, B., Soto, A., 2008. «[Seroepidemiology of Chagas disease in two rural populations in the municipality of Costa de Oro, at Aragua State, northern Venezuela]». *Biomedica* 28(1), 108–115.
- Sgambatti de Andrade, A. L., Zicker, F., Silva, I. G., Souza, J. M., Martelli, C. M., 1995. «Risk factors for Trypanosoma cruzi infection among children in central Brazil : a case-control study in vector control settings.». *Am J Trop Med Hyg* 52(2), 183–187.
- Shikanai-Yasuda, M. A., Marcondes, C. B., Guedes, L. A., Siqueira, G. S., Barone, A. A., Dias, J. C., Neto, V. A., Tolezano, J. E., Peres, B. A., Júnior, E. R. A., 1991. «Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil.». *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 33(5), 351–357.
- Sifontes, R. 1985. Control de la enfermedad de chagas a través del mejoramiento de la vivienda rural. Tech. rep., PAHO-WHO.

- Silva, R. A., Bonifácio, P. R., Wanderley, D. M., 1999. «[Chagas' disease in São Paulo State : a comparative study between systematic search and inhabitants' report of bugs in the area under entomological surveillance]». *Rev Soc Bras Med Trop* 32(6), 653–659.
- Silveira, A., 2000. «Situação do controle da transmissão vetorial da doença de Chagas nas Américas». *Cad Saúde Pública* 16(S2), 35–42.
- Silveira, A. C., 2007. «Epidemiological and social determinants of Chagas disease and its control in the Amazon countries—group discussion.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 Suppl 1, 71–74.
- Silveira, A. C., Peñaranda-Carrillo, R., Lorosa, E. S., Leite, J., Vinhaes, M. C., Castro, C., Prata, A., Macêdo, V., 2001. «Evaluation of the impact of chemical control measures and entomological surveillance on Chagas' disease in the counties of Mambai and Buritinópolis, Goiás State, Brazil.». *Rev Soc Bras Med Trop* 34(6), 549–557.
- Soares, R. P., Barbosa, S. E., Dujardin, J. P., Schofield, C. J., Siqueira, A. M., Diotaiuti, L., 1999. «Characterization of *Rhodnius neglectus* from two regions of Brazil using isoenzymes, genitalia morphology and morphometry.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94(2), 161–166.
- Starr, M. D., Rojas, J. C., Zeledón, R., Hird, D. W., E, C. T., 1991. «Chagas' disease : risk factors for house infestation by *Triatoma dimidiata*, the major vector of *Trypanosoma cruzi* in Costa Rica». *American Journal of Epidemiology* 133(7), 740–747.
- Stevens, J. R., Noyes, H. A., Schofield, C. J., Gibson, W., 2001. «The molecular evolution of Trypanosomatidae.». *Adv Parasitol* 48, 1–56.
- Tabaru, Y., Monroy, C., Rodas, A., Mejia, M., Rosales, R., 1999. «The geographical distribution of vectors of Chagas' disease and populations at risk of infection in Guatemala». *Medical entomology and zoology* 50(1), 9–17.
- Takano-Lee, M., Edman, J., 2001. «Movement of *Rhodnius prolixus* (Hemiptera : Reduviidae) within a simulated house environment». *Journal of Medical Entomology* 38(6), 829–835.
- Tamay-Segovia, P., Alexandre-Aguilar, R., Martínez, F., Villalobos, G., de la Serna, F. J. Z.-D., de la Torre, P., Laclette, J. P., Blum-Domínguez, S., Espinoza, B., 2008. «Two *Triatoma dimidiata* clades (Chagas disease vector) associated with different habitats in southern Mexico and Central America.». *Am J Trop Med Hyg* 78(3), 472–478.
- Taneja, J., Guerin, P., 1997. «*Ammonia* attracts the haematophagous bug *Triatoma infestans* : behavioural and neurophysiological data on nymphs». *Journal of Comparative Physiology A : Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 181(1), 21–34.

- Tang, S., Xiao, Y., Chen, L., Cheke, R. A., 2005. «Integrated pest management models and their dynamical behaviour». *Bulletin of Mathematical Biology* 67(1), 115–135.
- Tay, Z., Pedrosa, S., Cruz, L., Ramírez, G., Sánchez, V., Ruiz, S., Calderón, R., CR, R., 2006. «Enfermedad de Chagas en el estado de Puebla. Reporte de nuevas localidades infectadas». *Rev Fac Med UNAM* 49(5), 194–202.
- TDR2004. Approved Programme Budget. Tech. rep., UNICEF/UNDP/WORLD BANK/WHO SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES (TDR).
- TDR2005. Approved Programme Budget. Tech. rep., UNICEF/UNDP/WORLD BANK/WHO SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES (TDR).
- TDR2008. TDR Business Plan 2008-2013. Tech. rep., U N I C E F / U N D P / W o r l d B a n k / W H O - Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).
- Teixeira, A. R., Monteiro, P. S., Rebelo, J. M., Argañaraz, E. R., Vieira, D., Lauria-Pires, L., Nascimento, R., Vexenat, C. A., Silva, A. R., Ault, S. K., Costa, J. M., 2001. «Emerging Chagas disease : trophic network and cycle of transmission of *Trypanosoma cruzi* from palm trees in the Amazon.». *Emerg Infect Dis* 7(1), 100–112.
- Teixeira, A. R. L., Nascimento, R. J., Sturm, N. R., 2006. «Evolution and pathology in chagas disease—a review.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(5), 463–491.
- The Lancet, e., 2006. «Chagas’ disease an epidemic that can no longer be ignored». *Lancet* 368, 619.
- Tolosa, A. C., Germano, M., Cueto, G. M., Vassena, C., Zerba, E., Picollo, M. I., 2008. «Differential patterns of insecticide resistance in eggs and first instars of *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) from Argentina and Bolivia.». *J Med Entomol* 45(3), 421–426.
- Tomazi, L., Kawashita, S. Y., Pereira, P. M., Zingales, B., Briones, M. R. S., 2009. «Haplotype distribution of five nuclear genes based on network genealogies and Bayesian inference indicates that *Trypanosoma cruzi* hybrid strains are polyphyletic.». *Genet Mol Res* 8(2), 458–476.
- Valente, V., 1999. «Potential for domestication of *Panstrongylus geniculatus* (Latreille, 1811) (Liemiptera, reduviidae, triatominae) in the municipality of Muaná, Marajó island, state of Pará, Brazil.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94 Suppl 1, 399–400.
- Valente, V. C., Valente, S. A., Noireau, F., Carrasco, H. J., Miles, M. A., 1998. «Chagas disease in the Amazon Basin : association of *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera : Reduviidae) with domestic pigs.». *J Med Entomol* 35(2), 99–103.

- Vallvé, S. L., Rojo, H., Wisnivesky-Colli, C., 1996. «Urban ecology of *Triatoma infestans* in San Juan, Argentina.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 91(4), 405–408.
- Vasquez, A. M., Samudio, F. E., Saldana, A., Paz, H. M., Calzada, J. E., 2004. «Eco-epidemiological aspects of *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma rangeli* and their vector (*Rhodnius pallescens*) in Panama». *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 46(4), 217–222.
- Vassena, C. V., Picollo, M. I., Zerba, E. N., 2000. «Insecticide resistance in Brazilian *Triatoma infestans* and Venezuelan *Rhodnius prolixus*». *Medical and Veterinary Entomology* 14(1), 51–55.
- Vazquez-Prokopec, G. M., Ceballos, L. A., Kitron, U., Gürtler, R. E., 2004. «Active Dispersal of Natural Populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera : Reduviidae) in Rural Northwestern Argentina». *Journal of Medical Entomology* 41(4), 614–621.
- Vazquez-Prokopec, G. M., Ceballos, L. A., Marcet, P. L., Cecere, M. C., Cardinal, M. V., Kitron, U., Gürtler, R. E., 2006. «Seasonal variations in active dispersal of natural populations of *Triatoma infestans* in rural north-western Argentina.». *Med Vet Entomol* 20(3), 273–279.
- Vazquez-prokopec, G. M., Cecere, M. C., Canale, D. M., Gürtler, R. E., Kitron, U., 2005. «Spatiotemporal Patterns of Reinfestation by *Triatoma guasayana* (Hemiptera : Reduviidae) in a Rural Community of Northwestern Argentina». *Journal of Medical Entomology* 42(4), 571–581.
- Vazquez-Prokopec, G. M., Cecere, M. C., Kitron, U., Gürtler, R. E., 2008. «Environmental and demographic factors determining the spatial distribution of *Triatoma guasayana* in peridomestic and semi-sylvatic habitats of rural northwestern Argentina.». *Med Vet Entomol* 22(3), 273–282.
- Vezzani, D., Schweigmann, N. J., Pietrokovsky, S. M., Wisnivesky-Colli, C., 2001. «Characterization of *Triatoma guasayana* biotopes in a hardwood forest of Santiago del Estero, Argentina.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96(4), 459–466.
- Vidal-Acosta, V., Ibanez-Bernal, S., Martinez-Campos, C., 2000. «Infección natural de chinches Triatominae con *Trypanosoma cruzi* asociadas a la vivienda humana en México». *Salud Pública de México* 42(6), 496–503.
- Villagrán, M., Sánchez-Moreno, M., Marín, C., Uribe, M., de la Cruz, J., de Diego, J., 2009. «Seroprevalence to *Trypanosoma cruzi* in rural communities of the state of Querétaro (Mexico) : Statistical evaluation of tests». *Clinical Biochemistry* 42(1-2), 12–16.
- Villagrán, M. E., Marín, C., Hurtado, A., Sánchez-Moreno, M., de Diego, J. A., 2008. «Natural infection and distribution of triatomines (Hemiptera : Reduviidae) in the state of Querétaro, Mexico.». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(8), 833–838.

- Villar, J. C., 2001. «Commentary : Control of Chagas' disease : let's put people before vectors.». *Int J Epidemiol* 30(4), 894–895.
- Villela, M. M., Aleixo, A., Borba de Souza, J. M., de Paula Melo, V., Pinto Dias, J. C., 2006. «[Integral insecticide spraying followed by immediate triatomine research, as an additional strategy for the epidemiological surveillance of Chagas' disease, in areas of residual persisting foci]». *Rev Soc Bras Med Trop* 39(2), 227–229.
- Villela, M. M., Borba de Souza, J. M., de Paula Melo, V., Pinto Dias, J. C., 2009. «[Evaluation of the Chagas Disease Control Program and presence of *Panstrongylus megistus* in central-western Minas Gerais State, Brazil]». *Cad Saude Publica* 25(4), 907–917.
- Vitta, A. C. R., Mota, T. R. P., Diotaiuti, L., Lorenzo, M. G., 2007. «The use of aggregation signals by *Triatoma brasiliensis* (Heteroptera : Reduviidae)». *Acta Trop* 101(2), 147–152.
- Walter, A., Lozano-Kasten, F., Bosseno, M.-F., Ruvalcaba, E. G. C., Gutierrez, M. S., Luna, C. E. M., Baunaure, F., Phélinas, P., Magallón-Gastélum, E., Brenière, S. F., 2007. «Peridomiciliary habitat and risk factors for *Triatoma* infestation in a rural community of the Mexican occident.». *Am J Trop Med Hyg* 76(3), 508–515.
- Wanderley, D., 1993. «Chagas' disease : the rural environment and vector control in the state of São Paulo, Brazil». *Cadernos de Saúde Pública* 9, 466–476.
- Wastavino, G., Cabrera-Bravo, M., Garcia De La Torre, G., Vences-Blanco, M., Hernandez, A., Torres, M., Gomez, Y., Mesa, A., Schettino, P., 2004. «Insecticide and community interventions to control *Triatoma dimidiata* in localities of the State of Veracruz, Mexico». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99(4), 433–437.
- Weirauch, C., Munro, J. B., 2009. «Molecular phylogeny of the assassin bugs (Hemiptera : Reduviidae), based on mitochondrial and nuclear ribosomal genes». *Molecular Phylogenetics and Evolution* 53(1), 287–299.
- WHO, 1998. «Chagas disease. Interruption of transmission, Uruguay». *Weekly Epidemiol Rec* 73(1-2), 1–4.
- WHO, 2000a. «Chagas disease, Brazil. Interruption of transmission». *Weekly Epidemiol Rec* 75(19), 153–155.
- WHO, 2000b. «Chagas disease, Chile. Certification of interruption of transmission». *Weekly Epidemiol Rec* 75(2), 10–12.
- WHO2003. WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES LAMBDA-CYHALOTHRIN. Tech. rep., WHO.
URL http://www.who.int/whopes/quality/en/Lambda-cyhalothrin_eval_specs_WHO_2003.pdf

- WHO2005. Report of the Scientific Working Group on Chagas Disease. Tech. rep., WHO, Buenos Aires, Argentina.
 URL http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/swg_chagas.htm
2008. *Chagas disease : control and elimination - Report of the Secretariat*. World Health Organization.
- Wildman, D. E., Uddin, M., Opazo, J. C., Liu, G., Lefort, V., Guindon, S., Gascuel, O., Grossman, L. I., Romero, R., Goodman, M., 2007. «Genomics, biogeography, and the diversification of placental mammals.». *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(36), 14395–14400.
- Wood, E., de Licastro, S. A., Casabé, N., Picollo, M. I., Alzogaray, R., Zerba, E. N., 1999. «A new tactic for *Triatoma infestans* control : fabrics impregnated with beta-cypermethrin». *Revista Panamericana de Salud Pública* 6, 1–7.
- Yamagata, Y., Nakagawa, J., 2006. «Control of Chagas disease.». *Adv Parasitol* 61, 129–165.
- Yeo, M., Acosta, N., Llewellyn, M., Sánchez, H., Adamson, S., Miles, G. A. J., López, E., González, N., Patterson, J. S., Gaunt, M. W., de Arias, A. R., Miles, M. A., 2005. «Origins of Chagas disease : *Didelphis* species are natural hosts of *Trypanosoma cruzi* I and armadillos hosts of *Trypanosoma cruzi* II, including hybrids.». *Int J Parasitol* 35(2), 225–233.
- Zavala-Velázquez, J., Barrera-Pérez, M., Rodríguez-Félix, M., Guzmán-Marín, E., Ruiz-Piña, H., 1996. «Infection by *Trypanosoma cruzi* in mammals in Yucatan, Mexico : a serological and parasitological study». *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 38, 289–292.
- Zeledón, R., Calvo, N., Montenegro, V. M., Lorosa, E. S., Arévalo, C., 2005. «A survey on *Triatoma dimidiata* in an urban area of the province of Heredia, Costa Rica». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100(6), 607–612.
- Zeledón, R., Marín, F., Calvo, N., Lugo, E., Valle, S., 2006. «Distribution and ecological aspects of *Rhodnius pallescens* in Costa Rica and Nicaragua and their epidemiological implications.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(1), 75–79.
- Zeledón, R., Montenegro, V. M., Zeledón, O., 2001a. «Evidence of colonization of man-made ecotopes by *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811) in Costa Rica». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96(5), 659–660.
- Zeledón, R., Rabinovich, J., 1981. «Chagas Disease : an Ecological Appraisal With Special Emphasis on its Insect Vectors». *Annual Review of Entomology* 26, 101–133.

- Zeledón, R., Rojas, J. C., 2006. «Environmental management for the control of *Triatoma dimidiata* (Latreille, 1811), (Hemiptera : Reduviidae) in Costa Rica : a pilot project.». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(4), 379–386.
- Zeledón, R., Solano, G., Burstin, L., Swartzwelder, J., 1975. «Epidemiological pattern of Chagas' disease in an endemic area of Costa Rica». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 24(2), 214–225.
- Zeledón, R., Ugalde, J. A., Paniagua, L. A., 2001b. «Entomological and ecological aspects of six sylvatic species of triatomines (Hemiptera, Reduviidae) from the collection of the National Biodiversity Institute of Costa Rica, Central America». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96(6), 757–764.
- Zeledón, R., Vargas, L., 1984. «The role of dirt floors and of firewood in rural dwellings in the epidemiology of Chagas' disease in Costa Rica». *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 33(2), 232–235.

Corentin Barbu-Covantes

Dynamique de population
et contrôle des vecteurs non domiciliés
de la maladie de Chagas

Annexes

Annexe A

Historique et clinique de la maladie de Chagas

A.1 Les découvertes de Carlos Chagas

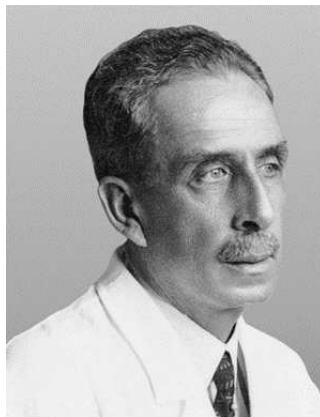


FIGURE A.1 – Carlos Chagas

C'est au début du XX^e siècle, dans une Amérique Latine présentant une domiciliation des vecteurs déjà très importante que le brésilien Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (1879-1934) fait ses études médicales à Rio de Janeiro. Il dirigera tout une campagne anti-malaria à 300 km au Sud-Est de Rio dans le port de Santos. Il y mettra en place un système de pulvérisation d'insecticide dans les maisons remportant un succès qui provoquera la reprise de cette technique dans le monde entier pour contrôler les épidémies massives de malaria.

Son mentor, Oswaldo Cruz, l'envoie alors reproduire cet exploit à 600 km au nord de Rio, dans le village de Lassance, Minas Gerais. C'est là qu'en 1909 il va examiner une fillette de 2 ans présentant une fièvre persistante et un gonflement du visage (Gurtler et al., 2008).

En quelques mois son travail est considérable. Il décrit la phase initiale d'une nouvelle maladie qui prendra son nom, puis découvre le parasite la provoquant qu'il nommera *Trypanosoma cruzi* en l'honneur de son mentor, enfin, il décrit le vecteur impliqué dans ce cas (Chagas, 1909).

