



HAL
open science

Evaluation et optimisation de la réponse aux risques sanitaires dus à la présence d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine

Frédéric Jourdain

► **To cite this version:**

Frédéric Jourdain. Evaluation et optimisation de la réponse aux risques sanitaires dus à la présence d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12, 2021. Français. NNT : 2021PA120013 . tel-04011464

HAL Id: tel-04011464

<https://theses.hal.science/tel-04011464v1>

Submitted on 2 Mar 2023

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.

Thèse de doctorat de

L'Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne

École doctorale de santé publique (EDSP, ED 570)

Établissement d'accueil : *Santé publique France*

Spécialité : *Santé publique, épidémiologie*

Évaluation et optimisation de la réponse aux risques sanitaires dus à la présence d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine

Par Frédéric Jourdain

Présentée et soutenue à Saint-Maurice le 9 septembre 2021

Devant un jury composé de :

Stephan Zientara Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	Président
Pierre-Yves Boëlle Médecine Sorbonne université	Rapporteur
Gwenaël Vourc'h Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement	Rapporteur
Céline Gossner European centre for disease control and prevention	Examinatrice
Jean-Claude Desenclos Santé publique France	Codirecteur de thèse
Benjamin Roche Institut de recherche pour le développement	Codirecteur de thèse
Henriette de Valk Santé publique France	Co-encadrante de thèse

Remerciements

Je souhaite exprimer avec ces quelques lignes ma reconnaissance à ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la concrétisation de cette thèse. Celle-ci s'inscrit en effet au sein d'un parcours, ponctué de rencontres qui ont éclairé mes choix, parfois de manière décisive, parfois inconsciemment.

Mes remerciements vont tout d'abord aux personnes qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail : Pierre-Yves Boëlle et Gwenaël Vourc'h, qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse et dont les remarques m'ont permis d'améliorer la compréhension de ce mémoire ; Céline Gossner et Stéphan Zientara d'avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinateurs.

Je souhaite ensuite exprimer ma gratitude à mes directeurs de thèse, Jean-Claude Desenclos et Benjamin Roche. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance et ainsi accompagné dans cette expérience. Grâce à vous, j'ai pu bénéficier d'une vision large de la santé publique, tant sur le plan scientifique que social.

Henriette de Valk et Didier Fontenille font partie des rencontres qui furent déterminantes. Jet, bien plus qu'une co-encadrante, je te serai toujours reconnaissant d'avoir permis que cette thèse puisse se faire. Ton soutien indéfectible, ponctué d'une générosité sans limite, ont contribué de façon essentielle à la réussite de ce travail. Didier, je te remercie de m'avoir emmené sur le chemin des maladies à transmission vectorielle et, plus largement, de la biologie évolutive, avec passion.

Je remercie sincèrement Frédéric Simard pour m'avoir accueilli chaleureusement à l'UMR Mivegec de l'IRD.

La recherche est une aventure collective et cette thèse est le résultat de nombreuses interactions. Merci en particulier aux personnes de Santé publique France (Harold Noël, Marie-Claire Paty, Alexandra Septfons, Florian Franke, Pascal Chaud, Sandra Giron, Damien Mouly, Anne Guinard, le GEPP arboviroses), de l'IRD (Vincent Robert, David Roiz) et de l'EID Méditerranée (Grégory L'Ambert, Christophe Lagneau). Merci également aux collègues de la cellule de SpF Montpellier pour leur accueil ainsi qu'à Isabelle Jaegle pour un soutien logistique toujours efficace.

Enfin, mes remerciements chaleureux à ma famille, particulièrement, mes parents, ma compagne, mes enfants, pour un soutien inconditionnel durant ces années de thèse (ainsi que celles qui les ont précédé).

Table des matières

Productions scientifiques issues du travail de thèse	3
Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
1. Introduction	7
1.1. Contexte et justification	7
1.2. Hypothèses et objectifs	19
1.3. Plan général	20
2. Cadre conceptuel : la réponse aux émergences d'arboviroses	23
2.1. Surveillance et contrôle des arboviroses.....	23
2.1.1. <i>Aedes albopictus</i> et la transmission d'arbovirus : un risque émergent.....	23
2.1.2. Description du cadre de surveillance et de gestion des arboviroses.....	28
2.2. Modélisation et épidémiologie.....	30
2.2.1. Quelques jalons historiques	32
2.2.2. Périmètre de la modélisation dans le domaine de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses	38
2.2.3. Les différentes approches de modélisation	41
3. Matériel et méthodes	45
3.1. Données utilisées.....	45
3.1.1. Données épidémiologiques.....	45
3.1.2. Données entomologiques	46
3.1.3. Données comportementales.....	47
3.2. Approches méthodologiques	48
3.2.1. Inférence statistique des déterminants d'émergence.....	48
3.2.2. Modèles compartimentaux : description et formulation	49
3.2.3. Inférence de certains paramètres du modèle.....	53
4. Comprendre les émergences d'arbovirus en France métropolitaine.....	57
4.1. Introduction	57
4.2. Matériel et méthodes.....	59
4.2.1. Zone et période d'étude.....	59
4.2.2. Données observées et caractérisation des observations	61
4.2.3. Analyses statistiques	66

4.3.	Résultats	67
4.3.1.	Analyses univariées	67
4.3.2.	Analyses multivariées	69
4.4.	Discussion	72
5.	Modélisation épidémiologique pour accompagner la décision en santé publique	77
5.1.	Introduction	77
5.2.	Matériel et méthodes	79
5.3.	Définition de scénarios de survenue des événements de transmission	84
5.4.	Résultats	85
5.4.1.	Estimation des paramètres	85
5.4.2.	Estimations de la taille des foyers selon différents scénarios	88
5.4.3.	Estimations de la taille des épidémies pour une situation entomologique type 93	
5.5.	Discussion	96
6.	Inférence de comportements épidémiologiquement pertinents	101
6.1.	Introduction	101
6.2.	Matériel et méthodes	104
6.2.1.	Comportement et états émotionnels considérés	104
6.2.2.	Analyse des messages issus du réseau social Twitter	105
6.2.3.	Enquête nationale sur les comportements, attitudes et perceptions	106
6.2.4.	Modèle mathématique	107
6.2.5.	Simulations et analyses	108
6.3.	Résultats	109
6.4.	Discussion	113
7.	Discussion	117
7.1.	Synthèses des résultats	117
7.2.	Perspectives	120
8.	Conclusion générale	127
	Bibliographie	131
	Annexe 1. Simulations supplémentaires comparant les résultats du modèle entre les données provenant de Twitter et les données issues du Baromètre santé	161

Productions scientifiques issues du travail de thèse

Publications liées au sujet de thèse :

Jourdain F, Roiz D, de Valk H, Noël H, L'Ambert G, Franke F, Paty MC, Guinard A, Desenclos JC, Roche B. From importation to autochthonous transmission: Drivers of chikungunya and dengue emergence in a temperate area. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 May 11;14(5):e0008320. doi: 10.1371/journal.pntd.0008320. eCollection 2020 May.

Jourdain F, de Valk H, Noël H, Paty MC, L'Ambert G, Franke F, Mouly D, Desenclos JC, Roche B. Estimating chikungunya virus transmission parameters and vector control effectiveness highlights key factors to mitigate arboviral disease outbreaks. *Soumis*.

Jourdain F, Gaillard B, Gautier A, Simard F, Robert PJ, Dormont L, Desenclos JC, Salathé M, Roche B. Inferring human behavior through online social networks may provide accurate behavioral estimates for outbreak forecasting of arboviruses: an exploratory study in France. *En cours de soumission*.

Autres travaux réalisés pendant la thèse, en lien avec les travaux de thèse

Diagne C, Leroy B, Gozlan RE, Vaissière AC, Assailly C, Nuninger L, Roiz D, **Jourdain F**, Jarić I, Courchamp F. InvaCost, a public database of the economic costs of biological invasions worldwide. *Sci Data*. 2020 Sep 8;7(1):277. doi: 10.1038/s41597-020-00586-z.

Jourdain F, Paty MC. Impact des changements climatiques sur les vecteurs et les maladies à transmission vectorielle en France. *Les Tribunes de la santé*. 2019. (3), 41-51.

Roiz D, Wilson AL, Scott TW, Fonseca DM, **Jourdain F**, Müller P, Velayudhan R, Corbel V. Integrated *Aedes* management for the control of *Aedes*-borne diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Dec 6;12(12):e0006845. doi: 10.1371/journal.pntd.0006845. eCollection 2018 Dec.

Jourdain F, Laroche L, Ayhan N, Bañuls AL, Charrel R, Prudhomme J. Determination of the incubation period for neuroinvasive cases of Toscana virus infections. *Soumis*.

Darriet F, Chabrierie O, Lenoir J, Courchamp F, Claeys C, Robert V, **Jourdain F**, Ulmer R, Diagne C, Ayala D, Simard F, Morand S, Cuthbert RN, Renault D. Invasive hematophagous arthropods and associated diseases in a changing world. *Soumis*.

Franke F, Giron S, Cochet A, Jeannin C, Leparç-Goffart I, de Valk H, Grad G, Galla M, **Jourdain F**, Chaud P, L'Ambert G, Ferré JB, de Lamballerie X, Paty MC. Émergences de dengue et de chikungunya en France métropolitaine, 2010-2018. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019; 374–82.

Liste des figures

Figure 1. Description des cycles enzootique et urbain des virus de la dengue, du chikungunya et Zika.	13
Figure 2. Représentation du concept de système vectoriel	14
Figure 3. Principales forces du changement global associées à l'émergence ou à la ré- émergence d'agents infectieux pathogènes pour l'homme.	18
Figure 4. Carte des communes colonisées par <i>Ae. albopictus</i> en 2020.....	25
Figure 5. Nombre de communes de France métropolitaine et population correspondante, confrontés à la présence d' <i>Ae. albopictus</i>	26
Figure 6. Evolution du nombre d'événements de transmission autochtone d'arbovirus transmis par <i>Aedes albopictus</i> survenus en France métropolitaine au cours de la période 2006-2020.	30
Figure 7. Diagramme de transfert du modèle SIR de Kermack-McKendrick.	35
Figure 8. Expression du taux de reproduction de base pour la transmission vectorielle et implications en termes de contrôle.	37
Figure 9. Diagramme de transfert du modèle SEIR-SEI.....	50
Figure 10. Distribution spatiale et temporelle d' <i>Ae. albopictus</i> dans la zone d'étude.....	60
Figure 11. Dynamique des populations de vecteurs à Montpellier, Le Cannet-des-Maures et dynamique vectorielle type pour trois différentes densités de populations	81
Figure 12. Estimation des paramètres b (probabilité d'infection d'un homme par la piqûre d'un moustique infecté) et Eff (efficacité du contrôle des vecteurs) pour les épidémies de Montpellier et du Cannet-des-Maures	86
Figure 13. Simulation des épidémies de Montpellier et du Cannet-des-Maures en utilisant l'estimation des paramètres à partir du modèle déterministe	87
Figure 14. Simulations stochastiques en l'absence de tout contrôle des vecteurs à Montpellier et au Cannet-des Maures.....	88
Figure 15. Simulations déterministes en l'absence de tout contrôle des vecteurs à Montpellier et au Cannet-des Maures.....	89
Figure 16. Simulations stochastiques du nombre de cas cumulés attendus en fonction du délai de mise en œuvre des mesures de contrôle suite à l'introduction du cas primaire	90

Figure 17. Simulations du nombre de cas autochtones attendus en fonction de la date d'introduction du cas primaire et du délai d'intervention pour une dynamique de population de moustiques standard.....	93
Figure 18. Simulations du nombre moyen de cas autochtones attendus en fonction de la date d'introduction primaire des cas et du nombre de traitements de lutte antivectorielle	94
Figure 19. Simulations du nombre moyen de cas autochtones attendus en fonction de la date d'introduction primaire des cas pour une dynamique de population de moustiques standard et un nombre différent de mesures de lutte individuelles.....	95
Figure 20. Relations entre les trois états émotionnels, ou attitudes, considérés avec les mots les plus couramment identifiés dans le contenu des messages publiés sur Twitter.....	110
Figure 21 Comparaison entre les fréquences d'expression des états émotionnels estimées à partir du Baromètre santé et les fréquences estimées à partir de Twitter	111
Figure 22. Comparaison des sorties du modèle pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée	112
Figure 23. Schéma de synthèse des travaux réalisés et principales perspectives.	120

Liste des tableaux

Tableau 1. Foyers de transmission autochtone de dengue, chikungunya et Zika survenus en France métropolitaine sur la période 2004-2020.	27
Tableau 2. Définition de cas des principales arboviroses transmises par <i>Ae. albopictus</i>	46
Tableau 3. Transitions et probabilités associées du modèle stochastique SEIR-SEI.....	52
Tableau 4. Type et source de données pour la construction des différentes variables explicatives.	65
Tableau 5. Résultats des analyses univariées par régression logistique, présentés par ordre croissant de leur valeur-p.....	68
Tableau 6. Résultats des modèles de régression binomiale univariée du risque de transmission autochtone d'arbovirus selon les différentes options de construction de la variable « délai de signalement »	69
Tableau 7. Modèles sélectionnés dans le cadre des analyses multivariées globale et sectorielles.....	71
Tableau 8. Modèle final de régression binomiale multivarié du risque de transmission autochtone d'arbovirus.....	72
Tableau 9. Conditions initiales définies pour les événements de transmission autochtone de Montpellier (2014) et du Cagnet-des-Maures (2017).....	82
Tableau 10. Description des différents paramètres utilisés au sein du modèle de transmission du virus chikungunya.....	83
Tableau 11. Nombre de cas estimé par le modèle à Montpellier et au Cagnet-des-Maures pour différents scénarios de contrôle des vecteurs.	92

« Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Elles apparaîtront comme Athéna parut, sortant tout armée du cerveau de Zeus. »

Charles Nicolle

1. Introduction

1.1. Contexte et justification

1.1.1. *Maladies infectieuses et émergence : définition et déterminants*

En 1930, Charles Nicolle, prix Nobel de médecine pour ses recherches sur la transmission du typhus exanthématique par le pou de corps, développe ses réflexions sur la naissance, la vie et la mort des maladies infectieuses (Nicolle, 1933). Dans son ouvrage éponyme, Charles Nicolle pose les jalons des questions qui accompagnent encore les recherches autour des maladies infectieuses émergentes. Il s'interroge notamment quant à l'existence de nouvelles maladies : *« ont-elles toujours existé ? En est-il apparu qui fussent inconnues jusqu'à un moment donné de l'histoire ? Peut-il apparaître des maladies infectieuses nouvelles »* ? Nicolle développe une vision naturaliste en décalage avec l'anthropocentrisme habituel qui prévalait jusqu'alors dans la compréhension des maladies infectieuses. Il suggère que la survenue de phénomènes épidémiques est *« affaire de circonstances »*. Ainsi, il incrimine la rupture des équilibres écologiques comme principale cause du passage d'agents pathogènes nouveaux de l'animal à l'homme. Il ne faut pas non plus occulter que si, selon Nicolle, l'apparition de

« nouvelles » maladies doit être étudiée sous le prisme de l'environnement social et culturel des populations, d'autres maladies « meurent »¹.

Ces questions vont pour un temps être éclipsées par le sentiment général que « *le moment est venu de fermer le livre des maladies infectieuses* ». Cette phrase, injustement attribuée à William Stewart, administrateur de la santé publique des États-Unis (Spellberg and Taylor-Blake, 2013), illustre une période euphorique marquée par des progrès scientifiques et techniques qui laissent penser que la lutte contre les maladies infectieuses est en passe d'être gagnée. Les politiques d'hygiène et de salubrité publique mises en œuvre depuis la fin du XIX^{ème} siècle ont permis d'agir efficacement sur les facteurs environnementaux et sociaux des maladies transmissibles. Le développement et l'utilisation large des antibiotiques permettent le traitement de nombreuses affections : tuberculose, syphilis, lèpre, méningites, pneumopathies bactériennes, septicémie... Le développement de vaccins permet d'envisager le contrôle de la variole, de la rougeole, du tétanos, de la poliomyélite... L'utilisation massive du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) laisse entrevoir l'éradication du paludisme. En 1955, l'OMS lance le « Global Malaria Eradication Program » avec pour ambition d'arrêter la transmission du parasite en 3 ans. Entre les années 50 et 60, aux Amériques, un programme de la Fondation Rockefeller laisse entrevoir l'élimination de la transmission urbaine de fièvre jaune grâce à l'élimination de son vecteur *Aedes aegypti* (Soper, 1963).

Cet acte d'*hybris* est cependant mis à mal par différents événements. Dès les années 1960 apparaissent des phénomènes d'antibiorésistance. L'année 1976 marque la découverte au Zaïre du virus Ebola. La même année, 34 anciens combattants américains décèdent d'une maladie qui sera appelée légionellose. L'apparition de la pandémie de sida reste cependant le

¹ Un exemple emblématique d'une maladie qui disparaît est fourni par la suette, maladie soudaine et foudroyante, dont la dernière grande épidémie est répertoriée en Angleterre en 1551.

principal élément qui positionne à nouveau les « nouvelles maladies infectieuses » au centre des préoccupations de santé publique. C'est la naissance du concept d'émergence des maladies infectieuses.

Les mots « maladie émergente » (ou plus exactement « *emerging disease* ») sont présents dans la littérature scientifique dès les années 1950. L'article le plus ancien répertorié dans la base de données MEDLINE date de 1951 et porte sur l'émergence de nouvelles maladies virales et de rickettsioses (Fox, 1951) ; la première revue sur le sujet est publiée en 1971 (Sencer, 1971). Cependant, aucune définition n'est proposée. Il faudra attendre pour cela la conférence "Emerging Viruses: The Evolution of Viruses and Viral Diseases" organisée par Stephen Morse à Washington en 1989 sous le patronage des Instituts américains de la santé (les *National Institutes of Health*) et de l'université Rockefeller (Morse and Schluenderberg, 1990). Cette conférence est considérée comme l'événement qui a permis de clarifier ce que l'on entend par « maladies nouvelles » et propose une définition du concept d'émergence. En ce sens, une maladie émergente est une maladie perçue comme nouvelle dans une population donnée à un moment précis de l'histoire. Cette conférence marque également l'appropriation du concept par la communauté scientifique (Rosenthal et al., 2015). Morse définit initialement comme émergentes, « *les infections récemment apparues dans une population, ou qui ont existé mais dont l'incidence ou la répartition géographique augmentent rapidement* » (Morse, 1995). A cette définition, il semble judicieux d'ajouter ce que Charles Nicolle qualifiait « d'expressions nouvelles des maladies », ce qui peut par exemple être illustré par les recrudescences des épidémies de dengue avec des formes sévères hémorragiques ou avec état de choc, observées à partir des années 50 en Asie du Sud-Est, puis, par la suite, dans les Amériques et aux Antilles.

La définition d'émergence reste complexe et souvent débattue. On pourra ici retenir la définition proposée par un groupe de travail sur les infections émergentes mis en place en 2006 par le ministère français chargé de la Recherche, suite à l'épidémie explosive de chikungunya à La Réunion (Pepin et al., 2007) :

« L'émergence infectieuse peut correspondre à une entité clinique nouvellement apparue ou identifiée, une entité pathologique infectieuse connue dont l'incidence augmente dans un espace ou dans un groupe de population donné, d'une modification qualitative et/ou quantitative des caractéristiques de l'agent, de la maladie ou de la population touchée et de son environnement. Enfin, dans une optique d'anticipation, il peut s'agir d'une maladie identifiée dont les conditions d'expansion deviennent favorables ».

Les risques émergents - ainsi que l'amélioration des connaissances sur les causes des maladies - ont également contribué à renforcer la responsabilité des pouvoirs publics en matière de protection de la santé publique, lui conférant une dimension sociale et politique. En France, cette évolution de la politique de santé a débuté à l'ère hygiéniste et s'est considérablement renforcée avec les différentes crises sanitaires, notamment celle du sang contaminé. D'une responsabilité privée de la protection de la santé, se sont développées une culture et des attentes collectives, que l'on appelle désormais la sécurité sanitaire. *« Le primum non nocere des médecins a ainsi été érigé en principe général applicable aux professionnels de santé mais aussi aux gestionnaires, aux industriels et aux autorités sanitaires »* (Tabuteau, 2007). Ces risques émergents sont alors non seulement à l'origine d'enjeux sanitaires, mais également d'ordres social, économique et politique (Woolhouse and Gowtage-Sequeria, 2005; Madhav et al., 2017).

1.1.2. Les arboviroses

Une large majorité des maladies émergentes sont des zoonoses (Jones et al., 2008). Parmi celles-ci, certaines sont transmises par des vecteurs ; ce sont des maladies à transmission vectorielle (MTV). Lorsque ces maladies vectorielles sont d'origine virale, on parle alors d'arbovirose, le virus étant lui qualifié d'arbovirus (de l'anglais *arthropod borne virus*, signifiant « virus transmis par un arthropode hématophage »). Ces virus sont ainsi capables de se développer dans les cellules d'un vecteur invertébré (l'arthropode) ainsi que dans celles d'un hôte vertébré. On dénombre plus de 490 arbovirus, dont 135 environ sont pathogènes pour l'homme (Vasilakis and Gubler, 2016).

La phase d'incubation est généralement relativement courte (entre 3 et 7 jours) et une proportion variable de formes infracliniques est observée selon le virus impliqué. Lors d'une première phase, des tableaux cliniques assez similaires de syndromes aigus fébriles (« dengue-like ») peuvent être observés pour un grand nombre d'arbovirus : fièvre d'apparition brutale, accompagnée de myalgies, arthralgies, maux de tête, parfois d'éruption cutanée. Certains virus ont un tropisme neurologique (virus West Nile, virus de l'encéphalite japonaise) et peuvent évoluer vers des formes méningées simples ou des méningo-encéphalites de pronostic plus sévère et dont l'issue peut parfois être fatale. D'autres virus (dengue, fièvre jaune) provoquent des formes hémorragiques, pouvant quelquefois mettre en jeu le pronostic vital.

Les principaux vecteurs d'arbovirus sont des moustiques, des tiques, des phlébotomes et des culicoïdes, tandis que les principaux réservoirs vertébrés sont des oiseaux et des rongeurs. Les arbovirus ont un large spectre d'hôtes et un impact majeur en santé humaine et animale. Le terme d'arbovirus n'a pas de valeur taxonomique et regroupe des virus issus de

différentes familles dont les principales sont : *Bunyaviridae*² (e.g. virus de la fièvre de la vallée du Rift, virus Toscana, virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, virus Oropouche), *Flaviviridae* (e.g. virus de la dengue, de la fièvre jaune, West Nile, Zika), *Reoviridae* (e.g. virus de la fièvre catarrhale ovine), *Togaviridae* (e.g. virus chikungunya, virus des encéphalites équine américaines). Ce sont tous des virus à ARN³, ce qui leur confère un taux de mutation particulièrement élevé (Sanjuán et al., 2010) facilitant le passage de la barrière d'espèces (Weaver and Barrett, 2004). Ainsi, l'infection d'un organisme génère une diversité génétique importante, conduisant à une population de virions appelée «quasi-espèce» (Andino and Domingo, 2015). Cette hétérogénéité génétique constitue un facteur d'émergence majeur en conférant au virus une plasticité phénotypique et, par conséquent, une capacité à s'adapter à de nouveaux environnements, comme par exemple de nouveaux vecteurs ou de nouveaux hôtes amplificateurs (Ciota and Kramer, 2010).

Ces arboviroses émergentes partagent certaines similarités (cycles de transmission, vecteurs, déterminants, symptômes à l'exception des complications cliniques). La plupart des arbovirus circulent au sein d'un cycle enzootique ou sylvatique et peuvent incidemment être transmis à l'homme ou à la faune domestique de manière sporadique (« spillover »). Dans certains cas, la virémie reste de courte durée et l'homme – incapable d'infecter en retour un arthropode vecteur - constitue une impasse épidémiologique. C'est par exemple le cas du virus West Nile. Pour d'autres systèmes vectoriels, la virémie développée chez l'homme au cours de l'infection est suffisante pour que le virus soit amplifié par transmission vectorielle

² La famille *Bunyaviridae* a été élevée au rang d'ordre, celui des Bunyavirales, en 2017. Les précédents virus de la famille des *Bunyaviridae* sont désormais répartis dans 12 familles différentes. Ainsi, les *Orthobunyavirus* (e.g. virus Oropouche) sont intégrés à la famille des *Peribunyaviridae*, les *Phlebovirus* (e.g. Toscana virus) à celle des *Phenuiviridae*. Le genre *Orthonairovirus* remplace le genre *Nairovirus* (e.g. virus de Crimée-Congo) et est intégré à la famille des *Nairoviridae* (ICTV, 2019).

³ A l'exception du virus de la peste porcine africaine (PPAV), appartenant à la famille des *Asfarviridae* (genre *Asfivirus*), qui est un virus à ADN, transmis principalement par des tiques molles du genre *Ornithodoros*.

au sein de réservoirs humains, facilitant une dissémination locale, régionale ou nationale, voire globale de ces virus (**Figure 1**).

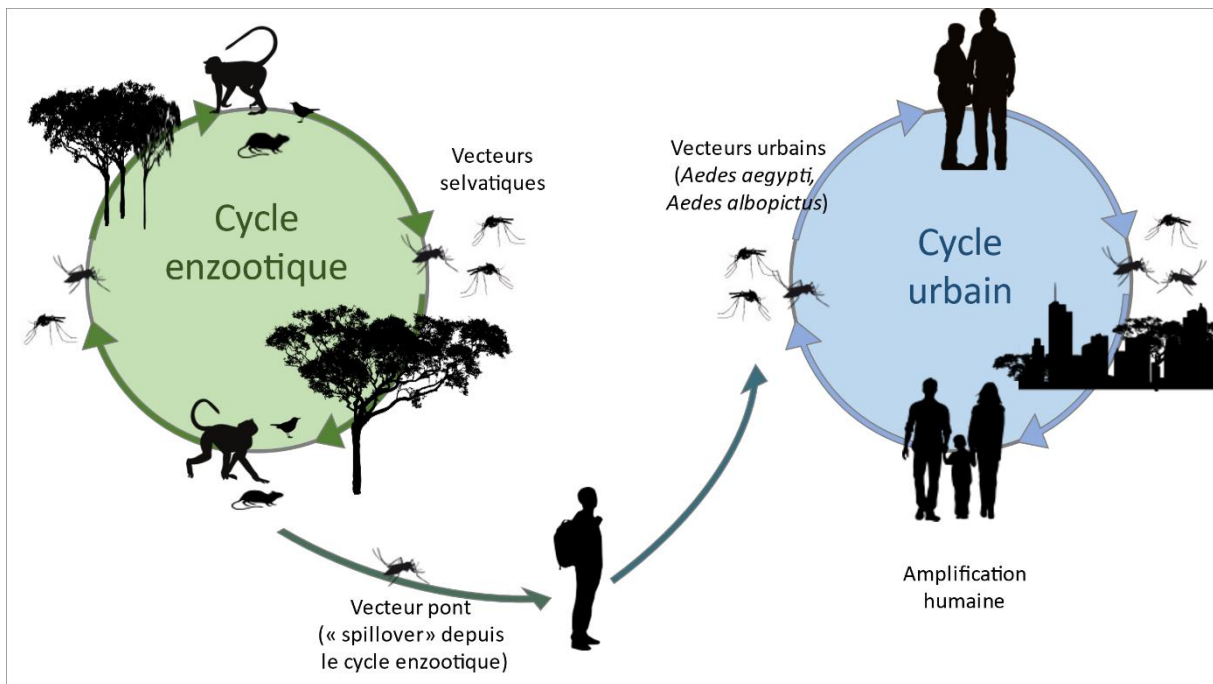


Figure 1. Description des cycles enzootique et urbain des virus de la dengue, du chikungunya et Zika.

Le cycle est alors qualifié d'urbain ou d'épidémique. C'est en particulier le cas des virus de la dengue, du chikungunya ainsi que du virus Zika. Ces cycles urbains de transmission impliquent des moustiques vecteurs adaptés à l'environnement urbain tels que les espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Ces arboviroses ont suscité un intérêt accru ces dernières décennies du fait de l'augmentation de leur incidence et de la découverte de nouvelles expressions cliniques : l'apparition de formes sévères pour la dengue (Gubler and Clark, 1995), de manifestations chroniques invalidantes pour le chikungunya (de Andrade et al., 2010) et, plus récemment, de malformations congénitales (microcéphalies) pour les infections à virus Zika (Mlakar et al., 2016). Par ailleurs, la globalisation des échanges de personnes et de marchandises a favorisé l'expansion de ces maladies (Wilder-Smith and Gubler, 2008) ainsi que la dissémination des populations de vecteurs (Darriet et al., 2021). L'introduction d'*Ae.*

albopictus, vecteur de différents virus (Paupy et al., 2009; Lambrechts et al., 2010), dans des zones jusqu'alors indemnes de toute transmission (Fontenille et al., 2007) constitue un exemple particulièrement significatif, qui sera développé plus en détail par la suite, notamment dans le chapitre II.

1.1.3. *Le système vectoriel : un concept essentiel pour la compréhension des maladies à transmission vectorielle.*

L'épidémiologie des maladies à transmission vectorielle reste complexe et l'efficacité d'un vecteur à transmettre un agent pathogène à un hôte vertébré dépend de nombreux facteurs. Aussi, il convient de rappeler ici le concept de système vectoriel qui permet de traduire cette complexité (**Figure 2**).

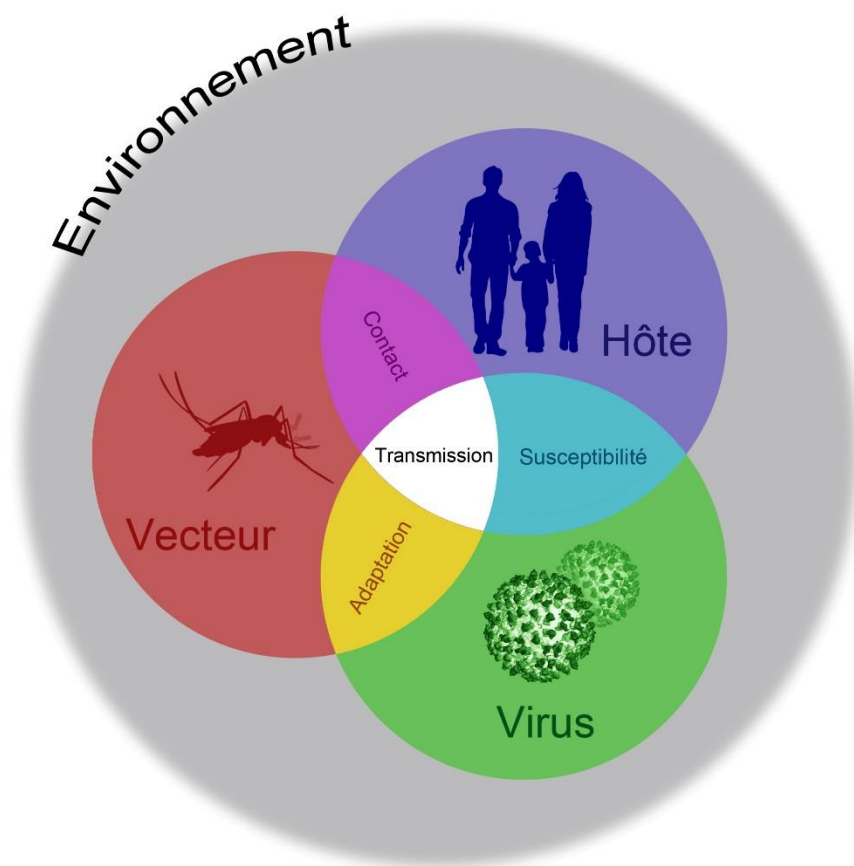


Figure 2. Représentation du concept de système vectoriel

Un système vectoriel implique des populations (i) de vecteurs, (ii) d'agents pathogènes et (iii) d'hôtes vertébrés dans un environnement donné (Fontenille et al., 2009). L'efficacité d'un système donné résulte du contact entre ces trois protagonistes, de leur compatibilité biologique (compétence vectorielle d'une population de vecteurs pour une population d'agents pathogène, susceptibilité d'une population d'hôte(s) à l'infection par un génotype donné d'agent pathogène), du comportement des hôtes et des vecteurs, au sein d'un environnement caractérisé par ses différentes composantes écologiques (biotiques et abiotiques). En particulier, le potentiel de transmission d'un arbovirus par un vecteur dépend fortement de la combinaison de facteurs génétiques (population de moustiques, génotype viral) et environnementaux (Zouache et al., 2014). La compétence relative de différentes populations de vecteurs a ainsi particulièrement bien été étudiée pour la transmission de différents arbovirus par *Ae. aegypti* et illustre la différence de compétence vectorielle au sein d'une même espèce de vecteurs (Souza-Neto et al., 2019).

Il est également utile d'insister sur le fait qu'un système vectoriel n'est pas figé, mais en constante évolution. Chaque acteur de cette triade hôte-vecteur-agent pathogène est susceptible de s'adapter aux variations environnementales ainsi qu'aux interactions avec les autres protagonistes du système vectoriel. Ainsi, la sélection de certains génotypes du virus chikungunya par le vecteur *Ae. Albopictus* (De Lamballerie et al., 2008), les modifications du comportement de piqûre de certains anophèles, vecteurs de *Plasmodium*, suite à la mise en place d'actions de contrôle (Moiroux et al., 2012) ou encore l'impact du comportement humain et des relations sociales dans la diffusion d'arbovirus comme la dengue à l'échelle locale (Harrington et al., 2014), sont autant d'exemples qui mettent en exergue l'impact fort de l'environnement - au sens large - sur l'efficacité d'un système vectoriel à transmettre un pathogène.

En 2020, presque un siècle plus tard, les écrits de Charles Nicolle restent d'une grande clairvoyance et appellent à l'humilité. L'émergence de l'infection à coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), ou COVID-19, constitue sans aucun doute une parfaite illustration des conséquences sur la santé des populations de la « rupture des équilibres écologiques ». Cet événement s'ajoute ainsi à la liste des émergences virales résultant d'un changement évolutif d'un pathogène suite à des modifications dans les interactions écologiques des hôtes (Woolhouse and Gaunt, 2007; French and Holmes, 2020). L'émergence d'un virus au sein d'une population humaine s'inscrit en effet dans le cadre d'un processus écologique et évolutif dans le sens où elle résulte de la survenue de trois événements : (1) un contact répété entre une ou plusieurs populations d'hôtes infectés et une population humaine, (2) des modifications génétiques du virus pouvant permettre à un moment donné la transmission d'un virus de l'animal à l'homme et enfin (3) une adaptation du virus pour une transmission stable et durable d'un individu à l'autre soit par contact direct, soit par contact indirect par l'intermédiaire de l'environnement ou d'un vecteur (Dennehy, 2017; Wasik et al., 2019).

De nombreux facteurs ont un impact sur les contacts entre les humains et les réservoirs zoonotiques (constitués par des animaux vertébrés domestiques ou sauvages), la dissémination des arthropodes vecteurs, la circulation globale des agents pathogènes. Ces facteurs influent donc sur le système vectoriel et, par conséquent, favorisent l'émergence, la propagation et la transmission d'agents pathogènes (Figure 3). Une très large proportion de ces facteurs est d'origine anthropique (Morse, 1995; Lebarbenchon et al., 2008). L'importance relative de ces différents facteurs diffère selon les territoires, les agents pathogènes et les modes de transmission (Woolhouse and Gowtage-Sequeria, 2005).