A.2 Les manifestations de la maladie chez l'homme

A.2.1 La phase aiguë et phase indéterminée : possibilités restreintes de traitement



Peters and Pavoni: Atlas of Tropical Medicine and Parasitology 6th edition © 2006 Elsevier Ltd

FIGURE A.2 – Jeune patiente présentant le signe de romaña (œdème orbital)

Comme nous l'avons mentionné, les symptômes observés par Carlos Chagas ne sont que les symptômes initiaux de la maladie ou phase aiguë qui dure de 6 à 8 semaines. Elle peut être asymptomatique mais peut aussi se manifester par une forte fièvre et par un gonflement au niveau du point d'entrée du parasite. Chagome si c'est au niveau de la pique (image) ou gonflement de l'œil : le signe de Romaña (photo), lorsque les fèces infectés sont portés au niveau de ces muqueuses.

Les gonflements ainsi produits peuvent d'ailleurs laisser des traces plusieurs années après la phase aiguë. La phase aiguë symptomatique peut être traitée et dans certains cas permettre une élimination du parasite, particulièrement chez les patients jeunes (moins de 12 ans).

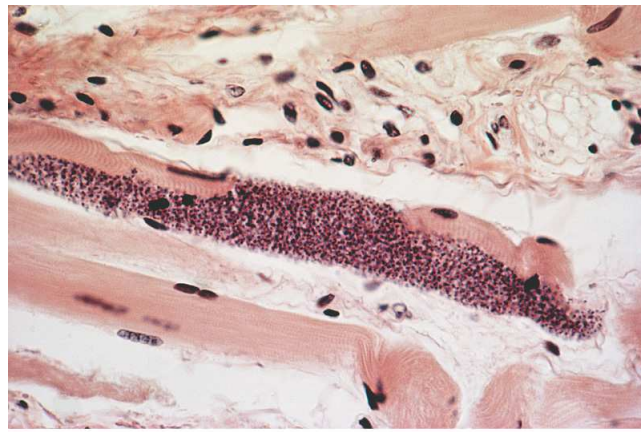


FIGURE A.3 – Visualisation en coloration GIEMSA de la forme amastigote dans une fibre musculaire (petits ronds en grappe)

La mortalité lors de la phase aiguë est variable mais peut atteindre 12% (Añez et al., 2004). En revanche ce traitement lourd aux effets secondaires importants nécessite une surveillance médicale longue (30-60 jours) (The Lancet, 2006). Les recherches vaccinales et thérapeutiques tiennent aujourd'hui quelques pistes, mais toujours rien n'est efficace et disponible à grande échelle aujourd'hui (Ribeiro et al., 2009).

Après cette phase aiguë, l'individu rentre en état asymptomatique : la phase indéterminée. Cette phase dure de nombreuses années, à moins qu'une seconde infection provoque une nouvelle phase aiguë plus forte que la première - Schofield et al. (2006) citant Dias et al. (2002). Pendant cette phase indéterminée, quelques cas de guérison spontanée (disparition du parasite) ont été observés (Francolino et al., 2003 ; Dias et al., 2008b) et la pertinence d'un traitement des patients pendant cette phase asymptomatique afin d'augmenter leur chances d'éliminer le parasite est encore en débat (Coura & de Castro, 2002 ; Gurtler et al., 2008).

A.2.2 Nature et origine de la pathologie chronique

Plusieurs années après ou plus généralement lorsque les défenses immunitaires baissent par exemple à l'occasion de la contraction du SIDA (Moncayo, 2003), entre 10 et 50% des patients infectés développent la pathologie chronique (lésions du cœur, des muscles, de l'œsophage, du colon ou du système nerveux périphérique). Ce taux est probablement variable suivant les régions géographiques (Moncayo, 2003 ; WHO, 2003 ; Gazin et al., 2004 ; Guhl, 2007 ; Rassi et al., 2009). Une étude dans une communauté brésilienne montre cependant que les complications cardiaques sont détectables dès les premières années (Maguire et al., 1987).

Lors de la phase chronique, le parasite se multiplie alors, par exemple à l'intérieur, dans les cellules musculaires (forme amastigote, photo). La pathologie peut-être caractérisée par une forte propension à une croissance extrême des organes : cœur énorme ou déformé (photo), méga-colon (photo) ou plus rarement méga-œsophage. Les traitements

applicables à ces pathologies sont aujourd'hui encore très limités (Benchimol-Barbosa, 2008).

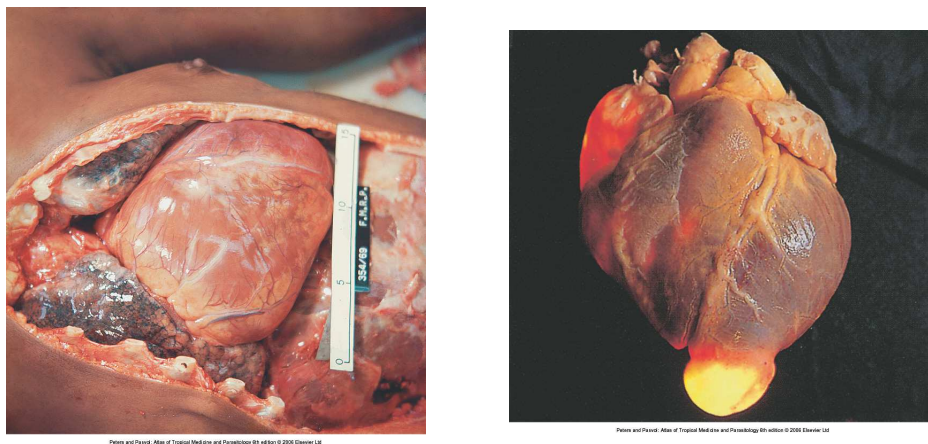


FIGURE A.4 – Déformations cardiaques sur des patients souffrants de la maladie de Chagas. A gauche, cardio-mégalie, à droite apineurisme (Peters & Pasvol, 2007).

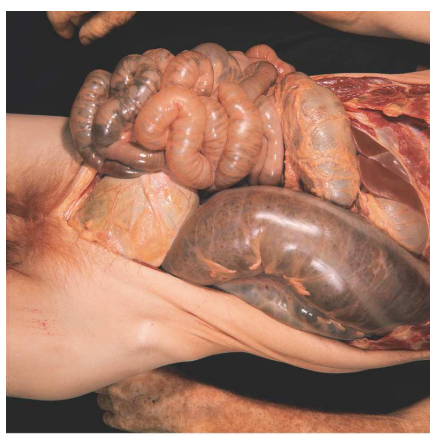


FIGURE A.5 – Autopsie révélant un mégacolon chez un patients atteint de la maladie de Chagas (Peters & Pasvol, 2007).

La forme cardiaque, nettement la plus fréquente, est diagnostiquée grâce à un tracé d'électrocardiogramme marqué par des haltes (tracés). Ce diagnostic participe encore largement à la caractérisation de l'état endémique d'une région. La dépression liée de manière habituelle aux problèmes de cœur est aussi présente chez les patients de Chagas et la large occurrence de cette maladie en fait d'ailleurs un modèle de choix pour l'étude de cette relation (Mosovich et al., 2008).

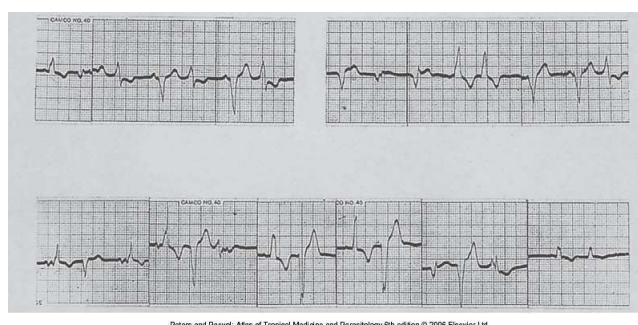


FIGURE A.6 – Electrocardiogramme de patient chagasique. (Peters & Pasvol, 2007)

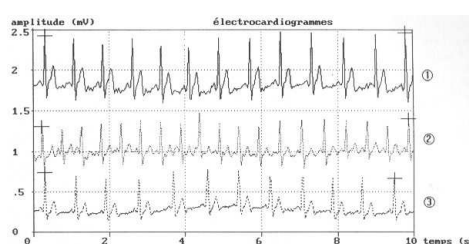


FIGURE A.7 – Electrocardiogramme normal.

La pathologie dans son ensemble est probablement largement due à une réaction auto-immune pouvant être liée aux ADNk du parasite. Ces ADNk sont émis par le parasite intracellulaire et peuvent s'inclure dans l'ADN du patient, provoquant mutations et dysfonctionnement cellulaires pouvant être à l'origine des réactions auto-immunes (Teixeira et al., 2006 ; Peters & Pasvol, 2007).

Malgré les avancées dans l'étude et la compréhension de la maladie, la mortalité associée à la phase pathologique est variable non seulement selon les régions, mais aussi selon les modes de transmission.

A.2.3 Les modes de transmission

Transmissions d'homme à homme

La transmission de la mère à l'enfant est clairement établie, et la grossesse d'une mère chagastique nécessite un suivi médical (Blanco et al., 2000 ; Gürtler et al., 2003 ; Bern et al., 2007). Cependant la transmission n'est pas obligatoire et peut même être assez peu probable selon les régions géographiques (Luquetti et al., 2005).

Le risque de transmission lors d'une transfusion de sang est significatif (20%) bien que plus faible que celui observé pour d'autres maladies telles que les hépatites ou le sida (Schmunis & Cruz, 2005). La transmission par transfusion sanguine est de fait l'une des causes majeures de la maladie de Chagas pouvant être à l'origine d'environ 15% des cas observés. (Dias & Schofield, 1999) L'empêchement de cette voie de transmission est tout à fait maîtrisée et dépend des taux d'infection dans la population. Quand plus de

20% des donneurs sont séropositifs comme en Bolivie, il est possible de traiter tout le sang recueilli avec du violet de gentiane (gentian violet), qui a la propriété de tuer tous les flagellés. Lorsque les taux d'infections sont moins importants, une détection systématique suivie d'un traitement ou d'un rejet des poches de sang peut être appliquée, comme c'est le cas au Mexique (Deharo et al., 2000). Enfin, pour de faibles prévalences, des questionnaires médicaux évaluant le risque peuvent être pratiqués comme c'est le cas aux États-Unis (Dias & Schofield, 1999). Hormis par la transmission sanguine la transmission horizontale est inexistante.

La transmission vectorielle

La transmission vectorielle est la cause de la majorité des cas chez l'homme. Chez l'homme, comme chez la plupart des mammifères, la transmission vectorielle se fait soit lors de la pique soit par voie orale.

La pique est quasiment indolore, Chagas rapporte lui-même qu'il a vu un enfant dormir tranquillement avec 20 larves lui suçant le sang (Chagas, 2008). *T. infestans*, le principal vecteur domicilié est particulièrement efficace pour la transmission lors de la pique, car il commence à déféquer pendant le repas de sang, les autres vecteurs domiciliés bien que moins efficaces le sont aussi. Cette efficacité à la transmission jointe à la multiplication des contacts liés à la domestication massive de cette espèce permettent d'affirmer qu'au moins jusque dans les années 90 la pique était le mode d'infection incontestablement majoritaire chez l'homme.

Il y a cependant toujours eu des cas d'ingestion d'aliments souillés par les fèces d'un Triatominae ou d'insectes écrasés. Ces dernières années ont cependant vu l'augmentation du nombre de cas liés à l'ingestion de fèces ou d'insectes écrasés, particulièrement dans la région amazonienne. Cette augmentation est liée pour partie à la mécanisation de la production des jus de fruits dans des espaces à l'air libre sous des lampes attirant les insectes (Aguilar et al., 2007). Ces cas sont reconnaissables par la violence de la phase aiguë qu'ils provoquent, entraînant la mort dans une proportion pouvant atteindre 50% des cas et par l'infection conjointe de plusieurs personnes en même temps. Pour ces cas, la pathologie chronique est aussi beaucoup plus grave (Benchimol-Barbosa, 2009).

A.3 Prise de conscience à l'échelle continentale

A.3.1 Les découvertes imposant l'importance de la maladie et du contrôle vectoriel pour y faire face

La performance de Carlos Chagas, sans équivalent dans l'histoire de la biologie médicale, a été nominée deux fois pour le prix Nobel (Coutinho et al., 1999) mais a pourtant eu bien du mal à s'imposer. Il a notamment eu beaucoup de mal à faire reconnaître l'extension de la maladie dépassant largement les frontières du Brésil, principalement pour des raisons de personnes (Dias & Schofield, 1999 ; Gurtler et al., 2008).

Cependant, jusqu'au début des années 80, les découvertes sur la transmission et l'importance épidémique vont s'accumuler, en parallèle. La première étape décisive fut la détection, entre 1926 et 1934 par Salvador Mazza, de 1.400 cas d'infection par *T. cruzi* dans le Chaco Argentin, découverte qui commença à faire accepter l'importance épidémiologique de la maladie. A la même époque, Emmanuel Dias montre que la transmission se fait par les fèces, puis vérifiera la forte corrélation entre séropositivité humaine et colonisation des maisons par les vecteurs (Dias & Schofield, 1999).

Dans les années 40-50 c'est la propagation de l'utilisation du sérodiagnostique qui a permis de se rendre compte que la maladie était présente sur une large partie du continent américain. Dans le même temps, la démonstration de l'efficacité des organochlorines (telles que le DDT) ouvrit la voix dans les années 50 aux premières actions de contrôle des populations infestant massivement les maisons (Gurtler et al., 2008). Ce n'est cependant qu'à la fin des années 70 que la réalité épidémique commença à être appréhendé par l'ensemble de la communauté latino-américaine à commencer par la communauté sud-américaine.

A.3.2 La réalité épidémique dans les années 80-90

En 1964, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 7 millions le nombre de malades et à 35 millions le nombre de personnes exposées à la maladie. En 1984 ces mêmes chiffres sont estimés au double (Moncayo & Silveira, 2009).

Entre les deux, d'une part la standardisation de la méthode de détection et de cartographie de la maladie avance, et une enquête massive au Brésil (1975-1980) montre l'existence de prévalences¹ très importantes dans certains états (Morel, 1999). D'autre part, l'exode rural des années 70-80 provoque l'arrivée massive de séropositifs dans les villes, jusqu'alors plutôt épargnées par cette maladie rurale (Schofield & Dujardin, 1997).

Ainsi, les prévalences entre 1980 et 1989, dans quelques grandes villes d'Amérique latine montrait des prévalences entre 1,3 et 51% bien supérieure par exemple à celles du VIH ou des hépatites (Moncayo & Silveira, 2009). Ces fortes prévalences dans les villes augmentent de manière importante la visibilité de la maladie, notamment évaluée par l'étude des banques de sang plutôt alimentés par des citadins. Ces estimations ont permis d'évaluer en 1991 à 16-18 millions le nombre de personnes et à 45,000 le nombre de morts par an consécutivement à la seule forme cardiaque de la maladie (Moncayo & Silveira, 2009).

La maladie pouvant aussi se traduire sous la forme d'un handicap, le nombre d'années perdues ajustées pour tenir compte du handicap (DALY)² est communément employé pour quantifier l'impact de la maladie. Ce nombre d'années perdues était chiffré à 2,7 millions en 1990 pour l'ensemble de l'Amérique latine (Remme et al., 2006). Les

1. pourcentage de population infectée dans la population totale

2. Disability-adjusted life years : charge induite par la maladie en terme d'années de vie perdues, pour les personnes handicapés par la maladie, le coefficient d'invalidité est appliqué pour calculer un équivalent d'années de vie perdues.

récentes études géologiques de grande ampleur ont cependant conduit à la réduction de ce chiffre à 670000 DALYs.¹ au début des années 2000.

Les coûts de traitement (pacemakers et chirurgie intestinale) évalués dans les années 80 représentaient pour l'ensemble de l'Amérique latine 250 M\$ par an (Remme et al., 2006), ce qui a permis aussi aux avocats d'une action de prévention massive d'invoquer d'importants retours sur investissement.

A.3.3 Évolutions techniques permettant les débuts de la prévention

Alors que ces chiffres commencent à être évalués, des tests à grandes échelles mènent au remplacement des insecticides chlorés par les pyréthroïdes modernes entre 80 et 85 (Morel, 1999). Ceux-ci sont en effet d'un coût final comparable – 5\$ par maison en 1980 d'après Marsden (1997) – plus efficaces et moins toxiques pour l'homme. Enfin, étant sans odeur, ils sont beaucoup mieux acceptés par les populations (Dias & Schofield, 1999). Ils vont permettre des actions de contrôle vectoriel plus facilement envisageables que les mesures d'amélioration de l'habitat aussi envisagées à l'époque, mais beaucoup plus coûteuses (Sifontes, 1985).

Ainsi au début des années 80 sont réunis les éléments pour engager des opérations massives de prévention. D'une part la transmission de la maladie par transfusion sanguine étant avérée et évitable, le contrôle des poches de sang et leur traitement s'impose comme une nécessité (Morel, 1999).

D'autre part, la transmission vectorielle par les populations domiciliées est reconnue comme cause principale de la transmission, et les pyréthroïdes fournissent le moyen accessible de leur éradication.

A.3.4 Les avancées des grandes initiatives

Initiative du Cône Sud De manière générale l'initiative du cône sud a permis d'éliminer la transmission transfusionnelle et la transmission vectorielle dans les zones où les vecteurs domiciliés sont coupés de leurs populations sylvestres. Ainsi, l'Uruguay en 1997, puis le Chili en 1999 ont été déclarés libres de transmission transfusionnelle et de transmission vectorielle par l'OMS (WHO, 1998)(WHO, 2000b). Le Brésil, après une première déclaration de "quasi-interruption" de la transmission en 2000 (WHO, 2000a), a reçu en 2006 la certification d'absence de transmission par voie vectorielle et transfusionnelle (Moncayo & Silveira, 2009).

Pour ces pays, l'efficacité de la prévention a été importante puisqu'il a été démontré en 1997 que pour 1 dollar investi dans la prévention 17,50 dollars sont économisés (Akhavan (1997) cité par Morel (1999)). Ces actions de prévention ont été accompagnées d'une diminution de la gravité des cas aigus observés (Schofield et al., 2006), probablement liée à la diminution du nombre de sur-infections (voir A.2.1). Dans cer-

1. Notons que ce chiffre représente tout de même 2,7 fois les charges jointes de la Malaria, de la leishmaniose, des schistosomiasés et de la lèpre sur le continent (Gurtler et al., 2008).

taines régions il semble même y avoir une diminution de la prévalence de *T. cruzi* dans les hôtes sauvages, suite au contrôle efficace dans les maisons (Ceballos et al., 2006).

Pour les autres pays du cône sud, la progression est aussi attestée sans atteindre jusqu'à aujourd'hui les buts fixés. L'Argentine a été déclarée exempte de transmission vectorielle pour 10 des 13 régions endémiques (Moncayo & Silveira, 2009); au Paraguay et en Bolivie, la progression est difficile et très disparate (Moncayo & Silveira, 2009).

Initiative andine

De nombreuses mesures ont été mises en place mais les progrès sur le terrain ne sont que peu ou pas documentés pour l'instant (Moncayo & Silveira, 2009). La situation générale a été passée en revue récemment par Guhl (2007). Le Venezuela est clairement le pays leader dans la lutte contre la maladie de Chagas, ayant déjà engagé un programme de lutte depuis 1966. Ce programme a d'ailleurs été efficace, réduisant la séropositivité chez les enfants de moins de dix ans, de 20,5% en 1958-1968 à 0,8% en 1990-1999 (Moncayo & Silveira, 2009).

Mexique et Initiative centro-américaine Les actions ont là aussi été assez contrastées. La certification de fin de transmission vectorielle par *R. prolixus* est en cours pour le Nicaragua, le Honduras et déjà actée pour le Guatemala depuis 2005.

Au Salvador, une action de grande envergure a été menée en 2008, mais ses résultats doivent encore être évalués.

Enfin, le Belize, le Panama et le Costa-Rica, pour lesquels la transmission par *R. prolixus* n'a jamais existé ou n'existe plus, ne considèrent pas la maladie comme un problème de santé publique. C'est aussi le cas du Mexique qui lui n'est pas signataire de cet accord.

Annexe B

Épidémiologie actuelle de la maladie de Chagas

B.1 La recrudescence de la maladie au Venezuela

A partir de l'étude des prévalences actuelles par classe d'âge au Venezuela (cas aigus d'une part et cas chroniques d'autre part), (Añez et al., 2004) parle de ré-émergence sans vraiment le justifier. J'ai construit un modèle très simple qui permet d'analyser ces données, ce modèle s'appuie sur un modèle décrivant le nombre de cas aigus actuels et passés A dans une cohorte en fonction de l'âge n dans laquelle elle se trouve. D'après les connaissances actuelles sur la maladie de Chagas, il est possible de supposer que la maladie ne touche qu'une sous-population (S) de la population totale. Pour simplifier la construction du modèle, on suppose que le taux de mortalité dans la population saine est constant avant 50 ans ainsi l'incidence i au sein de la population saine et « à risque » se traduit par l'évolution suivante :

$$\begin{cases} A(n+1) &= i * Sr(n) \\ Sr(n+1) &= Sr(n)(1 - (i + tx_m)) \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

où $Sr(n)$ est la fraction susceptible à l'âge $n - 1$, $A(n)$ est la somme cumulée des cas aigus pour la cohorte quand elle arrive à l'âge n .

On utilise comme taux de mortalité de la population 0.15 pour 10 ans, ce qui permet d'avoir une espérance de vie de l'ordre de 60 ans.¹ Les résultats donnés sont très robustes à ce taux.

Les valeurs de $Sr = Sr(0)$ et de i sont optimisées pour correspondre à la distribution des cas aigus donnés dans l'étude (fig.B.1A). On peut voir que la correspondance est excellente. Les paramètres optimisés sont un taux d'incidence dans la population susceptible de 30% en 10 ans et une taille de population sensible de 103 personnes. Cette dernière valeur revient à dire que 65% de la population susceptible a subi une crise aiguë.

1. Ce taux inclue aussi ici les personnes devenant infectées sans passer par un épisode de Chagas aiguë et pourrait donc être augmenté sensiblement.

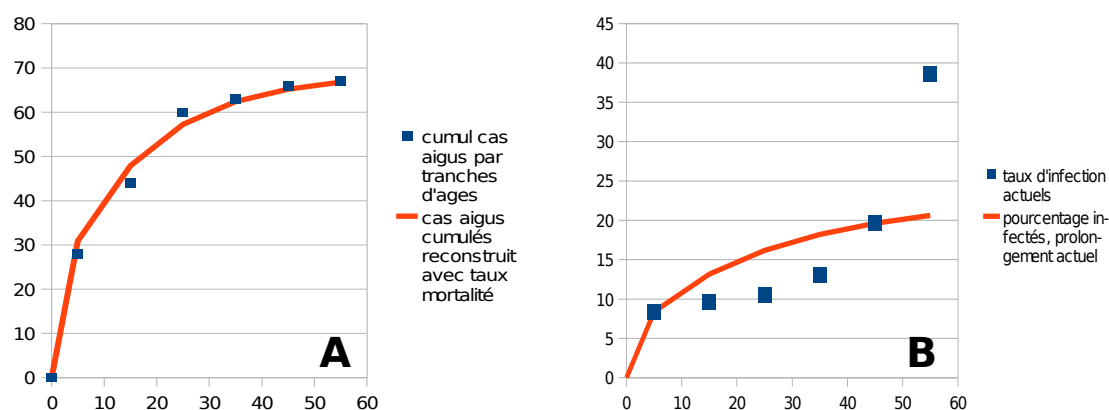


FIGURE B.1 – Visualisation de la tendance actuelle au Venezuela selon un modèle SI

Pour évaluer la gravité de la situation actuelle, nous faisons l'hypothèse que tous les séropositifs passent par une phase aiguë et que la maladie de Chagas double le taux de mortalité des patients chagasiques¹. Ces paramètres permettent de prolonger la prévalence actuelle chez les 0-10 ans (fig.B.1B). Si la situation actuelle de transmission était figée sur 50 ans, nous obtiendrions la courbe rouge au lieu des points bleu. Cela permet de se rendre compte que la tendance, au moins ces 10 dernières années et même ces 20 dernières années est une nette ré-augmentation du pourcentage de la population qui est à risque.

Une manière de quantifier ce risque est de remarquer le croisement des deux courbes au niveau de 45 ans ce qui signifie que la situation de la cohorte 0-10 ans au regard de la maladie de Chagas est potentiellement la même que celle qui a aujourd'hui 45 ans. C'est à dire de la cohorte qui est née dans les 10-15 ans avant le début du contrôle des vecteurs au Venezuela. Cette cohorte ayant passé plus de deux tiers de sa vie dans l'ère post-traitement, cela montre que la situation est encore loin de correspondre à la situation avant le début du traitement mais qu'elle a tout de même significativement empirée.

B.2 Détail de la distribution des vecteurs non domiciliés sur le continent américain

B.2.1 Le grand-est sud-américain

Dans cette zone, les indices de transmission non-domiciliée sont rares, l'évaluation de l'importance de chaque espèce est donc difficile, je présente donc dans un premier temps chaque espèce, puis je présente la synthèse des éléments permettant d'évaluer l'importance de la transmission non-domiciliée sur l'ensemble de la zone.

1. Là encore les résultats sont peu sensibles à ces valeurs.

Vecteurs présents

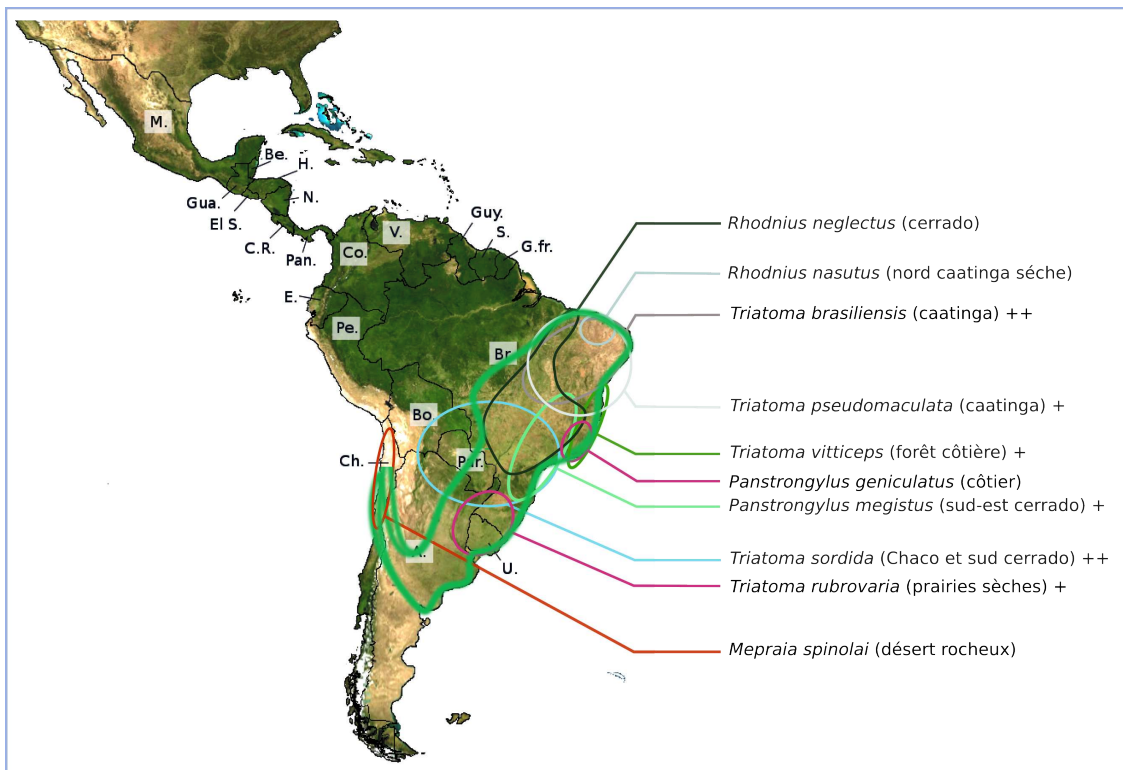


FIGURE B.2 – Vecteurs non domiciliés de la région sud et sud-est de l’Amérique latine
R. neglectus (Soares et al., 1999 ; Gurgel-Goncalves & Cuba, 2009) ;
R. nasutus (Sarquis et al., 2004 ; Dias et al., 2008a ; Lima & Sarquis,
 2008) ; *T. brasiliensis* (Costa et al., 2003 ; Monteiro et al., 2004) ; *T. pseu-*
domaculata (Carbajal de la Fuente et al., 2007) ; *T. vitticeps* (Gonçalves
 et al., 1998 ; dos Santos et al., 2005, 2006 ; de Cássia Moreira de Souza
 et al., 2008) ; *P. geniculatus* (Lorosa et al., 2008) ; *P. megistus* (Fernandes
 et al., 1992 ; Wanderley, 1993 ; Fernandes et al., 1994 ; Diotaiuti et al.,
 1995 ; Silva et al., 1999 ; Guilherme et al., 2001 ; Ramirez et al., 2002 ;
 Borges et al., 2006 ; Villela et al., 2006 ; de Souza, 2007) ; *T. sordida*
 (Wanderley, 1993 ; Costa, 1999 ; Noireau et al., 1999 ; Guilherme et al.,
 2001 ; Silveira et al., 2001 ; Bar et al., 2002 ; Dias et al., 2008c) ; *T. ru-*
brovaria (Almeida et al., 2000, 2002 ; Costa & Lorenzo, 2009) ; *M. spi-*
molai (Canals et al., 2001)

Mepraia spinolai à l’ouest des andes (Chili et Sud du Pérou)

Dans cette région, à l’est la chaîne sud des andes, le seul vecteur non-domicilié pour lequel une transmission à l’homme est documentée est *Mepraia spinolai*. Ce vecteur ne pénètre que rarement dans les maisons (Canals et al., 2001), il est donc probablement de

type C selon la typologie décrite précédemment. Bien décrit dans les carrières du Chili ce vecteur diurne -fait rarissime- peut effectuer jusqu'à 10% de repas sur l'homme, or son taux d'infection peut être assez important (12,3%); cependant, sa capacité d'infection de la population est évaluée à 32 fois moins que celle de *T. infestans* (Canals et al., 2001). Les taux de prévalence par *T. infestans* dans la région n'atteignant pas 30% (Schenone et al., 1995), la séroprévalence humaine liée à cette espèce serait donc inférieure à 1%.

Le centre et le sud du Brésil, dominance de *T. sordida*

T. sordida est le vecteur sylvestre majeur dans le centre du Brésil (Silveira, 2000). Suite à la disparition de *T. infestans*, *T. sordida* est le vecteur le plus abondamment trouvé dans les maisons, au moins dans les états de Minas Gerais (Costa, 1999) de Paraná (Guilherme et al., 2001) de Goiás (Silveira et al., 2001) et de São Paulo (Wanderley, 1993) qui représentent la majeure partie du Cerrado Brésilien (formation sèche reconnaissable par sa couleur claire sur la fig.B.2). Sa présence reste sporadique, avec des effectifs très limités par maisons (cas C), mais s'alimentant sur l'homme (Wanderley, 1993 ; Guilherme et al., 2001 ; Silveira et al., 2001) et fréquemment infectés (Guilherme et al., 2001). Malgré l'importance qui lui est donnée dans la littérature, la transmission par ce vecteur n'a pas été démontrée à ma connaissance, dans cette région.

Plus au sud, la zone de répartition de *T. sordida* se recouvre avec celle de *T. rubrovaria* qui serait le principal vecteur non-domicilié du sud du Brésil (Costa, 1999 ; Almeida et al., 2000), sans qu'il soit possible d'associer à sa présence une transmission à l'homme. *T. sordida* est par ailleurs fréquemment trouvé avec *Panstrongylus megistus*, cependant moins abondant (Wanderley, 1993).

***P. megistus* dans l'est du Cerrado**

Cette espèce est présente dans une large partie de l'Amérique du sud (Galvão et al., 2003) mais le pointage que j'ai fait des rapports de *P. megistus* pénétrant dans les maisons se concentrent dans une zone plus restreinte correspondant à l'est du Cerrado (voir réf fig.B.2). La principale raison de l'importance de *P. megistus* est son niveau d'infection élevé *T. sordida* qui peut atteindre plus de 50% (Wanderley, 1993 ; Costa, 1999) mais qui est variable, probablement suivant les espèces d'hôtes qu'il exploite (Fernandes et al., 1992, 1994 ; Diotaiuti et al., 1995). Il est par ailleurs capable de colonisations importantes (Fernandes et al., 1992 ; Costa, 1999) avec recolonisation rapide en cas de contrôle (Diotaiuti et al., 2000 ; Villela et al., 2009), (cas B probable). Le simple fait qu'il se soit maintenu, alors que *T. infestans* a été éliminé de la région, montre d'ailleurs l'impossibilité d'une solution durable par les moyens de contrôle classiques.

***T. vitticeps* dans le ruban côtier tropical**

T. vitticeps n'est présent que dans une zone restreinte : la zone côtière bien identifiable sur la figure B.2 qu'il partage en partie avec *P. geniculatus*¹ (Leite et al., 2007). Le caractère strictement non-domicilié (cas C) de *T. vitticeps* est manifeste du fait de la quasi absence de larves dans les maisons, bien que les adultes soient fréquemment capturés dans les maisons de cette zone (Gonçalves et al., 1998 ; dos Santos et al., 2006 ; de Cássia Moreira de Souza et al., 2008). De plus, l'étude génétique des populations péridomestiques, sylvestres et des individus domestiques confirme un passage important entre les habitats domestiques, péridomestiques et même sylvestres (de Cássia Moreira de Souza et al., 2008). La présence passagère d'adultes volants, attirés par la lumière, est particulièrement marquée les mois chauds (Gonçalves et al., 1998). Ces caractéristiques comportementales rapprochent de manière frappante cette espèce des *T. dimidiata* du Yucatan² sur lesquels notre groupe travaille (Gourbière et al., 2008 ; Polonio et al., 2008 ; Barbu et al., 2009a ; Ramirez-Sierra et al., 2009).

***T. pseudomaculata*, *T. brasiliensis* dans la Caatinga du Nord-Est du Brésil**

La Caatinga est une formation très sèche qui se distingue sur la photo satellite par une teinte un peu plus claire que le Cerrado qui l'entoure. Dans cette zone sont reconnus principalement deux vecteurs ayant le même espace géographique (Dias et al., 2000 ; Costa et al., 2003 ; Borges-Pereira et al., 2008) :

- *T. brasiliensis*³ habitant plutôt les tas de pierres au pied des collines (Carbajal de la Fuente et al., 2007),
- *T. pseudomaculata* habitant plutôt les arbres creux en association avec des oiseaux (Carbajal de la Fuente et al., 2007).

Ces deux vecteurs sont signalés dans les maisons (Costa et al., 2003 ; Borges-Pereira et al., 2008), les adultes volants étant attirés par la lumière (Carbajal de la Fuente et al., 2007).

L'analyse détaillée des captures dans cette zone suggère cependant que *T. brasiliensis* est le vecteur principal du nord de la Caatinga, en raison de son taux d'infection souvent important et de son abondance dans les maisons, bien que cela puisse varier suivant les régions (Dias et al., 2000 ; Costa et al., 2003 ; Sarquis et al., 2004)

Seule la forme *T. brasiliensis brasiliensis* est capable de s'établir dans l'espace péridomestique et une dynamique entre les populations sylvestres, péridomestiques et domestiques peut être observée, bien que faible (Borges et al., 2005).

1. Sur *P. geniculatus* voir (3 page 258)

2. La phylogénie des Triatominae rapproche d'ailleurs étrangement cette espèce des Triatoma du Nord malgré l'éloignement géographique (Schofield & Galvão, 2009).

3. *T. brasiliensis* est divisé en plusieurs sous-espèces (Costa et al., 2003 ; Carbajal de la Fuente et al., 2008) ayant des comportements et donc des importances épidémiologiques bien distinctes (Costa et al., 2003 ; Monteiro et al., 2004 ; Carbajal de la Fuente et al., 2008).