Les systèmes vectoriels sont donc complexes, dynamiques et susceptibles de favoriser l'émergence de différentes maladies virales. Les conséquences des épidémies d'arboviroses sont diverses. Face à ce constat, les arboviroses émergentes constituent de nouveaux défis pour la santé publique au niveau mondial (Weaver, 2013; Mayer et al., 2017; Paixão et al., 2018). La dynamique des émergences doit par conséquent être appréhendée dans sa globalité, par la prise en compte des différentes composantes des systèmes vectoriels : épidémiologique, entomologique, virologique, environnementale, sociale, comportementale et politique. Une telle démarche nécessite de s'inscrire dans un cadre pluridisciplinaire, par souci de compréhension globale, d'efficacité, de cohérence et d'acceptabilité des politiques publiques basées sur la science. Toutefois, il est tout à fait illusoire de prétendre éviter totalement les situations d'émergence. Il est par contre envisageable de les anticiper et d'en limiter les impacts, ce qui requiert de promouvoir trois types d'actions : (i) l'anticipation et la préparation, (ii) la recherche et (iii) la veille et la surveillance (Che, 2019). C'est dans cette perspective d'ensemble, par nature pluridisciplinaire, et dans un souci d'amélioration des connaissances et de la réponse aux émergences d'arboviroses que s'inscrit ce travail de thèse.

Celui-ci portera plus particulièrement sur les risques de transmission d'arbovirus tels ceux responsables de la dengue, du chikungunya ou de l'infection Zika. Ces risques sont en effet émergents en Europe. On pourrait même parler de réémergence à propos de la dengue, étant donné que le bassin méditerranéen fut et à plusieurs reprises, le théâtre d'importantes épidémies de dengue à partir du 18^{ème} siècle et jusqu'au milieu des années 40. La situation était toutefois différente. A cette époque, *Ae. aegypti*, largement installé sur l'ensemble du pourtour méditerranéen, était le vecteur impliqué dans ces épidémies (Schaffner and Mathis, 2014). Or, *Ae. aegypti* disparut du bassin Méditerranéen dans les décennies qui suivirent la

deuxième guerre mondiale, vraisemblablement sous l'effet conjugué (1) de l'amélioration de l'hygiène et des systèmes d'approvisionnement en eau et (2) de l'utilisation massive d'insecticide rémanent tel que le DDT dans le cadre des campagnes de lutte antipaludique (Holstein, 1967).

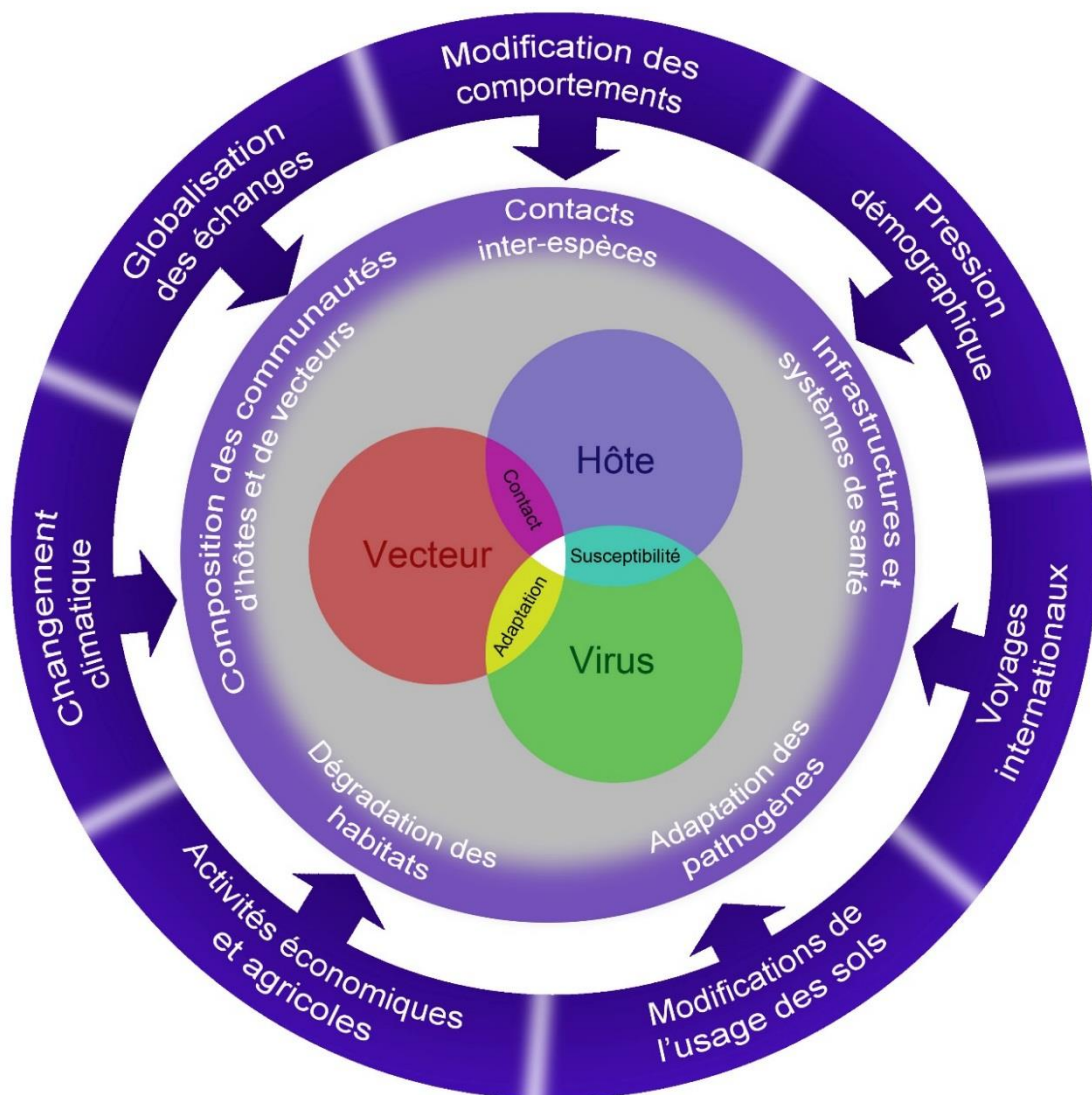


Figure 3. Principales forces du changement global associées à l'émergence ou à la ré-émergence d'agents infectieux pathogènes pour l'homme.

Désormais, la menace vient d'une autre espèce invasive, *Ae. albopictus*, dont l'aire de répartition est en expansion à travers le monde, y compris en zone tempérée, comme par

exemple en Europe (cf. Chapitre II). Sa présence induit ainsi de nouveaux risques infectieux et cette menace s'est concrétisée à plusieurs reprises depuis 2007, par la survenue d'épisodes de transmission de chikungunya (France, Italie), de dengue (France, Croatie, Espagne, Italie) et de Zika (France) (Franke et al., 2019). Cette situation a conduit à l'adoption d'une stratégie dédiée de préparation et de réponse, notamment basée sur des mesures de surveillance et de détection précoce des cas d'arboviroses, de plans et mesures de lutte contre les vecteurs et des actions de sensibilisation du grand public.

1.2. Hypothèses et objectifs

Dans ce contexte de préparation à l'émergence d'arboviroses telles que la dengue, le chikungunya ou encore la maladie à virus Zika, les dispositifs opérationnels mis en place doivent être régulièrement évalués et optimisés afin de proposer une réponse adaptée et proportionnée aux risques et à leur évolution. Ce besoin s'inscrit par ailleurs dans un contexte de fortes pressions sur les ressources humaines et financières disponibles.

Dans ce cadre, nous faisons l'hypothèse que la précocité des détections et son corollaire, la célérité des interventions, constituent des facteurs majeurs pour la maîtrise de ces arboviroses au moment de leur émergence sur le territoire et secondairement de la prévention d'épidémies d'envergure. Considérant le contexte entomo-épidémiologique actuel de l'Europe et de la France en particulier, nous faisons aussi l'hypothèse que les données collectées via les systèmes de surveillance en place et disponibles à l'heure actuelle permettent, malgré le relatif faible nombre d'événements de transmission autochtone observés, d'évaluer l'impact positif de la détection précoce de l'introduction et de la réactivité des interventions sur la diffusion de ces arboviroses en France.

La finalité de ce travail de recherche appliquée est de contribuer à adapter les stratégies de surveillance et de contrôle de ces infections à transmission vectorielle qui émergent dans un nouvel environnement. Il s'inscrit dans une démarche d'utilisation et de valorisation de données collectées en routine dans le cadre de systèmes de surveillance structurés et d'enquêtes de terrain, ainsi que par des méthodes statistiques et mathématiques éprouvées voire innovantes. Le principal objectif est de promouvoir auprès des acteurs chargés de la surveillance et de la gestion des risques, des stratégies fondées sur des données probantes. Cet objectif général se décline selon les objectifs spécifiques suivants :

1. Identifier, dans le contexte méditerranéen français, les déterminants propices à une transmission autochtone d'arbovirus introduits par des voyageurs,
2. Estimer les paramètres de la transmission du virus chikungunya à l'homme et l'efficacité épidémiologique des mesures de lutte antivectorielle à l'occasion d'épisodes d'émergence dans le sud de la France,
3. Simuler différentes stratégies de surveillance et de contrôle pour évaluer théoriquement et *a priori* la ou les plus efficaces,
4. Explorer l'impact de différentes sources de données comportementales (issues des réseaux sociaux ou d'enquête en population) sur la dynamique épidémique théorique.

1.3. Plan général

En France métropolitaine, la dengue et le chikungunya sont considérées comme des maladies émergentes. La possibilité d'une transmission autochtone résulte de la réunion de deux conditions indispensables : (i) la présence d'un vecteur capable de transmettre ces agents pathogènes, et (ii) l'introduction du virus via des voyageurs contaminés dans une zone

de présence de ce vecteur. La situation globale reste évolutive. En effet, *Ae. albopictus*, continue d'étendre son aire de répartition en France métropolitaine et la pression d'introduction de voyageurs virémiques reste fortement corrélée à l'épidémiologie de ces arboviroses à travers le monde (Paty et al., 2014; Vasquez et al., 2018). Ces deux conditions ne permettent cependant pas d'expliquer pleinement la survenue d'un événement de transmission autochtone. Aussi, le Chapitre II sera dédié à la description du cadre dans lequel s'inscrit ce travail avec un rappel des déterminants de l'émergence d'arboviroses. Dans ce même chapitre, la situation entomologique et épidémiologique de la France au regard des risques de transmission des virus de la dengue, du chikungunya et Zika sera décrite plus en détail, ainsi que le dispositif de surveillance et de gestion existant. Le chapitre III portera sur la description des approches méthodologiques utilisées pour optimiser les dispositifs de surveillance et de contrôle.

Dans le chapitre IV, les déterminants propices à une circulation autochtone de dengue et de chikungunya seront présentés d'après les résultats d'une étude portant sur les différents événements de transmission observés en France métropolitaine sur la période 2010-2018. Le chapitre V présentera différentes estimations des paramètres de la transmission du virus chikungunya à l'homme ainsi que de l'efficacité épidémiologique des mesures de lutte antivectorielle. Dans ce chapitre V, différentes stratégies de surveillance et de contrôle seront simulées à partir des paramètres précédemment estimés afin d'identifier les stratégies de surveillance et de contrôle les plus efficaces. Les comportements humains constituent également un facteur important du processus de circulation des arbovirus, qui reste toutefois peu pris en compte dans les approches de modélisation mathématique. Le chapitre VI présentera ainsi de manière théorique les opportunités d'utiliser des données issues des réseaux sociaux en comparaison de données issues d'enquête en population afin d'explorer

et d'intégrer à l'avenir l'impact du comportement humain dans la dynamique épidémique.

Enfin, le chapitre VII visera à interpréter, discuter et mettre en perspectives les résultats, ainsi qu'à identifier les priorités en matière de surveillance des arboviroses en France métropolitaine.

2. Cadre conceptuel : la réponse aux émergences d'arboviroses

2.1. Surveillance et contrôle des arboviroses

2.1.1. *Aedes albopictus* et la transmission d'arbovirus : un risque émergent

En France métropolitaine, l'implantation récente d'*Ae. albopictus* (**Illustration 1**), un moustique exotique classé parmi les espèces les plus invasives au monde, expose à des risques nouveaux de transmission d'arbovirus (Paupy et al., 2009; Jourdain et al., 2015a; Gossner et al., 2018). Originaire des forêts tropicales d'Asie du Sud-Est, *Ae. albopictus* dispose d'une grande plasticité écologique, qui lui a permis de s'adapter à divers environnements, et en particulier au milieu urbain. L'espèce est ainsi capable d'utiliser une multitude de récipients d'origine anthropique (vases, fûts, pneus...) pour la ponte de ses œufs, au plus près des populations.



Illustration 1. Femelle *Aedes albopictus* en pleine prise de repas sanguin.

Photo : Jean-Baptiste Ferré, EID Méditerranée.

Depuis les années 1970, *Ae. albopictus* a progressivement été introduit sur les cinq continents à la faveur des échanges internationaux et en particulier grâce au commerce de pneus usagés. Cette capacité à être transporté à travers le monde et à coloniser des zones tempérées est due à une plasticité physiologique également importante. D'une part, les œufs d'*Ae. albopictus* ont comme particularité de résister à la dessiccation, ce qui favorise leur transport et augmente leur durée de vie. D'autre part, sa capacité de diapause⁴ lui permet de survivre durant l'hiver sous forme d'œufs dans les régions tempérées. Une fois l'espèce introduite et installée dans une nouvelle zone géographique, ce sont principalement les déplacements humains qui favorisent sa dissémination, par transport passif des moustiques adultes à l'intérieur des véhicules (Roche et al., 2015; Eritja et al., 2017). Suite à ces introductions, l'espèce est aujourd'hui implantée dans plus de 80 pays situés en Asie, dans l'Océan Indien, dans le Pacifique, en Afrique, dans le Bassin méditerranéen et dans les Amériques (Kraemer et al., 2019). En France, la première implantation d'une population de ce moustique a été mise en évidence à Menton en 2004. Depuis, l'espèce a progressivement étendue son aire de répartition le long des principaux axes routiers (Figure 4). En 2020, l'espèce était présente dans plus de 3 000 communes de 58 départements, si bien qu'un peu plus de 19 millions de personnes sont potentiellement exposées aux piqûres de ce moustique (Figure 5).

⁴ La diapause désigne une phase de vie ralentie au cours de laquelle l'organisme arrête son développement ou diminue ses activités métaboliques. C'est un mécanisme adaptatif largement répandu chez les invertébrés, qui permet notamment la synchronisation du cycle de vie avec les saisons. La diapause est génétiquement déterminée et se déclenche de manière anticipée, en amont de l'apparition de conditions environnementales défavorables. Pour *Ae. albopictus*, la diapause est ainsi déclenchée par une réduction de la durée du jour, phénomène plus régulier que la variation de température, et survient au stade de l'œuf. La diapause se distingue ainsi des autres formes de dormance à déterminisme environnemental.

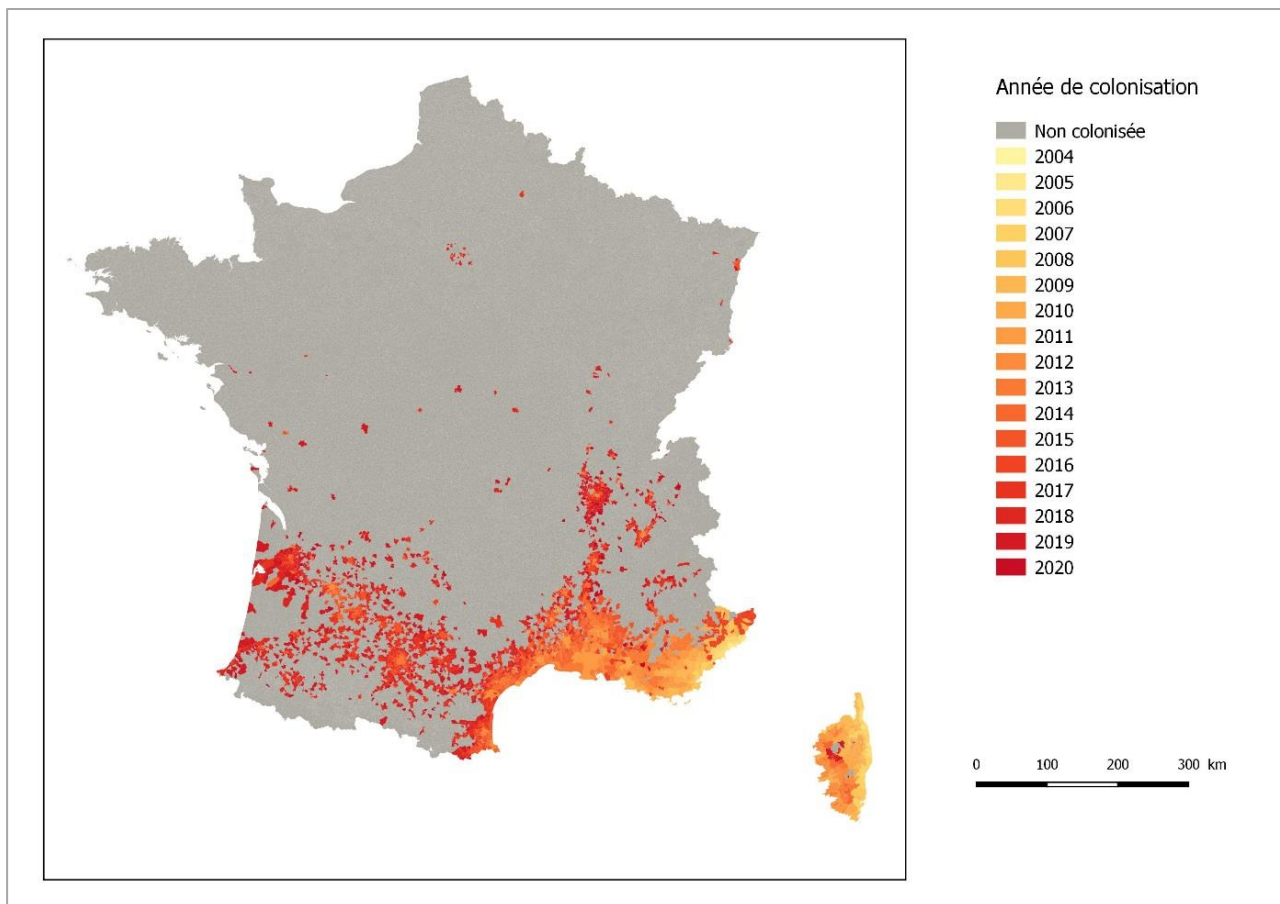


Figure 4. Carte des communes colonisées par *Ae. albopictus* en 2020 (données non consolidées pour l'année 2020). Source : Direction générale de la santé.

Aedes albopictus est un moustique principalement diurne et exophage⁵, préférant piquer aux heures extrêmes de la journée (début de matinée et fin d'après-midi). Les femelles piquent préférentiellement les mammifères, en particulier l'Homme ; cependant elles peuvent se nourrir sur la plupart des groupes de vertébrés à sang chaud et froid, tels que les reptiles, les oiseaux et les amphibiens (Paupy et al., 2009). Son habitat étant à proximité de l'Homme, il peut être source de très fortes nuisances notamment dans les quartiers

⁵ En entomologie médicale et vétérinaire, exophage se dit d'un arthropode hématophage effectuant ses repas sanguins préférentiellement à l'extérieur de l'habitat de son hôte.

résidentiels où les gîtes larvaires sont nombreux. Toutefois, la présence de cette espèce est surtout préoccupante de par les risques sanitaires qu'elle induit.

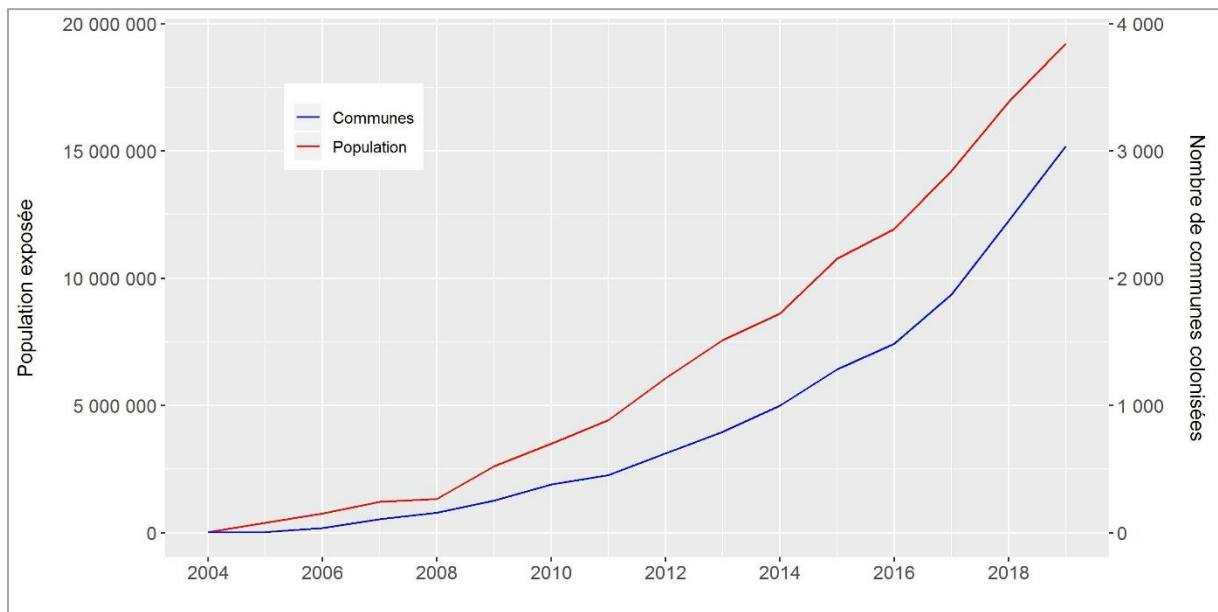


Figure 5. Nombre de communes de France métropolitaine et population correspondante, confrontés à la présence d'*Ae. albopictus*. Source : Direction générale de la santé.

En effet, expérimentalement, il a été démontré qu'*Ae. albopictus* était capable de transmettre de nombreux virus. Certains de ces virus ont également été détectés ou isolés sur des spécimens collectés sur le terrain lors d'épidémies (Paupy et al., 2009). Cependant, de telles détections virales ne permettent pas d'apporter la preuve formelle du rôle vectoriel d'une espèce (Barnett, 1962). Aussi, le rôle d'*Ae. albopictus* dans la transmission reste incertain pour la plupart de ces agents pathogènes. A ce jour, le rôle vectoriel d'*Ae. albopictus* est avéré pour les virus de la dengue, du chikungunya et de Zika. Ce risque s'est ainsi concrétisé pour ces trois virus en France métropolitaine à différentes reprises (Tableau 1).

Tableau 1. Foyers de transmission autochtone de dengue, chikungunya et Zika survenus en France métropolitaine sur la période 2004-2020.

Année	Virus	Commune (Département)	Nombre de cas autochtone
2010	Dengue 1	Nice (06)	2
2010	Chikungunya	Fréjus (83)	2
2013	Dengue 2	Venelles (13)	1
2014	Dengue 1	Toulon (83)	1
2014	Dengue 2	Toulon (83)	1
2014	Dengue 2	Aubagne (13)	2
2014	Chikungunya	Montpellier (34)	12
2015	Dengue 1	Nîmes (30)	8
2017	Chikungunya ^a	Le-Cannet-des-Maures (83)	11
2017	Chikungunya ^a	Taradeau (83)	6
2018	Dengue 2	Saint-Laurent-du-Var (06)	5
2018	Dengue 1	Nîmes (30)	1
2018	Dengue 1	Clapiers (34)	2
2019	Dengue 1	Caluire-et-Cuire (69)	2
2019	Dengue 1	Vallauris (06)	7
2019	Zika	Hyères (83)	3
2020	Dengue 2	Nice (06)	5
2020	Dengue ^b	La Croix-Valmer (83)	3
2020	Dengue 1	Cessenon-sur-Orb (34)	1
2020	Dengue ^b	Saint-Jean-de-Valérisclé (30)	1
2020	Dengue 2	Région Occitanie (30 ou 34)	1
2020	Dengue 1	Saint-Laurent-du-Var (83)	2

^a Foyers distincts dans l'espace, mais épidémiologiquement liés entre eux. ^b Sérotype de dengue non identifié.

Source : Santé publique France.

Aussi, dans une optique de détection et de maîtrise précoce et de limitation des épidémies, l'optimisation et l'amélioration de la performance des dispositifs de surveillance constituent un enjeu de santé publique. Face à ce constat, il est en particulier nécessaire de quantifier l'efficacité et l'efficience des différentes options de surveillance et de contrôle pour une utilisation optimale et rationnelle des ressources, en particulier humaines et matérielles.

2.1.2. Description du cadre de surveillance et de gestion des arboviroses

Du fait des risques sanitaires précédemment évoqués, les autorités sanitaires françaises ont mis en place dès 2006 un dispositif de prévention et de gestion des risques pour faire face à l'introduction d'*Ae. albopictus*. Ce plan est décliné au niveau départemental et associe de nombreux acteurs (Agences régionales de santé, cellules régionales de Santé publique France, Centre National de Référence des arbovirus, opérateurs de démoustication, collectivités locales, professionnels de santé libéraux et hospitaliers). Ce dispositif vise à prévenir le risque de transmission autochtone d'arbovirus (chikungunya, dengue Zika) et organise la réponse dans un souci d'optimisation des ressources disponibles (humaines et matérielles). Il repose sur une surveillance intégrée comportant une composante entomologique, une composante humaine et une composante virologique. Cette surveillance intégrée permet d'apprécier le niveau de risque et de mettre en œuvre une réponse proportionnée. La surveillance entomologique permet de connaître l'aire d'implantation d'*Ae. albopictus* et d'en suivre l'extension. L'identification des zones propices à l'activité des populations de vecteurs permet de caractériser dans l'espace les zones pour lesquelles un risque de transmission autochtone existe. La surveillance humaine a vocation à détecter aussi précocement que possible les cas importés de patients virémiques et les éventuels cas autochtones, afin de mettre en œuvre des mesures précoces ciblées et adaptées de contrôle des vecteurs. La surveillance de ces arboviroses en France métropolitaine repose sur la déclaration obligatoire des cas biologiquement confirmés (de dengue, de chikungunya ou de Zika), qu'ils soient autochtones ou importés. La déclaration obligatoire est renforcée pendant la période d'activité du vecteur (du 1^{er} mai au 30 novembre de chaque année) par une sensibilisation des médecins et des laboratoires d'analyses médicales au risque de transmission d'arboviroses et au signalement

immédiat des cas. En complément, un dispositif de transfert automatisé des résultats des laboratoires Eurofins Biomnis[®] et Cerba[®] à Santé publique France permet d'identifier des cas qui n'auraient pas été signalés via la déclaration obligatoire. La composante virologique de la surveillance bénéficie de l'expertise du Centre national de référence des arbovirus (CNR), qui contribue directement à la surveillance et à l'investigation ; il assure en effet le transfert technologique des outils diagnostics auprès d'un réseau de laboratoires ; il est chargé de confirmer biologiquement les cas autochtones et caractérise sur le plan sérologique et moléculaire certaines des souches virales circulant à l'étranger et en France, le cas échéant. Ainsi, tout signalement identifié par le dispositif (qu'il soit de nature importée ou autochtone), déclenche en période et zone à risque une investigation épidémiologique immédiate ainsi que, en cas de patient virémique sur le territoire, des investigations entomologiques et la mise en œuvre de mesures de contrôle des vecteurs adaptées. Ce dispositif de signalement et d'intervention autour des cas d'arboviroses mobilise d'importantes ressources. L'extension inexorable d'*Ae. albopictus* (Figure 4 et Figure 5) s'accompagne mécaniquement de besoins supplémentaires au niveau des territoires nouvellement colonisés. De manière empirique, on constate également une tendance à l'augmentation du nombre d'évènements de transmission autochtone au cours du temps (Figure 6).

Les systèmes de surveillance doivent également s'adapter aux fluctuations de pression d'importation de ces virus (Paty et al., 2014b) ainsi qu'à la possibilité de nouvelles émergences (comme ce fut par exemple le cas en 2016 pour le virus Zika). Le dispositif a d'ores et déjà évolué depuis 2006 afin de trouver un meilleur équilibre entre détection précoce, sensibilité du dispositif et amélioration de la valeur prédictive des alertes (Giron et al., 2020). En particulier, et dans un souci d'efficacité, le signalement des cas importés suspects (i.e. le signalement avant la confirmation biologique du cas) a été abandonné au profit des seuls cas

biologiquement documentés (cas probables et cas confirmés). Toutefois, la stratégie actuelle pourrait s'avérer ne pas pouvoir être durable face à l'extension de la zone de l'installation du vecteur, avec une mobilisation disproportionnée des ressources humaines impliquées dans la surveillance.

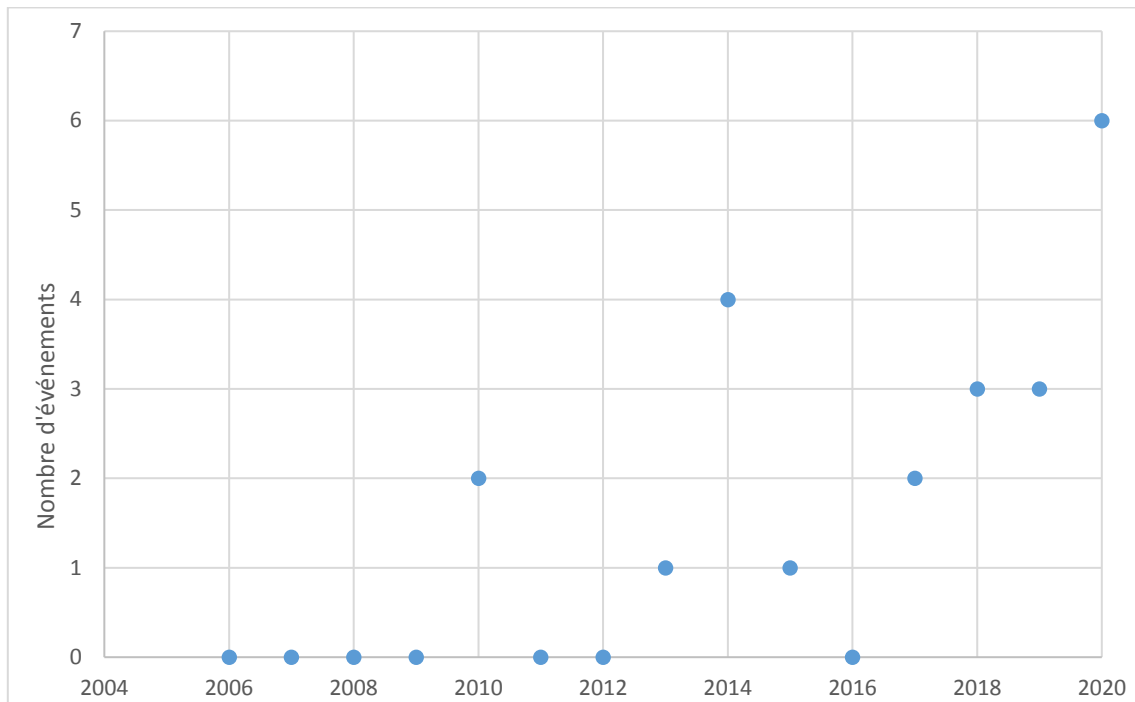


Figure 6. Evolution du nombre d'événements de transmission autochtone d'arbovirus transmis par *Aedes albopictus* survenus en France métropolitaine au cours de la période 2006-2020.

2.2. Modélisation et épidémiologie

« Nous savons tous que l'Art n'est pas la vérité. L'Art est un mensonge qui nous permet de dévoiler la vérité, du moins de celle qu'il nous est donné de comprendre », disait Pablo Picasso au sujet de la finalité de l'art. La démarche du modélisateur est somme toute assez similaire dans le sens où elle vise à l'élaboration d'une représentation de ce que l'on perçoit comme

réel (**Illustration 2**). Tout processus de modélisation se base sur une simplification à ses éléments considérés comme essentiels de la réalité, qui est par nature complexe du fait de ses multiples dimensions (épidémiologique, biologique, environnementale, sociale). Tout modèle est ainsi constitué de variables caractérisant l'objet étudié, et de relations mathématiques entre ces variables permettant de décrire son fonctionnement. Une telle construction permet d'apprécier à travers ces relations l'influence des modifications de certaines variables (variables explicatives) sur d'autres variables (variables à expliquer).

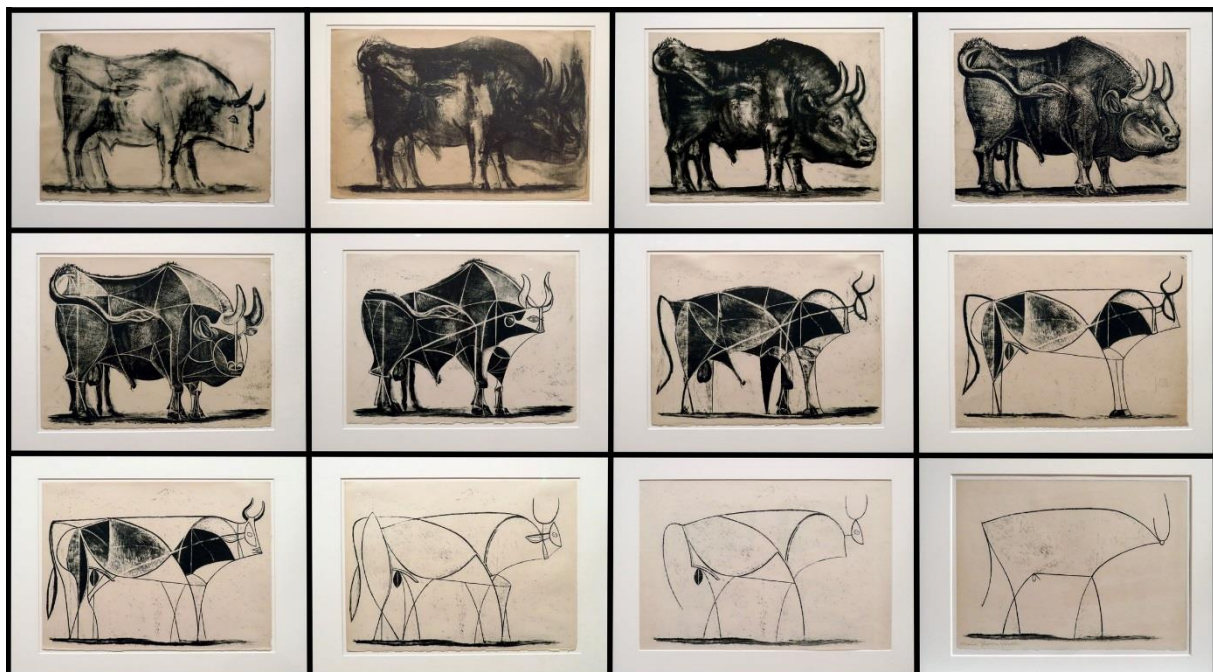


Illustration 2. Modélisation d'un taureau, par Pablo Picasso (1945). Adaptée à partir d'une photo de Vahe Martirosyan (CC Y-SA 2.0) <https://www.flickr.com/photos/vahemart/31475770070>.

La simplification induite par le processus même de modélisation porte à la fois sur la construction du modèle (le choix des variables à conserver et, *a contrario*, à éliminer) ainsi que sur sa formalisation mathématique. Cette simplification est guidée par la théorie et comporte aussi une part de subjectivité. Elle est orientée par les connaissances et la

conception que le modélisateur a de la réalité. Le modélisateur va également choisir de simplifier le problème à certaines de ses dimensions en fonction de l'objectif poursuivi. Enfin, s'ajoute à cela un principe de réalité qui ne permet de considérer que les variables qu'il est possible de mesurer. Au final, le principe même de la modélisation est d'intégrer les différentes informations disponibles de manière cohérente pour la résolution de problèmes complexes.

Un modèle repose donc sur des hypothèses et est établi pour répondre à une question préalablement identifiée, qui détermine son champ d'application. Tout modèle, par nature, aura donc ses avantages et ses limites.