Le genre *Rhodnius* dans le Nord du Brésil (Cerrado et Caatinga)

Bien qu'il soit relativement peu cité par la littérature, le genre *Rhodnius* est bien présent dans l'Est du Brésil, en association avec les palmiers (Galvão et al., 2003 ; Abad-Franch et al., 2009). On trouve par exemple *R. nasutus*, à l'aire de distribution très restreinte dans la Caatinga (Costa, 1999 ; Lima & Sarquis, 2008), mais pouvant présenter un taux d'infection important (Sarquis et al., 2004). D'autres espèces taxonomiquement proches de *R. prolixus*¹ sont aussi trouvées, telles que *Rhodnius robustus* (Larrousse, 1927) et *R. neglectus* dans le Cerrado (Monteiro et al., 2000, 2001). Au delà du débat d'expert (Monteiro et al., 2003 ; Fitzpatrick et al., 2008) concernant l'identification des espèces pénétrant dans les maisons, ce genre entre dans les maisons de cette zone (Costa, 1999 ; Costa et al., 2003 ; Gurgel-Gonçalves et al., 2008 ; Lima & Sarquis, 2008) bien que localement cette tendance puisse être moins prononcée (Gonçalves et al., 1998 ; Soares et al., 1999).

Importance et contrôle de la transmission dans cette zone

Dans cette zone, la transmission non-domiciliée au sens strict n'est attestée que pour les quelques cas constatés dans le ruban côtier probablement provoqués par *T. vitticeps* (Gonçalves et al., 1998). Plus généralement, Malgré l'abondance de vecteurs non domiciliés décrits dans cette région, la transmission du parasite à l'homme est faible actuellement, se résumant pour l'essentiel à des cas épisodiques (fig.B.3), ce qui correspond bien aux constatations d'élimination de la transmission vectorielle dans cette région (Moncayo & Silveira, 2009).

Cela pourrait signifier que les espèces locales ne peuvent pas induire une prévalence significative dans la région mais peut aussi être lié à l'importance du contrôle exercé actuellement ou très récemment dans cette zone pour lutter contre les vecteurs domiciliés (Wanderley, 1993). Cette lutte intensive a pu aussi éliminer complètement les populations domestiques non-domiciliées ($\lambda < 1$, cas C) ou ubiquistes (cas D) avec des tailles de populations faibles dans les maisons.

A cet égard, l'étude de la zone Nord-Est du Brésil est édifiante car il est possible d'y observer comme ailleurs d'assez fortes prévalences dans la population générale alors que les classes d'ages les plus jeunes sont très peu touchées (Sarquis et al., 2004 ; Borges-Pereira et al., 2008). Or, dans ces villages, il n'y a jamais eu d'infestation par *T. infestans*. Ce sont donc des espèces ubiquistes telles que *T. brasiliensis* qui sont responsables de la transmission provoquant des prévalences pouvant dépasser 3% (Sarquis et al., 2004 ; Borges-Pereira et al., 2008) la probabilité de troubles cardiaques étant multipliée par 4 chez les séropositifs (Borges-Pereira et al., 2008). Dans ces villages, le contrôle a clairement eu un effet sur la transmission en éliminant les populations domestiques (domiciliés ou non) de vecteurs locaux (Costa et al., 2003 ; Sarquis et al.,

1. *R. prolixus* est généralement considéré comme nord-amazonien. Des individus capturés dans cette zone, et morphologiquement identifiés comme *R. robustus*, ont cependant été identifiés par des études moléculaires comme *R. prolixus* par Monteiro et al. (2003)

2004 ; Borges-Pereira et al., 2008), mais probablement de manière temporaire. Cette interprétation signifie aussi qu'à court terme l'arrêt des politiques actuelles de contrôle impliquerait un retour à des prévalences de l'ordre de quelques pour cent.

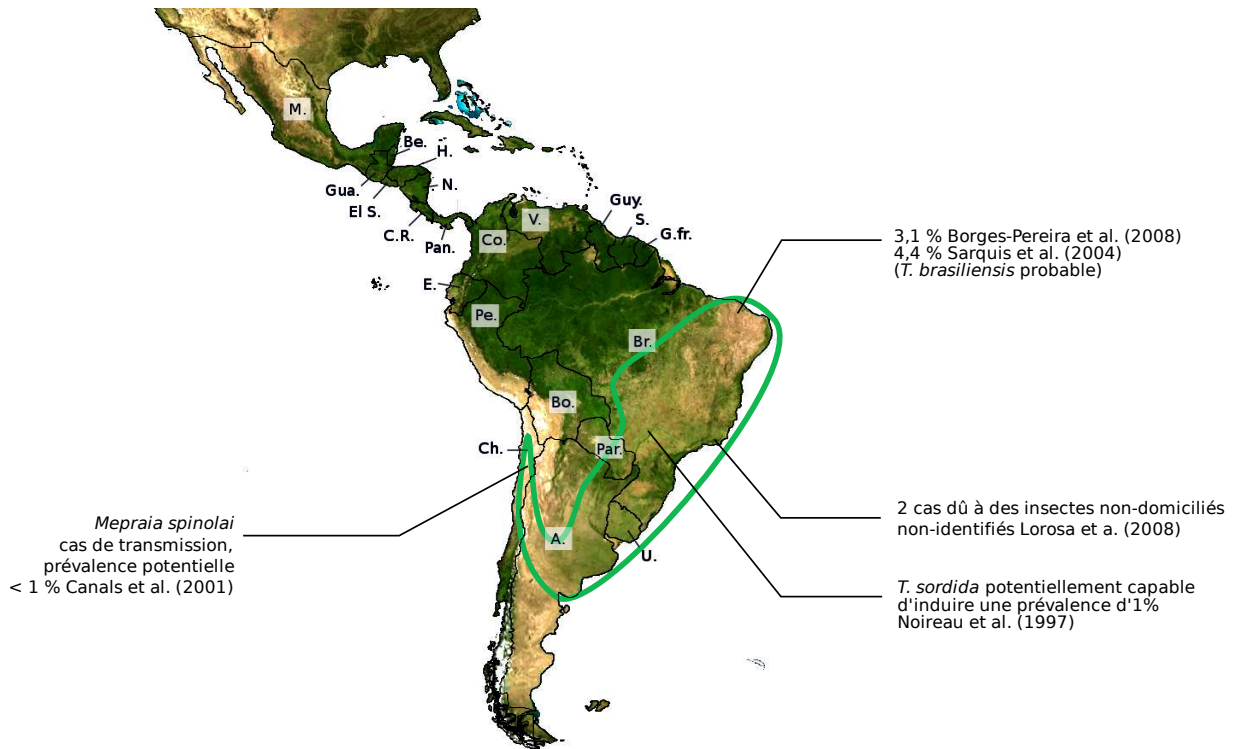


FIGURE B.3 – Indices de transmission non-domiciliée dans la zone grand-Est d'après Noireau et al. (1997) ; Canals et al. (2001) ; Lorosa et al. (2008) ; Sarquis et al. (2004) ; Borges-Pereira et al. (2008).

B.2.2 Zone 2 - Vecteurs envahissants du Chaco et des vallées andines

Dans cette région commune à la Bolivie et à l'Argentine, trois vecteurs ont été décrits comme envahissant les maisons. *T. infestans* qui s'est domicilié puis dispersé à partir de cette région (Bargues et al., 2006), y est toujours très présente et est de loin l'espèce la plus préoccupante.

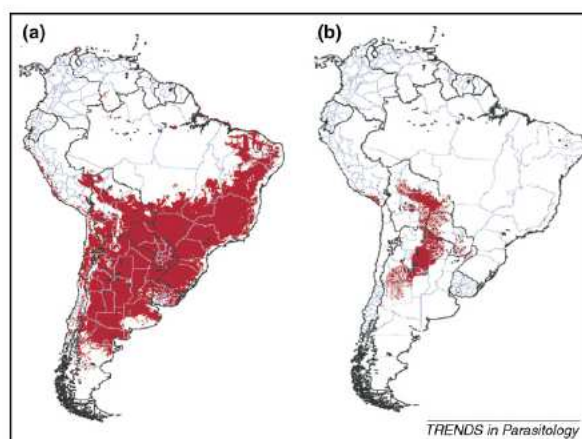


Figure 1. Apparent distribution of *Triatoma infestans*. **(a)** The maximum predicted distribution (in the absence of control interventions) from a geographic information system (GIS) thematic analysis, which reveals a few points outside the Southern Cone region (and in southern Chile and around the Peru–Bolivia–Brazil border) that might be suitable for *T. infestans* but from where this species has never been recorded. The predicted maximum distribution of *T. infestans* covers 6 278 081 km² [38]. **(b)** An estimate of current distribution based on reports from the Intergovernment Commission for the Southern Cone Initiative, from which the estimated distribution of *T. infestans* has been reduced to 913 485 km². Part (a) provided by David E. Gorla.

FIGURE B.4 – Distribution de populations de *T. infestans* résistantes au contrôle, d’après Schofield et al. (2006)

Cette zone est la seule où le contrôle de *T. infestans* suivant les recommandations officielles (Moncayo, 2003 ; Schofield et al., 2006 ; Cardinal et al., 2007) est inefficace (fig.B.4¹). Ce qui est associé à une recrudescence de la transmission à l’homme dès qu’il y a affaiblissement du contrôle (Gürtler et al., 2007).

Existence de populations sauvages de *T. infestans*

La première raison pouvant expliquer cet échec, est l’existence de populations sauvages de *T. infestans* adaptées à des milieux variés (Noireau et al., 2005a) et de plus en plus mises en évidence ces 10 dernières années (Noireau, 2009). Cependant, Noireau (2009) a passé en revue l’importance épidémiologique de ces populations sauvages et malgré leur proximité avec de grandes villes telles que Cochabamba (>500.000 h. en 2001), dans laquelle la transmission vectorielle est importante (Costa & Lorenzo, 2009), la quasi absence de migration entre les espaces domestiques et sylvestres lui fait conclure que ces populations sont peu dangereuses. L’histoire de la domestication de *T. infestans* nous permet de ne pas s’étonner de cette constatation, en effet les domestications de *T. infestans* ont une origine unique (Bargues et al., 2006) l’homogénéité

1. Sur cette carte, on peut difficilement ne pas noter la netteté des frontières du Paraguay ce qui ne fait que confirmer que la résistance de *T. infestans* au contrôle est assez directement lié à l’espace géographique du Chaco. Les frontières des départements de Salta, Catamarca, Tucuman et la Rioja en Argentine sont tout aussi troublante, notamment du fait de la forte séropositivité dans ces départements (Segura et al., 2000).

génétique des populations domestiques (Noireau, 2009) s'opposant à la diversité des populations sauvages (Noireau et al., 2000a ; Bargues et al., 2006).

La résilience exceptionnelle des populations domestiques de *T. infestans* dans cette région constatée par plusieurs auteurs (Schofield et al., 2006 ; Noireau, 2009 ; Gürtler, 2009), doit donc trouver une autre explication que la reconstitution par les populations sauvages. Une moins bonne qualité du passage d'insecticide dans cette zone a pu être incriminée (Gürtler, 2009) mais la claire circoncription géographique de la résilience rend improbable cette explication et impose une hypothèse prenant en compte l'aspect environnemental.

Indices d'une présence non-strictement domiciliée de *T. infestans* dans le Chaco argentin

Le fonctionnement en méta-population des individus occupant des sites traités à différents moments a été proposé pour comprendre cette situation (Gürtler et al., 1999 ; Cecere et al., 2004 ; Dohna et al., 2009). L'approche de sélection de modèle utilisée pour explorer cette hypothèse indique que le modèle décrivant le mieux (et de loin) les données (Dohna et al., 2009) est celui incluant dans les sites dispersants au temps t ceux qui ne seront infectés qu'à $t + 1$. Cette approche favorise donc le modèle proposant un maximum de points de dispersion, quitte à favoriser une hypothèse biologiquement étonnante. Par suite, une origine dispersée sauvage non-modélisée ici devrait être envisagée¹.

La résilience des populations domestiques serait alors due au caractère ubiquiste, non-strictement domiciliées et fortement dispersante des populations de type "domestiques". Le caractère fortement dispersant est attesté pour les adultes et les larves de *T. infestans* dans la région (Vallvé et al., 1996 ; Gürtler et al., 1999) et deux arguments éco-évolutifs soutiennent cette hypothèse : d'une part l'adéquation de l'espèce avec ce milieu démontrée par la présence de populations sauvages évoquées ci-dessus et d'autre part l'ancienneté de l'expansion domestique de *T. infestans* dans cette région (Bargues et al., 2006) qui aurait favorisé l'établissement de ces populations "sauvages" d'origine domestique.

Cette hypothèse permet aussi d'expliquer que les distributions d'infestation et les vitesses de réinfestation soient similaires pour *T. infestans* et *T. guasayana* (clairement non-domiciliée) dans le Gran Chaco argentin (Gürtler et al., 1999). Une étude n'affectant que 50% des recolonisations aux sites péri-domestiques alors que les domiciles sont soigneusement traités (Dohna et al., 2007), montre que la participation de ces populations sauvages dispersées pourrait être très significative. Dans une autre étude (Porcasi et al., 2006), plus parlante encore, toutes les structures domestiques et péri-domestiques sont traitées dès qu'un insecte est trouvé, malgré cela, le taux d'infestation ne décroît que de 48% à 28%. Cette étude démontre de plus, l'importance du couvert végétal pour expliquer les patrons d'infestation et de réinfestation (Porcasi et al., 2006). Les auteurs

1. Mes conclusions s'éloignent assez significativement ici de celles des auteurs qui ne soulignent d'ailleurs pas la dominance écrasante de ce modèle parmi les autres.

supposent que le couvert végétal favorise les migrations mais le caractère draconien du contrôle domestique et péri-domestique doit mener à supposer que le couvert végétal permet plus que le passage.

La diversité très restreinte des sites d'échantillonnage dont sont issus les études citées ci-dessus limite à priori la validité de la généralisation de ces résultats, d'autres indices permettent cependant de supposer qu'ils sont représentatifs de la situation dans cette zone.

Elargissement au reste de la zone

Dans le Gran Chaco bolivien d'autres arguments vont aussi dans le sens de populations ubiquistes d'origine domestique. D'une part, la morphométrie des populations recolonisante (Dujardin et al., 1997) et les flux de gènes restreints entre populations sylvestres et populations domestiques (Noireau et al., 2000a) indiquent une recolonisation par des populations de type "domestique" et donc un flux entrant dans les maisons. D'autre part, l'observation des repas de sang montre que les *T. infestans* domestiques se nourrissent aussi à l'extérieur (Pizarro et al., 2008) ce qui implique un flux sortant des maisons. Les villages étant traités dans leur entier, la connection entre ces deux flux ne peut pas se faire directement est implique l'existence d'une population sauvage intermédiaire de type "domestique".

Le Gran Chaco paraguayen étant semblable à l'argentin et au bolivien, il est légitime de supposer que sur l'ensemble du Gran Chaco il y aurait donc une population ubiquiste de *T. infestans* permettant la recolonisation non-seulement à partir d'espaces péri-domestiques (Gürtler, 2009) mais aussi d'espaces sauvages dispersés, la population originelle étant une population domestique importée de la zone andine bolivienne conformément à la phylogéographie de *T. infestans* domicilié (Bargues et al., 2006).

De fait, la zone andine bolivienne est moins étudiée mais semble présenter plus d'échanges entre les populations sylvestres locales et domestiques de *T. infestans*¹. De plus, les populations sylvestres sont très présentes (Cortez et al., 2007) et les études moléculaires associent les populations domestiques andines boliviennes aux populations sylvestres (Piccinali et al., 2009). Dans cette sous-région, il pourrait donc y avoir une situation plus classique de population non-strictement domiciliées d'origine locale, à l'origine de la situation décrite précédemment.

1. Ces échanges se faisant par ailleurs différemment suivant l'altitude (marche aux hautes altitudes des vallées andine et vol dans le Chaco) (Vallvé et al., 1996 ; Catalá & Dujardin, 2001 ; Richer et al., 2007).

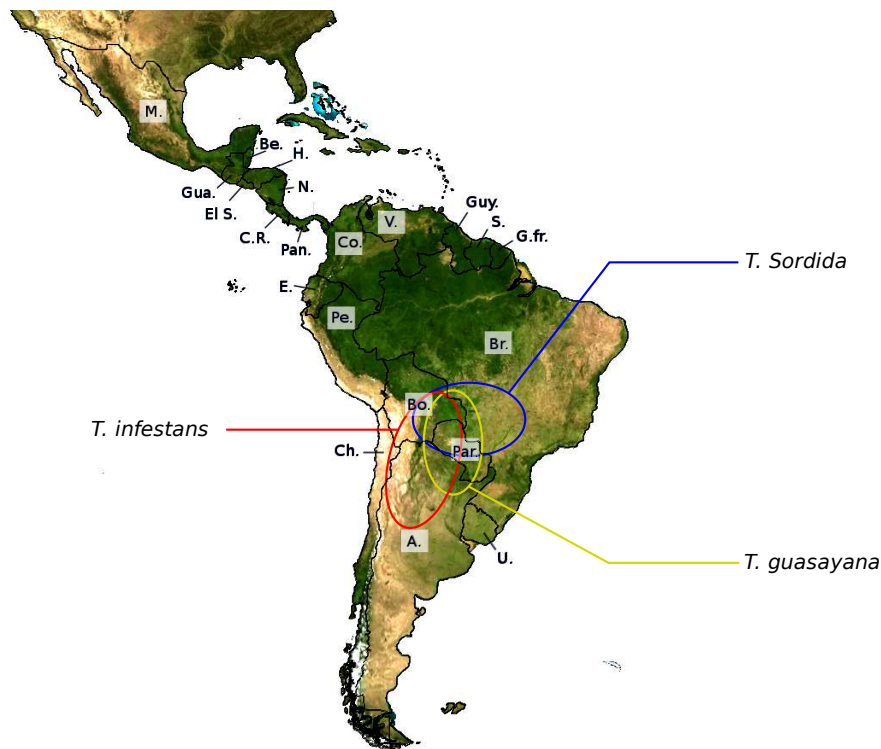


FIGURE B.5 – Vecteurs non domiciliés du centre de l'Amérique du Sud (Zone 2) sources : *T. infestans* (Noireau et al., 1997 ; Dias & Schofield, 1999 ; Noireau, 2009 ; Porcasi et al., 2006 ; Schofield et al., 2006) ; *T. guasayana* (Vazquez-Prokopec et al., 2008, 2006 ; Lauricella et al., 2005 ; Vazquez-prokopec et al., 2005 ; Rodríguez et al., 2004 ; Vazquez-Prokopec et al., 2004 ; Gürtler et al., 2001 ; Noireau & Dujardin, 2001 ; Vezzani et al., 2001 ; Canale et al., 2000 ; Noireau et al., 2000b ; Cecere et al., 1999 ; Gürtler et al., 1999 ; Noireau et al., 1999 ; Castañera et al., 1998) ; *T. sordida* (Wanderley, 1993 ; Noireau et al., 1999 ; Guilherme et al., 2001 ; Bar et al., 2002 ; Dias et al., 2008c)

Autres espèces non-domiciliées dans le Chaco et les vallées andines

Quelques espèces peu représentées ont été décrites comme dans cette zone comme *Microtriatoma trinidadensis* dans l'espace péri-domestique (De la Riva et al., 2001) ou *Panstrongylus rufortuberculatus* dans les maisons (Noireau et al., 1994 ; Salomón et al., 1999), mais les espèces les plus souvent évoqués dans la région sont *T. guasayana* et *T. sordida*. Ces espèces ne colonisent jamais massivement l'espace domestique, même en l'absence de *T. infestans* (Canale et al., 2000). En revanche elles sont très fréquemment trouvées dans l'espace péri-domestique, leur abondance reflétant celle de l'espace sauvage (Noireau et al., 1999). Leurs temps de defaecation sont similaires et en font de bons vecteurs potentiels de *T. cruzi* (Rodríguez et al., 2004).