2.2.1. *Quelques jalons historiques*

C'est en plein milieu du siècle des Lumières qu'est développé le premier modèle mathématique élaboré à des fins épidémiologiques. Celui-ci porte sur le contrôle de la variole, maladie virale particulièrement contagieuse, qui fait des ravages avec en particulier une mortalité infantile extrêmement élevée. Voltaire écrivait ainsi en 1727 que « *sur cent personnes dans le monde, soixante au moins ont la petite vérole ; de ces soixante, dix en meurent dans les années les plus favorables, et dix en conservent pour toujours de fâcheux restes* » (Voltaire, 1734). Rescapé lui-même de la maladie, Voltaire fut un fervent promoteur d'une pratique mise en œuvre depuis plusieurs siècles au Moyen-Orient : l'inoculation variolique ou variolisation⁶. La variolisation consistait à inoculer le contenu des vésicules d'un malade aux sujets sains. Cette technique n'était cependant pas sans risque. Certains enfants

⁶ L'inoculation variolique est une étape avant la mise au point par Edward Jenner en 1798 de la vaccination, technique d'immunisation à partir d'éléments provenant de cas de variole de la vache (ou vaccine d'où le terme de vaccination), maladie similaire à la variole mais beaucoup moins virulente.

mouraient de l'exposition au virus vivant, si bien que d'intenses débats entre partisans et opposants à la mesure eurent lieu. C'est dans ce contexte que Daniel Bernoulli (1700-1782), médecin, physicien et mathématicien suisse, cherche à comparer les bénéfices et les risques que l'on pouvait attendre de la variolisation (Rohrbasser, 2011). Ce travail, qui s'intitule « *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, & des avantages de l'inoculation pour la prévenir* » est présenté le 16 avril 1760 à l'Académie Royale des Sciences de Paris et sera publié six ans plus tard (Bernoulli, 1766). En conclusion, Bernoulli estime que la variolisation permet d'améliorer l'espérance de vie d'environ 3 ans. Le travail de Bernoulli autour des bénéfices attendus de la variolisation est ainsi considéré comme le premier modèle épidémiologique.

La modélisation, ou plutôt l'épidémiologie mathématique, connaîtra son véritable essor au XXe siècle avec différents travaux qui jetteront les fondements des modèles compartimentaux, permettant de suivre la dynamique des épidémies. Le principe de ces modèles compartimentaux est de diviser la population en différents compartiments selon l'état des individus par rapport à la maladie et d'établir des règles pour le passage d'une proportion d'individus d'un compartiment à l'autre. En étudiant les épidémies de rougeole qui sévissaient périodiquement à Londres, William Hamer (1862-1936) proposa en 1906 que la vitesse à laquelle la maladie se propageait à Londres était proportionnelle au produit du nombre d'individus susceptibles par le nombre d'individus infectieux (Hamer, 1906), esquissant ainsi un modèle déterministe de type SI (S, pour le compartiment des individus susceptibles, et I pour le compartiment des individus Infectieux, donc contagieux). Herbert Soper (1865 – 1930) compléta cette théorie en introduisant la notion d'incubation et en expliquant la variation du paramètre de transmission par la saisonnalité, à l'origine d'une modification des contacts entre les individus (Soper, 1929). Ronald Ross, surtout reconnu pour

ses travaux sur la transmission des *Plasmodium* par les moustiques, qui lui valurent le prix Nobel de médecine en 1902, apporta une contribution substantielle au développement des méthodes et théories de l'épidémiologie moderne (Fine, 1975). Il est le premier à proposer un cadre théorique pour une modélisation quantitative de la transmission du paludisme. Il observe en particulier qu'une densité minimale de vecteurs est nécessaire au maintien de la circulation du paludisme ; il en déduit qu'une réduction de la population de moustiques en dessous d'un certain seuil – et pas nécessairement une élimination totale de la population – permettrait d'arrêter la propagation de la maladie (Ross, 1911b). Ross développe par la suite sa théorie mécaniste de la transmission dans un cadre plus général (Ross, 1911a). Afin de distinguer sa théorie des approches statistiques (ou approches *a posteriori*), Ross avance la notion de « *a priori pathometry*⁷ » puis de « *constructive epidemiology* », une approche qui sera à terme entendue comme l'épidémiologie mathématique (Fine, 1975; Smith et al., 2012).

Peu après, une contribution majeure est apportée par Anderson McKendrick (1876 – 1943). McKendrick, tout comme Ross, est médecin militaire de l'armée Britannique. Les deux hommes se côtoyèrent, McKendrick ayant servi sous les ordres de Ross lors d'une campagne de lutte contre le paludisme au Sierra Leone, et entretenirent même une correspondance scientifique, témoignage de leur influence mutuelle. En 1912, McKendrick est le premier à utiliser à dessein le principe chimique d'action de masse pour la formulation des dynamiques épidémiques (McKendrick, A.G. On certain mathematical aspects of malaria. *Paludism*. 1912; 1, 54–66.). Par analogie avec le principe de cinétique chimique mis en évidence par les chimistes norvégiens Cato Guldberg (1836-1902) et Peter Waage (1833-1900) un demi-siècle auparavant, McKendrick propose un modèle de transmission qui considère les contacts entre

⁷ Ross définira par la suite ce terme de 'pathometry' comme l'étude quantitative des maladies, par la mesure des paramètres permettant l'augmentation ou la diminution de la prévalence.

individus susceptibles et infectieux de façon similaire aux « *collisions* » entre molécules (McKendrick, 1914). Quelques années plus tard, en 1927, McKendrick collabora avec William Kermack (1898-1970) pour formuler dans un article fondateur le modèle compartimental de type S-I-R, désignant respectivement les individus susceptibles, infectieux et rétablis (ou guéris) au sein d'une population (Figure 4Figure 7).



Figure 7. Diagramme de transfert du modèle SIR de Kermack-McKendrick.

Dans ce modèle, la population est constante, sans démographie (naissances, décès, migrations). Les individus susceptibles deviennent infectés au taux λ , dénommé force de l'infection, et les individus infectés guérissent au taux γ , où $1/\gamma$ correspond à la durée moyenne d'infection. Le taux λ est un élément crucial qui traduit le processus de contagion. Ce taux λ est le produit du nombre d'individus infectés (I) et de la probabilité de transmission lors du contact entre sujets susceptibles (S) et individus infectés, β : $\lambda = \beta I$. Kermack et McKendrick proposent un cadre mathématique au traitement de ce modèle en formulant le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \quad (1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \quad (2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (3)$$

Un principe épidémiologique fondamental émerge de ce travail : l'existence d'une densité critique d'individus susceptibles (et non pas du nombre d'infectés) nécessaire au déclenchement d'une épidémie. L'équation (2) permet d'obtenir la condition pour que le nombre d'individus infectés augmente. Ainsi, $dI(t)/dt > 0$ permet de déduire qu'une épidémie est possible si :

$$\frac{\beta S}{\gamma} > 1$$

En dessous de cette limite, exprimée en fonction des paramètres de la population et de l'agent pathogène considéré dans le modèle, il ne peut y avoir d'épidémie. Le théorème de seuil était énoncé et cette idée deviendra centrale en santé publique, apportant les bases scientifiques à diverses mesures de contrôle, comme en particulier les campagnes de vaccination. Cette expression permet également d'obtenir la valeur de \mathcal{R}_0 , le taux de reproduction de base, qui se définit pour une population entièrement sensible ($S = N$) :

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

Presque 40 ans après les travaux de Ronald Ross, George Macdonald poursuivit les travaux de Ross et formula un modèle de transmission d'agents pathogènes par les moustiques qui est désormais connu sous le nom de modèle de Ross-Macdonald (Macdonald, 1952). MacDonald rassembla de nombreuses données entomologiques liées à la transmission du paludisme (survie des moustiques, parturité, densité, antropophilie, relation entre la température et la durée d'incubation extrinsèque). Ce modèle constituera une importante source d'inspiration (Smith et al., 2012) et continue d'occuper une place centrale tant dans la recherche que dans la mise en œuvre de politiques publiques de prévention et de contrôle des maladies transmises par les moustiques. En particulier, des travaux de Ross et MacDonald découlent une expression du taux de reproduction de base pour le paludisme (Macdonald, 1957)

et, par extension, pour les pathogènes à transmission vectorielle, qui permet de conceptualiser l'impact des différentes mesures de contrôle (Figure 8).



Figure 8. Expression du taux de reproduction de base pour la transmission vectorielle et implications en termes de contrôle.

D'autres modèles ont proposé une alternative à la loi d'action de masse en considérant la nature aléatoire des processus de transmission. Une contribution pionnière dans ces approches stochastiques fut sans doute celle d'un praticien russe, Piotr Dmitrievich En'ko (1844-1913), qui, en 1889, ajusta des données d'épidémies de rougeole enregistrées à Saint-Pétersbourg (Dietz, 1988) sur un modèle à pas de temps discret. Ce modèle lui permit d'évaluer le nombre de contacts entre individus infectés et susceptibles au sein d'une population. Le modèle de transmission d'En'ko, écrit en russe, resta longtemps ignoré, jusqu'à sa traduction un siècle plus tard (En'ko, 1989). L'approche formulée par En'ko fut précurseur

du modèle de Reed-Frost. Ce dernier reste sans doute le plus connu de ces premiers modèles stochastiques, bien que ses auteurs, Lowell Reed et Wade Hampton Frost, ne jugèrent pas leur contribution suffisamment significative pour être publiée (Abbey, 1952). Le modèle Reed-Frost, conçu à la fin des années 20, part de l'hypothèse que chaque individu infecté peut contaminer un individu susceptible pendant une période limitée, selon une probabilité de succès qui suit une loi binomiale, d'où le nom de modèle « binomial en chaîne ». L'infection se propage ainsi selon une chaîne de Markov à pas de temps discret et jette les fondements de la modélisation épidémiologique stochastique actuelle (Siettos and Russo, 2013). Par la suite, peu après la seconde guerre mondiale, des auteurs vont contribuer à formaliser et innover la théorie des processus stochastiques, tels Maurice Stevenson Bartlett (1910–2002) (Bartlett, 1949), Norman Bailey (1923–2007) (Bailey, 1950) ou encore David George Kendall (1918-2007) (Kendall, 1956).

Depuis, des modèles mathématiques avec des degrés de sophistication divers ont été développés. Ceux-ci varient dans la formalisation de leur structure compartimentale (SIR, SEI, SIS, SEIR,...) traduisant ainsi la représentation du processus infectieux, ainsi que dans leurs modalités d'implémentation ou de simulation, que ce soit selon des approches déterministes ou stochastiques, considérant à la fois le temps continu et discret, l'hétérogénéité des contacts et des populations, la présence d'hôtes multiples ou de différents pathogènes, la structuration spatiale (Keeling and Rohani, 2008).

2.2.2. Périmètre de la modélisation dans le domaine de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses

L'épidémiologie a été développée afin de répondre aux préoccupations sanitaires de la société et en particulier pour améliorer la réponse aux épidémies (Lilienfeld, 1984). Il en existe

de nombreuses définitions et le contenu même de la définition de l'épidémiologie a évolué au cours des dernières années (Frérot et al., 2018). On pourra retenir ici la définition suivante : « *L'étude de la survenue et de la distribution d'états ou d'événements liés à la santé dans des populations spécifiques, y compris l'étude des déterminants influençant ces états, et l'utilisation de ces connaissances pour le contrôle des problèmes sanitaires* » (Porta, 2014). Dans cette perspective épidémiologique, la modélisation comprend une large palette d'outils qui vise à répondre à une grande variété de questions allant du fondamental à l'appliqué (Keeling and Rohani, 2008; Siettos and Russo, 2013). A titre d'illustration, on peut évoquer des objectifs tels que :

- Comprendre et décrire les mécanismes de transmission,
- Identifier les facteurs impliqués dans l'émergence ou la persistance des maladies,
- Evaluer les risques de transmission,
- Prédire les impacts et les évolutions des processus épidémiques,
- Explorer les différentes stratégies de contrôle d'une épidémie,
- Evaluer l'impact économique des maladies et des stratégies de contrôle,
- Evaluer l'efficacité des programmes de surveillance et de contrôle,
- Planifier les ressources nécessaires selon différents scénarios épidémiques.

Les modèles peuvent ainsi être utilisés de manière rétrospective ou prospective pour répondre à trois objectifs principaux qui sont : (1) comprendre, (2) décrire et (3) éclairer la prise de décisions. Ils permettent ainsi d'inscrire la question posée dans un cadre formalisé, transparent, flexible et reproductible. C'est une démarche qui va par ailleurs favoriser une approche pluridisciplinaire, par la simplification d'une situation où de nombreux processus,

de nature diverse, s'entrecroisent (immunologie, microbiologie, écologie, comportements, sociologie, démographie, économie, politiques publiques,...). De plus, les approches mathématiques contribuent à apporter des réponses à des questions pour lesquelles l'approche expérimentale n'est pas réalisable du fait de contraintes techniques, économiques ou éthiques (Boden and McKendrick, 2017).

Les modèles sont couramment utilisés depuis plusieurs décennies dans un objectif de planification des politiques de santé pour évaluer à l'échelle de la population les effets de mesures de contrôle telles que la vaccination ou le dépistage, tout en considérant les aspects économiques de ces mesures (Jit and Brisson, 2011). Bien qu'exacerbé, notamment d'un point de vue médiatique, au décours de l'épidémie de Covid-19 (Larousserie, 2021), le recours à la modélisation dans un contexte d'émergence pour aider au processus décisionnel est longtemps resté relativement limité (Heesterbeek et al., 2015). Ceci peut sembler paradoxal étant donné que la modélisation est particulièrement indiquée pour objectiver les éléments disponibles en situation d'incertitude (Knight et al., 2016) et ainsi proposer une évaluation *ex ante* des mesures de contrôle. Plusieurs facteurs ont été avancés pour expliquer cet état de fait. Les modèles sont ainsi parfois jugés trop complexes ou bien trop dépendants de certaines hypothèses. En contexte d'urgence, le développement et le paramétrage de modèles spécifiques ne permet pas de répondre aux besoins immédiats du processus de décision.

Face à ce constat, différentes pistes ont été proposées pour améliorer l'utilisation de la modélisation dans le processus décisionnel en santé publique (Metcalf et al., 2015; Fischer et al., 2016; Knight et al., 2016). Parmi celles-ci, la formalisation d'un cadre collaboratif entre acteurs de la santé publique et modélisateurs est essentielle à plusieurs titres et devrait idéalement s'inscrire dans une stratégie à long terme (Kretzschmar, 2020). Une telle démarche est ainsi de nature à faciliter la communication et, par conséquent, une meilleure

compréhension mutuelle du problème à traiter ainsi que du processus de modélisation et de ses limites.

2.2.3. Les différentes approches de modélisation

Différentes approches ont été proposées pour la modélisation en épidémiologie. Le recours à l'une ou l'autre d'entre elles dépend principalement de l'objectif poursuivi (i.e. la question posée), des connaissances disponibles sur l'épidémiologie de la maladie en question ainsi que des données disponibles (Garner & Hamilton 2011). Ces approches peuvent être regroupées en trois grandes catégories : (1) les approches statistiques, ou empiriques, (2) les modèles théoriques et (3) les méthodes d'apprentissage automatique (Siettos and Russo, 2013). La distinction entre ces différentes approches n'est pas toujours évidente. Certains modèles peuvent être mixtes et résulter ainsi de la combinaison de différentes approches.

Les approches empiriques ou statistiques. Ces modèles reposent sur l'observation des systèmes étudiés et la mise en œuvre d'analyses statistiques. Ils sont basés sur les données disponibles. Au sein de ces modèles, des tests d'hypothèse permettent d'inférer des relations simples (linéaires ou non) entre une variable réponse (ou variable dépendante) et des variables explicatives (ou indépendantes). Les approches empiriques sont en particulier utilisées pour la détection des phénomènes épidémiques (Unkel et al., 2012), pour l'étude de l'association entre des facteurs de risque et des effets sanitaires ou encore dans le domaine de l'épidémiologie spatiale, pour l'analyse de la distribution et de la dynamique spatiale de la transmission d'un agent pathogène .

Les modèles théoriques sont basés sur des lois, des règles qui décrivent les mécanismes de fonctionnement du système étudié. Ces modèles sont généralement classés en deux catégories : les modèles déterministes et les modèles stochastiques. Les modèles déterministes reposent sur une hypothèse d'homogénéité des contacts entre individus (ou, dans le cas des maladies à transmission vectorielle, entre individus et vecteurs). Les modèles stochastiques, quant à eux, considèrent la part d'aléatoire qui réside dans les processus de transmission, et en particulier le fait que les interactions entre les individus ne sont pas uniformes. Les modèles théoriques sont particulièrement utiles pour identifier les éléments clés d'un système infectieux et constituent à ce titre une méthode de choix pour comprendre le processus de transmission et, *in fine*, évaluer les mesures de gestion du risque (Keeling and Rohani, 2008).

L'apprentissage automatique est une technique d'intelligence artificielle, qui s'est développée avec l'augmentation des capacités de calculs et l'accessibilité à des données massives, ou mégadonnées (« big data »), issues en particulier des réseaux sociaux et des moteurs de recherche sur Internet. L'analyse de ces données nécessite des méthodes spécifiques, basées sur des algorithmes, qui vont permettre à un système d'apprendre à partir des données disponibles. Les algorithmes d'apprentissage sont généralement regroupés en modèles supervisés et en modèles non supervisés. Les modèles supervisés sont généralement utilisés pour prédire un résultat (également appelé étiquette). L'apprentissage non supervisé vise à découvrir la structure des données, soit des modèles inconnus sans considérer l'existence d'un résultat (d'un étiquetage) correct ou non (Wiemken and Kelley, 2019). Ces méthodes d'apprentissage automatique permettent en particulier d'explorer l'impact des comportements individuels dans la transmission d'agents infectieux (Salathé, 2018). Là-aussi,

la distinction entre apprentissage automatique et méthodes statistiques n'est pas toujours manifeste, le but étant, dans le cas de l'apprentissage automatique, de trouver une règle de prédiction qui s'adapte bien aux données sans supposer aucun modèle *a priori* (Boulesteix et al., 2020).

La modélisation constitue désormais un outil majeur pour la compréhension de la dynamique des maladies infectieuses, complémentaire aux approches existantes issues des sciences de la vie et des sciences sociales. A ce titre, la modélisation est de plus en plus sollicitée pour accompagner la réponse en santé publique, à travers l'exploration de scénarios possibles. Il peut néanmoins être utile de rappeler ici les limites de la modélisation pour une utilisation à propos. Ainsi, bien que tout modèle soit destiné à appréhender la complexité de la dynamique des maladies infectieuses, celui-ci demeure une simplification de la réalité. Un modèle est construit en retenant certaines variables, certaines interactions, pour répondre à une question particulière : il est basé sur des hypothèses, qui contribuent à définir en grande partie son cadre d'utilisation.

3. Matériel et méthodes

Ce chapitre présente les données utilisées et les différentes approches méthodologiques qui ont été employées dans le cadre de ce travail de thèse pour répondre aux objectifs définis au chapitre I. Ces méthodes sont basées sur des approches statistiques et mathématiques. Pour les différentes questions qui seront abordées par la suite, le choix d'un outil en particulier a été effectué en fonction de l'objectif poursuivi et des données dont nous disposons.

3.1. Données utilisées

3.1.1. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques utilisées sont celles recueillies par les Agences régionales de santé (ARS) et les Cellules régionales de Santé publique France (SpF) dans le cadre de la surveillance des infections transmises par les vecteurs en métropole depuis 2010. Les définitions de cas de dengue, de chikungunya et de Zika sont celles retenues dans le dispositif de surveillance des arboviroses (cf. Chapitre II) et sont rappelées dans le Tableau 2. Lors d'événements de transmission autochtone, ces données ont été complétées par la mise en œuvre de mesures de recherche active de cas par le biais d'enquêtes de « porte à porte » en population et la sensibilisation des professionnels de santé. Ces enquêtes visaient à identifier d'éventuels cas secondaires non détectés par le dispositif de surveillance et, dans certains cas, à identifier le cas primaire importé à l'origine de l'émergence (Franke et al., 2019). Dans une situation bien particulière (émergence de dengue à Nîmes en 2015), une enquête de séroprévalence a également été mise en œuvre afin de documenter de manière plus exhaustive l'événement et en particulier la prévalence des formes asymptomatiques (Succo et al., 2018).

Tableau 2. Définition de cas des principales arboviroses transmises par *Ae. albopictus*.

Definition de cas	Dengue	Chikungunya	Zika
Cas suspect	Cas ayant présenté une fièvre supérieure à 38,5°C d'apparition brutale et au moins un signe parmi les suivants : céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, ou douleur rétro-orbitaire, sans autre point d'appel infectieux		
Cas probable	Cas suspect et IgM positives sur un seul prélèvement		
Cas confirmé	Cas ayant au moins l'un des résultats biologiques suivants : - RT-PCR positive - Séroconversion - test NS1 positif - augmentation par 4 du titre en IgG sur deux prélèvements sanguins distants d'au moins 10 jours (dengue secondaire)	Cas ayant au moins l'un des résultats biologiques suivants : - RT-PCR positive - Séroconversion - augmentation par 4 du titre en IgG sur deux prélèvements sanguins distants d'au moins 10 jours	Cas ayant au moins l'un des résultats biologiques suivants : - RT-PCR positive (sang, urine ou autre prélèvement) - Séroconversion - augmentation par 4 du titre en IgG sur deux prélèvements sanguins distants d'au moins 10 jours
Cas importé	Cas ayant séjourné en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes		
Cas autochtone	Cas n'ayant pas voyagé en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes		

3.1.2. Données entomologiques

Le mode de transmission des arboviroses nécessite d'inscrire leur gestion dans le cadre d'une surveillance intégrant à la fois des données de surveillance humaine et des données de surveillance des vecteurs (Roiz et al., 2018). A cet effet, des données relatives à la surveillance d'*Ae. albopictus* ont été considérées dans les différentes études qui sont détaillées par la suite. Ces données sont de deux ordres. Il s'agit d'une part de données relatives à la présence et à l'absence d'*Ae. albopictus*, qui permettent de connaître l'aire d'implantation de l'espèce sur le territoire métropolitain au cours du temps depuis sa première détection en 2004 (Figure 4).

Ces données sont collectées par les opérateurs publics de démoustication sur la base d'un réseau de pièges pondoirs redéployé chaque année selon des critères permettant la priorisation des zones à surveiller (Centre National d'Expertise sur les Vecteurs, 2012). D'autre part, des données de dynamique saisonnière ont également été exploitées afin d'appréhender les variations d'abondance des vecteurs au cours de leur période d'activité.

3.1.3. *Données comportementales*

La dernière partie de ce travail a pour objectif d'explorer l'influence des comportements individuels dans les processus épidémiques et leur modélisation. Il s'inscrit en partie dans le domaine de l'épidémiologie digitale, dont une définition peut être « *une épidémiologie qui utilise des données informatisées, générées en dehors du système de santé et dont l'objectif premier n'était pas à visée épidémiologique* » (Salathé, 2018). Les données digitales utilisées sont des données de 2016, issues des réseaux sociaux et plus particulièrement du réseau de microblogage Twitter, qui permet de diffuser gratuitement sur Internet des messages limités à 140 caractères jusqu'en novembre 2017 (la limite est désormais de 280 signes). Dans une perspective de validation de l'utilisation de telles données dans un cadre épidémiologique, les données collectées ont notamment été confrontées aux résultats du Baromètre santé 2016, enquête téléphonique par sondage aléatoire de la population générale sur les comportements, attitudes et perceptions dans le domaine de la santé (Richard et al., 2017), qui comportait des items relatifs aux comportements de prévention vis-à-vis des arboviroses en France métropolitaine (Molho et al., 2018).

3.2. Approches méthodologiques

3.2.1. Inférence statistique des déterminants d'émergence

Dans la perspective d'identifier les principaux déterminants de l'émergence de dengue et de chikungunya en France métropolitaine, nous avons utilisé les données de surveillance de ces arboviroses et plus spécifiquement les données relatives aux cas importés. Dans ce cadre, nous avons considéré la survenue d'un événement de transmission autochtone suite à l'introduction d'un cas importé virémique comme variable dépendante. Il s'agit par conséquent d'une variable binaire traduisant l'absence ou la présence de cas secondaire de nature autochtone. Les différentes observations ont ainsi été modélisées par une méthode de régression binomiale. La régression binomiale est un cas particulier de modèle linéaire généralisé (Nelder and Wedderburn, 1972). Les modèles linéaires généralisés permettent d'exprimer la relation entre l'espérance d'une variable dépendante Y et une combinaison linéaire d'un ensemble de k variables explicatives X_1, X_2, \dots, X_k . Ces modèles sont caractérisés par trois éléments :

- (1) une composante aléatoire, qui est la variable réponse Y , à laquelle est associée une loi de probabilité,
- (2) un prédicteur linéaire, composante déterministe du modèle, sous forme d'une combinaison linéaire $\eta = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k = \beta X$
- (3) la fonction de lien, g , qui exprime la relation fonctionnelle entre la combinaison linéaire des différentes variables explicatives et l'espérance mathématique de la variable réponse Y , notée π . On a ainsi :

$\eta_i = g(\pi_i) = \beta X_i$ avec $\{ \pi_i = \mathbb{E}(Y_i) ; i = 1, \dots, n \}$ et X_i le vecteur contenant les valeurs des différentes variables explicatives pour le $i^{\text{ème}}$ individu.

Les paramètres β sont estimés par maximisation de la vraisemblance du modèle.

Dans le cadre de notre étude, l'échantillon de la variable réponse Y suit une loi binomiale.

Nous avons également retenu une fonction de lien complémentaire log-log (cloglog) :

$$g(\pi) = \log \{ -\log (1 - \pi) \}$$

Ce choix de la fonction de lien a été dicté par la surreprésentation des données d'absence (Zuur et al., 2013).

3.2.2. Modèles compartimentaux : description et formulation

Plusieurs travaux s'inscrivant dans le cadre de cette thèse ont utilisé des modèles théoriques. En particulier, un modèle compartimental SEIR-SEI a été considéré pour décrire la dynamique de transmission du chikungunya. Ainsi, la population humaine totale (N_h) a été divisée en quatre compartiments différents, schématisant les quatre états possibles par rapport à la maladie : S_h (individus susceptibles), E_h (individus exposés, i.e. les individus infectés mais qui ne sont pas encore infectants), I_h (individus infectieux) et R_h (individus rétablis). La population totale de moustiques femelles (N_m) est quant à elle répartie dans trois compartiments qui sont : S_m (moustiques sensibles), E_m (exposés au virus) et I_m (moustiques infectieux). Pour les vecteurs, nous ne considérons pas de compartiment rétabli (ou retiré) étant donné qu'une fois infecté, un moustique le reste toute sa vie. La démographie de la population vectorielle a été intégrée afin de prendre en compte l'activité saisonnière particulièrement marquée d'*Ae. albopictus* (Lacour et al., 2015) avec μ et δ représentant respectivement le taux de mortalité et le taux de natalité des vecteurs. *A contrario*, le taux de

natalité et le taux de mortalité de la population humaine ont été ignorés en raison des courtes durées des différents événements de transmission. Les hôtes susceptibles (S_h) sont ainsi infectés (E_h) par des piqûres de moustiques infectieux (I_m) au taux α , selon la probabilité b . Ils deviennent infectieux (I_h) à un taux ω_h , qui est considéré comme l'inverse de la période d'incubation. Ils se rétablissent finalement (R_h) à un taux σ , pris comme l'inverse de la durée de virémie. A l'issue de l'infection, les individus sont considérés comme immunisés. De même, les moustiques sensibles (S_m) sont exposés aux humains infectieux (I_h) selon le taux de piqûre α , et peuvent devenir infectés (E_m) selon la probabilité c . Une fois infectés (E_m), ils deviennent infectieux (I_m) à la vitesse ω_m , l'inverse de la période d'incubation extrinsèque (Figure 9).

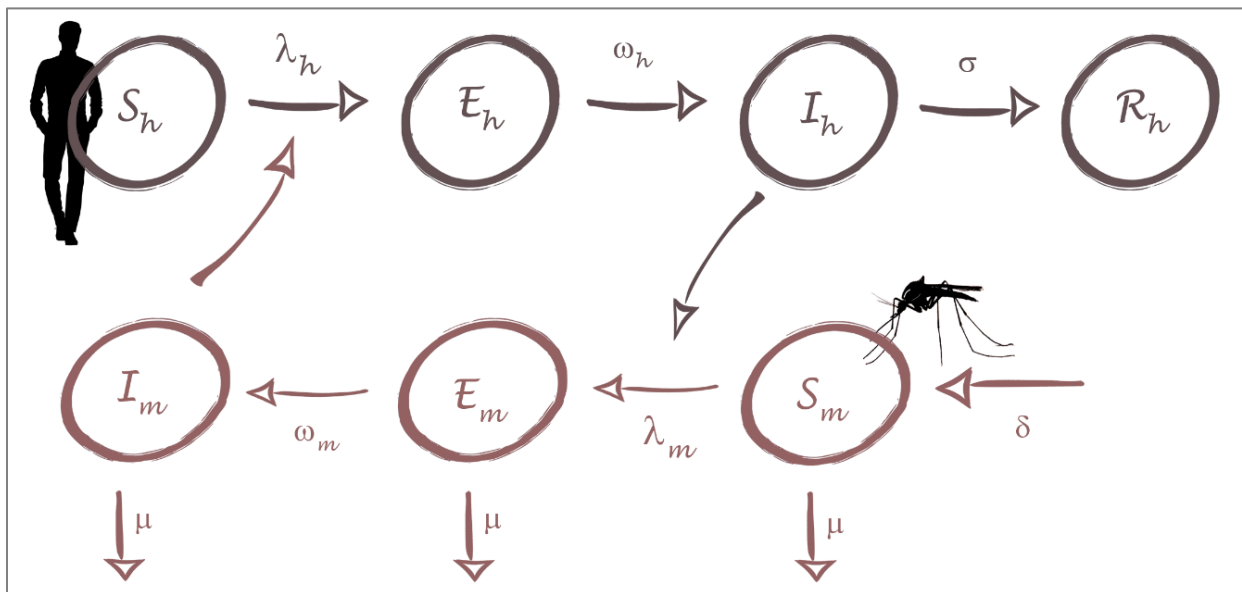


Figure 9. Diagramme de transfert du modèle SEIR-SEI.

Ce modèle, dans son approche déterministe, est décrit par le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dS_h}{dt} = -ab \frac{S_h I_m}{N_h} \quad (1)$$

$$\frac{dE_h}{dt} = ab \frac{S_h I_m}{N_h} - \omega_h E_h \quad (2)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \omega_h E_h - \sigma I_h \quad (3)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \sigma I_h \quad (4)$$

$$\frac{dS_m}{dt} = \delta N_m - ac \frac{S_m I_h}{N_h} - \mu S_m \quad (5)$$

$$\frac{dE_m}{dt} = ac \frac{S_m I_h}{N_h} - (\mu + \omega_m) E_m \quad (6)$$

$$\frac{dI_m}{dt} = \omega_m E_m - \mu I_m \quad (7)$$

La force d'infection des hôtes et la force d'infection des vecteurs sont définies par les équations suivantes :

$$\lambda_m = ac \frac{I_h}{N_h} \quad (8)$$

$$\lambda_h = ab \frac{I_m}{N_h} \quad (9)$$

Une version stochastique du modèle est également dérivée par analogie avec le système d'équations différentielles (Tableau 3Tableau 3).

Tableau 3. Transitions et probabilités associées du modèle stochastique SEIR-SEI.

Transition	Probabilité de transition
$S_h \rightarrow S_h - 1$	$ab \frac{S_h I_m}{N_h}$
$E_h \rightarrow E_h + 1$	$ab \frac{S_h I_m}{N_h}$
$E_h \rightarrow E_h - 1$	$\omega_h E_h$
$I_h \rightarrow I_h + 1$	$\omega_h E_h$
$I_h \rightarrow I_h - 1$	σI_h
$R_h \rightarrow R_h + 1$	σI_h
$S_m \rightarrow S_m + 1$	δN_m
$S_m \rightarrow S_m - 1$	$(ac \frac{I_h}{N_h} + \mu) S_m$
$E_m \rightarrow E_m + 1$	$ac \frac{S_m I_h}{N_h}$
$E_m \rightarrow E_m - 1$	$(\mu + \omega_m) E_m$
$I_m \rightarrow I_m + 1$	$\omega_m E_m$
$I_m \rightarrow I_m - 1$	μI_m

Dans le cadre d'une approche prospective visant à apprécier la possibilité d'intégrer des données comportementales au sein de modèles de dynamiques épidémiques, nous avons également considéré un modèle classique de type Susceptibles-Infectieux-Rétablis (SIR) tel que décrit dans le Chapitre II. Dans la forme la plus élémentaire de ce modèle SIR (Figure 7), on considère que l'infection se fait au taux λ , qui est le produit de la force d'infection (β), ainsi que du nombre d'individus infectieux (I). La force d'infection β traduit ainsi la probabilité de contact infectant. Celle-ci peut par conséquent évoluer (positivement ou négativement) en fonction de l'adoption de certains comportements. Nous détaillerons ainsi par la suite, dans le chapitre VI, la méthode utilisée pour moduler la force d'infection par l'expression de certaines perceptions en lien avec le comportement général de protection vis-à-vis du contact avec les vecteurs.

3.2.3. Inférence de certains paramètres du modèle

Une fois la structure du modèle établie, la valeur de certains paramètres du modèle peut être estimée sous la forme d'une distribution de probabilités. Les paramètres d'intérêt sont considérés comme des variables aléatoires et leur estimation est réalisée par inférence bayésienne selon des algorithmes basés sur des méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov (Hamra et al., 2013). La démarche bayésienne fait appel aux probabilités conditionnelles et s'appuie plus particulièrement sur le théorème de Bayes. Egalement appelé probabilité des causes, ce théorème permet de calculer les probabilités des hypothèses à partir d'observations. Ainsi, si on note θ le vecteur des paramètres à estimer et x les données observées, on a :

$$p(\theta | x) = \frac{p(x | \theta) p(\theta)}{p(x)}$$

$p(\theta | x)$ est la probabilité de distribution *a posteriori*,

$p(x | \theta)$ est la vraisemblance du modèle (la loi de x conditionnellement à θ),

$p(\theta)$ est la probabilité de distribution *a priori*, parfois appelée « crédence »,

$p(x)$ est la loi marginale de x , qui est une constante de normalisation de la loi *a posteriori*, indépendante de θ .

On obtient par conséquent :

$$p(\theta | x) \propto p(x | \theta) p(\theta)$$

La démarche bayésienne consiste ainsi à combiner une distribution *a priori* des paramètres avec la vraisemblance des données observées afin d'obtenir une distribution *a posteriori* des paramètres conditionnellement aux données observées. $p(\theta)$ constitue le degré de crédibilité de la valeur des paramètres, *a priori*, avant de confronter le modèle aux données observées. L'estimation de la distribution *a posteriori*, a été réalisée grâce à une méthode itérative basée sur l'utilisation d'algorithmes de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC). Nous avons en particulier eu recours à l'algorithme de Metropolis-Hasting (Hastings, 1970) dont les fondements sont notamment résumés par (Chib and Greenberg, 1995). Cet algorithme, basé sur une procédure d'acceptation et de rejet, permet un échantillonnage au sein de l'espace des paramètres et définit ainsi une chaîne de Markov⁸ dont la distribution stationnaire est la distribution cible. L'algorithme de Metropolis-Hasting présente l'avantage

⁸ Une chaîne de Markov est une suite de variables aléatoires (X_n) , dont la valeur de l'élément X_{n+1} dépend uniquement de la valeur de X_n , indépendamment de X_k (avec $k < n$).

de ne nécessiter la connaissance de la distribution cible qu'à une constante multiplicative près, et permet par conséquent de s'affranchir du calcul - complexe - de la loi marginale.

Une loi connue est utilisée pour sélectionner une nouvelle valeur possible θ' pour la chaîne à partir de la dernière valeur θ . Une règle probabiliste permet d'accepter ou de rejeter la valeur θ' . Si celle-ci est rejetée, la valeur θ est conservée et la chaîne reste à sa valeur actuelle. La probabilité d'acceptation est :

$$\alpha(\theta, \theta') = \min \left\{ 1, \frac{p(\theta' | x)}{p(\theta | x)} \right\}$$

Pour appliquer la règle d'acceptation-rejet, on simule la réalisation d'une loi uniforme $U(0, 1)$. On peut ainsi résumer l'algorithme permettant de déterminer un nouvel élément θ_i par les étapes suivantes :

1. On part du dernier élément connu de la chaîne θ_{i-1} ; on détermine une nouvelle valeur θ' en utilisant une distribution de probabilités connue (par exemple, une distribution normale centrée sur θ_{i-1})
2. On calcule $\alpha(\theta_{i-1}, \theta')$ la probabilité d'accepter θ'

$$\alpha(\theta_{i-1}, \theta') = \min \left\{ 1, \frac{p(\theta' | x)}{p(\theta_{i-1} | x)} \right\}$$

3. On simule la réalisation d'une loi uniforme $U(0, 1)$
 - si $U < \alpha$, alors $\theta_i = \theta'$
 - sinon, $\theta_i = \theta_{i-1}$

Après un nombre élevé d'itérations, l'algorithme de Metropolis-Hastings permet de converger vers la distribution cible, $p(\theta | x)$, et ainsi d'estimer une distribution des paramètres au vu des données observées.

Dans le cadre des simulations stochastiques du modèle, la multitude de trajectoires possibles complexifie l'estimation des paramètres. Aussi, dans l'optique d'optimiser la convergence vers la distribution cible, nous avons eu recours à un filtre particulaire qui est une méthode séquentielle de Monte Carlo. Cette méthode est basée sur la propagation dans le temps d'un ensemble d'échantillons pondérés, appelés particules. Au fur et à mesure de la période d'observation des données, ces particules sont pondérées en fonction de leur adéquation avec chaque observation, grâce à la fonction de vraisemblance. Ceci permet d'échantillonner les valeurs dans des régions plausibles, ou, en d'autres termes, dans des régions de l'espace des paramètres présentant une forte probabilité au regard des données observées. Le nombre de particules à considérer peut être optimisé selon différentes méthodes (Endo et al., 2019).

« Inutile d’invoquer l’apparition de nouveaux agents pathogènes, il faut plutôt rechercher quels changements, même infimes, dans les relations de l’homme avec son environnement peuvent entraîner un contact jusqu’alors non établi. »

Henri-Hubert Mollaret

4. Comprendre les émergences d’arbovirus en France métropolitaine

Ce chapitre est dédié à l’identification des conditions environnementales, au sens large, qui permettent une transmission autochtone des virus de la dengue et du chikungunya. Cette question est essentielle à la compréhension des émergences et s’inscrit dans un contexte à la fois récent et évolutif. Un contexte récent, car les premières émergences ont été observées en France métropolitaine en 2010 (Franke et al., 2019), et évolutif car d’une part le vecteur de ces arbovirus poursuit son processus invasif sur le territoire français et, d’autre part, la pression d’importation de ces virus est fortement liée à l’épidémiologie mondiale de ces arboviroses et aux voyages (Paty et al., 2014; Semenza et al., 2014; Vasquez et al., 2018). Les méthodes et les résultats présentés ci-après de manière résumée sont décrits dans l’article joint à la thèse (Jourdain et al., 2020).

4.1. Introduction

Les virus de la dengue (DENV) et du chikungunya (CHIKV) ont considérablement élargi leur aire géographique au cours des dernières décennies (Mayer et al., 2017) et sont désormais considérés comme des menaces émergentes pour la santé publique dans le monde, y compris

en Europe (Sigfrid et al., 2018). Cette situation est notamment due à l'introduction et à l'implantation d'un vecteur invasif, *Ae. albopictus* (Jourdain et al., 2015a). Ce vecteur est en effet capable de transmettre des virus tels que DENV ou CHIKV, lorsque ces virus sont introduits par des voyageurs virémiques à leur retour de pays où ces virus circulent (Wilder-Smith and Gubler, 2008; Van Bortel et al., 2014). Toutefois, la présence d'une population de vecteurs disposant d'une aptitude intrinsèque à répliquer et transmettre un agent pathogène (compétence vectorielle), n'explique pas à elle seule la capacité de cette population de vecteurs à transmettre cet agent pathogène dans des conditions naturelles. L'efficacité de la transmission est modulée par différents facteurs. Elle résulte d'interactions complexes entre les vecteurs, la population humaine, les agents viraux et leur environnement au sens large. La génétique joue un rôle important en favorisant la transmission de certains génotypes viraux par des populations de vecteurs établies localement (Lambrechts et al., 2009; Zouache et al., 2014). Des facteurs socio-économiques et environnementaux influencent l'épidémiologie de la maladie en affectant l'introduction du virus, le contact entre les vecteurs et les hôtes, les interactions vecteur-pathogène, ainsi que la répartition et la dynamique des populations de vecteurs (Semenza and Menne, 2009; Bhatt et al., 2013; Jourdain et al., 2015b; Semenza et al., 2016). Enfin, les interventions de santé publique sont susceptibles de modifier la dynamique de la transmission des infections (Hsieh and Ma, 2009; Liu et al., 2018; Liyanage et al., 2019; Li et al., 2020).

Plusieurs travaux ont d'ores et déjà été conduits afin d'identifier les facteurs permettant d'expliquer la distribution et l'abondance d'*Ae. albopictus*, ainsi que le risque de transmission des virus de la dengue et du chikungunya (Banu et al., 2011; Waldock et al., 2013; Fan et al., 2014; Ren et al., 2017; Sallam et al., 2017; Telle et al., 2021). Si les déterminants de la transmission ont été largement étudiés dans les zones de forte circulation virale, le nombre

d'études en zone tempérée est limité (Roche et al., 2015; Roiz et al., 2015; Little et al., 2017; Carbajo et al., 2018; Estallo et al., 2020). Ceci peut notamment s'expliquer par le fait que la transmission y reste rare et sporadique. Toutefois, pour les raisons exposées au Chapitre II, on peut s'attendre à ce que les événements de transmission autochtone d'arbovirus par *Ae. albopictus* soient amenés à devenir plus fréquents dans un futur proche. Ainsi, il apparaît nécessaire d'améliorer la compréhension des conditions favorisant la transmission autochtone des virus de la dengue et du chikungunya en France métropolitaine et de mieux caractériser les environnements et les périodes favorables à l'émergence de ces arbovirus.

Les objectifs de ce chapitre visent ainsi à identifier les principaux facteurs permettant d'expliquer les événements de transmission autochtone de dengue et de chikungunya suite à l'introduction de cas importés au sein des zones du littoral méditerranéen français colonisées par *Ae. albopictus*.

4.2. Méthodes

4.2.1. Zone et période d'étude

L'étude a été réalisée sur cinq départements français du pourtour méditerranéen (Alpes-Maritimes, Var, Bouches-du-Rhône, Gard, Hérault). Ces départements sont colonisés par *Ae. albopictus* dans des proportions différentes étant donné que l'espèce s'est implantée pour la première fois en France à Menton en 2004, près de la frontière avec l'Italie. Elle a par la suite colonisé progressivement le territoire d'est en ouest, le long des principaux axes de communication (Roche et al., 2015). La zone d'étude s'étend par conséquent sur une surface de 27 436 km² et comprend une population estimée en 2018 à 6.1 millions d'habitants (Figure 10). Cette zone est soumise à un climat méditerranéen, caractérisé par des températures

annuelles élevées et une forte amplitude interannuelle. Les précipitations sont irrégulières, principalement concentrées en automne et en hiver, alors que la période estivale reste généralement sèche.

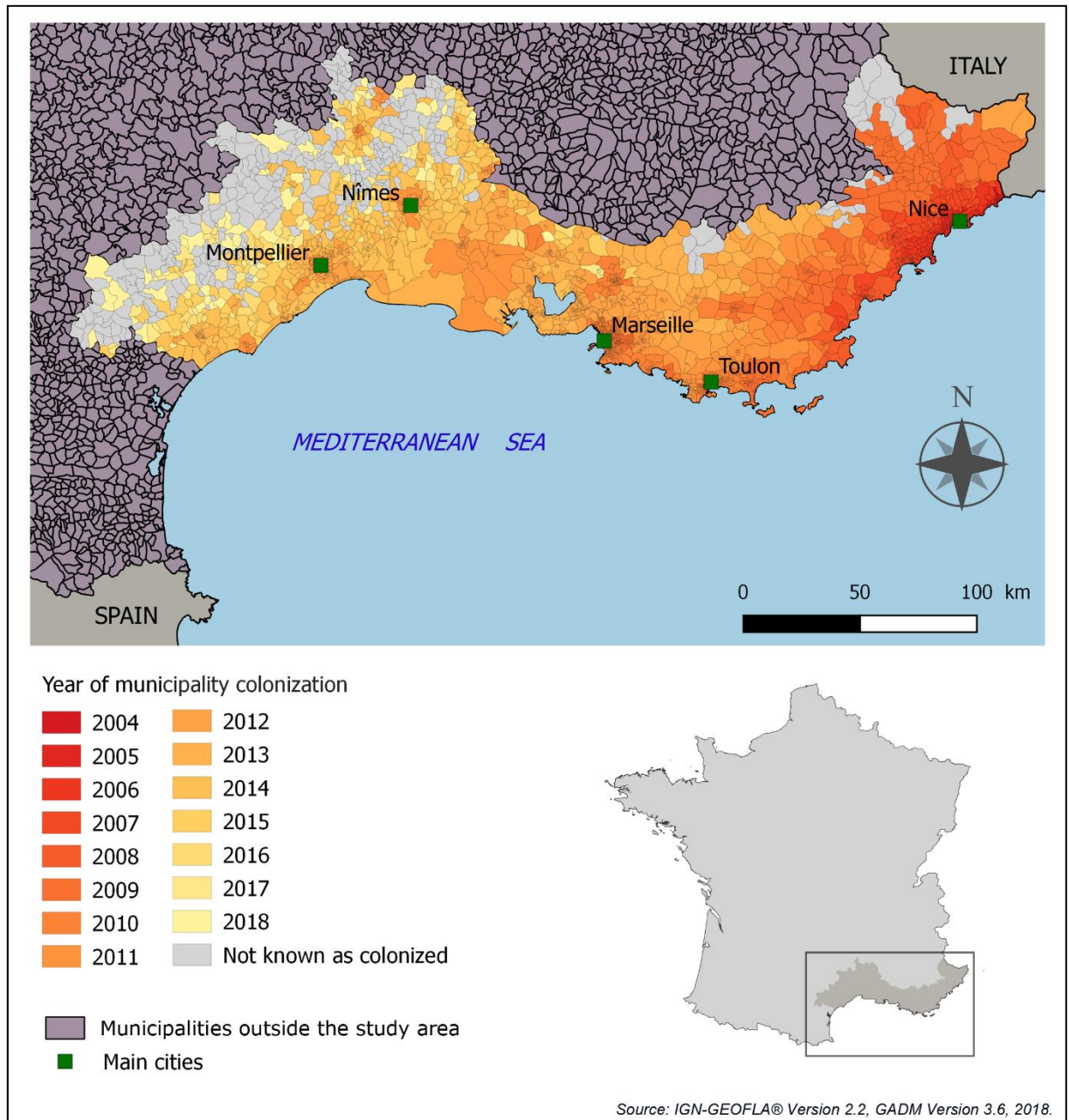


Figure 10. Distribution spatiale et temporelle d'*Ae. albopictus* dans la zone d'étude.

La période d'étude a été limitée à la période du 1^{er} mai au 30 novembre des années 2010, 2013, 2014, 2015, 2017 et 2018. Seuls ces mois de l'année ont été considérés du fait de l'activité saisonnière d'*Ae. albopictus*, l'espèce étant en diapause sous forme d'œuf le reste de l'année (Lacour et al., 2015). Trois années de la période 2010-2018 n'ont pas été incluses du fait de l'absence de données épidémiologiques (2012) et entomologiques (2011 et 2016).

4.2.2. Données observées et caractérisation des observations

Afin d'identifier les facteurs associés à l'émergence d'événements de transmission autochtone du DENV et du CHIKV en France métropolitaine, nous avons considéré l'ensemble des cas importés identifiés par le système national de surveillance au sein de la zone d'étude et pendant la période d'étude. Certaines communes de la zone d'étude ayant été colonisées au cours de la période d'étude, nous avons uniquement retenu les cas ayant séjourné dans une commune connue comme colonisée à la date de l'observation. Dans certaines situations, un même cas importé a pu séjourner de manière significative (visite de plusieurs heures, nuitées,...) dans plusieurs lieux au cours de sa virémie. Dans ce cas de figure, un tel séjour est également considéré comme une observation, si bien qu'un même cas importé, peut être à l'origine de plusieurs expositions à risque.

Ensuite, chaque observation a été caractérisée selon les différentes variables explicatives retenues. Ces variables permettent ainsi de caractériser chaque observation d'un point de vue épidémiologique, entomologique, météorologique, sociologique et environnemental. Le choix de ces différentes variables a été effectué à partir des connaissances rapportées dans la littérature scientifique sur les déterminants de la prolifération d'*Ae. albopictus* et de

l'émergence d'arboviroses en zone urbaine et péri-urbaine (Little et al., 2017; Sallam et al., 2017; Carbajo et al., 2018; Dickens et al., 2018; Qu et al., 2018; Aswi et al., 2019).

Outre l'identification des cas importés et de leur statut (confirmé, probable, suspect, importé, autochtone), les données de surveillance ont également permis de renseigner les lieux de séjour des cas importés dans des zones colonisées par *Ae. albopictus*, la date de début des signes cliniques ainsi leur période de virémie. En particulier, pour chaque observation, nous avons introduit la première date de présence du cas (PDP) considéré dans la zone de l'observation pendant sa période de virémie. Cette date a permis de définir différents délais, tels que le délai de signalement⁹, le délai de diagnostic biologique ainsi que le délai d'intervention. Dans le cadre de cette analyse, nous n'avons retenu que les cas importés confirmés et probables.

Différentes options ont par ailleurs été examinées pour la construction de la variable « délai de signalement ». Une attention particulière a été portée sur cette variable afin d'étudier plus en détail notre hypothèse de travail, précédemment évoquée, relative à l'importance de la rapidité de détection des cas importés dans la gestion du risque arboviral. Dans ce cadre, un seuil de 21 jours a été défini pour certaines des options étudiées afin de distinguer des « délais courts à moyens » (*i.e.* compris entre 0 et 21 jours) des signalements qualifiés de « délais longs » (*i.e.* supérieurs à 21 jours). Cette durée a été fixée à 21 jours car elle correspond au cycle moyen de transmission du virus depuis le repas de sang infectant le moustique jusqu'à la fin de la virémie du premier cas autochtone. Au final, les 5 options suivantes ont été considérées dans les analyses univariées :

⁹ Le délai de signalement est défini ici comme le délai entre la première date de présence (PDP) et le moment où le cas est intégré au système de surveillance.

- Option 1 : seules les dates de signalement enregistrées avant l'identification du foyer autochtone sont intégrées à l'analyse ;
- Option 2 : les ~~dates-cas primaires (i.e. importés) identifiés enregistrés~~ après ~~identification~~ la mise en évidence d'un foyer de transmission autochtone sont également intégrées à l'analyse ;
- Option 3 : toutes les valeurs manquantes et les délais dépassant 21 jours sont fixés à 21 jours ;
- Option 4 : cette quatrième option est similaire à l'option n°3, mais la variable est convertie en variable catégorielle. Ainsi, un délai de signalement compris entre 0 et 21 jours est défini comme un « délai court à moyen » et tout délai supérieur au seuil de 21 jours est considéré comme un « délai long » ;
- Option 5 : cette option est semblable à la précédente, avec la définition d'une catégorie supplémentaire « données manquantes » (incluant également les cas importés identifiés *a posteriori* de la mise en évidence d'une transmission autochtone, notamment lors des enquêtes en porte à porte).

Les différentes opérations de prospections entomologiques et de contrôle des vecteurs ont été intégrées afin de caractériser chaque observation en termes de mesures de gestion et de délai de mise en œuvre de ces mesures.

Les données socio-économiques et démographiques ont été obtenues localement à l'échelle de l'IRIS¹⁰ et ont permis de caractériser l'environnement des observations géoréférencées en termes de composition et de caractéristiques des ménages, d'activité, de type de logement, de proportion de résidences principales,... Ces aspects socio-économiques

¹⁰ Les « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique », ou IRIS, constituent la brique de base en matière de diffusion de données statistiques à l'échelle infra-communales par l'INSEE.
<https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>.

ont été complétés par l'indice de défavorisation sociale (FDep09) également disponible à l'échelle de l'IRIS (Rey et al., 2009). Les indices de végétation par différence normalisée (NDVI) ont été calculés à partir d'images satellitaires Landsat-7 et, à partir de 2013, Landsat-8. Ainsi, pour chaque observation géo-référencée, nous avons sélectionné pour le calcul du NDVI une image satellite dont la date de prise de vue était la plus proche possible de la date de présence sur la zone considérée et la couverture nuageuse était inférieure à 10%. Des mesures météorologiques quotidiennes (précipitations, températures minimales et maximales) ont été obtenues auprès de Météo France. Pour chaque observation, la station météorologique la plus proche a été sélectionnée parmi les 147 stations situées à l'intérieur ou à proximité directe de la zone d'étude. La distance moyenne entre l'emplacement du cas et la station météorologique associée était de 6,4 km (écart-type = 3,6 km) pour les températures et de 6,2 km (écart-type = 3,6 km) pour les précipitations. Un indice de degrés jours de croissance (« *Growing degree days* » ou GDD) a également été calculé comme proposé spécifiquement pour *Ae. albopictus* en Europe (Neteler et al., 2011). Cet indice de degrés jours de croissance est une mesure utilisée pour calculer l'accumulation de chaleur au cours d'une période afin d'estimer la durée d'un développement biologique. Les données d'occupation du sol ont été extraites d'une carte présentant l'avantage d'offrir une couverture à l'échelle nationale pour une résolution spatiale de 10 m (Inglada et al., 2017). La nomenclature utilisée pour les zones artificialisées est celle de la base de données européenne d'occupation des sols, Corine Land Cover (European Environment Agency, 2017). Les habitations et la végétation ont également été caractérisées avec la BD TOPO® produite par l'Institut Géographique National Français (Maugeais et al., 2011). Toutes les variables spatiales précédemment mentionnées ont été extraites dans des zones tampons de 100 à 300 m de rayon autour de chaque lieu de séjour des cas, en cohérence avec l'état des connaissances relatives à la dispersion d'*Ae. albopictus*

(Marini et al., 2019). Les différentes sources utilisées pour la construction des différentes variables sont listées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Type et source de données pour la construction des différentes variables explicatives.

Type de données	Source
Epidémiologiques	Données collectées dans le cadre de la surveillance des arboviroses. Santé publique France http://santepubliquefrance.fr
Entomologiques	Données issues de la surveillance et du contrôle réalisés par l'opérateur public de démoustication, EID Méditerranée http://www.eid-med.org/
Températures et précipitations	Météo France http://www.meteofrance.com/accueil
Couverture végétale	Indice de végétation par différence normalisée (NDVI) calculé à partir d'images satellites Landsat 7 et Landsat 8 traitées par le pôle de données et de services surfaces continentales Theia (données de niveau 2A : réflectances de surface, corrigées des effets atmosphériques et accompagnées d'un masque de nuages) https://theia.cnes.fr/ à partir des images fournies par l'USGS (United States Geological Survey)
Occupation du sol	Carte d'occupation du sol produite par le Centre d'Etudes Spatiales de la Biosphère (CESBIO), pôle de données THEIA http://www.cesbio-ups-tlse.fr/index_us.htm
Végétation et habitat	BD TOPO, Institut national de l'information géographique et forestière http://www.ign.fr/
Démographique	Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) https://www.insee.fr/en/accueil
Socioéconomique	Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) https://www.insee.fr/en/accueil
Défavorisation sociale	l'indice de défavorisation sociale (FDep) élaboré par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) https://geo.data.gouv.fr/fr/datasets/9c6009a2bb10c4d69a15d399def4770b038be18a

Pour chacune de ces observations, la variable réponse est l'apparition d'un cycle de transmission autochtone. Cette variable réponse est donc une variable binaire, absence ou présence de circulation autochtone suite au séjour d'un cas importé virémique dans un lieu donné, à un moment donné.

4.2.3. Analyses statistiques

Dans la perspective de comparer les observations qui ont conduit à un événement de transmission autochtone ($n = 13$) avec les observations pour lesquelles aucune transmission autochtone n'a été identifiée ($n = 844$), nous avons eu recours à un modèle de régression binomiale. Nous avons utilisé une fonction de lien complémentaire log-log, étant donné la faible probabilité de survenue d'un événement de transmission autochtone.

Les différentes variables explicatives évoquées dans le paragraphe précédent ont été testées dans des analyses univariées. Toutes les covariables avec une valeur p inférieure à 0,25 ont été retenues pour les analyses multivariées. La corrélation entre les différentes variables a été prise en compte par le calcul du coefficient de corrélation de Spearman pour chaque paire possible de variables. Sur cette base, différents ensembles de variables ont été définis afin de réduire les risques de colinéarité entre les différentes variables explicatives. Différents modèles multivariés ont alors été construits et le recours au facteur d'inflation de la variance (VIF) a permis de prendre en compte le risque de multicollinéarité entre les différentes variables sélectionnées (Zuur et al., 2010). Dans un premier temps et avant de construire un modèle global avec l'ensemble des variables sélectionnées, nous avons considéré des modèles multivariés pour chaque type de facteur (facteurs liés à la surveillance et aux interventions, facteurs climatiques, facteurs socio-économiques et facteurs environnementaux). Ces analyses, que nous avons par la suite appelées «analyses sectorielles multivariées» ont été

réalisées dans la perspective d'évaluer le pourcentage de déviance expliquée pour chacune de ces catégories de variables. Au sein des différents modèles multivariés (modèles sectoriels et modèle global), les variables ont été sélectionnées pas-à-pas dans les deux sens (sélection ascendante et élimination descendante) sur la base du critère d'information d'Akaike (AIC). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (R Core Development Team, 2019) et les packages MASS (Ripley et al., 2018) et MuMIn (Barton, 2018).

4.3. Résultats

Au final, 857 observations ont été incluses dans les différentes analyses. Ce nombre d'observations correspond aux lieux fréquentés par les cas importés qui répondaient aux critères suivants: (i) être resté pendant une période significative dans les zones où le vecteur était présent, (ii) être en période de virémie, (iii) être classé en cas confirmé ou probable.

4.3.1. Analyses univariées

Vingt-sept variables présentant une valeur-p inférieure au seuil de 0,25 dans les analyses univariées ont été retenues pour les analyses multivariées. Ces différentes variables, ainsi que les résultats des analyses univariées, sont récapitulées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Résultats des analyses univariées par régression logistique, présentés par ordre croissant de leur valeur-
p.

Variable	Type ⁽¹⁾	D ²	p	OR (95% IC)
T _{moy} pendant les 7 jours précédant PDP (T _{moy7})	M	8.8%	0.0013	1.395 (1.148-1.723)
T _{min} 7 pendant les 7 jours précédant PDP (T _{min7})	M	7.4%	0.0022	1.346 (1.115-1.642)
Délai de signalement (Signalement)	S	7.6%	0.0024	1.042 (1.008-1.065)
Délai d'intervention	S	9.6%	0.0026	1.068 (1.014-1.111)
T _{max} pendant les 7 jours précédant PDP (T _{max7})	M	6.9%	0.0032	1.264 (1.086-1.483)
T _{max} pendant les 10 jours suivant PDP cas (T _{max10})	M	6.5%	0.0047	1.273 (1.082-1.507)
T _{moy} n pendant les 10 jours suivant PDP (T _{moy10})	M	6.2%	0.0073	1.345 (1.094-1.683)
Tissu urbain discontinu dans un rayon de 100 m (DUF ₁₀₀)	OS	6.9%	0.0077	1.011 (1.004-1.020)
Pourcentage de maisons à l'échelle de l'IRIS	SE	5.7%	0.0103	11.42 (1.96-88.26)
Pourcentage de végétation dans un rayon de 300 m (Végétation)	OS	3.4%	0.0175	1.033 (1.003-1.058)
Degrés jour de croissance accumulés 10 jours après la PDP (GDD ₁₀)	M	6.4%	0.0181	1.003 (1.001-1.005)
Délai de diagnostic biologique	S	4.7%	0.0185	1.037 (0.993-1.061)
Degrés jour de croissance accumulés jusqu'à PDP (GDD ₀)	M	5.8%	0.0203	1.002 (1.001-1.005)
Tissu urbain discontinu dans un rayon de 300 m (DUF ₃₀₀)	OS	3.8%	0.0332	1.001 (1.000-1.002)
T _{min} 10 jours après PDP (T _{min10})	M	3.3%	0.0415	1.214 (1.012-1.470)
Pourcentage de ménages constitués d'une famille	SE	3.2%	0.0582	68.25 (1.21-8364.41)
NDVI dans un rayon de 300 m	M/OS	2.5%	0.0074	93.15 (0.70-14501.45)
Amplitude thermique moyenne pendant les 7 jours après PDP	M	2.1%	0.0894	1.185 (0.973-1.444)
Jour de l'année	M	2.1%	0.0969	1.010 (0.998-1.023)
Précipitations cumulées 3 semaines avant PDP (Précipitations _{3s})	M	1.1%	0.1195	1.009 (0.992-1.017)
Pourcentage de résidences principales (Résidences Ppales.)	SE	2.7%	0.1212	210.5 (0.8-597711.4)
Précipitations cumulées 2 semaines avant PDP (Précipitations _{2s})	M	2.9%	0.1515	0.938 (0.833-1.000)
Pourcentage de résidences vacantes	SE	1.8%	0.1595	0.000 (0.000-14.634)
Nombre de bâtiments dans un rayon de 300 m (Bâtiments)	OS	2.0%	0.1610	0.999 (0.997-1.000)
Durée de virémie (jours) dans la zone d'observation	S	2.4%	0.1869	1.301 (0.942-2.131)
Tissu urbain continu dans un rayon de 300 m	OS	2.6%	0.2000	0.998 (0.993-1.000)
Précipitations cumulées 1 semaine avant PDP (Précipitations _{1s})	M	1.9%	0.2287	0.949 (0.844-1.008)

D² : déviance expliquée. DUF : tissu urbain discontinu (entre 30 à 80% de la surface totale est imperméable, couverte par des bâtiments, des routes et des surfaces artificiellement revêtues) ; PDP : première date de présence d'un cas importé pendant sa virémie dans la zone d'observation ; NDVI : indice de végétation par différence normalisée. (1) Les différentes variables sont classées comme suit. OS : variable liée à l'occupation du sol. S : variable liée à la surveillance et au contrôle. SE : variable socio-économique. M : variable météorologique.

Comme évoqué précédemment, différentes options (définies dans la partie méthodologique) ont été étudiées afin d'apprécier l'importance de la construction de la

variable relative au délai de réponse. Les résultats des analyses univariées pour les différentes options sont présentés dans le Tableau 6

Tableau 6. Résultats des modèles de régression binomiale univariée du risque de transmission autochtone d'arbovirus selon les différentes options de construction de la variable « délai de signalement »

Option	AICc	delta	D ²	Nb	p-value
Option 1	70.0	-	7.6 %	6	3x10 ⁻³
Option 2	84.2	-	19.6 %	9	7x10 ⁻⁹
Option 5	70.6	0	52.1 %	13	4x10 ⁻³
Option 4	104.6	34.0	25.3 %	13	1x10 ⁻⁷
Option 3	114.7	44.1	17.8 %	13	2x10 ⁻⁹

AICc: critère d'information d'Aikake corrigé pour les petits échantillons. D²: déviance expliquée. Nb: nombre d'événements de transmission autochtone intégrés dans l'analyse. Les différentes valeurs d'AIC ne sont comparées que pour les modèles basés sur le même nombre d'observations.

Sur la base de ces résultats, nous avons retenu l'option n°5 pour la construction de la variable « délai de signalement » lors des analyses multivariées. En effet, le modèle basé sur cette construction de la variable « délai de signalement » présente (i) l'AIC le plus faible, (ii) la déviance expliquée la plus importante et, par ailleurs, (iii) permet de conserver l'ensemble du jeu de données sans imputation des données manquantes par la définition d'une catégorie *ad hoc* (Jourdain et al., 2020).

4.3.2. Analyses multivariées

La colinéarité entre variables a principalement été observée du fait de la construction des variables à étudier, comme par exemple entre des variables de température et les indices de degrés jours de croissance (GDD) ou encore entre des variables caractérisant l'occupation du

sol pour différentes zones tampon. Les différentes variables liées aux activités de surveillance et d'intervention («délai de déclaration», «délai d'échantillonnage», «délai d'intervention») étaient également fortement corrélées. Parmi celles-ci, le « délai de déclaration » a été retenu pour les analyses ultérieures sur la base de l'AIC. Cette variable présente par ailleurs un intérêt opérationnel, puisqu'elle traduit directement le délai nécessaire à une détection des cas par le système de surveillance, qui est un délai beaucoup moins évident à réduire que les délais liés au diagnostic biologique ou aux interventions de contrôle des vecteurs.

Différents modèles multivariés ont été construits en considérant les différentes combinaisons possibles entre les variables ne présentant pas de dépendance statistique selon le coefficient de corrélation de Spearman. Pour ces différents modèles, le facteur d'inflation de la variance (VIF) était inférieur à 3 pour chaque variable prédictive, ce qui correspond à la valeur proposée en dessous de laquelle l'importance de la multicolinéarité peut être considérée comme négligeable (Zuur et al., 2009). La dernière étape a consisté à construire des modèles multivariés globaux, combinant les différents types de variables. Les meilleurs modèles – sectoriels et global - sont synthétisés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Modèles sélectionnés dans le cadre des analyses multivariées globale et sectorielles

Modèle	Variables (1)	Type de variable (2)	AICc	D ²
Modèle multivarié global				
MG1	Signalement, Végétation, GDD ₀	-	59.97	62.2%
Modèles multivariés sectoriels				
MS1	Signalement	S	68.44	52.8%
MS2	Végétation, Résidences Ppales, DUF ₁₀₀	OS/SE	122.39	13.4%
MS3	GDD, Précipitation _{S3s} , T _{moy10}	M	122.63	13.3%

AICc : Critère d'information d'Aikake corrigé pour les petits échantillons. D² : déviance expliquée. (1) Définition des variables. Les différentes variables sélectionnés dans les modèles du tableau sont définies dans le tableau récapitulatif des analyses univariées (Tableau 5). (2) Types de variable. M : seules les données météorologiques sont incluses comme variables explicatives ; OS/SE : seules les données d'occupation du sol et les données socio-économiques sont incluses comme variables explicatives ; S : seules les données de surveillance sont incluses comme variables explicatives.

Les facteurs liés à la surveillance et au contrôle - en particulier le délai de signalement - sont ceux qui présentent la plus forte déviance expliquée. S'agissant des autres catégories de facteurs, la déviance expliquée par les facteurs météorologiques est du même ordre de grandeur que la déviance expliquée par les facteurs liés à l'occupation du sol (Tableau 7). Le meilleur modèle retenu au final est donc le modèle global M1, dont le détail est fourni dans le Tableau 8. Ce modèle intègre ainsi une variable liée aux actions de surveillance (en l'occurrence, le délai de signalement), une variable liée à l'occupation du sol (plus particulièrement, la présence de végétation) ainsi qu'une variable météorologique (l'indice de degrés jour de croissance, qui traduit ainsi l'accumulation de chaleur tout au long de la saison d'activité des vecteurs).

Tableau 8. Modèle final de régression binomiale multivarié du risque de transmission autochtone d'arbovirus.

Variable	Coefficient	Ecart-type	OR (95% IC)	p-valeur
Intercept	-10.400	2.443	3×10^{-5} (5×10^{-8} -0.001)	<0.001
« délai de signalement long » (1)	2.964	0.820	19.4 (3.4-112.4)	<0.001
« délai de signalement manquant » (1)	9.570	121.784	-	NS
GDD ₀	0.004	0.002	1.004 (1.001-1.009)	<0.05
Végétation	0.047	0.017	1.05 (1.008-1.08)	<0.01

NS : non significatif. (1) : le « délai de signalement court à moyen » (<21 jours) est pris comme niveau de référence. La déviance expliquée par les différentes variables intégrées dans le modèle est de 62.2%.

4.4. Discussion

Face aux risques émergents que constituent les arboviroses d'importation telles que la dengue et le chikungunya, il est nécessaire d'améliorer notre compréhension globale du processus d'émergence et, à cet effet, d'identifier les principaux déterminants qui facilitent les émergences en France métropolitaine. Une telle amélioration des connaissances permet d'identifier les situations les plus à risque - tant au niveau spatial que temporel - et d'éclairer ainsi la prise de décision pour la gestion des risques. Dans cette perspective, notre étude contribue à l'adoption d'une stratégie proactive de santé publique en réponse aux risques de transmission d'arbovirus. A notre connaissance, il s'agit de la première étude explorant les déterminants d'émergence de la dengue et du chikungunya en zone tempérée, sur la base de données de surveillance épidémiologique.

L'importance du délai de signalement dans la survenue d'un événement de transmission autochtone constitue un résultat important et souligne l'importance des dispositifs de surveillance épidémiologique dans la gestion du risque d'émergence d'arboviroses. Le rôle de

ce facteur dans la transmission avait déjà été identifié, mais dans des contextes de forte circulation virale, alors que les chaînes de transmission sont déjà bien établies (Liu et al., 2017). Notre étude permet d'élargir les conclusions relatives à l'importance du délai de signalement, puisqu'ici, le rôle de ce facteur est mis en évidence dans le processus même d'émergence au sein d'une nouvelle zone géographique. Le délai de signalement est une variable qui dépend des activités de surveillance épidémiologique ainsi que de la sensibilisation des professionnels de santé et du grand public. En effet, ce délai peut être considéré comme la combinaison de trois éléments : (1) la rapidité avec laquelle les malades vont consulter un professionnel de santé en cas de signes cliniques, (2) la réactivité des professionnels de santé à prescrire les analyses biologiques et à notifier les cas diagnostiqués biologiquement, et (3) la capacité du système de surveillance épidémiologique à récupérer les cas qui n'auraient pas été notifiés. Aussi, ce résultat plaide pour maintenir et renforcer le dispositif de surveillance des arboviroses, ce qui concrètement se traduit par une poursuite des actions de sensibilisation et de formation des professionnels de santé sur ces maladies (Cadot et al., 2017; Sigfrid et al., 2018), la consolidation d'un réseau de laboratoires pour le diagnostic et le signalement des arboviroses émergentes (Paty et al., 2014; Septfonds et al., 2016; Franke et al., 2019), la sensibilisation du grand public sur l'importance à consulter en cas de syndromes fébriles non spécifiques, notamment au retour de voyage.

Dans une perspective de santé publique, il est également souhaitable d'améliorer la perception des risques et les pratiques préventives des personnes voyageant dans des zones à risque, non seulement après, mais également avant et pendant et après leurs voyages. A cet effet, il semble utile de promouvoir les consultations médicales de conseils aux voyageurs, alors même que les connaissances des voyageurs sur les maladies liées aux voyages restent limitées (Van Herck et al., 2004; Adou et al., 2019). Il convient enfin de rester lucide quant à

la capacité des systèmes de surveillance à identifier aussi précocement que possible toute émergence. Les dispositifs de surveillance humaine mis en place reposent sur la survenue des cas cliniques d'arboviroses. Or, l'existence de formes infracliniques (entendues ici comme des infections pauci-symptomatiques ou asymptomatiques) peut entraver la détection de cas virémiques alors même que ces infections restent susceptibles d'infecter les vecteurs (Duong et al., 2015) et peuvent, à ce titre, constituer la source d'une circulation autochtone. C'est une des raisons qui peut être avancée pour expliquer l'absence d'identification d'un cas primaire pour différents événements de transmission autochtone, malgré la mise en œuvre de mesures de recherche active de cas à travers des enquêtes en porte-à-porte et auprès des professionnels de santé de la zone d'émergence (Franke et al., 2019).