T. guasayana *T. guasayana* peut être trouvé dans les écotopes sauvages et dans les habitations du Chaco argentin (Gürtler et al., 1999 ; Vezzani et al., 2001) et bolivien (Noireau et al., 1999, 2000b). Toujours présente en très faibles effectifs, elle peut cependant représenter une part importante des Triatominae observés, même en présence de *T. infestans* (Gürtler et al., 1999). La réinfestation par cette espèce après un contrôle chimique est rapide (Vazquez-prokopec et al., 2005 ; Vazquez-Prokopec et al., 2008), suggérant fortement, conjointement aux faibles densités l'aspect non-domicilié de cette espèce.

Son taux d'infection est variable (Castañera et al., 1998 ; Lauricella et al., 2005) mais la séropositivité des chiens à *T. cruzi* peut corrélée à son abondance même lorsqu'elle est peu infectée (Castañera et al., 1998). Pourtant, aucun cas humain clairement induit par cette espèce n'a été rapporté, probablement du fait du recouvrement de son aire de dispersion avec celle de *T. infestans* (fig.B.5).

***T. sordida* dans le Gran Chaco** Cette espèce¹ déjà présentée précédemment (B.2.1) revêt sans doute une importance moins grande dans cette région. Son taux d'infection par *T. cruzi* est très variable dans cette région (Noireau et al., 1997 ; Canale et al., 2000) ce qui pourrait être du à l'existence sympatrique de deux types de *T. sordida* ayant aussi des tendances très différentes à envahir l'habitat domestique (Noireau et al., 1999).

Cette espèce peut induire une prévalence humaine proche de 1% (fig.B.6) en l'absence de tout autre vecteur et avec de très faibles abondance (1 à 3 insectes par maisons) (Noireau et al., 1997).

Prévalences générales et implications pour le contrôle

Des trois pays formant cette zone, c'est en Argentine que la prévalence est le mieux cartographiée, quoiqu'un peu ancienne (Segura et al., 2000). D'après ces chiffres, les prévalences supérieures à la moyenne nationale en Argentine (2%, pouvant dépasser 10 %) sont directement liée à la région du Chaco, donc à la présence de *T. infestans* et dans une moindre mesure de *T. guasayana* (fig. B.6). La Bolivie qui comporte près de la moitié de son territoire dans cette zone a toujours de forte prévalences chez les donneurs de sang (Schmunis & Cruz, 2005 ; Moncayo & Silveira, 2009), la baisse récente étant pouvant être lié à un filtrage des dons (Moncayo & Silveira, 2009). Au Paraguay, la prévalence dans les banques de sang à l'échelle du pays est non-négligeable (3%) (Schmunis & Cruz, 2005 ; Moncayo & Silveira, 2009), la moitié ouest du territoire étant localisée dans la région géographique du Gran Chaco, les prévalences pourraient y être significativement plus élevées (Moncayo & Silveira, 2009).

1. Depuis peu aussi appelé *T. garciabesi* dans cette région (Canale et al., 2000)

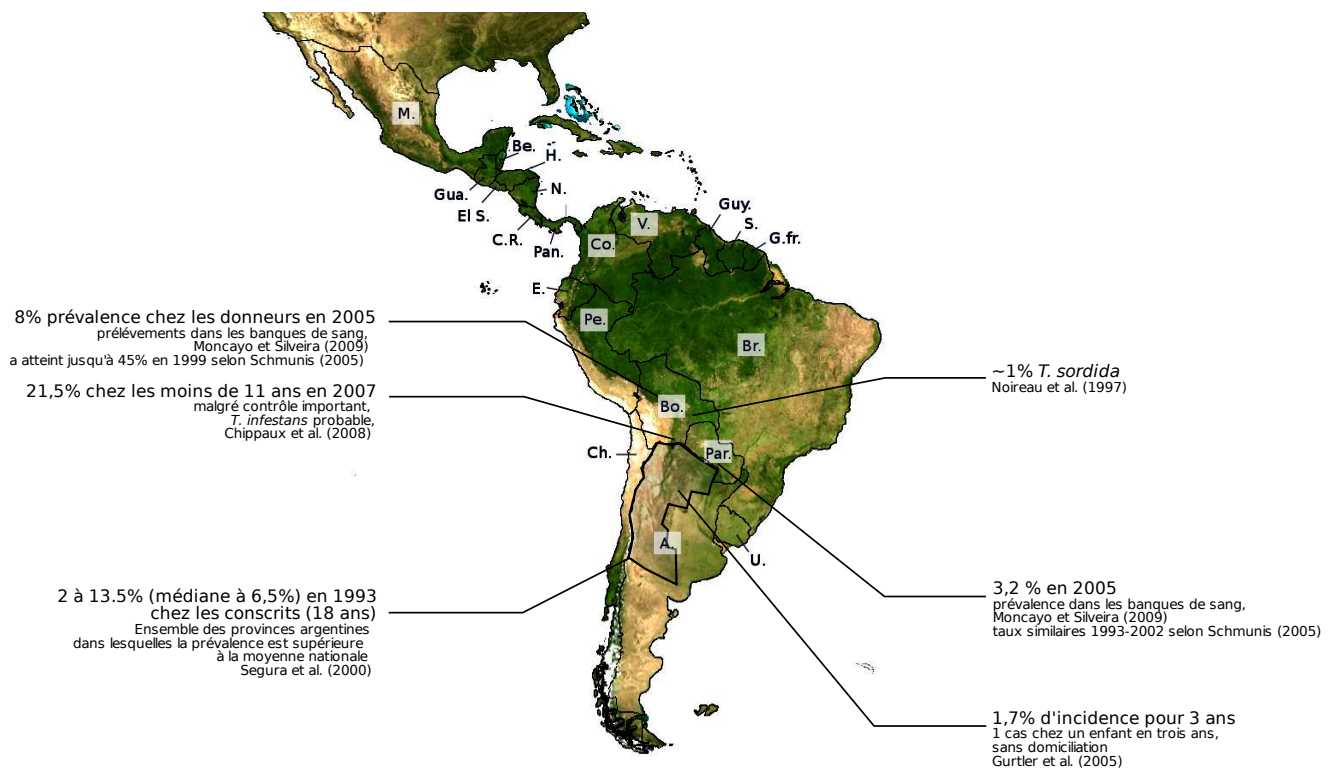


FIGURE B.6 – Indices de transmission non-domiciliée dans la zone centrale d’Amérique du Sud (Zone 2) d’après Noireau et al. (1997) ; Segura et al. (2000) ; Gürtler et al. (2005) ; Chippaux et al. (2008) ; Moncayo & Silveira (2009).

Des études ponctuelles en Argentine comme en Bolivie confirment que les prévalences induites même avec un contrôle important peuvent être de l’ordre de 10 à 20% (Gürtler et al., 2005 ; Chippaux et al., 2008) dans la région du Gran Chaco. La situation très particulière des populations de *T. infestans* dans cette région rend délicate la part liée aux vecteurs locaux strictement non domiciliés dans ces prévalences mais elle pourrait être de l’ordre de 1 % (Noireau et al., 1997).

La changement d’ordre de grandeur entre les prévalences induites par les populations domiciliées et non-domiciliées conduit logiquement les revues actuelles sur la situation dans cette région à les négliger (Gürtler, 2009 ; Noireau, 2009). Or, si notre hypothèse quand aux populations de *T. infestans* est vérifiée, le renforcement des normes pronés par certains auteurs (Chippaux et al., 2008 ; Gürtler, 2009) pourrait être insuffisant pour contrôler ces populations parce qu’il ne touche que les habitations ou l’espace péri-domestique “en dur”. Du fait de leur localisation ces population « sauvages » ou « domestiques recolonisatrices » de l’espace sauvage ne sont pas strictement domiciliées et peuvent donc difficilement être contrôlées par les moyens classiques, ce qui est encore loin d’être admis à l’heure actuelle. L’origine extra-domestique de ces colonies, l’existence d’une transmission même sans domiciliation massive (Noireau et al., 1997 ;

Gürtler *et al.*, 2005) et le coût de l'élimination régulière des colonies par les stratégies actuelles devrait nous amener à des stratégies de « barrières » limitant l'entrée des insectes dans l'espace domestique. L'amélioration des habitations pourrait aussi trouver sa place dans un programme de grande envergure (Rojas de Arias *et al.*, 1999).

B.2.3 Zone 3 - La zone amazonienne

La zone amazonienne est une grande éco-région dont la majeure partie est au Brésil mais qui recouvre aussi une partie importante de aussi 8 autres pays (fig.B.7). La zone amazonienne était considérée jusqu'à récemment comme non-endémique (Moncayo & Silveira, 2009) et les premiers cas ont été rapportés récemment au Brésil (Coura *et al.*, 2002a)¹, en Guyane française (Raccurt, 1996 ; Carme *et al.*, 2001) et en équateur (Grijalva *et al.*, 2003). L'augmentation de l'observation de cas aigus a justifié en 2004 le lancement l'initiative de surveillance pour la maladie de Chagas (l'AMCHA).

Vecteurs non domiciliés de la région

Etant donné la faible présence humaine (fig.1.8) et l'intérêt récent porté à la maladie de Chagas dans cette région, les informations sur les vecteurs que j'ai rassemblées ne me permettaient pas de définir les zones d'extension des vecteurs non domiciliés. J'ai donc reporté l'ensemble des vecteurs pour l'ensemble de la zone (fig.B.7). Une description de la biogéographie connue actuellement pour les vecteurs amazoniens a été proposée par Abad-Franch & Monteiro (2007).

Les premiers cas de Chagas rapportés dans l'état d'Amazonas (Brésil) en 1979 étaient directement reliés à la présence dans les maisons mais à très faible densité de *R. robustus* et surtout de *R. pictipes* présentant une proportion non-négligeable de larves (Ferreira Fé *et al.*, 2009). Dans les maisons de Manaus même, la capitale de l'état, *R. robustus*² *R. pictipes* et *P. geniculatus*³ ont été trouvés avec une forte proportion d'infectés (> 50%) (Naiff *et al.*, 1998).

1. La prise de conscience de la situation dans le Brésil amazonien est largement le fait de Coura qui déjà en 1990 signalait la présence de la maladie dans cette région considérée comme non endémique (Coura, 1990). Il a ensuite réargumenté régulièrement (Coura *et al.*, 1994a,b, 1995, 2002a) jusqu'à parvenir à publier dans *trends* un cri d'alarme « Emerging Chagas in Amazonian Brazil » (Coura *et al.*, 2002b).

2. L'article cite *R. prolixus*, cependant l'auteur avoue dans l'article même avoir un doute et s'en sort en disant qu'ils sont taxonomiquement très proches (voir B.2.1). Etant donné l'accumulation des citations de *R. robustus* en amazonie et la quasi absence de *R. prolixus* une identification comme *R. robustus* semble plus probable.

3. Cette espèce sylvestre du genre *Panstrongylus* est quasiment ubiquitaire en Amérique latine depuis l'Uruguay au sud jusqu'au Sud du Mexique au Nord (Galvão *et al.*, 2003). Plusieurs sous-espèces ont d'ailleurs été proposées (Crossa *et al.*, 2002). Sa distribution a été assez récemment cartographiée par (Leite *et al.*, 2007) qui mentionne aussi de nombreux prélèvements dans les maisons dans l'état d'Espirito Santo au Brésil. Elle est aussi capable de produire des colonies importantes dans le péri-domestique dans la zone amazonienne. Un exemple souvent cité est la colonisation importante d'une porcherie dans l'état de Pará (Brésil). Cependant malgré un effort de diagnostic important de la population aucun séropositif n'a été détecté (Valente, 1999).

Dans l'état de Maranhão (Brésil amazonien), *R. pictipes* est abondamment présent dans les arbres autour des maisons et présente un taux d'infection important (supérieur à 50%) et une proportion non négligeable de repas sur l'homme qui en font un vecteur probablement actif pour l'homme (Teixeira et al., 2001). En équateur amazonien, soit à l'opposé de la plus grande longueur de l'amazonie, c'est encore *R. pictipes*, *R. robustus* qui sont les vecteurs les plus clairement impliqués dans la transmission, *P. geniculatus* que nous avons déjà évoqué pouvant aussi y jouer un rôle ainsi que d'autres espèces plus locales et encore mal connues (Aguilar et al., 1999 ; Guhl, 2007). En Guyane française, ce sont encore ces trois espèces qui sont observées dans les maisons (Aznar et al., 2004).

Bien qu'une multitude de vecteurs puissent être impliqués, trois vecteurs sont fréquemment cités : *R. pictipes*, *R. robustus* et *P. geniculatus* ; *R. pictipes* ayant peut-être le plus de signification épidémiologique.

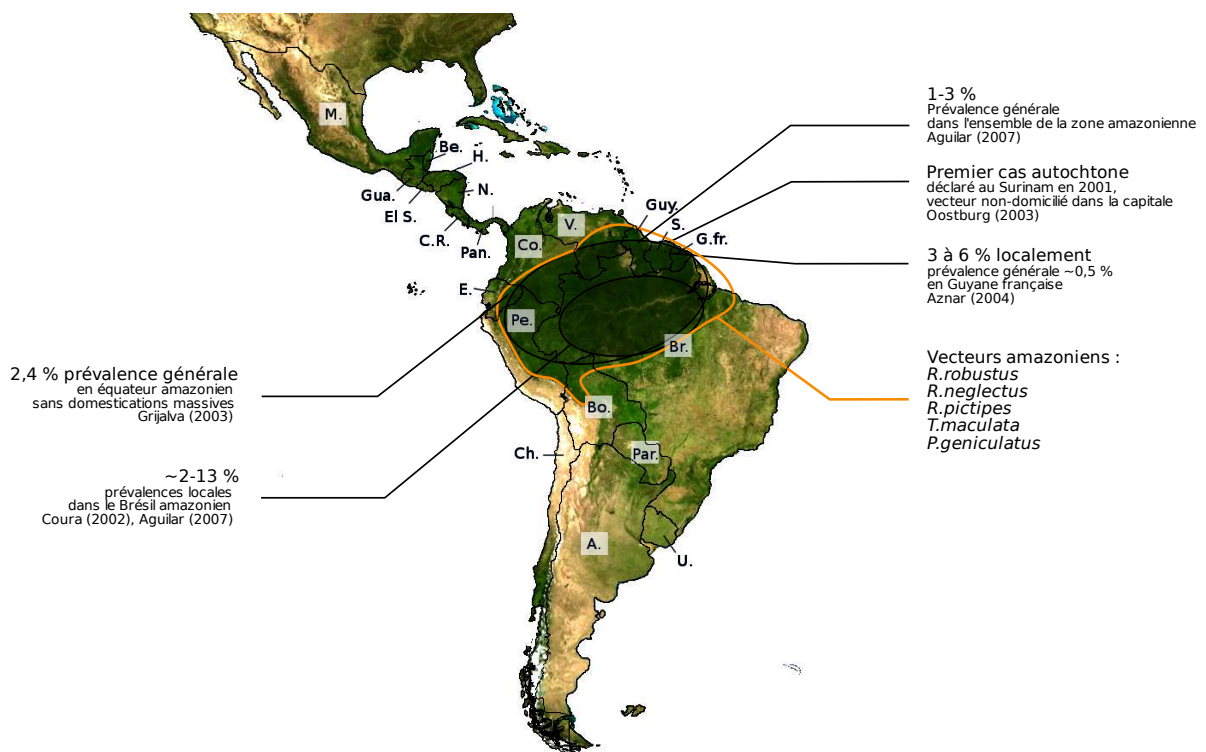


FIGURE B.7 – Vecteurs non domiciliés et prévalences associées dans la zone amazonienne (zone 3). Etant donné le manque d'information géographiques permettant d'associer un vecteur à une aire donnée tous les vecteurs sont indiqués sur l'ensemble de la zone. Sources sur les vecteurs : *R. robustus* et *R. pictipes* Ferreira Fé et al. (2009) ; Guhl (2007) ; Aguilar et al. (1999) ; *R. neglectus* Gurgel-Gonçalves et al. (2008) ; *P. geniculatus* Guhl (2007) ; Aguilar et al. (1999) ; Valente (1999) ; *T. maculata* dos Santos et al. (2007) ; Luitgards-Moura et al. (2005). Sources sur les prévalences : Coura et al. (2002b) ; Oostburg et al. (2003) ; Grijalva et al. (2003) ; Aznar et al. (2004) ; Aguilar et al. (2007).

Quantification de la prévalence lié à des vecteurs non domiciliés

Aucun signe de domiciliation massive n'ayant été observés dans cette zone, (Silveira, 2007 ; Aguilar et al., 2007), les prévalences observées peuvent être directement considérées comme induites par les vecteurs sauvages faisant des « invasions sporadiques » ou infestant exceptionnellement et de à de faibles abondances les habitations (Aguilar et al., 2007). Selon Aguilar et al. (2007), qui a passé en revue les connaissances pour l'ensemble de la zone amazonienne, les prévalences globales y varient entre 1 et 3%

Localement cependant, les chiffres peuvent être plus variables. En Guyane française, l'institut national français de veille sanitaire (INVS) a fait une « estimation minimale » de 500 personnes atteintes ce qui correspond à 0,5% de la population (Jeannel et al., 2005). Le nombre de cas aiguë serait d'ailleurs sous-évalué par manque d'infrastructures de santé publique à proximité des populations les plus concernées (Aznar et al., 2004). Dans deux communautés notamment, une prévalence supérieure à 4% a été démontrée sans qu'il y ai de domiciliation (Aznar et al., 2004). Au Brésil la prévalence dans la zone amazonienne semble similaire, variant entre 0% et 1,9% selon les états (Coura et al., 2002a). En Équateur, la proportions de séropositifs chez les indiens Quechua vivant dans cette zone atteint 6% sur un échantillon de plus de 1000 personnes (Aguilar et al. (1999).

Les séropositivités induites par les vecteurs strictement non domiciliés dans cette région sont donc très variables mais peuvent dépasser 5%.

B.2.4 Zone 4 - La zone andine, domination du genre *Rhodnius*

L'unité de cette zone est déterminée par la prédominance du genre *Rhodnius* ce qui justifie l'ajout du Panama à une zone correspondant par ailleurs à celle du pacte andin. Cette unité s'oppose à l'unité Amérique Centrale et du Nord dominée par *T. dimidiata*. Au contact de ces deux unités, il y a chevauchement des zones de répartition (voir 1.1.2). Pour éviter les répétitions, je privilégie ici la description du risque associé à chaque espèce en indiquant son aire de répartition.

En plus d'être une zone de contact, cette zone est morcelée d'un point de vue géographique entre un ensemble colombo-vénézuélien au Nord, lui-même partagé entre les plateaux - « los llanos » - à l'intérieur des terres d'une part et la zone andine et côtière d'autre part et l'ensemble Équateur - nord du Pérou à l'est correspondant à l'ensemble zone côtière et andine, l'intérieur des terres étant amazonien et par conséquent déjà traité. La transmission associée aux vecteurs non-strictement domicilié peut être évaluée pour chacun de ces ensembles, je la présenterais donc conjointement aux vecteurs présents dans chaque ensemble, par ordre croissant de risque et je ferais ensuite un bilan général sur le contrôle de la transmission domiciliée dans cette zone.

Vecteurs non strictement domiciliés de la zone andine

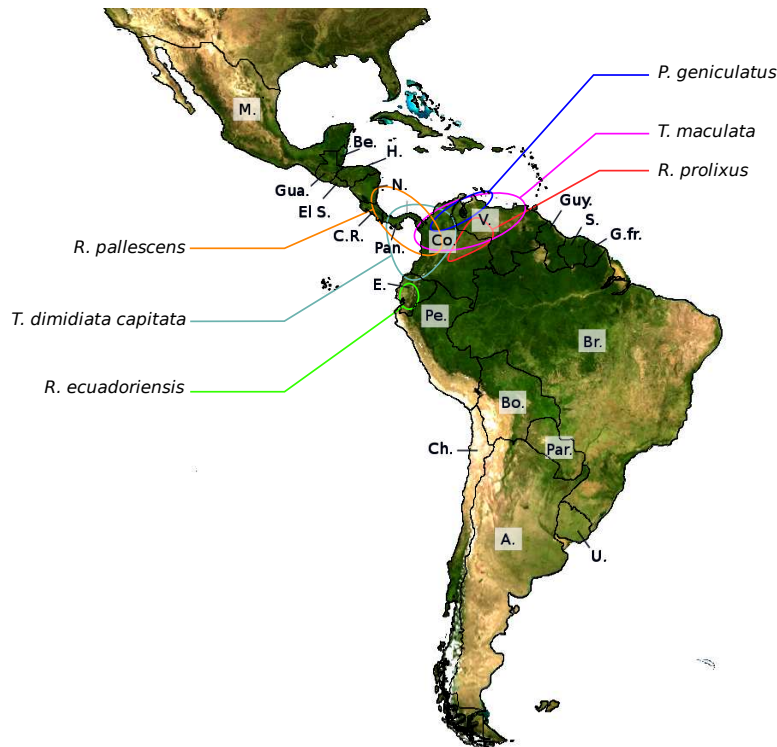


FIGURE B.8 – Vecteurs non domiciliés de la zone andine (Zone 4) Sources : *P. geniculatus* (Reyes-Lugo & Rodríguez-Acosta, 2000 ; Feliciangeli et al., 2004 ; Carrasco et al., 2005 ; Feliciangeli et al., 2007) ; *R. ecuadoriensis* (Aguilar et al., 1999 ; Abad-Franch et al., 2001 ; Cuba et al., 2002, 2007 ; Guhl, 2007) ; *R. prolixus* (Guhl & Davies, 2006 ; Guhl, 2007) ; *R. pallenscens* (Vasquez et al., 2004 ; Guhl & Davies, 2006 ; Zeledón et al., 2006 ; Pineda et al., 2008) ; *T. maculata* (Serrano et al., 2008 ; Feliciangeli & Rabinovich, 1985 ; Rojas et al., 2008 ; Feliciangeli et al., 2007 ; Reyes et al., 2007 ; Guhl, 2007).

***R. pallenscens* dans la zone andine colombienne et panaméenne**

Au Panama, le vecteur principal est *R. pallenscens* (Schofield & Dujardin, 1997), son aire de répartition s'étendant jusqu'au Nord du Costa Rica et au Sud-Est du Nicaragua (Zeledón et al., 2006) (fig.B.8). Il peut aussi être trouvé en Colombie bien que son importance en tant que vecteur n'y soit pas reconnu, notamment du fait de l'importance de *R. prolixus* (Guhl, 2007).

Il partage cette aire de répartition avec un type de *T. dimidiata* que nous évoquerons dans la partie suivante (voir B.2.5).

Cette espèce est associée aux palmiers (Vasquez et al., 2004). Les adultes volants sont attirés dans les maisons notamment par la lumière (Vasquez et al., 2004 ; Zeledón

et al., 2006 ; *Pineda et al.*, 2008), quelques larves âgées pouvant aussi être trouvées (*Pineda et al.*, 2008). Leur taux d'infection, toujours élevé peut atteindre 80% (*Vasquez et al.*, 2004 ; *Zeledón et al.*, 2006 ; *Pineda et al.*, 2008), la forte proportion d'insectes trouvé dans les maisons et ayant fait des repas sur l'homme (*Pineda et al.*, 2008), et la rapidité de la défécation (*Zeledón et al.*, 2006) permettent de supposer qu'il ait un rôle épidémiologique important.

Les prévalences engendrées dans la populations humaine sont difficiles à évaluer. A la frontière entre Nicaragua et Costa Rica deux cas aigus lui sont attribués (*Zeledón et al.*, 2006). Au Panama, une prévalence de 1,9% est identifiée directement en lien avec la présence de *R. pallescens* mais d'autres études dans le pays ont pu trouver localement des prévalences atteignant 20 % (*Vasquez et al.*, 2004). A l'échelle du pays, une prévalence de 0,9% est identifiée dans les banques de sang (*Schmunis & Cruz*, 2005), ce qui peut être assez directement lié à la présence de *R. pallescens* pour ce pays.

***P. geniculatus* dans la région andine panamo-colombo-venezuelienne**

Nous avons déjà évoqué l'espèce ubiquiste *P. geniculatus* (3 page 258), dans cette région c'est principalement dans les zones andine et côtières qu'elle a été trouvée dans les maisons, souvent en association avec *R. prolixus* (*Feliciangeli et al.*, 2004)

Bien qu'elle puisse exceptionnellement coloniser les domiciles ruraux (*Reyes-Lugo & Rodríguez-Acosta*, 2000), ce qui a récemment attiré l'attention sur *P. geniculatus* est l'observation répétée de cette espèce dans les maisons de Caracas, la capitale du Venezuela (*Carrasco et al.*, 2005 ; *Guhl*, 2007). Cette présence a été associée à au moins deux cas aigus chez des enfants mais la transmission pourrait être beaucoup plus fréquente car cette zone n'est pas considéré comme endémique et par conséquent n'a pas le système de détection de la maladie de Chagas présent ailleurs au Venezuela (*Carrasco et al.*, 2005). L'observation d'une prévalence de 1% chez les moins de 16 ans dans un village où la présence *P. geniculatus* et ses taux d'infections sont pourtant faibles (*Serrano et al.*, 2008) par rapport à d'autres endroits de la région (*Feliciangeli et al.*, 2004 ; *Carrasco et al.*, 2005) va dans ce sens.

***T. maculata* dans le Nord-Ouest du Venezuela**

Au Venezuela le deuxième vecteur habituellement reconnu après *R. prolixus* est *T. maculata* (*Feliciangeli & Rabinovich*, 1985). Son aire de répartition couvre le Venezuela et la lisière de l'Amazonie jusqu'à la Guyane française (*Galvão et al.*, 2003). Elle fait des visites sporadiques dans les maisons, documentées notamment dans le Nord-Ouest du Venezuela (*Luitgards-Moura et al.*, 2005 ; *Feliciangeli et al.*, 2007).

Bien qu'elle présente des caractéristiques de défécation et de fréquence des repas faisant d'elle un bon vecteur potentiel (*Luitgards-Moura et al.*, 2005). Son importance épidémiologique est probablement faible car elle est peu infectée (*Feliciangeli & Rabinovich*, 1985 ; *Rojas et al.*, 2008), peut-être à cause de son association préférentielle avec les volailles qui ne peuvent pas être infectées par *T. cruzi* (*Sanchez-Martin et al.*,

2006).

Prédominance de *R. ecuadoriensis* en Équateur non-amazonien et nord du Pérou

En Équateur, on trouve 16 espèces de vecteurs dont 13 sont des vecteurs réels ou potentiels de la maladie, cartographiés par Abad-Franch et al. (2001). Dans le Nord-ouest du Pérou, un travail similaire de recensement a été conduit par Cuba et al. (2002, 2007). Bien que *R. ecuadoriensis*, capable de domestications massives soit le principal vecteur sylvestre de cette zone, d'autres vecteurs peuvent avoir localement une importance majeure telles que *Triatoma carrioni* ou *Panstrongylus chinai*. Dans la zone andine, *T. carrioni* pourrait d'ailleurs remplacer *R. ecuadoriensis* en cas d'élimination et serait alors un vecteur plus efficace encore que *R. ecuadoriensis* (Guhl, 2007).

Comme habituellement parmi le genre *Rhodnius*, *R. ecuadoriensis* sauvage est inféodé aux palmiers, dans ce cas *Phytelephas aequatorialis* caractéristique de l'ouest de l'équateur (Guhl, 2007). L'analyse des flux géniques pour *R. ecuadoriensis* indique des flux migratoires importants entre les populations sauvages des palmiers et les populations domiciliées. Par ailleurs, le nombre d'insectes par palmier est assez faible (Abad-Franch et al., 2005), indiquant une population à l'échelle de la palmeraie ce qui est cohérent avec l'importance des flux migratoires supposés et l'aspect ubiquiste de ces populations.

Des prévalences humaines supérieures à 5% sont relevées en lien direct avec la présence de cette espèce, sans qu'il soit possible d'évaluer la part induite par des individus non domiciliés dans cette prévalence (Abad-Franch et al., 2005). Les populations non domiciliées posent en tout cas un problème de ré-infestation depuis le milieu sauvage similaire à celui posé par *R. prolixus* dans la région de « los Llanos » (Guhl, 2007) et que nous allons maintenant évoquer.

***R. prolixus* et *R. robustus* sylvestre (région colombo-venezuelienne de « los llanos »)**

R. prolixus à l'état sauvage est difficilement différentiable de *R. robustus* (Sanchez-Martin et al., 2006 ; Guhl, 2007 ; Fitzpatrick et al., 2008). Leur présence est principalement liée à la présence de palmiers, notamment *Attalea butyracea* (Sanchez-Martin et al., 2006 ; Fitzpatrick et al., 2008). Leurs capacités vectorielles sont reconnues et leurs taux d'infection importants quoique variables (Felicangeli et al., 2007).

Cette région est considérée comme le centre de la dispersion domestique de *R. prolixus* (Guhl, 2007 ; Fitzpatrick et al., 2008) ce qui permet de supposer que les populations sauvages de *R. prolixus* soient capables de domestication. La présence sauvage de *R. robustus* dans la région, espèce proche de *R. prolixus*, a conduit certains à affirmer que les populations sylvestres soient toutes de l'espèce *R. robustus* et les populations domestiques de l'espèce *R. prolixus* (voir B.2.1). Cette hypothèse doit maintenant clairement être écartée.

Tout d'abord, Sanchez-Martin et al. (2006) ont démontré que les probabilités d'infestation temporaires et de colonisation au sein d'un village sont significativement cor-

réelées à la distance des palmiers les plus proches, même après correction par de nombreux facteurs. Cela suggère fortement l'existence d'un flux important d'individus entre les écotopes sauvages et domestiques, indépendamment de l'espèce de *Rhodnius* observée dans une région où les populations sauvages appartenant à ce genre sont clairement autochtones. Par la suite, les génotypes de populations sauvages et domestiques d'un échantillonnage représentatif de l'ensemble de la partie vénézuélienne de cette région ont été étudiés (Fitzpatrick et al., 2008). Les auteurs ont ainsi démontré que bien que *R. robustus* soit présent dans les palmiers, *R. prolixus* l'est aussi. Ils ont aussi mis en évidence qu'il n'y a pas de structure génétique entre les populations sylvestres et domestiques de *R. prolixus*. Il est donc possible d'affirmer non-seulement que *R. prolixus* n'est pas strictement domicilié mais qu'il y a des migrations non négligeables entre les habitats sauvages et domestiques pour cette espèce comme pour *R. robustus*.

L'aspect non-strictement domicilié (cas D') du genre *Rhodnius* étant établi, il restait à déterminer la part de la transmission non-domiciliée dans les prévalences observées dans cette région. La stabilisation à 1% de la prévalence au Venezuela (Guhl, 2007 ; Moncayo & Silveira, 2009) suggère que la prévalence dans les zones présentant de fortes concentrations sauvages de *R. prolixus* soit de quelques pour cent. Cette stabilisation malgré un contrôle intensif depuis plusieurs dizaines d'années suggère que ce chiffre représente la transmission domiciliée, les colonies domestiques étant pour la plupart éliminées.

Une étude détaillant la situation dans les zones rurales du Venezuela permet de confirmer et de préciser cette proportion (Añez et al., 2004). Parmi un échantillon de 174 patients chagasiques de l'ouest du Venezuela, 66% ont mentionné l'existence de triatomines colonisant les maisons. Les 34% restant mentionnent eux soit l'arrivée d'insectes adultes attirés par la lumière soit la présence d'arbres à palmes autour de leurs maisons (Añez et al., 2004) ce qui correspond bien à une transmission par des individus non domiciliés. La proportion importante (30%) de patients présentant les signes d'une transmission très récente et leur origine rurale (donc à priori moins mobiles que les populations urbaines) permettent de supposer que ces cas sont le fait d'une infection dans les conditions actuelles de vie de ces personnes. Selon cette hypothèse, environ un tiers des cas de Chagas avérés dans l'ouest du Venezuela serait donc le fait d'insectes non domiciliés. Cet article révèle par ailleurs que la séroprévalence chez les enfants de moins de 10 ans dans les zones rurales est de 8.5%. Suivant la même hypothèse, la prévalence induite par la transmission non-domiciliée dans ces populations approcherait 3 %¹. Ces chiffres permettent de préciser l'importance récemment reconnues des vecteurs non-strictement domiciliés dans la zone andine (Guhl et al., 2009 ; Moncayo & Silveira, 2009).

L'ensemble de cette démonstration est centrée sur la partie Vénézuélienne de la région de « los llanos » mais l'unité géographique de cette région transfrontalière (Guhl

1. L'extrapolation de la prévalence des moins de 10 ans à l'ensemble des classes d'âges suivant un modèle simple (voir B.1) indique à l'équilibre une prévalence dans l'ensemble de la population de l'ordre de 20% (voir B.1). Ce qui signifie que la transmission non domiciliés dans cette région pourrait induire à l'équilibre de la situation actuelle une prévalence dans la population de l'ordre de 6%.

et al., 2009) et les quelques résultats obtenus en Colombie¹ permettent d'élargir ces conclusions au moins à l'ensemble de la région de « los llanos ».

Bilan des prévalences associées aux vecteurs non strictement domiciliés et implications pour le contrôle

Dans l'ensemble de la zone, le genre *Rhodnius* est présent, fortement associé aux palmiers. Au Panama, les populations non-domiciliées *ss* induisent une prévalence de 1,9% localement (Vasquez et al., 2004). Cette prévalence peut vraisemblablement atteindre 3 à 6% dans la zone de « Los Llanos ». Le risque de domiciliation à partir de populations sauvages est par ailleurs avéré et peut induire des prévalences supérieures d'un ordre de grandeur comme c'était le cas au Venezuela avant le début du contrôle dans les années 50 (Guhl, 2007) ou dans certains village d'Amérique centrale encore très récemment (Paz-Bailey et al., 2002).