Dans une moindre mesure, deux autres facteurs sont également associés à la survenue d'événements de transmission autochtone. Il s'agit de l'indice de degrés jour de croissance (GDD) et de l'importance de la végétation présente dans la zone d'observation. Ces facteurs sont liés respectivement aux conditions météorologiques et à l'occupation du sol et peuvent être considérés comme des indicateurs de la densité de population des vecteurs tant d'un point de vue temporel que spatial. En effet, les degrés jours de croissance sont une mesure de la croissance biologique et peuvent être interprétés comme une estimation de la dynamique temporelle des populations de moustiques alors que la végétation est un indicateur paysager qui représente un environnement spatial favorable à la prolifération d'*Ae. albopictus* (Tran et al., 2013; Lacour et al., 2015). S'agissant de cette dernière variable, il est utile de souligner qu'elle reste associée aux milieux anthropisés, puisqu'elle est ici calculée dans le périmètre direct des lieux de résidence des cas. Ainsi, ces espaces verts, ou zones de végétation, sont principalement situés dans des zones périurbaines et résidentielles. Ces zones sont connues pour fournir des conditions appropriées au développement des

populations de vecteurs du fait de la présence de nombreux gîtes larvaires : récipients divers, dispositifs de collecte et d'évacuation des eaux pluviales, objets pouvant favoriser la stagnation de l'eau,... (Carrieri et al., 2011; Vallorani et al., 2015). Par ailleurs, la végétation permet le maintien de conditions d'humidité et de température favorables à la présence de moustiques adultes. Ces zones sont de plus favorables au contact hôte-vecteur du fait de la présence de jardins, terrasses et autres espaces verts favorisant les activités de plein air et donc une plus grande exposition à l'espèce exophile qu'est *Ae. albopictus* (Halasa et al., 2013).

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, les virus de la dengue et du chikungunya ont été considérés sur le même plan, malgré des différences d'efficacité de transmission par *Ae. albopictus* (Lambrechts et al., 2010). La même critique pourrait être formulée pour avoir considéré de la même manière l'ensemble des génotypes d'un même pathogène, vu les différences de compétence vectorielle qu'il peut exister pour différentes souches d'un même virus (Vega-Rúa et al., 2014; Niu et al., 2019). Ce choix peut cependant être légitimé au regard des objectifs mêmes de ce travail qui, rappelons-le, visent à optimiser les actions de surveillance et de contrôle de ces arboviroses. En effet, les virus de la dengue et du chikungunya présentent une écologie similaire et appellent par conséquent une réponse de santé publique identique. Ceci justifie cette approche et permet même d'étendre les conclusions de notre étude à d'autres virus transmis par *Ae. albopictus*, comme en particulier le virus Zika, dont un épisode de transmission autochtone a récemment été mis en évidence en France (Giron et al., 2019). Une telle distinction n'était pas non plus envisageable d'un point de vue méthodologique étant donné le nombre limité d'événements d'émergence et l'absence de caractérisation génotypique d'une très large proportion de cas importés. Une sous-identification des cas peut également constituer une autre limite de notre étude. En effet, seuls les événements détectés par le système national de surveillance sont rapportés

ici, et nous ne pouvons pas exclure que certains événements de transmission autochtone - en particulier de taille modeste - soient passés inaperçus, du fait de la survenue de formes infracliniques, de l'absence de diagnostic biologique ou d'un défaut de notification aux autorités de santé. On peut toutefois supposer que l'impact de la sous-détection et du sous-diagnostic a été limité, compte tenu de l'efficacité du système de surveillance dédié aux infections par la dengue et le chikungunya.

5. Modélisation épidémiologique pour accompagner la décision en santé publique

Ce chapitre vise à éclairer les stratégies de gestion du risque de transmission d'arbovirus, à la lumière des expériences du passé, et plus spécifiquement des deux principaux événements de transmission autochtone de virus chikungunya survenus en France (Delisle et al., 2015; Calba et al., 2017). Dans un premier temps, des valeurs plausibles ont été établies pour certains paramètres du modèle hôte-vecteur, dont la structure, de type SEIR-SEI, a été décrite précédemment (Chapitre III), selon une approche bayésienne. Sur la base de ces estimations, des simulations du modèle ont permis d'apprécier l'ampleur des épidémies en fonction de différentes stratégies de contrôle.

5.1. Introduction

Comme évoqué dans la précédente partie, l'introduction et l'installation d'*Ae. albopictus* en Europe permettent, dans certaines conditions, l'émergence de maladies virales telles que celles liées aux virus de la dengue, du chikungunya ou encore, plus récemment, du virus Zika. De telles émergences ont été observées en France (Tableau 1), mais également en Italie (Rezza et al., 2007; Venturi et al., 2017; Riccardo et al., 2019; Lazzarini et al., 2020), en Croatie (Gjenero-Margan et al., 2011) ainsi qu'en Espagne (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018; Valerio et al., 2021). Parmi les différents événements de transmission autochtone, ce sont les épisodes impliquant un virus chikungunya qui ont présenté la plus forte incidence et, par conséquent, constitue le principal risque arboviral en termes

d'ampleur. Ceci traduit le fait qu'*Ae. albopictus* est un vecteur efficace du virus chikungunya, en particulier des virus appartenant au génotypes Est-Centre-Sud-Africain (Amraoui and Failloux, 2016), alors que l'espèce n'est pas considérée, à l'heure actuelle, comme un vecteur majeur de la dengue (Lambrechts et al., 2010). Par ailleurs, comme cela a été souligné lors de la flambée majeure de CHIKV dans l'océan Indien en 2005-2006, la présence d'une série de mutations adaptatives du virus rend sa transmission par *Ae. albopictus* encore plus efficace (Schuffenecker et al., 2006; De Lamballerie et al., 2008; Tsetsarkin et al., 2014). La principale de ces mutations - une substitution alanine en valine en position 226 de la glycoprotéine E1 - était ainsi présente dans les génotypes viraux à l'origine des deux principaux épisodes de transmission du CHIKV survenus en France métropolitaine en 2014 et 2017 (Delisle et al., 2015; Calba et al., 2017).

La prise en compte de ce risque émergent appelle à promouvoir la compréhension du processus de transmission et la caractérisation de l'efficacité des mesures de contrôle. Dans cette perspective, nous avons développé un modèle épidémiologique compartimenté avec une structure vecteur-hôte pour estimer les paramètres clés du modèle à la fois de la transmission du CHIKV et des interventions de lutte antivectorielle actuelles, sur la base d'observations faites lors d'événements de transmission précédents de CHIKV. Par la suite, nous avons évalué l'efficacité de différents cadres d'intervention, en faisant plus particulièrement varier le délai de mise en œuvre des mesures de contrôle des vecteurs et le moment où débute une chaîne de transmission autochtone au regard de l'activité saisonnière du vecteur.

5.2. Matériel et méthodes

Le modèle hôte vecteur, de structure SEIR-SEI décrit dans le Chapitre III (section 3.3.2) a été considéré pour estimer certains paramètres clés à partir des données observées lors des épisodes de transmission du virus chikungunya survenus à Montpellier (Hérault, Occitanie) en 2014 et au Cannet-des-Maures (Var, Provence-Alpes-Côte d'Azur) en 2017 (Calba et al., 2017). Une approche déterministe, puis stochastique, ont été tour à tour utilisées. Les données épidémiologiques utilisées ont été collectées par Santé publique France lors de l'investigation de ces épisodes (Delisle et al., 2015; Calba et al., 2017). Ces deux événements furent d'ampleurs comparables (12 cas à Montpellier et 11 cas au Cannet-des-Maures,) mais ne se produisirent pas à la même période de l'année, ce qui a son importance en termes de densité vectorielle, du fait de l'activité saisonnière d'*Ae. albopictus* (Lacour et al., 2015). Ainsi, l'événement de Montpellier a débuté tardivement au regard de l'activité saisonnière des vecteurs (30 août) alors que celui du Cannet-des-Maures est survenu approximativement en milieu de leur période d'activité (10 juillet). Dans les deux cas, la souche du virus chikungunya appartenait au génotype ECSA (East-Central-South African genotype) et présentait la mutation A226V de la protéine d'enveloppe E1. Les enquêtes épidémiologiques de terrain ont permis d'apprécier la superficie de la zone de transmission à 7,1 ha à Montpellier et à 8,4 ha au Cannet-des-Maures. Dans ces zones, la densité de population a été respectivement estimée à 70 et 45 habitants/ha.

S'agissant des dynamiques de populations vectorielles, celles-ci ont été estimées à partir de données entomologiques collectées sur le terrain. Pour Le Cannet-des-Maures, nous avons exploité les résultats de la surveillance entomologique mise en place à Nice (80 km du Cannet-des-Maures) par l'Entente Interdépartementale de démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée). Cette surveillance est exercée chaque année et a pour objectif de suivre

annuellement la dynamique des populations d'*Ae. albopictus* à l'aide d'un réseau dense de pièges pondoirs. Dans le cadre de ce travail, nous avons considéré les données de l'année 2017 (EID-Méditerranée, données non publiées). Pour la dynamique des populations de vecteurs de Montpellier au titre de l'année 2014, nous avons pu profiter de données collectées dans le cadre d'un travail de recherche conduit par l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), qui visait précisément à suivre la dynamique des populations de vecteurs à Montpellier en 2014 (Roiz et al., 2015). Sur la base de précédentes études consacrées à l'estimation de la taille des populations d'*Ae. albopictus* en milieu tempéré (Cianci et al., 2013), ainsi que des prospections entomologiques mises en œuvre lors des épisodes de transmission autochtone, nous avons supposé que la taille maximale des populations de moustiques était de 730 femelles/ha à Montpellier et de 600 femelles/ha au Cannet-des-Maures. En complément, nous avons également défini une situation standard à partir des données collectées par l'EID-Méditerranée entre 2008 et 2017 (EID-Méditerranée, données non publiées) afin de simuler une dynamique des populations de vecteurs habituellement observées dans le sud de la France. Pour cette dynamique type des populations de moustiques, trois niveaux de densité de population ont été définis (400 femelles/ha, 800 femelles/ha et 1 200 femelles/ha) afin de refléter les différences possibles en termes d'environnement et donc de densités vectorielles classiquement rencontrées (Figure 11). Les mesures de contrôle des moustiques mises en œuvre lors des deux événements de transmission locale ont été intégrées dans le modèle. Ces mesures de lutte ciblaient principalement les populations adultes de moustiques et étaient basées sur la pulvérisation à ultra bas volume de pyréthrianoïdes dans un rayon de 250 m autour des cas. Au sein du modèle, les actions de lutte antivectorielle ont été simulées en augmentant le taux de mortalité des vecteurs en fonction de l'efficacité de la mesure de lutte. Cette efficacité des mesures de lutte, notée *Eff*, est définie comme la proportion de

moustiques adultes supprimée suite à un traitement insecticide au moment précis où l'adulticide contre les moustiques a été mis en œuvre. On considère ensuite que la diminution brutale de la densité de vecteurs due au traitement est suivie d'une reconstitution progressive de la population de moustiques en quelques jours (Newton and Reiter, 1992; Burattini et al., 2008). Un tel processus de reconstitution des populations permet ainsi de prendre en compte non seulement l'émergence de nouveaux adultes mais également le processus de recolonisation de la zone traitée à partir des parcelles adjacentes (Fonseca et al., 2013).

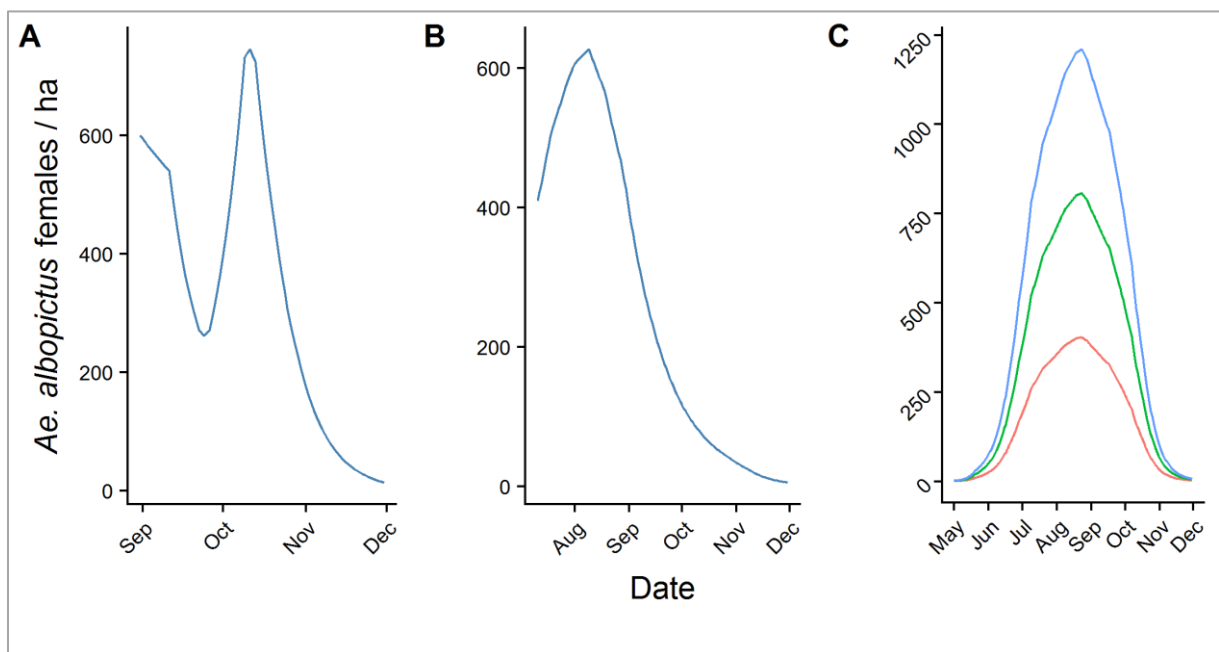


Figure 11. Dynamique des populations de vecteurs à Montpellier (A), Le Cannet-des-Maures (B) et dynamique vectorielle type pour trois différentes densités de populations (C).

Ces différents éléments ont ainsi permis de définir les conditions initiales du modèle pour les différentes situations considérées (Tableau 9).

Tableau 9. Conditions initiales définies pour les événements de transmission autochtone de Montpellier (2014) et du Cagnet-des-Maures (2017).

Compartiment	Montpellier	Le Cagnet-des-Maures
S _m	4260	3444
E _m	0	0
I _m	1	1
S _h	497	378
E _h	0	0
I _h	0	0
R _h	0	0
Superficie (ha)	7.1	8.4

Les lettres S, E, I et R désignent respectivement les compartiments Susceptible, Exposés, Infectieux et Rétablis.

L'indice « h » indique les compartiments humains et l'indice « m », les compartiments culicidiens.

La taille de ces évènements et la qualité du système de surveillance permettent de renseigner efficacement ces événements sur le plan épidémiologique. Cependant, le nombre réduit de cas observés lors de ces deux émergences a justifié de restreindre le nombre de paramètres à estimer. Ainsi, nous nous sommes concentrés sur l'estimation de deux paramètres : (1) la probabilité d'infection d'un hôte sensible lors d'une piqûre par un moustique infectieux, notée b , et (2) l'efficacité des mesures de contrôle en termes de réduction des populations adultes de moustiques, Eff . Ces deux paramètres ont été sélectionnés car les données les concernant restent parcellaires, à la différence des autres paramètres du modèle. En effet, s'agissant de la probabilité d'infection des hôtes, il n'existe pas de données expérimentales et l'expérimentation n'est pas envisageable pour des questions évidentes d'éthique. Le constat quant aux manques de données de l'efficacité des actions de lutte antivectorielle est également flagrant (Fontenille et al., 2009). Pour conserver la notation introduite dans le Chapitre III, on note $\theta = (b, Eff)$ le vecteur de paramètres à estimer.

Les valeurs des autres paramètres du modèle ont été sélectionnées à partir des données de la littérature (Tableau 10). Un effort particulier a été porté à l'identification de valeurs représentatives d'*Ae. albopictus* en milieu tempéré et des génotypes viraux impliqués dans les deux événements de transmission.

Tableau 10. Description des différents paramètres utilisés au sein du modèle de transmission du virus chikungunya.

Paramètre	Définition	Valeur	Source
$1/\mu$	Espérance de vie des vecteurs	10,5 jours	(Brady et al., 2013)
a	Taux de pique	0,22	(Delatte et al., 2009)
b	Susceptibilité humaine à l'infection	A estimer	-
c	Susceptibilité des vecteurs à l'infection	0,67	(Vazeille et al., 2007; Vega-Rúa et al., 2014)
$1/\omega_m$	Période d'incubation extrinsèque	8 jours	(Christofferson et al., 2014)
$1/\omega_h$	Période d'incubation intrinsèque	3 jours	(Rudolph et al., 2014)
$1/\sigma$	Durée de la virémie	6 jours	(Panning et al., 2008; Thiberville et al., 2013)

Comme décrit précédemment, le modèle a été ajusté aux données par l'utilisation de l'algorithme de Metropolis-Hastings. Des distributions *a priori* uniformes, et donc non informatives, ont été combinées aux observations pour établir la distribution *a posteriori* du vecteur des paramètres θ . L'algorithme a été exécuté pour cinq chaînes différentes à partir de différentes valeurs initiales de θ afin de limiter le risque de convergence vers un minimum local. A partir de l'estimation des distributions *a posteriori*, le taux de reproduction de base, \mathcal{R}_0 , a été calculé selon l'expression suivante (Poletti et al., 2011) :

$$\mathcal{R}_0 = a^2 \frac{N_m}{N_h} \frac{bc}{\sigma\mu} \frac{\omega_m}{\omega_m + \mu}$$

L'ajustement et les simulations du modèle ont été réalisés avec le logiciel R (R Core Development Team, 2019) et, en particulier, le package fitR (Camacho and Funk, 2017).

5.3. Définition de scénarios de survenue des événements de transmission

Après avoir réalisé l'estimation des paramètres d'intérêt, nous avons défini certains scénarios dans l'objectif de tester l'impact épidémiologique de différents contextes et stratégies d'intervention. Les simulations ainsi réalisées l'ont été selon des approches déterministe et stochastique. Tout d'abord, nous avons estimé l'ampleur qu'auraient pu atteindre les deux événements de transmission à Montpellier et au Cagnet-des-Maures en fonction d'une mise en œuvre des mesures de contrôle plus précocement ou plus tardivement, suite à l'introduction du cas primaire. Dans le cadre de ces scénarios, nous avons conservé la séquence de traitements mis en œuvre lors des émergences de 2014 et de 2017, tant en termes de nombre que de délais entre les différents traitements. Plus précisément, le délai d'intervention a été modulé entre 0 et 90 jours après l'introduction du cas primaire. Le cas extrême défini par une absence de traitement a également été simulé. Par la suite, nous avons fait varier la séquence des mesures de contrôle (en nombre et en fréquence).

Dans un deuxième temps, et afin de généraliser les prédictions du modèle, nous avons inscrits différentes simulations du modèle dans une situation entomologique fictive, considérée comme typique des dynamiques vectorielles observées sur le littoral méditerranéen. Dans ce cadre, trois niveaux de densités de moustiques ont été fixés, correspondant à une densité faible (maximum de 400 moustiques femelles/ha), moyenne (800 femelles/ha) et élevée (1 200 femelles/ha). Dans ce contexte, nous avons également examiné l'impact de la réduction de l'efficacité de la lutte antivectorielle, celle-ci n'étant pas absolue. L'efficacité de la lutte antivectorielle peut en effet être réduite en raison de

différentes contraintes et difficultés : absence de résidents empêchant l'accès aux espaces privés, présence de barrières physiques créées par les bâtiments, opposition du public aux insecticides, présence de zones d'exclusion aux traitements (cours d'eau, ruchers) ou encore conditions météorologiques défavorables. Dans le cadre de ces simulations, la différence d'impact épidémiologique a plus particulièrement été estimée en fonction de l'instant d'introduction du cas primaire tout au long de la saison d'activité d'*Ae. albopictus* (comprise entre le 1er mai et le 30 novembre). Ensuite, différents délais de réponse (entre 0 et 90 jours), un nombre variable de traitements successifs (entre 1 et 6) et différents intervalles entre chaque traitement (5, 7 et 10 jours) ont été examinés. Ces différentes conditions de traitements ont été définies de manière à être réalistes d'un point de vue opérationnel.

5.4. Résultats

La transmission d'un agent infectieux étant principalement de nature stochastique, en particulier lorsque l'on se place au tout début d'une épidémie, nous avons privilégié par la suite les résultats des simulations à partir du modèle stochastique, même si les résultats du modèle déterministe sont également rapportés.

5.4.1. Estimation des paramètres

Les distributions *a posteriori* des paramètres Eff et b ont été inférées à partir de 5 chaînes de 5 000 itérations de l'algorithme MCMC, après une période de chauffe (burn-in) de 750 itérations à partir de la version déterministe du modèle. Les 5 chaînes ont convergé vers des distributions similaires. Les estimations obtenues pour chacune des deux situations d'émergence (Montpellier et Le Cannet-des-Maures) étaient par ailleurs d'un ordre de

grandeur comparable. Ainsi, l'efficacité de la lutte antivectorielle a été estimée à 97% (intervalle de confiance à 95% : 0,91-1) à Montpellier et 85% (intervalle de confiance à 95% : 0,78-0,89) au Cagnet-des-Maures. La probabilité d'infection humaine a atteint des valeurs moyennes similaires pour les deux événements: 0,37 et 0,33 à Montpellier et Le-Cagnet-des-Maures, respectivement (Figure 12).

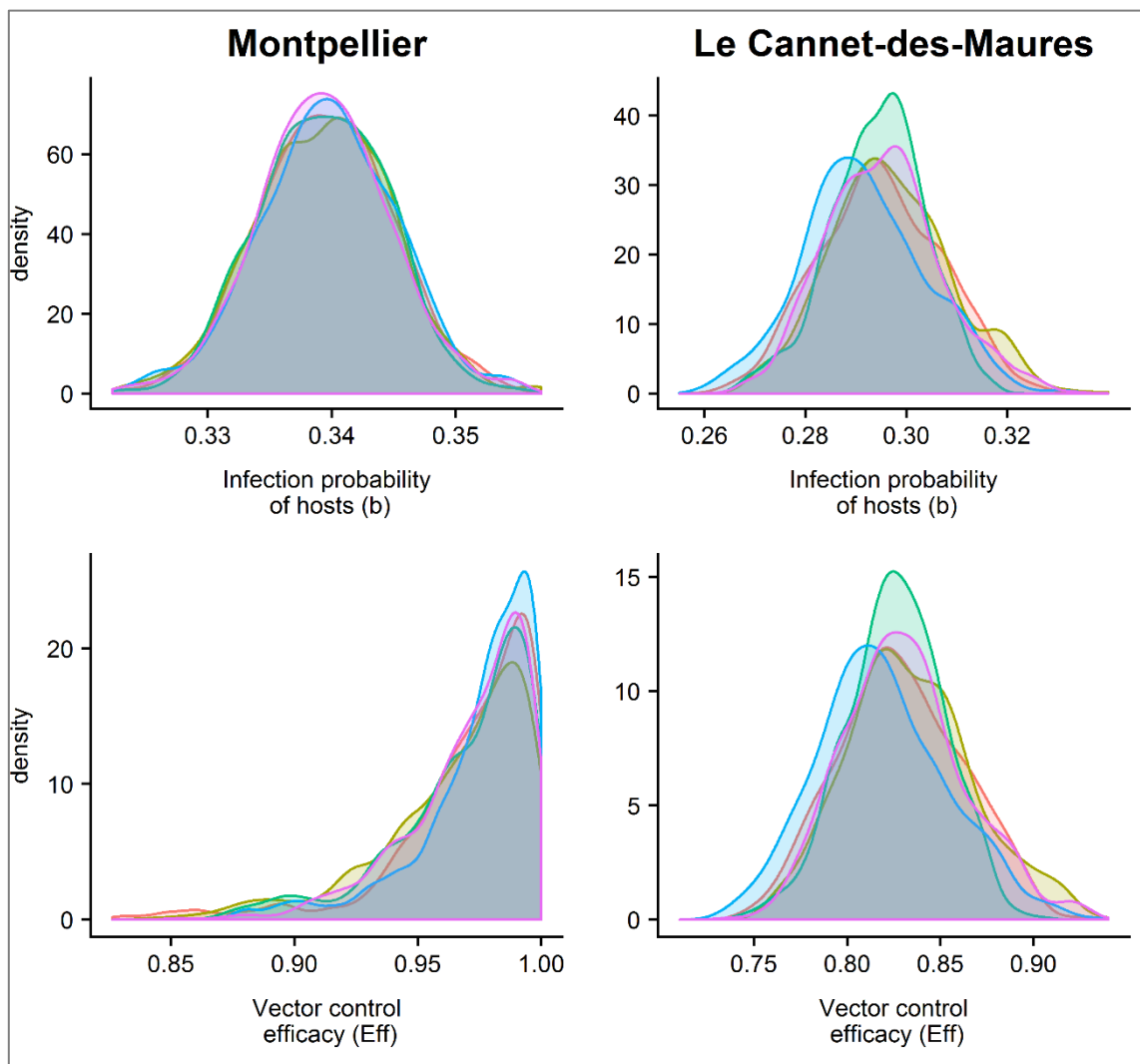


Figure 12. Estimation des paramètres b (probabilité d'infection d'un homme par la piqûre d'un moustique infecté) et Eff (efficacité du contrôle des vecteurs) pour les épidémies de Montpellier (colonne de gauche) et du Cagnet-des-Maures (colonne de droite). Les différentes courbes de couleurs représentent les distributions *a posteriori* obtenues pour les différentes chaînes de l'algorithme.

L'utilisation de l'algorithme dans un cadre déterministe fournit un bon ajustement aux données, en particulier pour l'événement du Cannet-des-Maures (Figure 13). *A contrario*, nous n'avons pas été en mesure de faire converger l'algorithme dans un cadre stochastique, malgré une calibration du nombre de particules, probablement en raison du nombre limité de cas observés. Toutefois, les simulations du modèle stochastique, en utilisant les paramètres estimés par l'approche déterministe, ont fourni un bon ajustement du modèle aux données pour les deux événements (Figure 13).

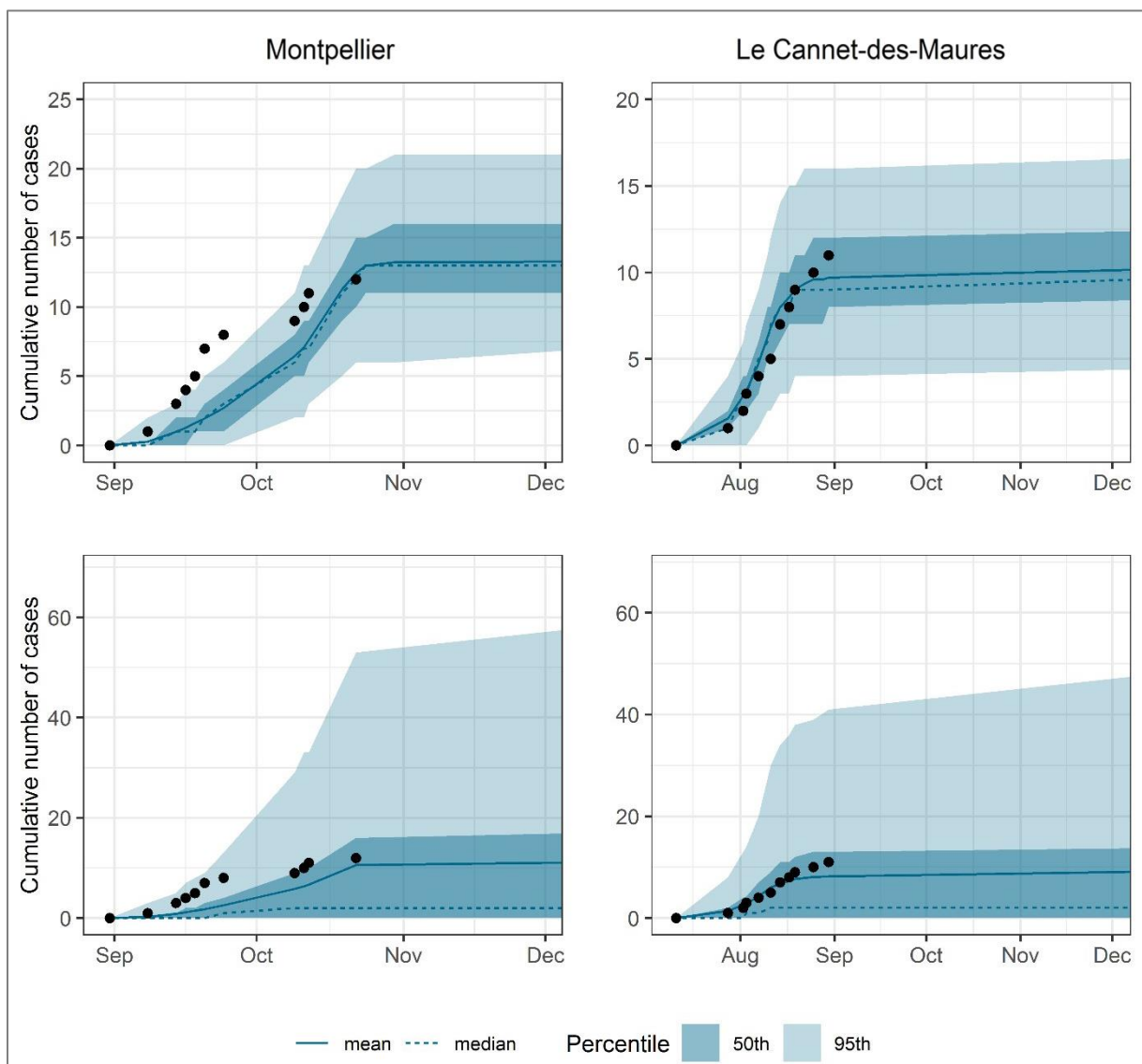


Figure 13. Simulation des épidémies de Montpellier et du Cannet-des-Maures en utilisant l'estimation des paramètres à partir du modèle déterministe. La ligne supérieure montre l'ajustement des modèles déterministes tandis que la ligne inférieure montre l'ajustement des modèles stochastiques.

A partir de ces résultats, \mathcal{R}_0 a été estimé à 1,86 (IC 95% : 1,83-1,88) à Montpellier et à 1,78 (IC 95% : 1,72-1,84) au Cannet-des-Maures.

5.4.2. Estimations de la taille des foyers selon différents scénarios

Absence de lutte antivectorielle. Compte tenu des estimations précédentes pour les deux foyers, nous avons estimé le nombre de cas qui aurait pu être observé en l'absence de mesure de contrôle, à partir de 500 simulations du modèle déterministe et du modèle stochastique.

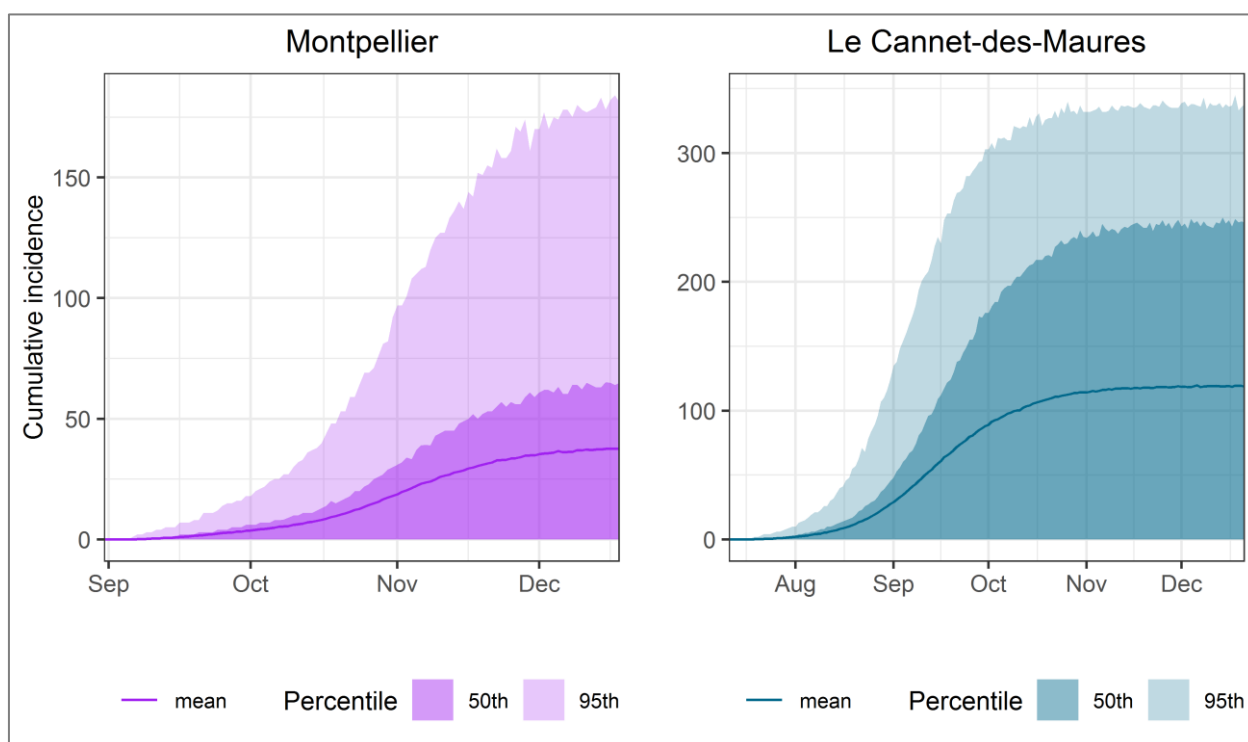


Figure 14. Simulations stochastiques en l'absence de tout contrôle des vecteurs à Montpellier (courbes mauves) et au Cannet-des Maures (courbes bleues).

Ainsi, l'épidémie de chikungunya aurait atteint 39 cas (0-178 IC 95%) à Montpellier, en l'absence de lutte antivectorielle selon le modèle stochastique. Au Cannet-des-Maures, le

modèle stochastique estime une incidence cumulée de 114 cas (0-333 IC 95%) en l'absence de contrôle vectoriel (Figure 14). Les simulations de ces deux événements distincts illustrent l'impact de la date de début de l'épidémie sur la taille de l'épidémie. Les simulations montrent également une grande variation de la taille de l'épidémie en raison de la nature aléatoire des équations stochastiques. Les simulations déterministes estiment un nombre moyen de cas plus faible avec moins de variation dans les résultats (Figure 15).

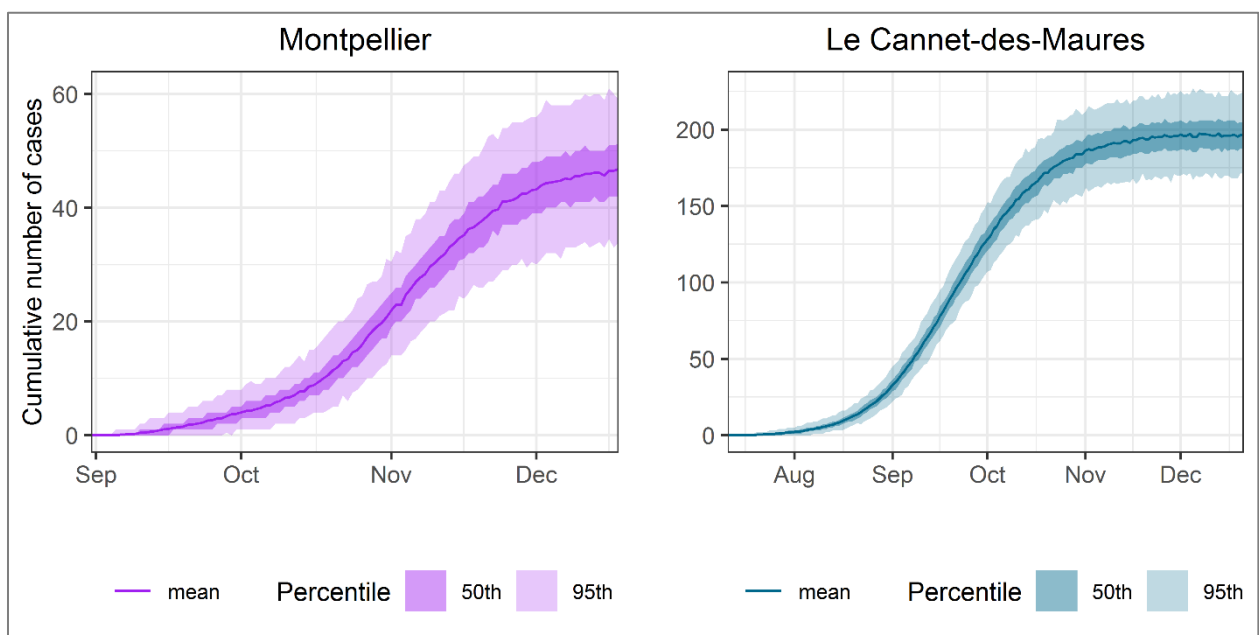


Figure 15. Simulations déterministes en l'absence de tout contrôle des vecteurs à Montpellier (courbes mauves) et au Cagnet-des Maures (courbes bleues).