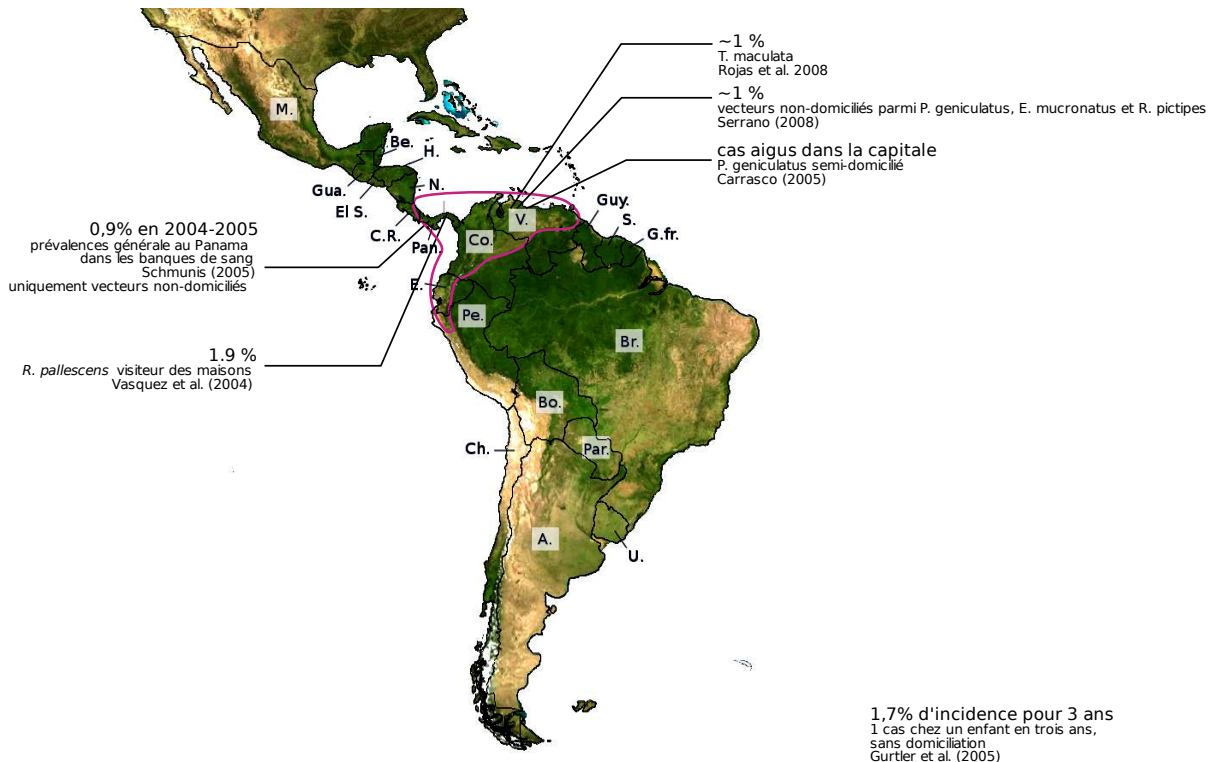


FIGURE B.9 – Prévalences associés à des vecteurs non domiciliés dans la zone andine (Zone 4). Sources : Rojas et al. (2008) ; Serrano et al. (2008) ; Carrasco et al. (2005) ; Schmunis & Cruz (2005)

1. Pour les lecteurs de l'espagnol, de nombreuses informations détaillées sur la situation en Colombie peuvent être trouvée dans le compte rendu d'un atelier-cours portant principalement sur l'espace colombo-venezuelien (Guhl & Davies, 2006).

Le contrôle de la transmission vectorielle dans cette région doit dans un premier temps se concentrer sur l'élimination des populations domestiques qui est encore loin d'être atteinte dans les pays de cette zone (Guhl, 2007 ; Guhl *et al.*, 2009 ; Moncayo & Silveira, 2009). L'importance épidémiologiques des populations sauvages implique que ce contrôle soit être associé à une stratégie de contrôle des populations non-domiciliées sous peine d'une efficacité limitée en temps et en intensité. A ce titre, la ré-émergence de la maladie dans les départements ruraux (voir B.1 sur l'article de Añez *et al.* (2004).) est révélatrice car depuis une dizaine d'années le contrôle se relâche avec pour effet direct l'augmentation du nombre de cas (Añez *et al.*, 2004 ; Guhl *et al.*, 2009).

Étant donné l'importance démontrée des palmiers pour ce genre, une mesure précise et spécifique à cette zone devrait être l'élimination des palmiers à proximité des maisons. Un certain contrôle environnemental pourrait être apporté par le nettoyage des palmiers mâles (Abad-Franch & Monteiro, 2005). Cette mesure est d'autant plus importante que l'économie de l'huile de palme au Venezuela a explosé ces 10 dernières années avec comme conséquence directe la plantation à grande échelle de palmiers. Cette évolution pourrait expliquer conjointement avec les diminution des actions de prévention la ré-émergence de la maladie (Añez *et al.*, 2004 ; Guhl *et al.*, 2009). L'utilisation de stratégies de barrières telles que les moustiquaires de porte et de fenêtre permettrait à la fois de renforcer cette mesure et d'élargir le spectre de la protection aux autres vecteurs non domiciliés observés dans la région.

B.2.5 Zone 5 - Amérique centrale et Amérique du Nord

Les populations strictement domiciliées de *R. prolixus* ayant été éliminées ces dernières années (Moncayo & Silveira, 2009), l'unité principale de cette zone est l'absence actuelle de vecteurs domiciliés tels que *R. prolixus* ou *T. infestans*. La présence récente de *R. prolixus* dans une large partie de la zone ne permet cependant pas dans le cas général d'imputer aux vecteurs non-strictement domiciliés les prévalences observées dans la population de cette zone.

T. dimidiata en Amérique centrale

T. dimidiata (Latreille 1911) est actuellement le plus important vecteur de la maladie de Chagas en Amérique Centrale ou elle est peu ou pas domicilié (généralement moins de 10 individus par maisons) (Zeledón & Rabinovich, 1981 ; Schofield, 2000b ; Monroy, 2003 ; Bargues et al., 2008), ce qui pourrait être lié à la durée assez longue de son cycle (Schofield, 2000b). Très généraliste quand à ses hôtes (Calderón-Arguedas et al., 2001 ; Calderón et al., 2004) elle n'est pas considérée comme un très bon vecteur en raison d'un temps assez long entre pique et défécation (Noguera-Torres et al., 2000 ; Monroy et al., 2003a ; Salazar Schettino et al., 2005). Son origine locale la rend impossible à éradiquer et les mesures de contrôle classiques dans les maisons n'ont un effet qu'à court terme Schofield (2000b) ; Yamagata & Nakagawa (2006) ; Dumonteil & Gourbière (2004). Pour *T. dimidiata* il y a clairement d'une part une tendance à la colonisation à faible densité et d'autre part un rôle déterminant des stades larvaires pour la colonisation. (p18, (Monroy et al., 2003a).

Derrière cette apparente homogénéité, cette espèce présente de grandes différences de comportement dans les maisons (Zeledón & Rabinovich, 1981 ; Dorn et al., 2007) mais aussi des différences de coloration, de proportions et de structures génitales (Lent & Jurberg, 1985). Malgré cette variabilité la ségrégation des caractères n'est pas assez nette pour permettre la séparation en différentes espèces sur des bases morphologiques (Lent & Wygodzinsky, 1979 ; Zeledón & Rabinovich, 1981 ; Lent & Jurberg, 1985).

Cependant, une série d'études récentes, cytogénétiques (Panzera et al., 2006), morphologiques (Dorn et al., 2007) et génétiques (Dorn et al., 2007 ; Bargues et al., 2008) a permis de séparer cette espèce en plusieurs lignées aux extensions géographiques relativement distinctes. Ces lignées semblent présenter des tendances différentes à l'infestation (Zeledón & Rabinovich, 1981 ; Dorn et al., 2007 ; Bargues et al., 2008), nous les étudierons séparément en suivant les distinctions proposées par (Bargues et al., 2008) ainsi que les aires géographiques qu'ils leurs associent.

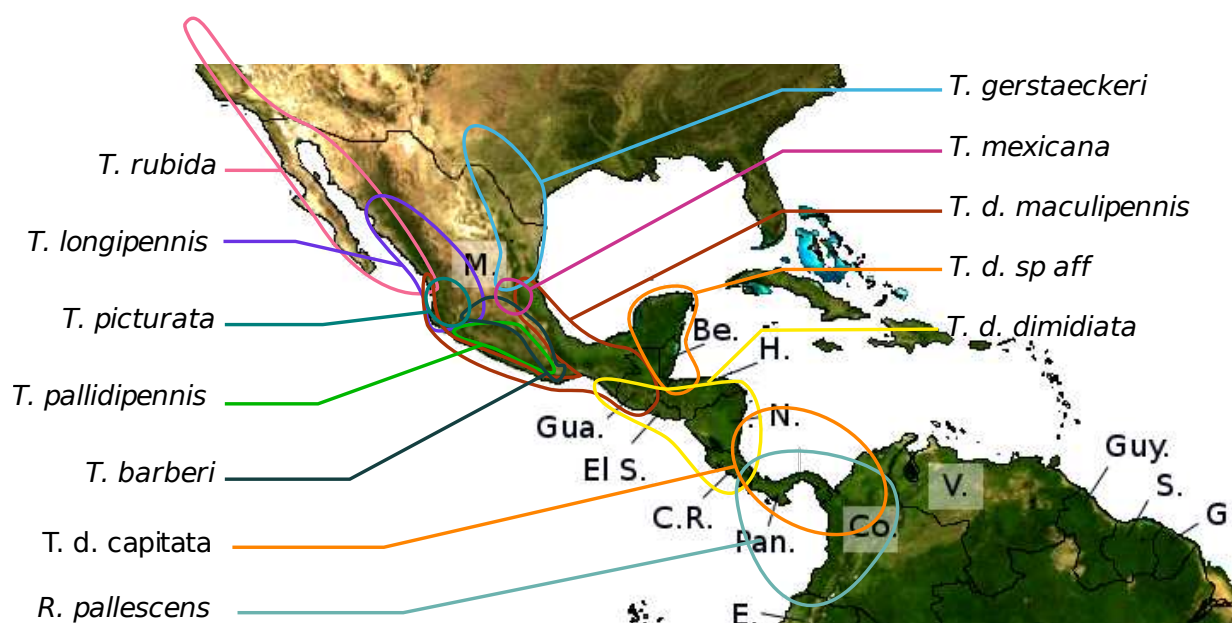


FIGURE B.10 – Vecteurs non-strictement domiciliés de l'Amérique Centrale et de Mexico. Sources : *T. dimidiata dimidiata*, *T. dimidiata maculipennis*, *T. dimidiata sp aff* d'après Vidal-Acosta et al. (2000) ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez (2006) ; Sandoval-Ruiz et al. (2008) ; Bargues et al. (2008) ; *T. barberi* (Guzmán Bracho et al., 1998 ; Peterson et al., 2002 ; Lopez-Cardenas et al., 2005 ; Tay et al., 2006 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006 ; Brenière et al., 2007 ; Sandoval-Ruiz et al., 2008) ; *T. gerstaeckeri* (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006 ; Beard et al., 2003) ; *T. longipennis* (Espinoza-Gómez et al., 2002 ; Magallón-Gastélum et al., 2001 ; Magallon-Gastelum et al., 2004 ; Brenière et al., 2004, 2007 ; Lopez-Cardenas et al., 2005 ; Walter et al., 2007 ; Ibarra-Cerdeña et al., 2009) ; *T. mazzottii* (Ramsey et al., 2000 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006) ; *T. mexicana* (Guzmán Bracho et al., 1998 ; Lopez-Cardenas et al., 2005 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006 ; Salazar et al., 2007 ; Villagrán et al., 2008) ; *T. pallidipennis* (Vidal-Acosta et al., 2000 ; Espinoza-Gómez et al., 2002 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006 ; Sandoval-Ruiz et al., 2008) ; *T. phyllosoma* (Ramsey et al., 2000, 2002 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006) ; *T. picturata* (Magallón-Gastélum et al., 2001 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006) ; *T. rubida* (Paredes Gonzáles et al., 2001 ; Pfeiler et al., 2006 ; Ibarra-Cerdeña et al., 2009).

***T. dimidiata capitata* dans le Nord de la Colombie et au Panama**

Le Nord de la Colombie correspond au sud de l'aire de répartition des *Triatoma* Nord-Américaine (voir 1.1.2). On y trouve la forme *capitata* de *T. dimidiata* (Bargues et al., 2008). Cette forme est capable d'établir des colonies péri-domestiques et exceptionnellement domestiques mais l'importance du flux entre les trois habitats est encore

débatu en raison de données moléculaires (Ramirez et al., 2005) et morphologiques (Arroyo et al., 2007) contradictoires. Elle est fréquemment observée (Guhl, 2007) sur une zone assez étendue mais son importance épidémiologique n'est pas bien identifiée (Guhl, 2007).

***T. dimidiata* dimidiata aux Costa Rica, Nicaragua, Honduras, El Salvador et sud du Guatemala.**

Dans cette zone, *T. dimidiata* est présente dans une large gamme milieux (Zeledón & Rabinovich, 1981 ; Zeledón et al., 2001a). Après *R. prolixus* encore récemment très présent dans cette zone (Moncayo & Silveira, 2009), *T. dimidiata* est de très loin le vecteur dont la présence dans les maisons est rapporté le plus souvent, et ce n'est que vers le Nord de cette zone que d'autres vecteurs infestant les maisons ont été rapportés (Tabaru et al., 1999 ; Dias-Lima & Sherlock, 2000 ; Monroy et al., 2004 ; Bustamante et al., 2007b).

L'infestation des maisons semble déterminée par la présence de caches dans les maisons ou à proximité (tas de bois de chauffe, de tuiles, sols en terre, murs crevassés) (Zeledón et al., 1975 ; Starr et al., 1991 ; Zeledón & Vargas, 1984 ; Calderón-Arguedas et al., 2002 ; Zeledón et al., 2005), leur importance pour le maintien de colonies a d'ailleurs été démontrée expérimentalement dans le sud du Guatemala (Monroy et al., 2003b).

La transmission semble aussi directement liée à la qualité de l'habitat, en effet, en 1975, une prévalence de 11,7 % a pu être observée au Costa Rica en lien avec l'infestation par *T. dimidiata* (Zeledón et al., 1975). Encore récemment, l'étude d'un village infesté par *T. dimidiata* faiblement domicilié - moins de 5 insectes en moyenne par maison infectée - (Tabaru et al., 1999) a mis en évidence une prévalence de 8,9% dans un village aux habitations de type traditionnel au Guatemala (Paz-Bailey et al., 2002). En revanche, l'amélioration des habitations semble rendre indétectable la transmission, même lorsque des colonies péri-domestiques sont très présentes (Zeledón et al., 2005).

***T. dimidiata* sp aff au Belize, au nord du Guatemala et dans la péninsule du Yucatan (Mexique)**

Cette région est sans doute l'une de celles où un vecteur sylvestre, strictement non-domicilié (Gourbière et al., 2008 ; Barbu et al., 2009a) est le mieux décrit. *T. dimidiata* y est considéré comme le seul vecteur important au Belize comme dans la zone mexicaine (Dumonteil et al., 2002 ; Polonio & Ramirez Sierra, 2007 ; Polonio et al., 2008 ; Moncayo & Silveira, 2009).

Les unités panmictiques de la populations semblent couvrir la surface correspondant à plusieurs villages (Dorn et al., 2003) voir même d'une large partie de cette zone (Lehmann et al., 2005) ce qui indique une capacité de dispersion importante. Plusieurs taxa pourraient coexister en sympatrie (Dorn et al., 2007 ; Barges et al., 2008 ; Dorn et al., 2009), peut-être avec une affiliation préférentielle à des écotopes voisins (Tamay-

Segovia et al., 2008), la sympatrie étant permise par les capacités de dispersion importantes.

Les taux d'infection des insectes y sont assez important (25%) (Ramirez-Sierra et al., 2009). Ce qui pourrait être lié à la présence à proximité des maisons d'opossums (*Didelphis virginiana*) fréquemment séropositifs (53% dans l'état du Yucatan) (Ruiz-Pina & Cruz-Reyes, 2002). L'immigration dans les maisons semblent être favorisée par les intempéries (Guzman-Tapia et al., 2005 ; Payet et al., 2009) sans que cette corrélation soit précise au jour près (Payet et al., 2009).

Plusieurs études ont étudiée la prévalence dans la population humaine résultant de cette situation et pour le Mexique une compilation des prévalences relevées par tous les travaux académiques sur l'ensemble du pays, a été faites par (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006). Elle nous servira de base pour la suite de ce travail (fig.B.11). Cette étude indique pour l'ensemble de la péninsule une prévalence de l'ordre de 2-3%, l'état du Yucatan étant le plus touché. Cela correspond largement au gradient du risque observé par (Dumonteil & Gourbière, 2004) sur la péninsule, centré sur les forêts sèches du Nord-Ouest de la péninsule (INEGI-CONABIO, 2008). Au Belize, normalement peu touché si l'on extrapôle cette carte de risque, des prévalences du même ordre sont tout de même trouvées mais dans des conditions de vie particulièrement sommaires (Petana, 1978 ; Jaramillo et al., 1997) ce qui indique encore une fois que la qualité de l'habitat a une influence sur la transmission vectorielle par *T. dimidiata*.

Il est important de ne pas perdre de vue que ces prévalences sont toujours à l'échelle d'un village ou de quelques villages souvent particulièrement susceptibles de transmission vectorielle. La prévalence réelle pour l'ensemble de la population de cette région est donc probablement située entre les prévalences trouvées dans les banques de sang - 0,5% dans l'état de Campeche¹ - (Dzib et al., 2009) et les valeurs obtenus pour des conditions de vie sommaires. La possibilité d'une transmission urbaine, même dans de bonnes conditions d'habitation ne doit cependant pas être négligée, comme le suggère une étude réalisée dans la ville de Mérida, située dans l'aire de risque maximum pour cette région (Guzman-Tapia et al., 2007).