Impact du délai de réponse sur la taille de l'épidémie. Par la suite, nous avons estimé la taille des épidémies en faisant varier le délai dans la mise en œuvre des mesures de lutte antivectorielle entre 0 et 90 jours après l'introduction du cas primaire pour le modèle stochastique (Figure 16). La comparaison des deux événements permet d'évaluer à la fois

l'impact du délai de réponse et celui de la date d'introduction du cas primaire sur la taille de l'épidémie qui en résulte.

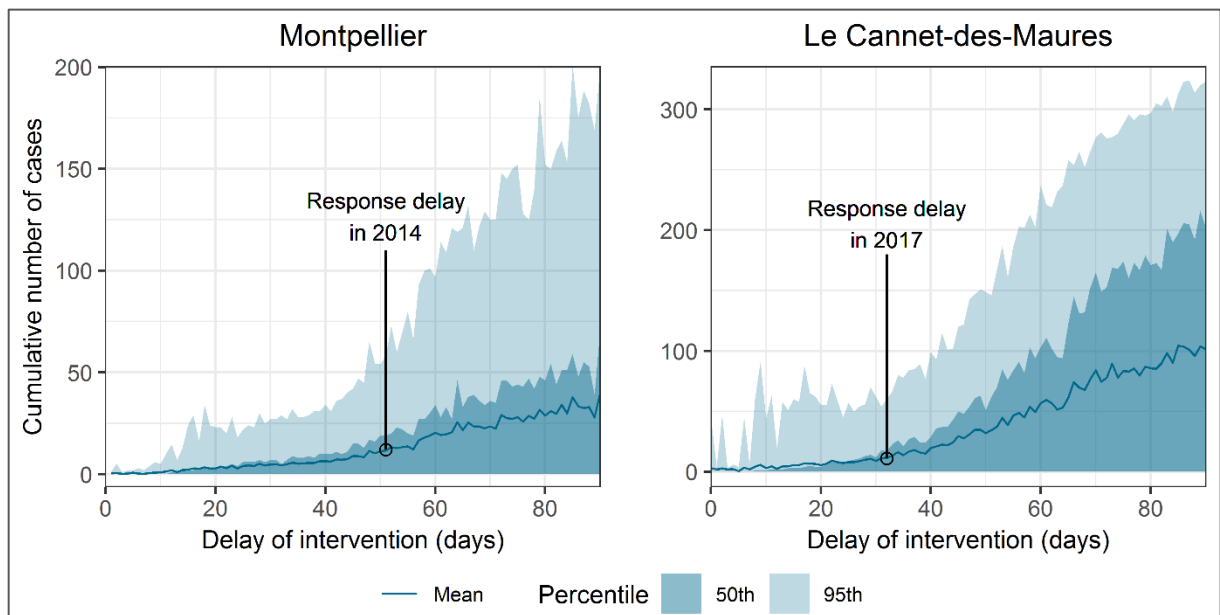


Figure 16. Simulations stochastiques du nombre de cas cumulés attendus en fonction du délai de mise en œuvre des mesures de contrôle suite à l'introduction du cas primaire. Les événements observés sont représentés sur les graphiques.

Modification des séquences de traitements pour le contrôle des vecteurs. Différentes séquences de contrôle ont été dérivées à partir des séquences réellement mises en œuvre à Montpellier en 2014 et au Cannet-des-Maures en 2017 (Tableau 11). Les séquences de lutte antivectorielle rapportées ici illustrent le bénéfice attendu par des traitements successifs. Ainsi, on observe en particulier un impact important de l'augmentation du nombre de traitements et, *a contrario*, un faible impact de la variation du délai entre les différents traitements. La plus-value d'une augmentation du nombre de traitements est exacerbée lors de la survenue de l'événement durant la période la plus à risque, tel qu'illustré par les

simulations du Cannet-des-Maures. A Montpellier, où l'événement a eu lieu en fin de saison d'activité des vecteurs, cet impact est moindre.

Tableau 11. Nombre de cas estimé par le modèle à Montpellier et au Cannet-des-Maures pour différents scénarios de contrôle des vecteurs.

	Scenario	Modèle déterministe				Modèle stochastique			
		Moyenne	Médiane	Percentile		Moyenne	Médiane	Percentile	
				5 th	95 th			5 th	95 th
Montpellier	t ₁ =51, t ₂ =56, t ₃ =62 (MPL 2014, 3 TTMT)	12.8	13	6	20	11.3	2	0	59
	Absence de mesures de contrôle (0 TTMT)	47.8	48	35	62	39	2	0	178
	t ₁ =51 (1 TTMT)	16.1	16	9	24	13.3	2	0	79
	t ₁ =51, t ₂ =56 (2 TTMT)	13.2	13	7	21	13.0	3	0	65
	t ₁ =51, t ₂ =62 (2 TTMT)	13.3	13	7	21	12.3	1	0	63
	t ₁ =51, t ₂ =58, t ₃ =65 (3 TTMT, espacés de 7 jours)	12.8	13	6	20	11.2	3	0	57
	t ₁ =51, t ₂ =61, t ₃ =71 (3 TTMT, espacés de 10 jours)	13.3	13	7	21	11.2	1	0	59
	t ₁ =46, t ₂ =51, t ₃ =57 (5 jours plus tôt qu'à MPL 2014)	9.5	9	4	16	9.3	3	0	46
	t ₁ =41, t ₂ =46, t ₃ =52 (10 jours plus tôt qu'à MPL 2014)	7.2	7	2	13	6.5	1	0	33
	t ₁ =56, t ₂ =61, t ₃ =67 (5 jours plus tard qu'à MPL 2014)	17.1	17	10	26	14.8	2	0	74
	t ₁ =61, t ₂ =66, t ₃ =72 (10 jours plus tard qu'à MPL 2014)	21.8	22	13	31	18.7	3	0	98
t ₁ =71, t ₂ =76, t ₃ =82 (20 jours plus tard qu'à MPL 2014)	31.5	31	21	43	26.6	3	0	135	
Le Cannet-des-Maures	t ₁ =32, t ₂ =39, t ₃ =43, t ₄ =50 (LCM 2017, 4TTMT)	10.2	10	4	17	10.8	2	0	65
	With no mosquito control measures (0 TTMT)	197.0	197	170	225	114.2	45	0	333
	t ₁ =32 (1 TTMT)	76.0	76	59	94	51.0	4	0	228
	t ₁ =32, t ₂ =39 (2 TTMT)	31.8	32	21	43	30.7	5	0	146
	t ₁ =32, t ₂ =43 (2 TTMT)	30.2	30	20	41	25.2	2	0	139
	t ₁ =32, t ₂ =50 (2 TTMT)	32.3	32	22	44	25.3	1	0	131
	t ₁ =32, t ₂ =39, t ₃ =43 (3 TTMT)	14.3	14	7	22	15.6	2	0	97
	t ₁ =32, t ₂ =39, t ₃ =50 (3 TTMT)	15.4	15	8	23	14.8	3	0	84
	t ₁ =32, t ₂ =43, t ₃ =50 (3 TTMT)	16.1	16	9	24	15.3	3	0	84
	t ₁ =32, t ₂ =39, t ₃ =46, t ₄ =53 (4 TTMT, espacés de 7 jours)	10.7	11	5	19	10.7	3	0	55
	t ₁ =32, t ₂ =42, t ₃ =52, t ₄ =62 (4 TTMT, espacés de 10 jours)	11.6	11	5	19	10.8	2	0	55
	t ₁ =27, t ₂ =34, t ₃ =38, t ₄ =45 (5 jours plus tôt qu'à LCM 2017)	7.1	7	2	13	9.9	2	0	62
	t ₁ =22, t ₂ =29, t ₃ =33, t ₄ =40 (10 jours plus tôt qu'à LCM 2017)	5.2	5	1	10	6.8	1	0	63
	t ₁ =37, t ₂ =44, t ₃ =48, t ₄ =55 (5 jours plus tard qu'à LCM 2017)	14.4	14	8	22	14.5	2	0	77
	t ₁ =42, t ₂ =49, t ₃ =53, t ₄ =60 (10 jours plus tard qu'à LCM 2017)	20.6	20	12	30	20.9	5	0	95
t ₁ =52, t ₂ =59, t ₃ =63, t ₄ =70 (20 jours plus tard qu'à LCM 2017)	40.1	40	28	53	32.0	7	0	143	

TTMT : traitements de lutte antivectorielle. Pour chacun des deux évènements, le cas primaire est arrivé au niveau de la zone de circulation virale à t=0. Ainsi, pour chaque scénario, un nombre i de traitements de lutte antivectorielle (TTMT) est réalisé à différents t_i exprimés en nombre de jours après l'introduction du cas primaire. MPL 2014 fait référence à la situation observée à Montpellier en 2014 et LCM 2017, fait référence à la situation observé au Cannet-des-Maures en 2017.

5.4.3. Estimations de la taille des épidémies pour une situation entomologique type

Par la suite, nous avons considéré une dynamique des populations de vecteurs qui peut classiquement être observée sur le littoral méditerranéen, dans le but de généraliser les résultats discutés précédemment. Dans ce cadre, trois niveaux de densité vectorielle (faible, moyenne et forte) ont été considérés. Nous avons d'abord étudié la taille attendue d'un événement de transmission autochtone en fonction de la date d'introduction du cas primaire et du délai de mise en œuvre des actions de contrôle des vecteurs. Ces résultats illustrent l'impact majeur de la densité vectorielle sur la taille des épidémies (Figure 17).

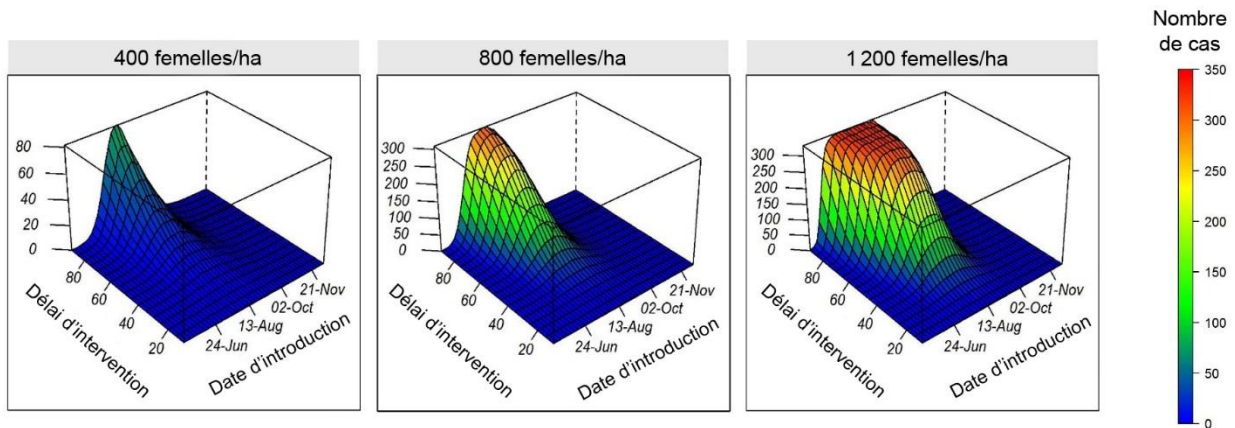


Figure 17. Simulations du nombre de cas autochtones attendus en fonction de la date d'introduction du cas primaire et du délai d'intervention pour une dynamique de population de moustiques standard. Des simulations ont été effectuées pour trois niveaux de densité vectorielle (considérée comme faible, moyenne et élevée).

Ces simulations mettent également en évidence l'importance d'une mise en œuvre rapide des mesures de lutte, en particulier lorsque l'événement de transmission survient pendant le pic d'activité saisonnière des vecteurs. Différentes simulations basées sur une variation du nombre de traitements mis en œuvre suggèrent qu'un traitement insecticide serait quasiment inutile. *A contrario*, dans les conditions définies ici, on estime un nombre optimal de

traitements compris entre trois et cinq en fonction du moment d'introduction du cas importé au cours de la saison (Figure 18).

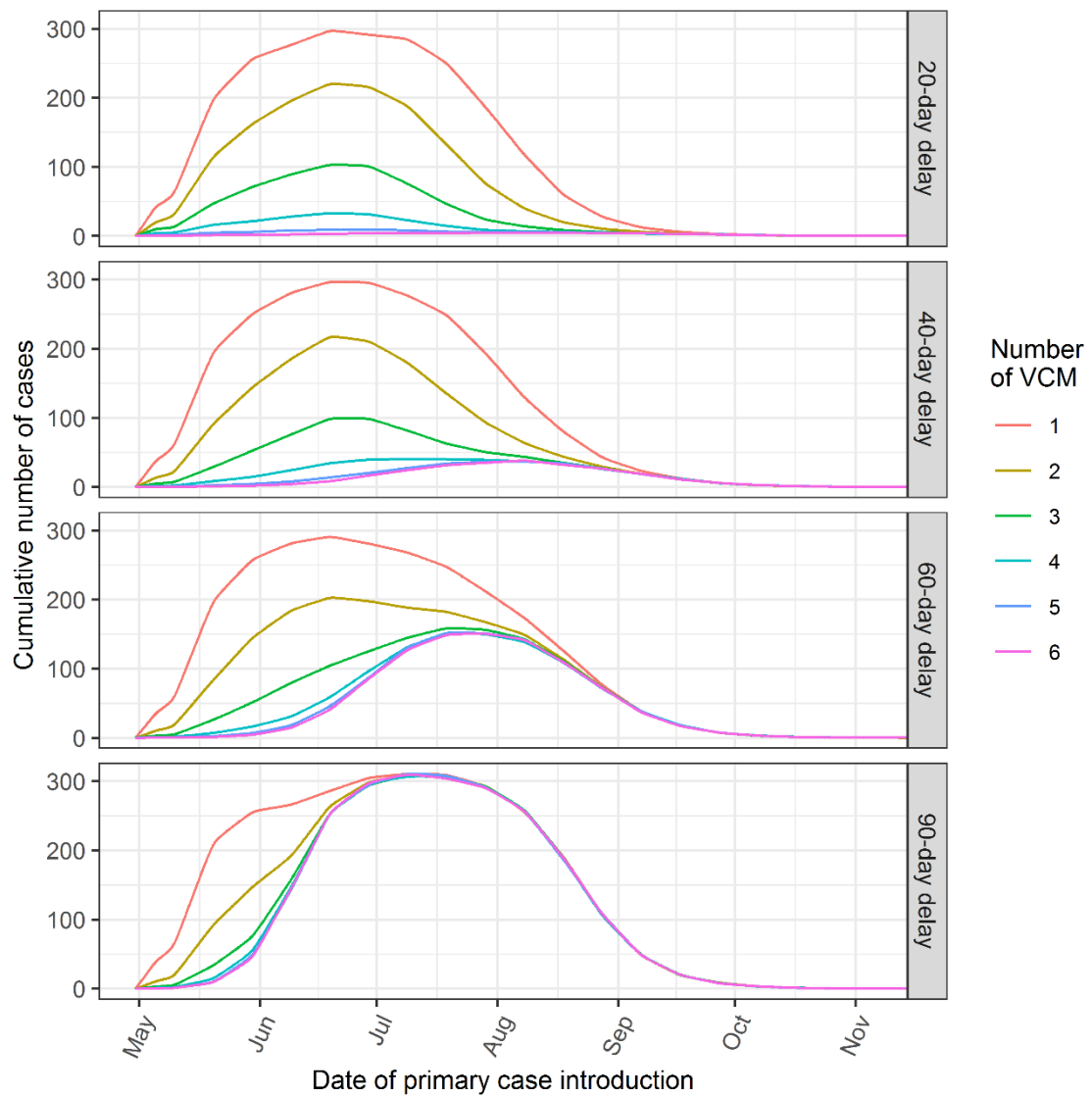


Figure 18. Simulations du nombre moyen de cas autochtones attendus en fonction de la date d'introduction primaire des cas et selon le nombre de traitements de lutte antivectorielle (Number of VCM). Des simulations sont effectuées pour quatre délais de mise en œuvre des mesures.

L'impact de plusieurs traitements successifs est toutefois limité par une mise en œuvre tardive des actions de contrôle et, dans une moindre mesure, par une survenue tardive de l'événement au cours de la saison. Une variation de l'espacement entre les traitements entre

5, 7 et 10 jours a peu d'impact sur la taille des épidémies dans les conditions définies ici (Figure 19).

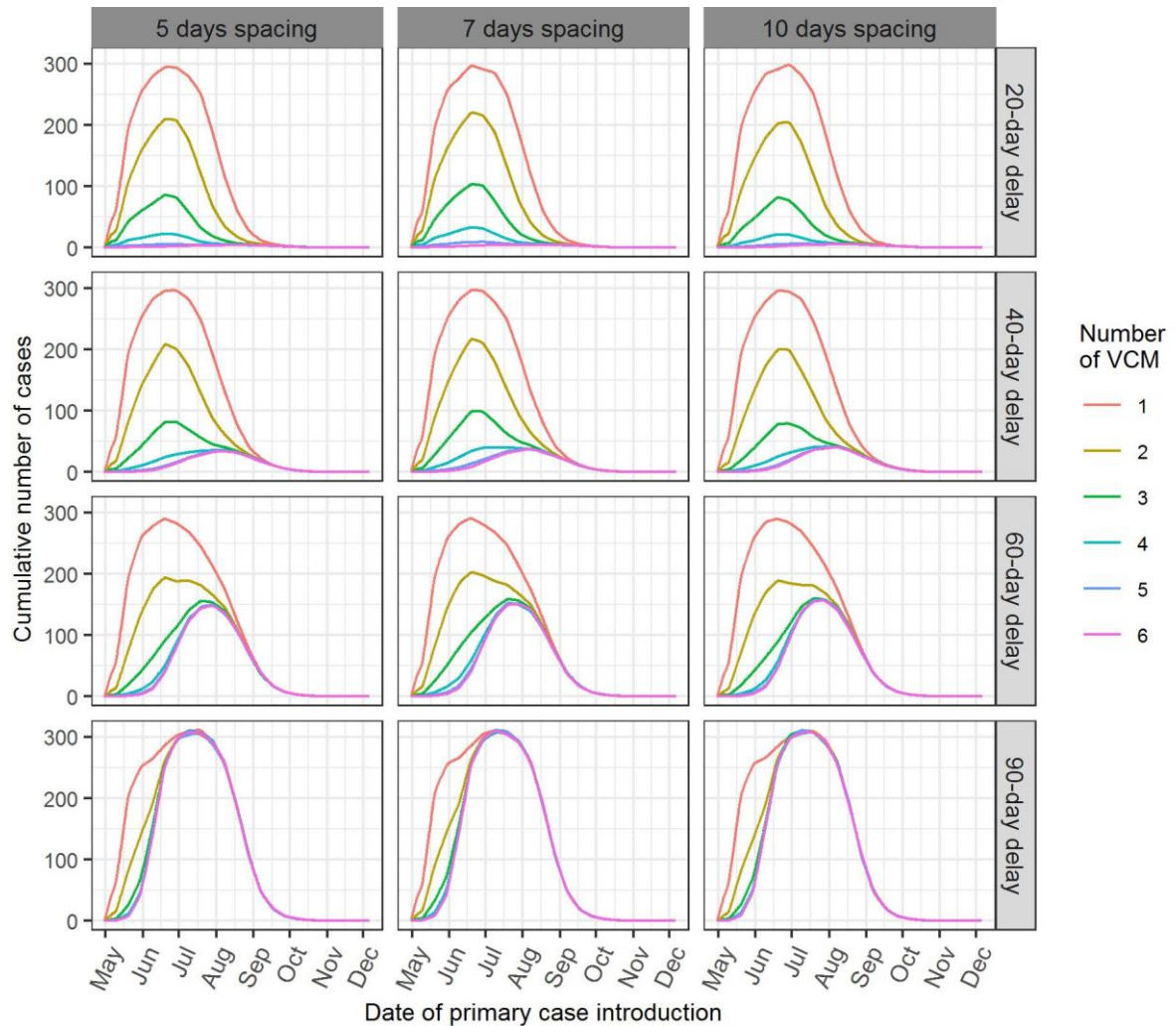


Figure 19. Simulations du nombre moyen de cas autochtones attendus en fonction de la date d'introduction primaire des cas pour une dynamique de population de moustiques standard et un nombre différent de mesures de lutte individuelles. Des simulations ont été effectuées pour trois espacements différents (en jours) entre les traitements successifs de lutte antivectorielle (étiquettes grises foncées, en colonne) et quatre délais différents dans la mise en œuvre des mesures de lutte antivectorielle (étiquettes grises claires, en ligne). VCM: mesure de contrôle vectoriel.

Les simulations réalisées pour une dynamique vectorielle considérée comme standard débouchent sur des résultats similaires, d'un point de vue qualitatif, à ceux obtenus pour les

événements particuliers de Montpellier et du Cannet-des-Maures. Aussi, cette approche permet de fournir des éléments d'appréciation du risque pour différents niveaux de densité vectorielle et la survenue d'un événement tout au long de la saison d'activité des vecteurs.

5.5. Discussion

L'étude des deux événements de transmission du virus chikungunya à Montpellier et au Cannet-des-Maures a permis de fournir des estimations de la probabilité de l'infection d'un hôte suite à la piqûre d'un vecteur infecté ainsi que de l'efficacité de la lutte antivectorielle, par l'utilisation d'un modèle compartimental. Les valeurs estimées étaient comparables pour les deux événements avec une estimation de l'efficacité de la lutte antivectorielle comprise entre 85 et 97%. Si ce résultat peut paraître assez élevé, il est cependant cohérent avec la diminution des populations vectorielles observée lors des prospections entomologiques mises en œuvre dans le cadre de l'événement de transmission à Montpellier en 2014. Ainsi, lors de cet événement, la réduction de la population de vecteurs a été estimée à environ 97% suite au premier traitement insecticide (Delisle et al., 2015). S'agissant de la probabilité d'infection humaine suite à une piqûre de moustique infecté par le virus chikungunya, une très large gamme de valeurs est proposée dans la littérature (Feng et al., 2019). Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par certains auteurs (Dumont et al., 2008; Dumont and Chiroleu, 2010; Poletti et al., 2011; Manore et al., 2014). Les taux de reproduction de base ont été estimés à 1,86 à Montpellier (2014) et 1,78 et au-Cannet-des-Maures (2017). Ces estimations de \mathcal{R}_0 sont les premières qui sont proposées pour la transmission du virus chikungunya en France métropolitaine. Ces résultats contribuent à l'amélioration des connaissances relatives à la transmission d'arbovirus en contexte tempéré, qui restent particulièrement fragmentaires

à l'heure actuelle. Nos conclusions sont ainsi cohérentes avec celles d'une récente revue des connaissances sur le sujet, qui a proposé une valeur moyenne de 1,88 pour le taux de reproduction de base du virus chikungunya en zone tempérée (Liu et al., 2020).

Notre étude met en évidence l'influence de facteurs tels que l'instant d'introduction du virus au regard de l'activité saisonnière des vecteurs, ainsi que le délai de réponse dans la mise en œuvre des mesures de lutte antivectorielle. La comparaison entre les deux événements montre que le nombre de cas attendus en l'absence de traitement est fortement influencé par la date de survenue de l'évènement, qui peut ainsi traduire le critère déterminant qu'est la dynamique des populations de vecteurs. Les résultats du modèle sont également cohérents avec les deux épidémies de chikungunya survenues en Italie. Ils peuvent ainsi expliquer en partie la plus grande taille des épisodes italiens survenus plus tôt dans la saison et pour lesquels les mesures de lutte antivectorielle ont été mises en œuvre environ 2 mois après l'introduction du cas primaire importé (Rezza et al., 2007; Venturi et al., 2017; Riccardo et al., 2019).

Dans des conditions défavorables (introduction du virus lors du pic d'activité vectorielle et fortes densités vectorielles), le potentiel de transmission virale reste élevé, même en cas de réponse rapide, dans les 30 jours. Ce constat justifie la nécessité d'une surveillance accrue pendant cette période et de la mise en œuvre rapide de mesures préventives pour réduire les populations de vecteurs immédiatement après l'introduction d'un cas importé, dans la perspective de limiter le risque de transmission autochtone.

Les résultats basés sur une variation des séquences de lutte antivectorielle doivent être considérés avec précaution, en particulier ceux liés à l'espacement entre les différents traitements consécutifs. En effet, dans ce cas, la dynamique des populations de vecteurs dépend fortement de l'hypothèse que nous avons faite concernant la recolonisation des zones

traitées. Cette limite souligne la nécessité d'une meilleure compréhension de la recolonisation de l'espace par les vecteurs après traitement. D'un point de vue opérationnel, ce manque de connaissances justifie d'encourager les suivis des populations de vecteurs lors de tous les événements de transmission autochtone, non seulement pour améliorer la connaissance de ces situations particulières, mais aussi pour déclencher des mesures de lutte antivectorielle si la population vectorielle augmente. Le modèle pourrait également être amélioré par l'intégration de données climatiques et environnementales dans la perspective d'une simulation en temps réel des populations de vecteurs (Tran et al., 2013) afin de mieux caractériser les situations à risque au cours de la saison d'activité d'*Ae. albopictus*. L'augmentation de l'échelle spatiale constitue un enjeu important. Notre modèle a été développé sur la base de deux événements de transmission du monde réel qui se sont produits dans des zones de tailles restreintes, inférieures à 10 ha. Nous avons ainsi supposé un contact homogène entre les différents individus présents dans ces deux zones et les vecteurs. La définition d'un modèle de métapopulation spatialement explicite permettrait de simuler la propagation du virus à plus grande échelle (Moulay and Pigne, 2013).

Par ailleurs, les résultats de notre étude ne peuvent pas être extrapolés à d'autres virus qui seraient transmis par *Ae. albopictus* (dengue, Zika) sur le plan quantitatif. Les susceptibilités humaines et vectorielles aux infections, les périodes d'incubation extrinsèques et intrinsèques, ainsi que la durée et le niveau de la virémie sont des paramètres clés de la transmission du virus et ceux-ci diffèrent considérablement d'un virus à l'autre. Des événements récents de circulation du virus de la dengue suggèrent que ce système vectoriel est moins efficace que celui impliquant le virus chikungunya (Franke et al., 2019). Cependant, nous pouvons raisonnablement supposer des conclusions similaires d'un point de vue qualitatif. De la même manière, il serait hasardeux d'étendre nos conclusions à tous les

génotypes du virus chikungunya, étant donné que là aussi, des différences de compétence vectorielle peuvent être importantes en fonction de la population de vecteurs impliquée, du génotype viral et des conditions environnementales (Zouache et al., 2014). Des études expérimentales suggèrent un risque d'émergence en Europe plus élevé pour les souches ECSA, comparativement aux souches asiatiques du virus chikungunya (Vega-Rúa et al., 2020). Ceci inclut les souches ECSA hébergeant une alanine en position 226 de la glycoprotéine E1 (c'est-à-dire sans la mutation E1 – A226V connue pour augmenter la réplication et la transmission du virus par *Ae. albopictus*), comme l'a souligné l'épidémie observée en Italie en 2017 (Lindh et al., 2019).

Ce travail de modélisation souligne l'importance de la détection précoce des cas importés afin de favoriser la mise en œuvre de mesures de lutte antivectorielle adaptées au risque sanitaire et plaide ainsi pour la définition et la mise en œuvre de systèmes de surveillance spécifiques au risque d'arbovirose. Ainsi, nos résultats justifient la stratégie actuelle de mise en œuvre de mesures de lutte antivectorielle autour des cas importés, de manière préventive. Par ailleurs, la réduction des populations de vecteurs en amont de tout processus de transmission autochtone reste d'une importance majeure étant donné l'impact des densités vectorielles sur l'ampleur de la transmission. Ainsi, en complément de la mise en place de dispositifs de surveillance, il est également nécessaire d'encourager la mise en œuvre de programmes de lutte antivectorielle adaptés au contexte entomo-épidémiologique (Roiz et al., 2018). Dans ce cadre, la sensibilisation et la mobilisation des différentes parties prenantes constitue un élément clé de la gestion du risque de transmission d'arbovirus. En ce sens, favoriser l'adoption par le grand public de comportements vertueux en matière de lutte (réduction des gîtes larvaires de nature anthropique) et de protection (réduction du contact hôte-vecteur) contre les moustiques reste un défi majeur pour le contrôle des arboviroses.

*« I can calculate the motions of the heavenly bodies,
but not the madness of people »*

Isaac Newton

6. Inférence de comportements épidémiologiquement pertinents

Bien qu'il soit désormais admis que le comportement humain constitue une composante importante de la dynamique des maladies infectieuses (Arthur et al., 2017; Weston et al., 2018, 2020), sa prise en compte reste parfois négligée, en particulier en contexte épidémique (Ferguson, 2007). Les maladies à transmission vectorielle n'échappent pas à ce constat et la compréhension de leur dynamique nécessite une approche qui traduise la complexité des interactions entre l'agent pathogène, la population d'hôtes considérée, la population de vecteurs et l'environnement dans lequel s'inscrivent ces trois protagonistes et leurs interactions. Une telle approche holistique nécessite en particulier de considérer les comportements humains qui peuvent faciliter ou réduire la transmission.

6.1. Introduction

Une caractéristique majeure des modèles mathématiques des maladies infectieuses réside dans l'estimation du contact entre hôte-vecteur. Cependant, ce contact peut varier dans le temps, en particulier du fait de la modification des comportements individuels, qui peuvent notamment évoluer en réponse à un phénomène épidémique ou à une nuisance perçue (Setbon and Raude, 2008; Raude et al., 2012; Constant et al., 2020). La prise en compte

de ces changements de comportements peut ainsi modifier les dynamiques infectieuses simulées par les modèles.

En matière de modélisation, un défi majeur réside dans la disponibilité de données comportementales (Verelst et al., 2016). Par ailleurs, lorsque de telles données existent, elles restent souvent qualitatives. Il y a également un enjeu à disposer de données présentant une bonne résolution spatio-temporelle étant donné que les comportements sont de nature à évoluer rapidement avec le temps et le lieu (Funk et al., 2015). Les comportements liés aux risques sanitaires reposent sur des processus cognitifs et émotionnels (Loewenstein et al., 2001). Dans le champ des sciences sociales et comportementales, plusieurs théories et modèles conceptuels ont été proposés pour analyser les déterminants psychosociaux des changements de comportement en lien avec des questions de santé (Glanz et al., 2008). De manière schématique, les modifications du comportement résultent d'une combinaison entre des motivations individuelles et l'influence sociale et culturelle. Ainsi, les états émotionnels et les perceptions peuvent influencer sur les comportements (Ferrer and Klein, 2015) et peuvent par conséquent être utilisés comme proxy pour estimer les comportements liés à la santé et leurs évolutions. Pour ce faire, les agences de santé publique s'appuient généralement sur des enquêtes déclaratives comportementale à grande échelle, dont la plupart sont inspirées du « Behavior Risk Factor Surveillance System » (BRFSS), une large enquête mise en œuvre chaque année depuis 1984 dans chaque État des États-Unis d'Amérique (Remington et al., 1988). Ces études comportementales sont ainsi très largement mises en œuvre afin d'évaluer les connaissances, attitudes et pratiques de la population – ou d'une population ciblée -sur un ou plusieurs sujets liés à la santé. Ces enquêtes sont en particulier réalisées dans la perspective de la définition et de la planification de programmes de prévention. Cependant, de telles enquêtes sont coûteuses et longues à mettre en place. Elles ne permettent pas de répondre

à des préoccupations qui surviennent dans un contexte d'émergence. Face à ce constat, l'utilisation de données dites numériques issues des réseaux sociaux a été proposée pour pallier aux limites des enquêtes en population (Salathé et al., 2012). En particulier, une analyse du contenu des messages diffusés sur les réseaux sociaux en ligne peut permettre de suivre la dynamique des maladies infectieuses (Salathé et al., 2013) ou estimer les comportements humains au cours de certaines épidémies, dont notamment des épidémies de maladies à transmission vectorielle (Roche et al., 2017). Aussi, l'important volume de données numériques immédiatement disponible ouvre des opportunités prometteuses pour le suivi en temps réel de la réaction de la population face à l'émergence de maladies infectieuses. Toutefois, cette source de données peut être à l'origine de biais, et en particulier les individus observés à travers les réseaux sociaux peuvent ne pas être représentatifs de la population générale (Aiello et al., 2019).

Dans cette étude, nous avons abordé cette question en considérant le contexte de la menace d'épidémies d'arboviroses en France métropolitaine, où ce risque est de plus en plus prégnant avec l'extension quasi inexorable de l'aire de répartition d'*Ae. albopictus* (Roche et al., 2015; Franke et al., 2019). Nous avons ainsi comparé la fréquence d'expression de certains états émotionnels, ou perceptions, susceptibles d'influencer les comportements impliqués dans le contact entre populations humaines et moustiques sur un réseau social, avec les mêmes états émotionnels, ou perceptions, rapportés par une enquête d'opinion à grande échelle. Nous avons ensuite intégré ces deux façons de d'appréhender ces perceptions liées au comportement de la population dans des modèles mathématiques pour voir si la dynamique attendue d'épidémies d'arboviroses est significativement différente selon que le modèle a été paramétré avec les données récupérées sur Twitter plutôt qu'avec les données issues de l'enquête d'opinion. Nous montrons que les différentes dynamiques d'épidémies

généérées par les modèles sont similaires dans de nombreuses situations et qu'une inadéquation des prévisions est plus probable si l'expression des perceptions est très hétérogène entre les groupes d'âge. Enfin, nous discutons des opportunités que ces résultats offrent pour la gestion de la santé publique.

6.2. Matériel et méthodes

6.2.1. Comportement et états émotionnels considérés

Les comportements liés aux risques sanitaires reposent donc sur des processus cognitifs et émotionnels. Afin d'inférer le comportement humain confronté au risque d'arbovirose et simuler son impact épidémiologique, trois états émotionnels ou attitudes différents ont été considérés en tant qu'hypothèse causale : la peur, la nuisance et la curiosité à l'égard des mesures de contrôle. Ces trois attitudes, ou perceptions, ont été retenues, car elles sont susceptibles d'être liées à des comportements ayant un impact sur l'intensité de la transmission, de manière positive ou négative (Rosenstock, 1974; Funk et al., 2010a; Weston et al., 2020). Dans le cas spécifique des maladies à transmission vectorielle, l'expression de ces perceptions est ainsi de nature à modifier le contact hôte-vecteur. Ces états émotionnels ou attitudes ont également été sélectionnés car ils sont exprimés assez fréquemment pour être quantifiés à la fois sur Twitter et au sein des enquêtes comportementales en population générale. La nuisance peut traduire une forte abondance de moustiques ; elle peut aussi refléter un manque d'habitude à la présence d'*Ae. albopictus* – espèce par ailleurs agressive et plutôt active en journée – étant donné que sa présence en France reste somme toute assez récente (Gaillard et al., 2019; Constant et al., 2020). La peur est de nature à accroître le risque perçu (Lerner and Keltner, 2001), d'autant que la plausibilité même de ce risque en France métropolitaine est confortée par la survenue d'événements antérieurs de transmission

autochtone (Franke et al., 2019; Jourdain et al., 2020). Enfin, la curiosité pour les méthodes de contrôle des moustiques peut révéler la perception d'un risque ainsi qu'une forte abondance de moustiques (Raude et al., 2012; Thuilliez et al., 2014; Constant et al., 2020). Chacun de ces trois états émotionnels (ci-après dénommés respectivement « Nuisance »', « Peur »' et « Contrôle ») pourrait ainsi déclencher des attitudes de protection vis-à-vis des moustiques, ce qui serait de nature à réduire l'intensité de la transmission. *A contrario*, ces attitudes peuvent également être l'indication d'une forte densité de moustiques, qui constitue un facteur important de la transmission de ces virus.

6.2.2. *Analyse des messages issus du réseau social Twitter*

Nous avons extrait les messages de la plateforme Twitter publiés en 2016 par des utilisateurs de France métropolitaine et incluant le mot « moustique » par des requêtes récurrentes via l'interface de programmation applicative (API) de Twitter. Les messages (tweets) ont été par la suite analysés de manière semi-automatique avec le logiciel d'analyse qualitative de données NVivo®. Tous les mots de plus de quatre lettres inclus dans au moins 100 tweets ont ainsi été identifiés. Ensuite, deux personnes ont classé de manière indépendante chacun de ces mots dans l'un des trois états émotionnels considérés. Les désaccords de classement ont été ensuite résolus de manière consensuelle. Lorsque les désaccords sont restés non résolus, des scénarios alternatifs couvrant les différentes possibilités ont été définis. Enfin, les fréquences minimales et maximales ont été calculées pour chaque état émotionnel en considérant l'ensemble des scénarios possibles. Par ailleurs, un message Twitter a pu être classé plusieurs fois s'il incluait différents mots associés à différents états émotionnels.

6.2.3. *Enquête nationale sur les comportements, attitudes et perceptions*

En parallèle, nous avons considéré les données issues du « Baromètre santé 2016 ». Les Baromètres santé sont des enquêtes téléphoniques nationales, mises en œuvre depuis 1992, qui visent à suivre dans le temps les principaux comportements, attitudes et perceptions liés aux prises de risques et à l'état de santé de la population résidant en France (tabagisme, alcool, consommations de drogues, pratiques vaccinales, comportement sexuel, dépistage des cancers, pratique d'une activité physique, nutrition, qualité de vie, sommeil, accidents, douleur, consommation de soins, santé mentale). En 2016, ce sont 20 questions sur les agents pathogènes à transmission vectorielle qui ont été ajoutées au questionnaire de base. L'enquête du Baromètre santé utilise deux échantillons de numéros de téléphone générés aléatoirement : une base de numéros affiliés à des lignes fixes et une base concernant les lignes de téléphonie mobile, avec une répartition souhaitée de 40% sur téléphonie fixe et 60% sur téléphonie mobile. Le tirage était à deux degrés pour les personnes contactées sur ligne fixe : une fois le ménage sélectionné suite au premier tirage au sort du numéro de téléphone, un second tirage au sort permettait de déterminer l'individu interrogé à l'intérieur même du ménage. Pour les lignes mobiles, le principal utilisateur de la ligne était sélectionné. Au moins 40 tentatives ont été faites pour réaliser une entrevue avec chaque numéro de téléphone échantillonné. Les appels ont été effectués à différents moments de la journée et à différents jours de la semaine afin de maximiser les chances de contact avec les répondants potentiels (Richard et al., 2017). Dans l'enquête Baromètre, le taux de participation a été estimé à 50% et 15 216 individus entre 15 et 75 ans résidant en France métropolitaine ont été interrogés. Pour chaque question, différents niveaux de réponses, représentant l'intensité des perceptions, ont été proposés (par exemple : « pas du tout gêné », « peu gêné », « assez gêné », « très gêné »). Pour quantifier la variabilité de l'expression de chaque état émotionnel

au sein de chaque classe d'âge, nous avons considéré trois seuils différents d'intensité de réponse pour classer l'expression de chaque état émotionnel (par exemple au moins « peu gêné », au moins « assez gêné », et « très gêné » uniquement). Ensuite, nous avons calculé la fréquence minimale et maximale de chaque état émotionnel à travers ces trois différents seuils d'intensité de réponse pour chaque classe d'âge.

6.2.4. *Modèle mathématique*

Nous avons conçu un modèle mathématique simple, stratifié par âge, et incluant l'influence des états émotionnels pour chacune des deux sources de données possibles, basé sur une structure classique Susceptibles-Infectés-Rétablis (SIR). La population est divisée en différents groupes d'âge, qui sont représentés par l'indice i , et chaque individu peut avoir différents statuts d'infection par rapport à la maladie. Ainsi, les individus appartenant à la classe d'âge i sont ainsi initialement susceptibles (S_i), deviennent infectieux (I_i) selon un taux de transmission β_i , puis se rétablissent (R_i) au taux de guérison σ . La forme déterministe de ce modèle est la suivante (la simulation a été faite dans un cadre stochastique en utilisant la méthode directe de Gillespie (Keeling et al., 2008)) :

$$\begin{aligned}\frac{dS_i}{dt} &= -\beta_i S_i \sum I \\ \frac{dI_i}{dt} &= \beta_i S_i \sum I - \sigma I_i \\ \frac{dR_i}{dt} &= \sigma I_i\end{aligned}$$

Nous faisons l'hypothèse que la phase d'amplification d'une épidémie reste de courte durée (maximum 6 mois) et, par conséquent, nous estimons ici que les effets démographiques sont négligeables. Dans ce modèle, le taux de transmission pour chaque classe d'âge i est influencé par le comportement humain selon l'expression suivante :

$$\beta_i = \beta_0(1 + \sum_j \gamma_{ij}\delta_{ij})$$

Avec β_0 le taux de transmission de base, les différents états émotionnels sont représentés par l'indice j , γ_{ij} représente ainsi la contribution de la classe i à l'état émotionnel j , et δ_{ij} est la fréquence exprimée par la classe d'âge i de l'état émotionnel j tel qu'inféré à partir des différentes sources de données.

6.2.5. Simulations et analyses

Les différents impacts de chaque état émotionnel sur le taux de transmission β_i , ont été simulés séparément avec une magnitude γ_{ij} comprise entre -0,3 et 0,3 d'une part à partir des données collectées sur Twitter et, d'autre part, à partir des données issues du Baromètre santé. Le modèle basé sur les données issues de Twitter présente une population homogène comportant une classe d'âge unique ($i = 1$). À l'inverse, le modèle incluant les données issues du Baromètre santé a considéré 9 classes d'âge et a déterminé la fréquence de chaque état émotionnel au sein de chaque classe d'âge à partir des résultats de l'enquête Baromètre santé. La contribution de chaque tranche d'âge à la dynamique épidémique globale a été estimée à partir de la répartition par âge de la population française¹¹. Cent cinquante simulations ont été réalisées pour chaque modèle (avec une unique combinaison d'un état émotionnel, d'une magnitude et d'une source de données). Les valeurs des paramètres de base du modèle (β_0 et σ) ont été sélectionnées afin de générer un taux de reproduction de base égal à 2, ce qui correspond aux valeurs proposées par la littérature pour la transmission d'arbovirus en climat tempéré (Sochacki et al., 2016; Liu et al., 2020). A partir de ces simulations, nous avons calculé la distribution du nombre d'individus infectieux, ainsi que la

¹¹ Données produites par l'Institut national de la statistique et des études économiques et accessibles au lien suivant : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/pyramide-ages/>.

distribution du nombre de semaines attendues pour atteindre le pic de l'épidémie. Les différentes moyennes obtenues ont été comparées en utilisant un test de Student après correction de Bonferroni.

6.3. Résultats

163 383 messages postés en 2016 sur Twitter contenant le mot « moustique » ont été collectés. L'analyse du contenu de ces messages a permis d'identifier 82 mots pour leur classification selon l'un ou plusieurs des états émotionnels, ou attitudes, considérés. 37 mots ont été reliés à la perception de « nuisance », 24 à l'attitude de curiosité pour le « contrôle », et 21 au sentiment de « peur ». Quarante-deux mots avaient une signification ambiguë partagée entre deux états émotionnels et 15 entre les trois états émotionnels (Figure 20). Cette figure illustre la manière dont les tweets comportant ces différents mots ont été classés, permettant ainsi de déduire un intervalle de confiance sur la fréquence de chacun des trois états émotionnels considérés exprimés au sein des différents messages.

Au total, 255 001 classements ont été effectués sur tous les tweets. Les estimations de la fréquence de chaque état émotionnel exprimé sur Twitter montrent des différences importantes avec celles quantifiées pour les estimations des différentes classes d'âge réalisées à partir du Baromètre santé (Figure 21). La fréquence de l'état «Curiosité pour le contrôle» est assez homogène selon les différentes tranches d'âge. La fréquence estimée sur la base du Baromètre santé est cependant significativement plus élevée que la fréquence estimée à partir Twitter ($p < 0,05$).

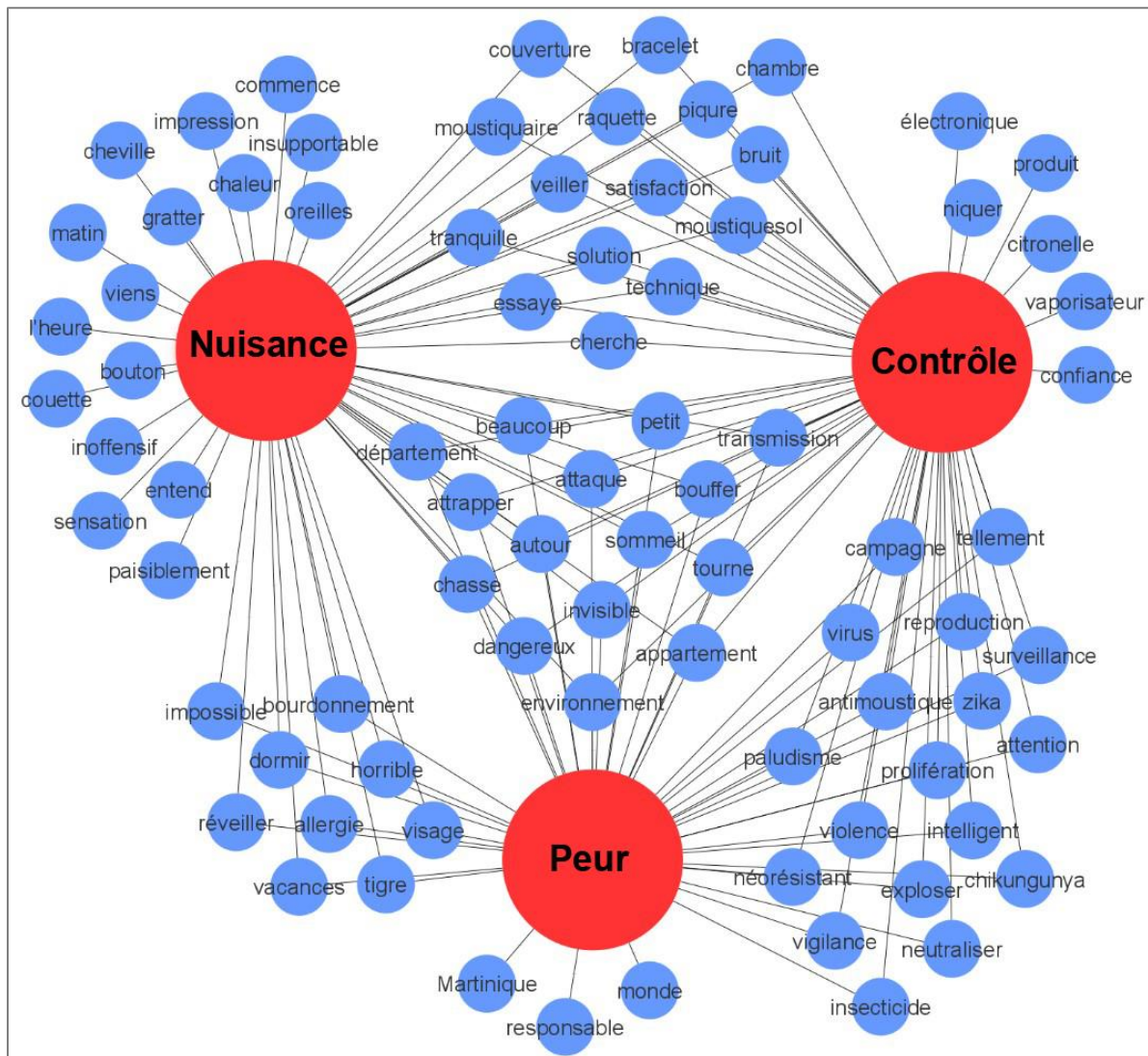


Figure 20. Relations entre les trois états émotionnels, ou attitudes, considérés avec les mots les plus couramment identifiés dans le contenu des messages publiés sur Twitter.

À l'inverse, les fréquences des états «Peur» et «Nuisance» sont assez hétérogènes selon les groupes d'âge, alors que la différence entre les deux sources de données n'est significative que pour l'état «Peur» ($p < 0,05$). Par conséquent, seule la perception de «Nuisance» montre une fréquence moyenne qui n'est pas différente entre le Baromètre santé et les données issues Twitter.

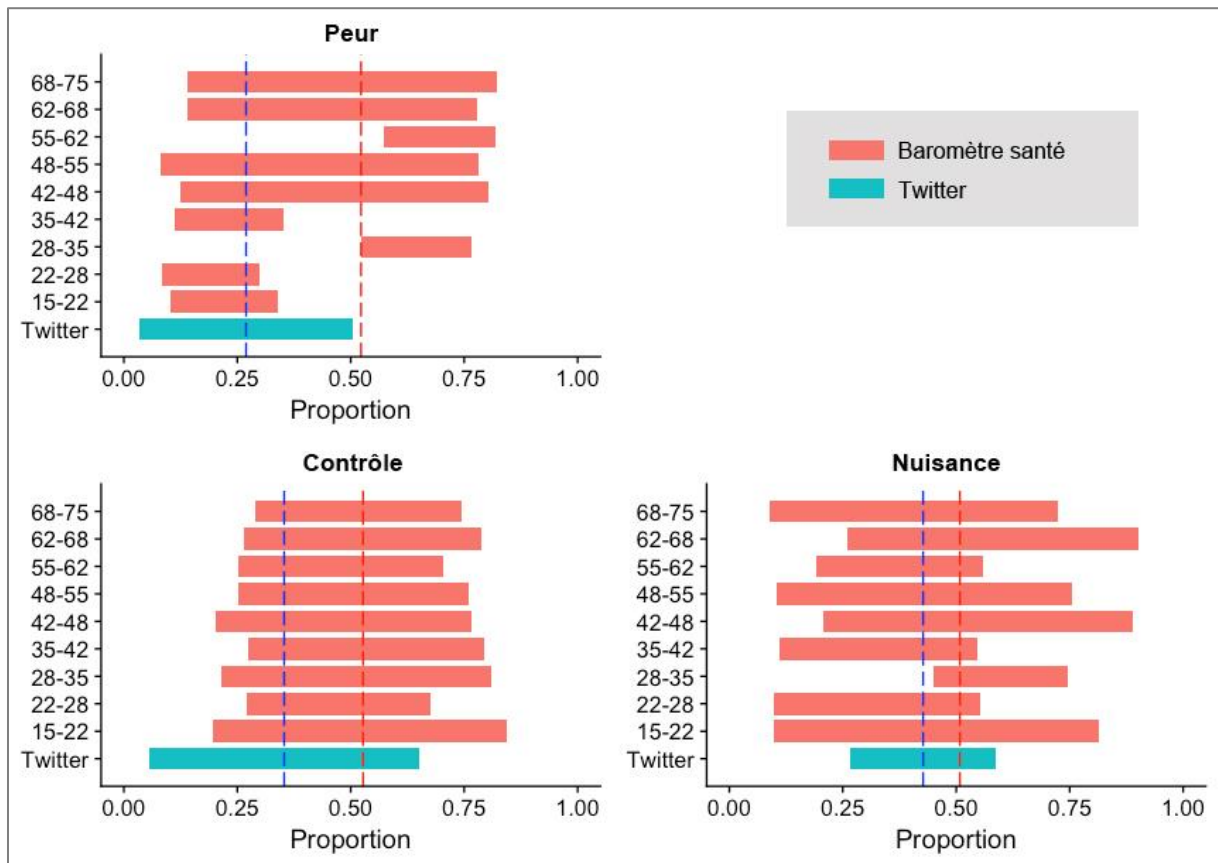


Figure 21 Comparaison entre les fréquences d'expression des états émotionnels estimées à partir du Baromètre santé et les fréquences estimées à partir de Twitter. Les intervalles turquoise représentent la variabilité des états émotionnels exprimés sur Twitter, et les intervalles rouges représentent la variabilité des états émotionnels exprimés pour chaque classe d'âge lors de l'enquête Baromètre santé. Le détail sur la quantification de la variabilité est expliqué dans le texte principal.

Malgré ces différences d'estimations de la fréquence de l'état émotionnel entre Twitter et le Baromètre santé, la dynamique d'une épidémie qui reposerait sur les états émotionnels estimés à partir de Twitter serait similaire à la dynamique qui serait basée sur les données issues du Baromètre santé (Figure 22). En termes de timing, aucune différence significative n'est observée pour la durée permettant d'atteindre le pic de l'épidémie entre les deux sources de données, quel que soit l'état émotionnel considéré, et quel que soit l'ampleur de l'impact de l'état émotionnel sur le taux de transmission. S'agissant de la taille de l'épidémie, la prise en compte de l'état émotionnel «Nuisance» présente des différences significatives

entre les deux sources de données, quel que soit l'impact de cet état émotionnel sur la force de transmission de la maladie. En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour les états émotionnels «Contrôle» et «Peur», quelle que soit leur impact sur la force de transmission. Lors de la répétition des simulations (Annexe 1), de légères différences ont été parfois observées pour un impact fort et négatif sur la transmission des pathogènes de la «Nuisance» et de la «Peur» sur le moment et la taille du pic épidémique respectivement.

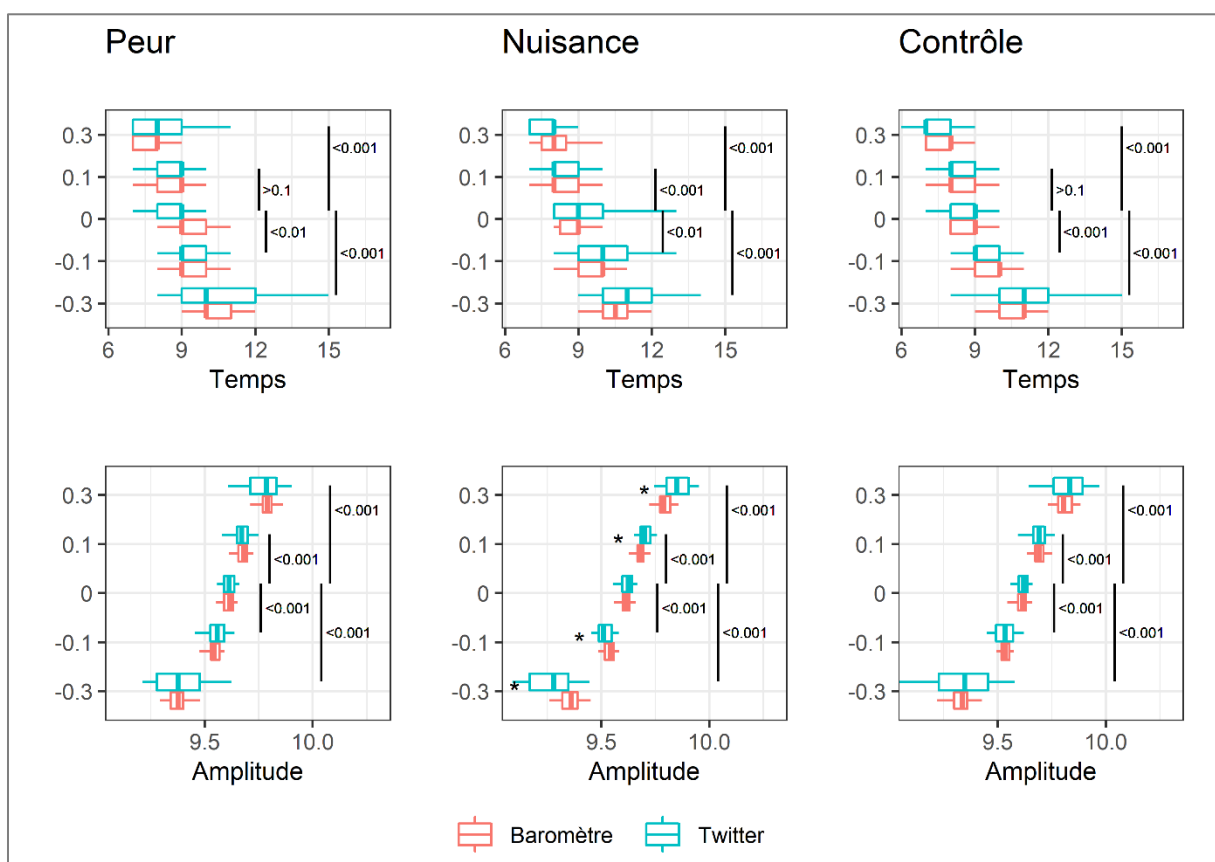


Figure 22. Comparaison des sorties du modèle pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée. Les sorties du modèles concernent la durée nécessaire pour atteindre le pic épidémique (première ligne) ainsi que le logarithme du nombre d'individus infectieux (deuxième ligne). Les astérisques indiquent des différences significatives. Les valeur-p à droite des diagrammes en boîte indiquent la différence entre le modèle de magnitude nulle, et les modèles basés sur les autres valeurs de magnitude retenues.

6.4. Discussion

Ce travail théorique montre que la fréquence des états émotionnels exprimés sur Twitter pourrait constituer une source de données pour l'intégration de l'impact des comportements humains sur la dynamique des maladies à transmission vectorielle en France métropolitaine. Alors que les estimations des états émotionnels différaient selon les deux sources de données, la dynamique épidémique prédite par des modèles mathématiques classiques reste très similaire pour un large éventail de situations, à l'exception de la perception de «Nuisance».

Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer que les différences de fréquences des états émotionnels estimées à partir de Twitter et de l'enquête Baromètre sont plus importantes que la différence de leurs conséquences épidémiologiques lorsque ces fréquences sont intégrées dans des modèles mathématiques. La première explication est que la prise en compte des différentes classes d'âge tend à diminuer l'importance de ces différences en attribuant à chaque tranche d'âge une contribution proportionnelle à son poids au sein de l'ensemble de la population, ce qui peut atténuer les différences observées dans la fréquence des états émotionnels. Deuxièmement, il semble que l'état émotionnel «Contrôle» donne la meilleure correspondance entre les attentes théoriques reposant sur différentes sources de données car il y a beaucoup moins d'hétérogénéité entre les différentes classes d'âge, même si la fréquence moyenne entre les deux sources de données reste assez différente. Ce résultat ouvre des perspectives intéressantes en mettant en évidence que les états émotionnels les plus pertinents mesurés sur Twitter sont ceux qui présentent la plus faible hétérogénéité par âge. Par conséquent, nos travaux suggèrent qu'il serait possible de s'appuyer sur les enquêtes en population générale pour identifier des états émotionnels ou des perceptions à suivre sur les réseaux sociaux, afin de bénéficier de ce type de données dans une perspective prédictive à court terme.

D'un point de vue épidémiologique, la bonne concordance entre les modèles basés sur Twitter et ceux reposant sur le Baromètre santé pour l'attitude de «Curiosité pour le contrôle» est cohérente avec de précédentes études, qui ont déjà lié cet état émotionnel à l'intensité de la transmission des arbovirus lors d'une épidémie aux Antilles (Roche et al., 2017) ou l'adoption de comportements de protection en période inter-épidémique à La Réunion (Thuilliez et al., 2014). Alors que ces précédentes études ont eu lieu dans un environnement tropical, nos résultats suggèrent que cette approche de déduction du comportement humain peut être également pertinente dans différents environnements, élargissant la portée environnementale, sociologique et épidémiologique de son utilisation potentielle.

Plusieurs choix qui ont été faits méritent d'être explicités. En premier lieu, le choix même des états émotionnels considérés peut être remis en question. D'autres états émotionnels auraient pu en effet être envisagés. Toutefois, il était nécessaire de retenir des états émotionnels pour lesquels il existait au sein de la littérature scientifique des preuves d'inférence causale entre l'expression de ces états émotionnels et un comportement de protection vis-à-vis du contact hôte-vecteur ; il fallait également que l'expression de ces états émotionnels soit suffisamment fréquente pour être quantifiée. Il reste néanmoins évident que d'autres attitudes, perceptions ou états émotionnels auraient pu être envisagés. L'enjeu était ici d'estimer les fréquences de l'expression d'états émotionnels contrastés, afin de comparer des dynamiques épidémiques d'une part à partir de données obtenues par une enquête en population générale et, d'autre part, depuis une analyse du contenu de messages postés sur les réseaux sociaux. En revanche, cette étude ne visait pas à identifier le ou les états émotionnels les plus pertinents pour atteindre cet objectif. Identifier les états émotionnels les plus pertinents pour prendre en compte le comportement humain nécessiterait de mettre en œuvre des études comparatives impliquant différents états émotionnels et spécialement

conçues pour répondre à une telle question. Un tel constat plaide pour une approche pluridisciplinaire de la problématique complexe de la dynamique des maladies à transmission vectorielle, mobilisant en particulier des compétences en psycho-sociologie. Par ailleurs, des modèles plus complexes auraient pu être utilisés pour étudier les conséquences épidémiologiques des différentes méthodes d'inférence des comportements. Cependant, dans notre contexte d'épidémies d'arboviroses en France métropolitaine, une plus grande complexité n'est pas susceptible d'affecter de manière significative la dynamique épidémique au cours de la période considérée de 6 mois. Par conséquent, bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour traduire cette approche en tant qu'outil opérationnel pour le contrôle et la prévention des épidémies, nos résultats suggèrent que l'hétérogénéité des états émotionnels est probablement importante dans une perspective de prédiction des épidémies. Le suivi en temps réel des modifications de comportement humain offre une opportunité pour mieux anticiper leurs conséquences épidémiologiques et pour la réponse aux épidémies. A cet effet, le volume important de données accessibles par l'analyse des réseaux sociaux constitue une perspective particulièrement séduisante pour quantifier la composante comportementale, par ailleurs complexe, de la dynamique de la transmission d'agents pathogènes.

7. Discussion

7.1. Synthèses des résultats

Les maladies infectieuses ont et continuent de marquer l'histoire, bouleversant parfois en profondeur les sociétés. En réaction à ces menaces, les hommes ont cherché à comprendre les facteurs à l'origine de ces maladies et ont développé des politiques publiques destinées à contrôler les risques et réduire leur impact sur la santé à la lumière des expériences passées (Dedet, 2010). La définition de mesures efficaces de contrôle des maladies infectieuses dépend de la connaissance de l'agent étiologique, de son mode de transmission ainsi que des facteurs favorisant son émergence et sa propagation au sein des populations (van Seventer and Hochberg, 2016). Aussi, la surveillance, la prévention et le contrôle des maladies infectieuses doivent être définis en intégrant les connaissances, qu'elles soient d'ordre fondamental ou appliqué, en particulier celles acquises lors d'épisodes épidémiques antérieurs. Les travaux de recherche appliquée que nous avons conduits s'inscrivent dans cette dynamique et proposent de tirer les enseignements des épisodes de transmission autochtone de dengue et de chikungunya survenus en France métropolitaine pour évaluer et optimiser les stratégies de surveillance, de prévention et de contrôle.

C'est pourquoi, dans le Chapitre IV, nous avons tout d'abord identifié les principaux facteurs contribuant à l'émergence d'un événement de transmission autochtone. Ainsi, l'analyse rétrospective des cas importés en France métropolitaine entre 2010 et 2018 a permis d'identifier plusieurs déterminants d'émergence de ces virus. Le délai de signalement constitue le facteur qui a la force d'association la plus élevée pour l'apparition d'un foyer de transmission autochtone, validant ainsi l'intérêt de la mise en place d'un système de

surveillance spécifique et réactif. Dans une moindre mesure, un facteur climatique (l'accumulation de chaleur calculé par le nombre de degrés jours de croissance) ainsi qu'un facteur environnemental (l'importance de la végétation dans la zone de séjour du cas) étaient également associés à l'émergence d'une transmission virale autochtone. Ces deux derniers facteurs peuvent être considérés comme une approximation de la densité de population de vecteurs dans le temps et dans l'espace.

Dans la seconde partie de nos travaux (chapitre V), nous avons développé un modèle mathématique de transmission du virus chikungunya basé sur une structure hôte-vecteur. A partir de ce modèle, nous avons tout d'abord estimé la probabilité d'infection humaine à partir d'un moustique infecté ainsi que l'efficacité des mesures de contrôle à partir des données observées lors des deux principaux événements d'émergence et de transmission autochtone du virus chikungunya observés en 2014 à Montpellier (Delisle et al., 2015) et au Cagnet-des-Maures en 2017 (Calba et al., 2017). Ensuite, le modèle a permis de simuler l'ampleur potentielle des épidémies en fonction du délai de mise en œuvre des mesures de lutte et du moment de l'introduction du virus chikungunya au cours de l'année. Les différentes simulations du modèle plaident en faveur d'une détection précoce des cas importés et autochtones afin de permettre une mise en œuvre réactive des mesures de contrôle des vecteurs. L'importance de la densité vectorielle est également mise en exergue et contribue à caractériser le risque dans le temps (du fait de la dynamique saisonnière d'*Ae. albopictus*) et dans l'espace (au regard de l'influence de l'occupation du sol). Au niveau spatial, ces conclusions permettent d'insister sur l'importance de la lutte préventive au niveau des zones pavillonnaires péri-urbaines propices à la prolifération d'*Ae. albopictus* (présence de jardins, terrasses et autres espaces verts, dispositifs de collecte des eaux pluviales).

La troisième partie de notre travail porte sur la question de la mesure des facteurs liés au comportement humain dans la modélisation des processus épidémiques. Il s'agit plus particulièrement d'évaluer la possibilité d'intégrer des données issues des réseaux sociaux pour prendre en compte les comportements humains dans les modèles prédictifs d'épidémies de maladies transmises par des moustiques. Dans ce cadre, nous avons comparé les dynamiques épidémiques simulées à partir de l'expression de trois états émotionnels connus pour influencer les comportements humains (la peur, la nuisance et la curiosité pour le contrôle des moustiques) entre deux sources de données : (1) des données issues du Baromètre de la santé, qui est un sondage aléatoire mis en œuvre périodiquement en population générale pour apprécier les comportements, attitudes et perceptions de la population résidant en France vis-à-vis de sa santé et (2) des données collectées sur le réseau social de micro-blogage Twitter. Nous avons ainsi constaté que les indicateurs relatifs à ces états émotionnels et attitudes, pour différents groupes d'âge dans le Baromètre de la santé pouvaient être différents de ceux exprimés sur les réseaux sociaux. Néanmoins, nous montrons que les projections obtenues par le modèle mathématique utilisé à partir de ces deux sources de données peuvent conduire à générer des dynamiques épidémiques comparables. Ces résultats ouvrent ainsi, par le recours à des données comportementales issues des réseaux sociaux, de nouvelles perspectives pour orienter de manière réactive des actions de prévention et de mobilisation sociale, visant à lutter contre la prolifération des moustiques et limiter le contact homme-vecteurs.

7.2. Perspectives

Nos travaux et les principales conclusions résumées ci-dessus s'inscrivent ainsi tout au long du processus d'émergence et permettent d'identifier certaines perspectives pour améliorer la connaissance et, *in fine*, la surveillance et la gestion des risques de transmission d'arbovirus (Figure 23). Ils illustrent l'importance d'inscrire la surveillance et le contrôle des maladies à transmission vectorielle dans un cadre pluridisciplinaire et intégratif, le plus à même de saisir la complexité des interactions entre les hôtes, les virus, les vecteurs, l'environnement et leurs évolutions respectives (Fontenille et al., 2020). Nos travaux indiquent par ailleurs, l'importance des dimensions comportementales et sociales dans la compréhension et le contrôle des épidémies de maladies à transmission vectorielle.

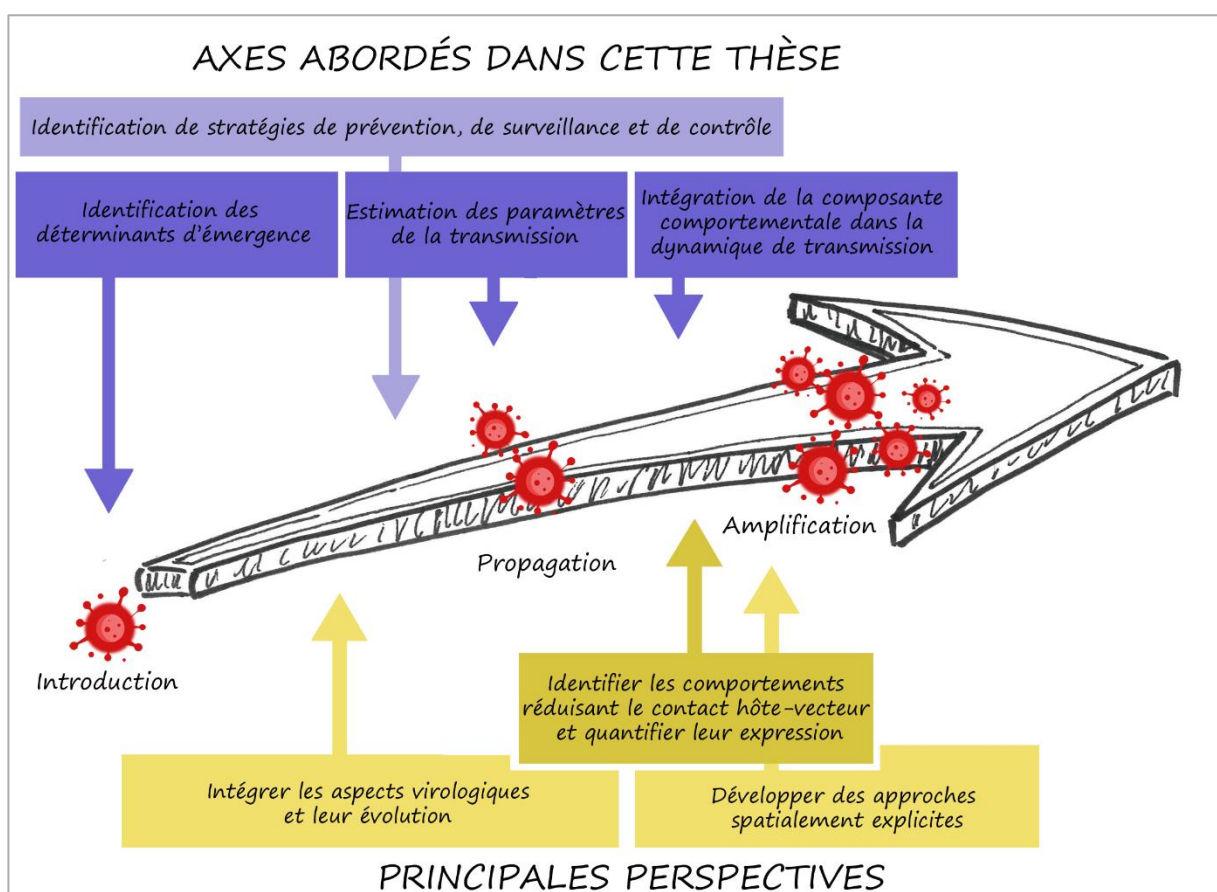


Figure 23. Schéma de synthèse des travaux réalisés et principales perspectives.

Certaines limites ont été évoquées dans les chapitres précédents et s'expliquent en partie par le contexte d'émergence dans lequel se sont inscrits nos travaux, qui se traduit principalement par l'expression d'épidémies modestes, tant en fréquence qu'en ampleur. De fait, certains facteurs n'ont pas pu être pris en compte.