1. Voir en annexe la carte des états mexicains B.3

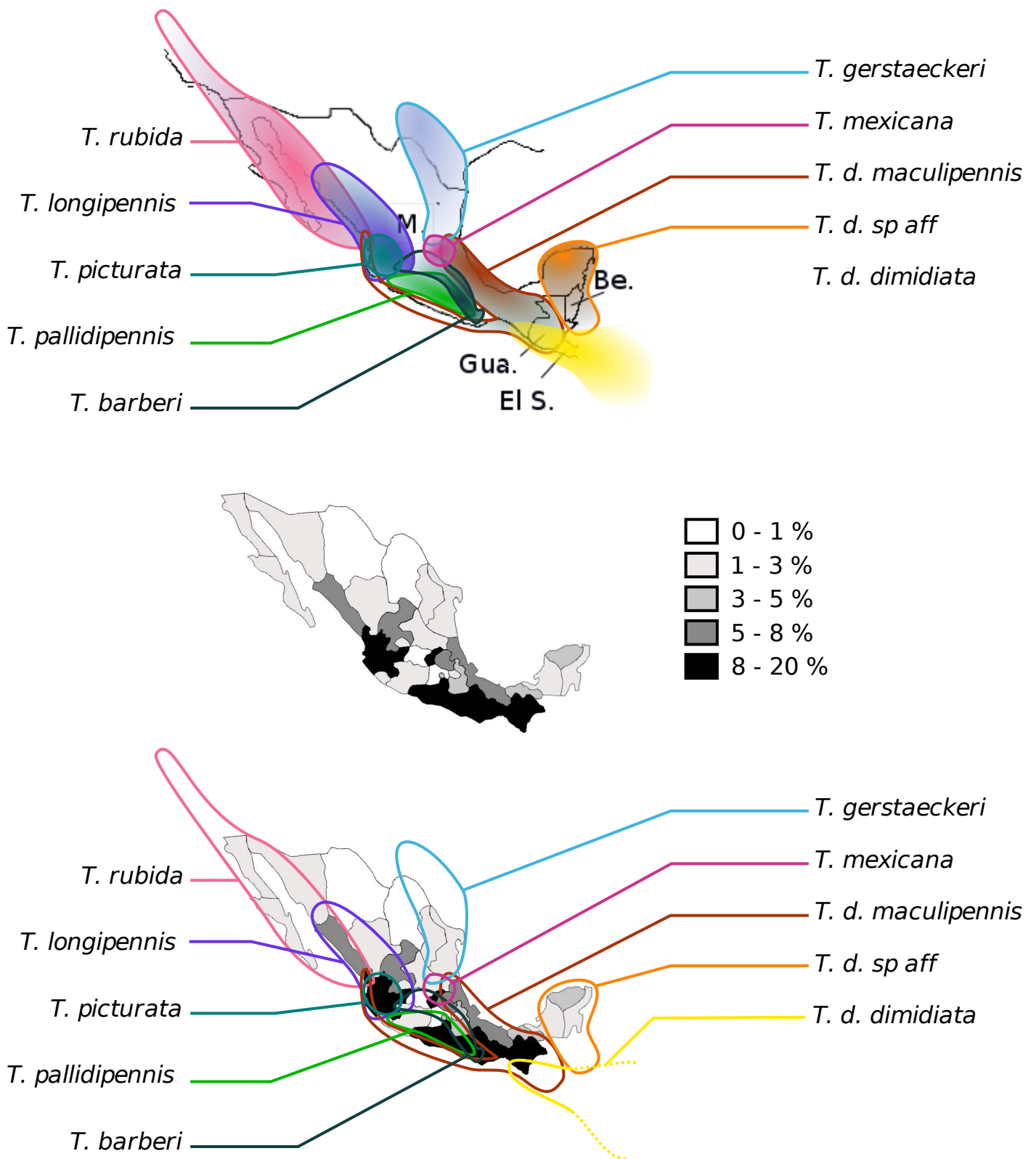


FIGURE B.11 – Vecteurs non-strictement domiciliés du Mexique et prévalences associés. Les ombrages indiquent les centres de maximum de densité au sein des aires de répartition des vecteurs, mêmes sources que la figure B.10. Les prévalences sont des moyennes calculées à partir de l'ensemble des études réalisées avant 2006 et recensées par Cruz-Reyes & Pickering-Lopez (2006).

***T. dimidiata maculipennis* dans les états du Sud et sur la côte Est Mexique**

Ce type est particulièrement important dans l'état de Veracruz sur la côte est du Mexique (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006 ; Wastavino et al., 2004). Dans cette aire où il est le vecteur principal, il est aussi domicilié, comme le montre le succès au moins à moyen terme des actions de contrôle par passage d'insecticide (Wastavino et al., 2004). Les prévalences associées sont assez élevées - >5% pour la moyenne des études (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006). Sur la côte ouest il n'est présent que sur le ruban côtier (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006), il ne participe donc que peu aux prévalences observées dans ces états. Au sud, dans l'état de Oaxaca, *T. dimidiata* ne joue qu'un rôle secondaire selon l'étude détaillée de la transmission vectorielle dans l'état faite par Ramsey et al. (2000). Dans le Chiapas, la prévalence directement associée à *T. dimidiata* varie entre 1 et 13% mais le niveau de domiciliation ne peut pas être évalué (Mazariego-Arana et al., 2001).

Autres vecteurs non-strictement domiciliés importants au Mexique

***Tritatoma phyllosoma* (Burmeister, 1835) et *Triatoma mazzottii* (Usinger, 1941) dans l'état de Oaxaca** *T. phyllosoma* et *T. mazzottii* sont avec *T. barberi* évoqué plus loin les vecteurs majeurs de l'état de Oaxaca (Ramsey et al., 2000), ces deux vecteurs locaux ont des aires de répartition quasiment restreintes à cet état (fig.B.11) et relativement disjointes au niveau local (Ramsey et al., 2000). La moyenne du nombre d'insecte trouvé par maison (5) (Ramsey et al., 2000) indique une domestication très faible mais leurs taux d'infection assez élevés (30%) (Ramsey et al., 2000) sont compatibles avec les prévalences (17%) trouvées par les études faites dans cet état (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006) il est à noter que la prévalence chez les donneurs de sang, donc reflétant mieux la prévalence à l'échelle de l'état est plutôt de l'ordre de 2 % (Guzmán Bracho et al., 1998 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006).

***T. pallidipennis* sur les plateaux de « los basos »** *T. pallidipennis* est évoquée comme un vecteur important (Salazar Schettino et al., 2005 ; Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006 ; Brenière et al., 2007), son temps de défécation relativement long (Salazar Schettino et al., 2005) pourrait être compensé par son taux d'infection élevé (30%) (Vidal-Acosta et al., 2000 ; Ramsey et al., 2005 ; Tay et al., 2006). La présence de larves en nombre important dans les maisons infestées (Espinoza-Gómez et al., 2002 ; Ramsey et al., 2005) permet de supposer que cette espèce principalement sylvestre (Salazar Schettino et al., 2005) est aussi capable de domiciliation. La qualité des maisons, le nettoyage des déchets dans les cours et l'interdiction de l'entrée des chiens dans les maisons devraient permettre de réduire significativement l'infestation (Enger et al., 2004 ; Ramsey et al., 2005)

Le recouvrement de la zone de répartition de *T. pallidipennis* et des fortes prévalences (>10%) dans les états de Guerrero et de Morelos, sans que d'autres vecteurs puissent être incriminés, suggère une importance épidémiologique majeure de l'espèce

à l'échelle de ces états (fig.B.11)¹. Cette importance est confirmée par l'importance de l'espèce même en ville dans la zone urbaine de Cuernavaca à la limite nord de « los basos » avec une prévalence associée de 1 à 9% (Ramsey et al., 2005).

***T. barberi* dans les aires montagneuses du Sud** L'aire de répartition de *T. barberi*, associée aux aires montagneuses est nettement plus étendue que celle des espèces précédentes (fig.B.11). Son temps de défécation court et sa séropositivité souvent importante en font un bon vecteur (Salazar Schettino et al., 2005 ; Tay et al., 2006). Les prévalences associées à cette espèce sont difficiles à établir étant donné que d'autres espèces sont habituellement trouvées conjointement à cette espèce telles que *T. longipennis*, ou *T. mexicana* (Lopez-Cardenas et al., 2005 ; Tay et al., 2006 ; Brenière et al., 2007). De plus, les états dans lesquels cette espèce est trouvée ne sont pas tous marqués par une prévalence importante (fig :B.11), l'importance épidémiologique de cette espèce, toujours présente en faibles abondances dans les maisons, semble encore à démontrer.

***T. longipennis* et *Tritatoma picturata* (Usinger, 1939) dans les états de Jalisco et de Nayarit** Bien que la présence de *T. longipennis* soit documentée dans une large partie de la sierra Madre occidentale, c'est dans l'état de Jalisco que sa présence domestique et péri-domestiques est le mieux connue, peut-être en raison de l'effort particulier de recherche académique dans cet état (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006). Ce vecteur abondant dans les forêts (Magallon-Gastelum et al., 2004 ; Brenière et al., 2007), forme fréquemment des colonies importantes dans l'espace péri-domestique (Magallon-Gastelum et al., 2001 ; Espinoza-Gómez et al., 2002 ; Brenière et al., 2007 ; Martínez-Ibarra et al., 2008), sa mobilité importante lui permettant d'être aussi présent dans les maisons en faibles quantités (Brenière et al., 2007). Cette proximité avec les habitations et les taux d'infection importants qu'il présente dans (>45%) (Magallon-Gastelum et al., 2004 ; Lopez-Cardenas et al., 2005 ; Brenière et al., 2007) semble indiquer une importance épidémiologique à la hauteur de la prévalence observée dans l'état par la compilation d'étude de Cruz-Reyes & Pickering-Lopez (2006). Cependant, les études précises corrélant la présence de ce vecteur à une prévalence humaine rapportent des prévalences plus proches de 2% (Brenière et al., 2007 ; Espinoza-Gómez et al., 2002 ; Coll-Cárdenas et al., 2004), cohérentes avec le faible taux d'alimentation sur l'homme observé par ailleurs (Brenière et al., 2004).

Bien que *T. picturata* soit abondamment relevée dans l'état de Jalisco (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006), c'est dans le Nayarit voisin que l'on peut trouver une étude où elle est dominante, formant de manière similaire à *T. longipennis* des colonies péri-domestiques (Magallon-Gastelum et al., 2001, 2006). Son taux d'infection peut-être très élevé (>80%) (Vidal-Acosta et al., 2000). Cependant, aucune prévalence locale n'y est associée. La présence de *T. pallidipennis*, dont nous avons vu l'importance pré-

1. Sa présence est aussi documentée dans l'ouest de la sierra Nevada sans y représenter un risque majeur (Lopez-Cardenas et al., 2005) et dans l'état de Jalisco où il pourrait représenter un risque important (Ramsey et al., 2003)

cédemment a aussi été documentée de manière importante dans ces états lors d'une étude d'envergure nationale et pourrait permettre d'expliquer les prévalences supérieures à 10% relevées.

T. mexicana L'aire de répartition de *T. mexicana* est assez restreinte et de nombreux rapports la mentionne dans l'état de Queretaro (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006). Dans cet état, une prévalence élevée est trouvée aussi dans les études compilées par Cruz-Reyes & Pickering-Lopez (2006) ce qui permet de supposer que *T. mexicana* revêt dans cet état une certaine importance épidémiologique. Encore dernièrement, une étude chez les moins de 18 ans à l'échelle de l'état révélait une prévalence de 2,4% ce qui est particulièrement élevé pour une prévalence à l'échelle d'un état et seulement pour les mineurs (Salazar-Schettino et al., 2007).

Les proportions d'adultes trouvés dans les maisons sont très élevées (>90%) (Salazar et al., 2007 ; Villagrán et al., 2008) ce qui à la lumière des résultats théoriques de (Gourbière et al., 2008) indique que la population n'est pas domiciliée (cas C). Les densités sont elles aussi faibles - ~2 insectes par maison infestée (Salazar et al., 2007 ; Villagrán et al., 2008). Malgré ces caractéristiques, ces populations sont localement associées à une prévalence de 6,6% dans la population rurale sur plusieurs sites (Villagrán et al., 2009). Cette prévalence particulièrement élevée pour un vecteur strictement non-domicilié ne doit cependant pas être généralisée à l'ensemble des endroits où cette espèce est présente, en effet, dans les villages qui présentent cette prévalence le taux d'infection des *T. mexicana* est aussi particulièrement élevé (30%) (Villagrán et al., 2008) par rapport à ceux trouvés ailleurs (Vidal-Acosta et al., 2000 ; Salazar Schettino et al., 2007).

Les espèces du nord du Mexique Plus au Nord, le long de la côte ouest du Mexique, les prévalences compilées par (Cruz-Reyes & Pickering-Lopez, 2006) décroissent, ainsi que le nombre de rapport indiquant la présence de vecteurs dans les maisons. *T. rubida* semble être le vecteur principal, présentant des taux d'infection record (90%) au Mexique. Les données de cette étude sont compatibles avec une domestication à faible densité (Paredes Gonzáles et al., 2001). Les données manquent cependant pour évaluer la prévalence localement induite par cette espèce qui s'étend au delà de la frontière des États-Unis (Ibarra-Cerdeña et al., 2009). Y est présent aussi *Triatoma protracta* responsable aussi de cas sporadiques de transmission non-domiciliée (Navin et al., 1985).

A l'est, les prévalences décroissent de manière similaire en remontant vers le Nord. Les cas existant pourraient être le fait de colonies péridomestiques de *T. gerstaeckeri* (Beard et al., 2003).

Des manière générale, au-delà de la frontière les cas de maladie de Chagas existent, sont liés à de la transmission non domiciliés mais sont très limités, probablement en partie grâce à une meilleure qualité des habitations (Kirchhoff, 1999 ; Bern et al., 2007 ; Hanford et al., 2007).

Bilan des prévalences engendrées par des vecteurs non domiciliés en Amérique centrale et en Amérique du Nord

Les prévalences induites dans cette zone sont très variables suivant les régions, *T. dimidiata* occupe une place importante dans la transmission vectorielle, notamment lorsqu'elle est partiellement domiciliée. Cette espèce est cependant loin de représenter la totalité de la transmission vectorielle dans cette zone. En particulier dans le centre du Mexique, la transmission vectorielle est complexe du fait de la multiplicité des vecteurs impliqués et démontrant des tendances variées à la domiciliation.

Si la domiciliation est particulièrement génératrice de transmission comme le montrent les fortes prévalences associées à *T. pallidipennis* et dans une moindre mesure à *T. dimidiata maculipennis*. Les vecteurs strictement non domiciliés tels que *T. mexicana* ou *T. dimidiata aff sp.* peuvent aussi être à l'origine de prévalence dépassant localement 5%.

Dans toute cette zone, les vecteurs locaux représentent en tout cas une menace épidémiologique importante, leur contrôle doit donc nécessairement s'inscrire dans le long terme et l'amélioration des habitations qui a fait ses preuves en plusieurs endroits (Schofield & Matthews, 1985 ; Monroy *et al.*, 2003a ; Cohen *et al.*, 2006 ; Zeledón *et al.*, 2006) devrait être envisagée, bien que lorsque les vecteurs sont strictement non domiciliés elle ait moins d'importance (Salazar-Schettino *et al.*, 2007).

B.3 États de la république fédérale du Mexique



FIGURE B.12 – États de la république fédérale du Mexique. Source : (Los-Mejores-Destinos, 2007)

Annexe C

Annexe technique

C.1 Création des cartes

L'ensemble des cartes présentées dans cette thèse ont été produites en utilisant, souvent de manière conjointe plusieurs logiciels libres, GIMP (<http://www.gimp.org/>), Inkscape (<http://www.inkscape.org/>), Quantum GIS (<http://www.qgis.org/>), le tout fonctionnant sur le système d'exploitation Ubuntu (<http://www.ubuntu.com/>). J'ai régulièrement utilisé pour la création des cartes une adaptation du « puzzle mondial » des photos satellites “Blue Marble : Next Generation (Terra/MODIS) décembre 1, 2004 00 :00-janvier 1, 2005 00 :00” disponible sur <http://neo.sci.gsfc.nasa.gov/Search.html>.

C.2 Programmation

L'ensemble du code produit pendant cette thèse correspond à plusieurs milliers de lignes de code « C » ou « R », un listing exhaustif de ce travail ici serait donc hors de propos. Cependant, l'ensemble des travaux de modélisation réalisés a notamment été permis par l'écriture de deux bibliothèques de fonctions C : Cgnuplot permet l'interface rapide d'un programme C avec gnuplot et matrix2pgm permettant l'écriture directe de fichiers image par le programme C.

Ces bibliothèques sont accessibles sur simple demande à corentin.barbuhez@gmail.com

Résumé

La maladie de Chagas est une parasitose humaine et vétérinaire d'Amérique latine. Le parasite, *Trypanosoma cruzi*, est très présent dans la faune sauvage ; depuis que l'homme est arrivé dans cette région, le parasite lui est transmis par les insectes de la famille des *Triatominae*. À partir des années 1980, de grands plans de prévention ont visé à éliminer certains de ces vecteurs, installés dans les maisons. Bien que ces initiatives aient, dans l'ensemble, remporté un franc succès, des vecteurs non-domiciliés continuent de transmettre la maladie dans plusieurs régions et y engendrent des prévalences non négligeables.

Après avoir fait le bilan de la présence et de l'importance des différentes espèces de vecteurs non-domiciliés à l'échelle du continent, une approche de modélisation a été développée pour affiner la connaissance de leurs populations et évaluer le potentiel de stratégies de contrôle. L'association étroite des modèles réalisés et de jeux de données conséquents a permis d'identifier des paramètres essentiels de la reproduction et de la migration des vecteurs de la région du Yucatan au Mexique. Ces résultats ont permis d'évaluer le potentiel de plusieurs moyens de contrôle à l'échelle d'une maison puis d'un village puis d'envisager l'optimisation coût/bénéfice de la lutte vectorielle à l'échelle d'une région comme la péninsule du Yucatan.

Bien que l'approche proposée doive encore être consolidée, les résultats établis permettent de proposer une méthodologie générale pour établir des priorités de recherche et de traitement en s'appuyant fortement sur les outils développés de cartographie taxonomique et d'optimisation de la lutte vectorielle.

Abstract

Chagas disease is a human and animal parasitic disease of Latin America. The parasite, *Trypanosoma cruzi*, is widespread in wild fauna populations and the disease is transmitted to man by insects of the *Triatominae* family, since men arrived in Latin America. Since the 1980's, large actions of prevention have been implemented to eliminate vectors inhabiting houses (domiciliated vectors). Although these initiatives have, overall, a resounding success, non-domiciliated vectors continue to spread the disease in several regions and generate significant prevalence in man.

After assessing the presence and importance of different species of non-domiciliated vectors across the continent, a modeling approach was developed to refine our understanding of their populations and evaluate the potential of control methods. The confrontation between model and large data sets allowed the identification of key parameters of reproduction and migration of the vectors in the region of Yucatan, Mexico. These results were used to estimate several methods of control at the house level, the village level and then consider optimizing costs and benefits of vector control at a regional level in the Yucatan Peninsula.

Although the proposed approach should be further strengthened, the results allow us to propose a general methodology for establishing priorities for research and treatment, relying heavily on the tools developed here : taxonomy mapping and optimization of vector control.