C'est en particulier le cas des facteurs virologiques, qui n'ont pas pu être considérés dans l'identification des facteurs d'émergence, en raison du nombre limité d'événements. Il est cependant admis que l'initiation d'une chaîne de transmission d'un virus par une population de vecteurs est modulée par la compétence vectorielle de ces vecteurs pour l'agent pathogène considéré. Ces différences de compétence vectorielle sont relativement bien décrites pour la transmission du virus chikungunya par *Ae. albopictus*. Les souches appartenant au génotype ECSA sont ainsi plus facilement transmises que les souches asiatiques en conditions expérimentales (Vega-Rúa et al., 2014; Amraoui and Failloux, 2016). De manière empirique, c'est également ce qui a été observé en France et en Italie, puisque les différents événements d'émergence du virus chikungunya ont impliqué uniquement des souches du génotype ECSA (Rezza et al., 2007; Venturi et al., 2017; Franke et al., 2019). Cette difficulté à considérer les facteurs liés au virus est également complexifiée par un déficit de connaissances concernant les virus de la dengue, et plus particulièrement quant à l'identification de mutations virales qui amélioreraient la compétence vectorielle d'*Ae. albopictus* pour ces *Flavivirus*. En effet, si *Ae. albopictus* est à ce jour considéré comme un vecteur secondaire de la dengue, moins efficace que ne l'est *Ae. aegypti* (Lambrechts et al., 2010), les systèmes vectoriels ne sont pas figés et peuvent évoluer sous la pression de sélection exercée par des modifications environnementales. C'est en particulier le cas des arbovirus confrontés à de nouveaux vecteurs, comme illustré par l'adaptation du virus de

l'encéphalite équine vénézuélienne à un nouveau vecteur « pont »¹², *Ochlerotatus taeniorhynchus*, en Amérique du Sud (Brault et al., 2004) et plus récemment par l'adaptation du virus chikungunya à *Ae. albopictus* (De Lamballerie et al., 2008). Si l'on en revient à la dengue, ces mutations adaptatives sont moins évidentes pour les *Flavivirus* (Coffey et al., 2013). La situation pourrait toutefois évoluer, notamment sous la pression invasive exercée par *Ae. albopictus*, qui désormais coexiste avec *Ae. aegypti* dans de nombreuses régions endémiques de dengue (Kraemer et al., 2015). La surveillance doit ainsi être également considérée à une échelle globale et une surveillance des événements se produisant à travers le monde contribue à identifier les situations les plus à risque. La situation à l'île de La Réunion est à cet égard emblématique et mérite la plus grande attention. Dans ce territoire, où *Ae. albopictus* est largement présent et le principal vecteur, des épidémies de dengue de grande ampleur sévissent depuis quatre ans (2018-2021) avec parfois une co-circulation de différents sérotypes (Santé publique France Océan Indien; Vincent et al., 2019). La situation est d'autant plus à risque que les échanges entre ce territoire ultramarin et la métropole sont importants. En complément, la poursuite de travaux d'infections expérimentales pourrait permettre d'identifier des mutations adaptatives des virus de la dengue à *Ae. albopictus* (Bellone et al., 2020) voire des souches virales plus susceptibles d'être sélectionnées par les populations européennes de vecteurs. Les résultats de telles recherches permettraient d'inscrire la surveillance dans un cadre plus global d'épidémiologie génomique (Pollett et al., 2020), et d'identifier au niveau mondial les situations les plus à risque pour la France métropolitaine. L'expérience actuelle de la pandémie d'infections à SARS-COV-2, ponctuée par l'émergence et la propagation de nouveaux variants, a démontré l'intérêt et la nécessité de santé publique

¹² Un vecteur « pont » (« *bridge vector* ») se dit d'un vecteur qui, de par son comportement trophique, permet le passage d'un agent pathogène depuis son réservoir animal vers les populations humaines.

d'intégrer la dimension génomique dans la surveillance épidémiologique (Cyranoski, 2021; González-Candelas et al., 2021).

L'identification de variables environnementale et climatique (l'importance de la végétation et l'accumulation de chaleur) comme facteurs d'émergence, ainsi que l'aspect déterminant de la densité vectorielle dans les dynamiques épidémiques illustrent l'intérêt d'inscrire la surveillance des arboviroses dans une perspective « One Health » (Zinsstag et al., 2011). Ceci concerne non seulement la prise en compte des données de surveillance entomologique, mais également l'intégration des données environnementales. En particulier, notre première étude montre tout l'intérêt de caractériser d'un point de vue météorologique, environnemental et socio-économique les différentes introductions de cas virémiques et les différents épisodes de transmission autochtone, afin d'actualiser les connaissances au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles données. Une telle caractérisation de l'environnement - biotique et abiotique - d'introduction des cas d'arboviroses est d'autant plus importante que ces différentes variables environnementales et climatiques sont en évolution constante sous la pression des changements globaux (d'origines anthropique et climatique). Ainsi, une meilleure compréhension des processus d'émergence et en particulier de l'impact des modifications environnementales sur le risque de transmission d'arbovirus contribue à l'anticipation de ces risques émergents.

Par ailleurs, le développement de modèles prédictifs et d'alerte précoce nécessite de mieux comprendre la variabilité spatiale et temporelle du risque de transmission d'arbovirus (Tozan et al., 2020). Cet enjeu fait intervenir la notion de capacité vectorielle, qui permet de quantifier l'efficacité d'un vecteur à transmettre un agent pathogène dans les conditions du milieu. La capacité vectorielle dépend de facteurs intrinsèques (compétence vectorielle par

exemple) et de facteurs extrinsèques tels que la température, la pluviométrie, l'abondance des vecteurs, le ratio hôte-vecteur, qui sont autant de variables liées aux conditions environnementales au sens large. Aussi, une meilleure caractérisation des conditions environnementales à une échelle infra-urbaine est indispensable pour estimer la capacité vectorielle et ainsi caractériser le risque de transmission. En particulier, l'impact de l'amplitude thermique sur la capacité vectorielle pourrait être importante (Lambrechts et al., 2011) et reste difficile à appréhender. Une amélioration des connaissances dans ce domaine pourrait contribuer à mieux caractériser le risque d'un point de vue spatial ; *Aedes albopictus* reste en effet largement inféodé à des environnements anthropisés, au sein desquels d'importantes différences de température et d'amplitude thermique peuvent être observées le long d'un gradient d'urbanisation (Bernard et al., 2017). Le lien avec d'autres problématiques sanitaires environnementales - comme en particulier l'adaptation au changement climatique et aux vagues de chaleur - est ainsi déterminant et appelle sans aucun doute à plus de synergies (Seah et al., 2021).

Enfin, la prise en compte des comportements humains permet d'envisager des améliorations dans la compréhension des déterminants de la dynamique infectieuse, ainsi que de définition de stratégies de prévention, de promotion de la santé et de contrôle (Ferguson, 2007; Funk et al., 2010b). L'intégration de la mobilité humaine permet d'objectiver le risque d'importation d'arbovirus comme la dengue, le chikungunya ou Zika (Tatem et al., 2006; Rocklöv et al., 2019), mais également les schémas spatio-temporels de propagation des épidémies (Roche et al., 2017). Les mouvements humains sont en effet une composante majeure de la dynamique de transmission des arboviroses, et leur compréhension permet de cibler les zones les plus à risques pour l'émergence puis la diffusion des épidémies (Stoddard et al., 2009). Dans l'hypothèse de la survenue en France métropolitaine d'épidémies de plus

grande ampleur, comparables à celles qui furent observées en Italie (Rezza et al., 2007; Venturi et al., 2017), la définition d'un modèle de métapopulation permettrait de simuler la propagation du virus à plus grande échelle et ainsi de tenir compte de l'hétérogénéité des contacts entre individus (Moulay and Pigne, 2013). Les comportements humains individuels sont également influencés par la perception du risque et la connaissance de la maladie, qui sont susceptibles d'évoluer – dans un sens ou dans un autre – au décours d'une épidémie (Raude et al., 2019).

La difficulté à disposer de données permettant d'apprécier de manière quantitative les comportements et les modifications de comportements dans le temps a été identifiée comme une lacune importante (Verelst et al., 2016). En ce sens, les données numériques (i.e. les données issues des réseaux sociaux, de la téléphonie mobile, des recherches en ligne), constituent une opportunité pour l'intégration des comportements humains dans la surveillance des maladies infectieuses (Aiello et al., 2019). Ce type de données permet d'accéder à un important volume d'informations, relatives à des comportements individuels, et avec une résolution spatio-temporelle suffisamment fine. L'utilisation de ce type de données ouvre ainsi des perspectives prometteuses en santé publique, notamment pour la définition de systèmes de projection en temps quasi-réel (« nowcasting ») permettant d'ajuster en continu les programmes de prévention et d'évaluer leur impact dans des délais courts. En matière de surveillance, le couplage de données numériques avec des données issues des systèmes de surveillance plus traditionnels permettrait de bénéficier des avantages des deux approches : d'une part, l'instantanéité, la précision spatio-temporelle et la quantité d'information des données de l'épidémiologie digitale et, d'autre part, la spécificité des données collectées par les systèmes classiques de surveillance (Simonsen et al., 2016). Cette

évolution est d'ores et déjà à l'œuvre pour la surveillance du SARS-COV-2 (He et al., 2020; Kogan et al., 2021).

*« The aim of mathematical epidemiology
is to integrate biological and circumstantial data into one coherent whole »*

(Macdonald, 1957)

8. Conclusion générale

La santé publique a pour objectif d'intervenir sur l'action publique en matière de santé et possède donc un caractère résolument politique (Fassin, 2000). Les perspectives de projection voire de prédiction de survenue et d'évolution des épidémies rendent les modèles particulièrement attractifs pour les décideurs. Les conditions de validité d'application des modèles dans cette perspective doivent être rigoureusement vérifiées. Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux risques de transmission de maladies vectorielles, la modélisation permet surtout de mieux comprendre les phénomènes complexes des dynamiques de transmission, de contribuer à l'évaluation du risque et d'évaluer l'impact des actions de santé publique de manière prospective ou rétrospective.

Grâce à l'augmentation de la puissance de calcul des outils informatiques ainsi qu'aux développements des connaissances théoriques en bio-informatique – champ pluridisciplinaire à l'interface entre la biologie, la médecine, l'informatique, les mathématiques – l'épidémiologie des maladies infectieuses a désormais à sa disposition une large palette d'outils et de méthodes mathématiques. De fait, les outils mathématiques sont de plus en plus utilisés en santé publique et deviennent davantage axés sur les données disponibles et les

observations issues des systèmes de surveillance (Cummings and Lessler, 2014). La modélisation n'en reste pas moins une discipline scientifique et le développement de modèles valides adaptés aux situations d'émergence nécessite une capacité d'innovation dans un cadre pluridisciplinaire (Fontenille et al., 2009). Ils doivent pouvoir être calibrés de la meilleure manière à partir de données observées sur le terrain. L'intégration des résultats de la recherche dans les politiques publiques doit ainsi être entendue comme un « processus translationnel », par analogie avec les sciences médicales. Ainsi, tout comme la médecine, qui doit être fondée sur des données probantes (« *evidence-based medicine* »), les actions et politiques en matière de santé publique doivent être étayées par les résultats issus de la recherche (« *evidence-based public health policies* ») (Kemmer, 2006). Cette démarche contribue à disséminer une information de qualité, à favoriser la mise en œuvre de programmes et de politiques publiques efficaces ainsi qu'à une meilleure utilisation des ressources disponibles (Brownson et al., 2009). Dans ce cadre, la modélisation statistique et mathématique contribue, aux côtés des études observationnelles et de l'exploitation des données de surveillance, à fournir des éléments utiles à la définition des interventions sanitaires (Kansagra and Farley, 2011). Toutefois, le parallèle entre la médecine fondée sur les preuves et la décision de santé publique fondée sur les preuves a ses limites (Hunter, 2009). Différents obstacles à l'utilisation des résultats issus de la recherche dans la prise de décision ont déjà été identifiés de manière générale. Parmi ceux-ci figurent notamment les perceptions des décideurs à l'égard des données issues de la recherche, ainsi que le décalage entre les objectifs et priorités des actions de recherche mises en œuvre par les chercheurs et les besoins des décideurs (Orton et al., 2011).

Aussi, l'élaboration des connaissances ne doit pas être considérée comme un processus unidirectionnel, mais comme une démarche de co-construction des questions de recherche.

Ce type de collaboration permet d'identifier les besoins d'analyse du risque, et ainsi de générer des questions de recherche tout en facilitant l'accès des chercheurs aux données issues de la surveillance. Les coopérations de ce type contribuent également à identifier les obstacles à l'utilisation des résultats issus de la recherche, qui demeurent une question importante face à l'incompréhension que peut susciter la non-utilisation des résultats de la recherche par les décideurs, alors même que ces recherches sont le plus souvent financées par des fonds publics (Hunter, 2009). Enfin, les conditions d'application, les limites et les incertitudes des simulations qui en découlent doivent être clairement exprimées pour ne pas être à l'origine d'un excès de confiance ou d'une mauvaise interprétation des projections proposées (Rhodes et al., 2020). Dans cette perspective, les collaborations avec des équipes de recherche, la création de réseaux et l'intégration de compétences spécifiques au sein des agences en charge de l'évaluation du risque doivent être encouragées pour inscrire ce cercle vertueux dans la durée.

Bibliographie

- Abbey, H. (1952). An examination of the Reed-Frost theory of epidemics. *Hum. Biol. an Int. Rec. Res.* 24, 201–233.
- Adou, A. A., Napolitano, F., Vastola, A., and Angelillo, I. F. (2019). Travelers' knowledge, attitudes, and behavior related to infectious diseases in Italy. *PLoS One* 14, e0215252. doi:10.1371/journal.pone.0215252.
- Aiello, A. E., Renson, A., and Zivich, P. N. (2019). Social media- and internet-based disease surveillance for public health. *Annu. Rev. Public Health* 41, 101–118. doi:10.1146/annurev-publhealth-040119-094402.
- Amraoui, F., and Failloux, A. B. (2016). Chikungunya: an unexpected emergence in Europe. *Curr. Opin. Virol.* 21, 146–150. doi:10.1016/j.coviro.2016.09.014.
- Andino, R., and Domingo, E. (2015). Viral quasispecies. *Virology* 479–480, 46–51. doi:10.1016/j.virol.2015.03.022.
- Arthur, R. F., Gurley, E. S., Salje, H., Bloomfield, L. S. P., and Jones, J. H. (2017). Contact structure, mobility, environmental impact and behaviour: The importance of social forces to infectious disease dynamics and disease ecology. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 372. doi:10.1098/rstb.2016.0454.
- Aswi, A., Cramb, S. M., Moraga, P., and Mengersen, K. (2019). Bayesian spatial and spatio-temporal approaches to modelling dengue fever: a systematic review. *Epidemiol. Infect.* 147, e33. doi:10.1017/S0950268818002807.
- Bailey, N. T. J. (1950). A simple stochastic epidemic. *Biometrika*, 193–202.
- Banu, S., Hu, W., Hurst, C., and Tong, S. (2011). Dengue transmission in the Asia-Pacific

- region: impact of climate change and socio-environmental factors. *Trop. Med. Int. Heal.* 16, 598–607. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02734.x.
- Barnett, H. C. (1962). The incrimination of arthropods as vectors of disease. *Int. Congr. Entomol. Proc.* XI, 341–345.
- Bartlett, M. S. (1949). Some Evolutionary Stochastic Processes. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* 11, 211–229. doi:10.1111/j.2517-6161.1949.tb00031.x.
- Barton, K. (2018). Package MuMIn. Model selection and model averaging based on information criteria. *R Packag. version 1.42.1*.
- Bellone, R., Lequime, S., Jupille, H., Göertz, G. P., Aubry, F., Mousson, L., et al. (2020). Experimental adaptation of dengue virus 1 to *Aedes albopictus* mosquitoes by in vivo selection. *Sci. Rep.* 10. doi:10.1038/s41598-020-75042-4.
- Bernard, J., Musy, M., Calmet, I., Bocher, E., and Kéravec, P. (2017). Urban heat island temporal and spatial variations: Empirical modeling from geographical and meteorological data. *Build. Environ.* 125, 423–438.
- Bernoulli, D. (1766). Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l’inoculation pour la prévenir. *Mémoires mathématiques Phys. Académie R. des Sci.* 1, 1–45. Available at: [http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3558n/f220.image.r=daniel bernoulli](http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3558n/f220.image.r=daniel%20bernoulli).
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., et al. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496, 504–507. doi:10.1038/nature12060.
- Boden, L. A., and McKendrick, I. J. (2017). Model-based policymaking: A framework to promote ethical “good practice” in mathematical modeling for public health policymaking. *Front. Public Heal.* 5, 1. doi:10.3389/FPUBH.2017.00068.

- Boulesteix, A. L., Wright, M. N., Hoffmann, S., and König, I. R. (2020). Statistical learning approaches in the genetic epidemiology of complex diseases. *Hum. Genet.* 139, 73–84. doi:10.1007/s00439-019-01996-9.
- Brady, O. J., Johansson, M. A., Guerra, C. A., Bhatt, S., Golding, N., Pigott, D. M., et al. (2013). Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings. *Parasites and Vectors* 6. doi:10.1186/1756-3305-6-351.
- Brault, A. C., Powers, A. M., Ortiz, D., Estrada-Franco, J. G., Navarro-Lopez, R., and Weaver, S. C. (2004). Venezuelan equine encephalitis emergence: Enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 11344–11349. doi:10.1073/pnas.0402905101.
- Brownson, R. C., Fielding, J. E., and Maylahn, C. M. (2009). Evidence-based public health: A fundamental concept for public health practice. *Annu. Rev. Public Health* 30, 175–201. doi:10.1146/annurev.publhealth.031308.100134.
- Burattini, M. N., Chen, M., Chow, A., Coutinho, F. A. B., Goh, K. T., Lopez, L. F., et al. (2008). Modelling the control strategies against dengue in Singapore. *Epidemiol. Infect.* 136, 309–319. doi:10.1017/S0950268807008667.
- Cadot, L., Segondy, M., and Foulongne, V. (2017). Laboratory surveillance of arboviral infections in a southern France region colonized by *Aedes albopictus*. *Epidemiol. Infect.* 145, 710–714. doi:10.1017/S0950268816002818.
- Calba, C., Guerbois-Galla, M., Franke, F., Jeannin, C., Auzet-Caillaud, M., Grard, G., et al. (2017). Preliminary report of an autochthonous chikungunya outbreak in France, July to September 2017. *Eurosurveillance* 22. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.39.17-00647.
- Camacho, A., and Funk, S. (2017). fitR: Tool box for fitting dynamic infectious disease models to time series. R package version 0.1. Available at: <https://sbfknk.github.io/fitR/>

[Accessed March 9, 2020].

Carbajo, A. E., Cardo, M. V., Guimarey, P. C., Lizuain, A. A., Buyayisqui, M. P., Varela, T., et al.

(2018). Is autumn the key for dengue epidemics in non endemic regions? The case of Argentina. *PeerJ*, e5196. doi:10.7717/peerj.5196.

Carrieri, M., Angelini, P., Venturelli, C., Maccagnani, B., and Bellini, R. (2011). *Aedes*

albopictus (Diptera: Culicidae) population size survey in the 2007 Chikungunya outbreak area in Italy. I. Characterization of breeding sites and evaluation of sampling methodologies. *J. Med. Entomol.* 48, 1214–1225.

Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (2012). Optimisation de la surveillance et du

contrôle d'*Aedes albopictus* en France. 1–46. Available at:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/CNEV-Ft-Juin2012->

Rapport_Optimisation_surveillance_Aedes_albopictus_France.pdf [Accessed April 10, 2021].

Che, D. (2019). Quels éléments président à l'émergence d'une épidémie virale ? Peut-on la

prévoir ? *Press. Medicale* 48, 1535. doi:10.1016/J.LPM.2019.10.012.

Chib, S., and Greenberg, E. (1995). Understanding the metropolis-hastings algorithm. *Am.*

Stat. 49, 327–335. doi:10.1080/00031305.1995.10476177.

Christofferson, R. C., Chisenhall, D. M., Wearing, H. J., and Mores, C. N. (2014). Chikungunya

viral fitness measures within the vector and subsequent transmission potential. *PLoS One* 9, e110538--e110538. doi:10.1371/journal.pone.0110538.

Cianci, D., Van Den Broek, J., Caputo, B., Marini, F., Della Torre, A., Heesterbeek, H., et al.

(2013). Estimating mosquito population size from mark-release-recapture data. *J Med Entomol* 50, 533–542. doi:10.1603/ME12126.

Ciota, A. T., and Kramer, L. D. (2010). Insights into arbovirus evolution and adaptation from

- experimental studies. *Viruses* 2, 2594–2617. doi:10.3390/v2122594.
- Coffey, L. L., Forrester, N., Tsetsarkin, K., Vasilakis, N., and Weaver, S. C. (2013). Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: Implications for the emergence of disease. *Future Microbiol.* 8, 155–176. doi:10.2217/fmb.12.139.
- Constant, A., McColl, K., and Raude, J. (2020). The Ecology of Protective Behaviors: A Study in New Risk Areas for Mosquito-Borne Diseases. *Ecohealth* 17. doi:10.1007/s10393-020-01500-0.
- Cummings, D., and Lessler, J. (2014). “Infectious disease dynamics,” in *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*, eds. K. Nelson and C. Masters Williams, 131–166.
- Cyranoski, D. (2021). Alarming COVID variants show vital role of genomic surveillance. *Nature* 589, 337–338. doi:10.1038/d41586-021-00065-4.
- Darriet, F., Chabrierie, O., Lenoir, J., Courchamp, F., Claeys, C., Robert, V., et al. (2021). Invasive hematophagous arthropods and associated diseases in a changing world. *Prep.*
- de Andrade, D. C., Jean, S., Clavelou, P., Dallel, R., and Bouhassira, D. (2010). Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: Long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect. Dis.* 10. doi:10.1186/1471-2334-10-31.
- De Lamballerie, X., Leroy, E., Charrel, R. N., Tsetsarkin, K., Higgs, S., and Gould, E. A. (2008). Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: A sign of things to come? *Viol. J.* 5. doi:10.1186/1743-422X-5-33.
- Dedet, J.-P. (2010). *Les épidémies, de la peste noire à la grippe A/H1N1*. Dunod.
- Delatte, H., Gimonneau, G., Triboire, A., and Fontenille, D. (2009). Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. *J Med Entomol* 46, 33–41. doi:10.1603/033.046.0105.

- Delisle, E., Rousseau, C., Broche, B., Leparç-Goffart, I., L'ambert, G., Cochet, A., et al. (2015). Chikungunya outbreak in Montpellier, France, september to october 2014. *Eurosurveillance* 20. doi:10.2807/1560-7917.ES2015.20.17.21108.
- Dennehy, J. J. (2017). Evolutionary ecology of virus emergence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1389, 124–146. doi:10.1111/nyas.13304.
- Dickens, B. L., Sun, H., Jit, M., Cook, A. R., and Carrasco, L. R. (2018). Determining environmental and anthropogenic factors which explain the global distribution of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *BMJ Glob. Heal.* 3, e000801. doi:10.1136/bmjgh-2018-000801.
- Dietz, K. (1988). The first epidemic model: a historical note on PD En'ko. *Aust. J. Stat.* 30A, 56–65. doi:10.1111/j.1467-842x.1988.tb00464.x.
- Dumont, Y., and Chiroleu, F. (2010). Vector control for the chikungunya disease. *Math. Biosci. Eng.* 7, 313–345. doi:10.3934/mbe.2010.7.313.
- Dumont, Y., Chiroleu, F., and Domerg, C. (2008). On a temporal model for the Chikungunya disease: Modeling, theory and numerics. *Math Biosci* 213, 80–91. doi:10.1016/j.mbs.2008.02.008.
- Duong, V., Lambrechts, L., Paul, R. E., Ly, S., Lay, R. S., Long, K. C., et al. (2015). Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 14688–93. doi:10.1073/pnas.1508114112.
- En'ko, P. D. (1989). On The Course of Epidemics of Some Infectious Diseases. *Int. J. Epidemiol.* 18, 749–755. doi:10.1093/ije/18.4.749.
- Endo, A., van Leeuwen, E., and Baguelin, M. (2019). Introduction to particle Markov-chain Monte Carlo for disease dynamics modellers. *Epidemics* 29, 100363. doi:10.1016/j.epidem.2019.100363.

- Eritja, R., Palmer, J. R. B., Roiz, D., Sanpera-Calbet, I., and Bartumeus, F. (2017). Direct Evidence of Adult *Aedes albopictus* Dispersal by Car. *Sci. Rep.* 7, 14399. doi:10.1038/s41598-017-12652-5.
- Estallo, E. L., Sippy, R., Stewart-Ibarra, A. M., Grech, M. G., Benitez, E. M., Ludueña-Almeida, F. F., et al. (2020). A decade of arbovirus emergence in the temperate southern cone of South America: dengue, *Aedes aegypti* and climate dynamics in Córdoba, Argentina. *Heliyon* 6. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04858.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2018). Local transmission of dengue fever in France and Spain – 2018 — 22 October 2018. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/08-10-2018-RRA-Dengue-France.pdf>. [Accessed November 20, 2019].
- European Environment Agency (2017). Updated CLC illustrated nomenclature guidelines. Wien, Austria Available at: https://land.copernicus.eu/user-corner/technical-library/corine-land-cover-nomenclature-guidelines/docs/pdf/CLC2018_Nomenclature_illustrated_guide_20190510.pdf.
- Fan, J., Wei, W., Bai, Z., Fan, C., Li, S., Liu, Q., et al. (2014). A Systematic Review and Meta-Analysis of Dengue Risk with Temperature Change. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12, 1–15. doi:10.3390/ijerph120100001.
- Fassin, D. (2000). Comment faire de la santé publique avec des mots. Une rhétorique à l'œuvre. *Ruptures, Rev. Transdiscipl. en santé* 7, 58–78.
- Feng, X., Huo, X., Tang, B., Tang, S., Wang, K., and Wu, J. (2019). Modelling and Analyzing Virus Mutation Dynamics of Chikungunya Outbreaks. *Sci. Rep.* 9, 1–15. doi:10.1038/s41598-019-38792-4.
- Ferguson, N. (2007). Capturing human behaviour. *Nature* 446, 733. doi:10.1038/446733a.

- Ferrer, R. A., and Klein, W. M. P. (2015). Risk perceptions and health behavior. *Curr. Opin. Psychol.* 5, 85–89. doi:10.1016/j.copsyc.2015.03.012.
- Fine, P. E. (1975). Ross's a priori pathometry - a perspective. *Proc R Soc Med* 68, 547–551.
- Fischer, L. S., Santibanez, S., Hatchett, R. J., Jernigan, D. B., Meyers, L. A., Thorpe, P. G., et al. (2016). CDC Grand Rounds: Modeling and Public Health Decision-Making. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 65, 1374–1377. doi:10.15585/mmwr.mm6548a4.
- Fonseca, D. M., Unlu, I., Crepeau, T., Farajollahi, A., Healy, S. P., Bartlett-Healy, K., et al. (2013). Area-wide management of *Aedes albopictus*. Part 2: gauging the efficacy of traditional integrated pest control measures against urban container mosquitoes. *Pest Manag. Sci.* 69, 1351–61. doi:10.1002/ps.3511.
- Fontenille, D., Cruaud, A., Vial, L., and Garros, C. (2020). Understanding the role of arthropod vectors in the emergence and spread of plant, animal and human diseases. A chronicle of epidemics foretold in South of France. *C. R. Biol.* 343, 311–344. doi:10.5802/CRBIOL.34.
- Fontenille, D., Failloux, A.-B., and Romi, R. (2007). Should we expect Chikungunya and Dengue in Southern Europe? *Emerg. pests vector-borne Dis. Eur.* doi:10.3920/978-90-8686-626-7.
- Fontenille, D., Lagneau, C., Lecollinet, S., Lefait-Robin, R., Setbon, M., Tirel, B., et al. (2009). *La lutte antivectorielle en France. Disease vector control in France.* IRD.
- Fox, J. P. (1951). The emergence of new viral and rickettsial diseases. *New Orleans Med. Surg. J.* 104, 103–111.
- Franke, F., Giron, S., Cochet, A., Jeannin, C., Leparc-Goffart, I., de Valk, H., et al. (2019). [Autochthonous chikungunya and dengue fever outbreak in Mainland France, 2010-2018]. *Bull. Epidémiol. Hebd.*, 374–82.

- French, R. K., and Holmes, E. C. (2020). An Ecosystems Perspective on Virus Evolution and Emergence. *Trends Microbiol.* 28, 165–175. doi:10.1016/j.tim.2019.10.010.
- Frérot, M., Lefebvre, A., Aho, S., Callier, P., Astruc, K., and Glélé, S. A. (2018). What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. *PLoS One* 13. doi:10.1371/journal.pone.0208442.
- Funk, S., Bansal, S., Bauch, C. T., Eames, K. T. D., Edmunds, W. J., Galvani, A. P., et al. (2015). Nine challenges in incorporating the dynamics of behaviour in infectious diseases models. *Epidemics* 10, 21–25. doi:10.1016/j.epidem.2014.09.005.
- Funk, S., Salathé, M., and Jansen, V. A. A. (2010a). Modelling the influence of human behaviour on the spread of infectious diseases: A review. *J. R. Soc. Interface* 7, 1247–1256. doi:10.1098/rsif.2010.0142.
- Funk, S., Salathé, M., and Jansen, V. A. A. (2010b). No Title. Royal Society doi:10.1098/rsif.2010.0142.
- Gaillard, B., Simard, F., Dormont, L., Jay-Robert, P., de Lurbe, D. D. A., Etienne, M., et al. (2019). Is perceived exposure to mosquitoes associated with actual exposure? Results from studies in high-risk and low-risk geographic areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 101, 976–979. doi:10.4269/ajtmh.19-0074.
- Giron, S., Fournet, N., Franke, F., Brottet, E., Calba, C., Cochet, A., et al. (2020). Bilan de la surveillance des arboviroses en 2019 : transition vers une surveillance des cas confirmés de chikungunya, dengue et d'infection à virus Zika en France métropolitaine. *Bull. épidémiologique Hebd.* 22, 446–455.
- Giron, S., Franke, F., Decoppet, A., Cadiou, B., Travaglini, T., Thirion, L., et al. (2019). Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. *Eurosurveillance* 24. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.45.1900655.

- Gjenero-Margan, I., Aleraj, B., Krajcar, D., Lesnikar, V., Klobučar, A., Pem-Novosel, I., et al. (2011). Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill.* 16.
- Glanz, K., Rimer, B. K., and Viswanath, K. eds. (2008). *Health behavior and health education: theory, research, and practice*. 4th ed. John Wiley & Sons.
- González-Candelas, F., Shaw, M.-A., Phan, T., Kulkarni-Kale, U., Paraskevis, D., Luciani, F., et al. (2021). One year into the pandemic: Short-term evolution of SARS-CoV-2 and emergence of new lineages. *Infect. Genet. Evol.* 92, 104869. doi:10.1016/j.meegid.2021.104869.
- Gossner, C. M., Ducheyne, E., and Schaffner, F. (2018). Increased risk for autochthonous vector-borne infections transmitted by *Aedes albopictus* in continental Europe. *Eurosurveillance* 23. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.24.1800268.
- Gubler, D. J., and Clark, G. G. (1995). Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg. Infect. Dis.* 1, 55–57. doi:10.3201/eid0102.952004.
- Halasa, Y. A., Shepard, D. S., Fonseca, D., Farajollahi, A., Healy, S., Gaugler, R., et al. (2013). Quantifying impact of mosquitoes on quality of life. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 89, 175.
- Hamer, W. (1906). The Milroy Lectures on Epidemic Disease in England—The Evidence of Variability and Persistence of Type. *Lancet* 1, 733-739.
- Hamra, G., MacLehose, R., and Richardson, D. (2013). Markov chain monte carlo: An introduction for epidemiologists. *Int. J. Epidemiol.* 42, 627–634. doi:10.1093/ije/dyt043.
- Harrington, L. C., Fleisher, A., Ruiz-Moreno, D., Vermeulen, F., Wa, C. V, Poulson, R. L., et al. (2014). Heterogeneous Feeding Patterns of the Dengue Vector, *Aedes aegypti*, on Individual Human Hosts in Rural Thailand. *PLoS Negl Trop Dis* 8. doi:10.1371/journal.pntd.0003048.

- Hastings, W. K. (1970). Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika* 57, 109.
- He, Z., Zhang, C. J. P., Huang, J., Zhai, J., Zhou, S., Chiu, J. W. T., et al. (2020). A new era of epidemiology: Digital epidemiology for investigating the COVID-19 Outbreak in China. *J. Med. Internet Res.* 22. doi:10.2196/21685.
- Heesterbeek, H., Anderson, R. M., Andreasen, V., Bansal, S., DeAngelis, D., Dye, C., et al. (2015). Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science* (80-.). 347. doi:10.1126/science.aaa4339.
- Holstein, M. (1967). Dynamics of *Aedes aegypti* distribution, density and seasonal prevalence in the Mediterranean area. *Bull. World Health Organ.* 36, 541–543.
- Hsieh, Y. H., and Ma, S. (2009). Intervention measures, turning point, and reproduction number for dengue, Singapore, 2005. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 80, 66–71. doi:10.4269/ajtmh.2009.80.66.
- Hunter, D. J. (2009). Relationship between evidence and policy: A case of evidence-based policy or policy-based evidence? *Public Health* 123, 583–586. doi:10.1016/j.puhe.2009.07.011.
- ICTV (2019). Virus Taxonomy: 2019 Release. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed February 8, 2021].
- Inglada, J., Vincent, A., Arias, M., Tardy, B., Morin, D., and Rodes, I. (2017). Operational High Resolution Land Cover Map Production at the Country Scale Using Satellite Image Time Series. *Remote Sens.* 9, 95. doi:10.3390/rs9010095.
- Jit, M., and Brisson, M. (2011). Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: A primer. *Pharmacoeconomics* 29, 371–386. doi:10.2165/11539960-000000000-00000.

- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L., et al. (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451, 990–993.
doi:10.1038/nature06536.
- Jourdain, F., Paty, M.-C., Perrin, Y., and Fontenille, D. (2015a). *Aedes albopictus* et le risque arbovirus en France métropolitaine: la nécessité d’une surveillance intégrée. *Bull. épidémiologique, santé Anim. Aliment.* 66.
- Jourdain, F., Roiz, D., de Valk, H., Noël, H., L’ambert, G., Franke, F., et al. (2020). From importation to autochthonous transmission: Drivers of chikungunya and dengue emergence in a temperate area. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 14, 1–19.
doi:10.1371/journal.pntd.0008320.
- Jourdain, F., Roiz, D., Perrin, Y., Grucker, K., Simard, F., and Paupy, C. (2015b). [Entomological factors of arboviruses emergences]. *Transfus Clin Biol* 22, 101–106.
doi:10.1016/j.tracli.2015.06.001.
- Kansagra, S. M., and Farley, T. A. (2011). Public health research: Lost in translation or speaking the wrong language? *Am. J. Public Health* 101, 2203–2206.
doi:10.2105/AJPH.2011.300302.
- Keeling, M. J., and Rohani, P. (2008). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton, NJ, USA: Princeton University Press doi:10.1016/s1473-3099(08)70147-6.
- Keeling, M. J., Rohani, P., and Humans, I. N. (2008). *Modeling Infectious Diseases*. Princeton University Press, Princeton.
- Kemm, J. (2006). The limitations of “evidence-based” public health. *J. Eval. Clin. Pract.* 12, 319–324. doi:10.1111/j.1365-2753.2006.00600.x.
- Kendall, D. G. (1956). Deterministic and stochastic epidemics in closed populations. *Proc. 3rd Berkeley Symp. Math. Stat. Prob.*, 149–165. Available at:

https://digitalassets.lib.berkeley.edu/math/ucb/text/math_s3_v4_article-08.pdf

[Accessed February 12, 2021].

Knight, G. M., Dharan, N. J., Fox, G. J., Stennis, N., Zwerling, A., Khurana, R., et al. (2016).

Bridging the gap between evidence and policy for infectious diseases: How models can aid public health decision-making. *Int. J. Infect. Dis.* 42, 17–23.

doi:10.1016/j.ijid.2015.10.024.

Kogan, N. E., Clemente, L., Liautaud, P., Kaashoek, J., Link, N. B., Nguyen, A. T., et al. (2021).

An early warning approach to monitor COVID-19 activity with multiple digital traces in near real time. *Sci. Adv.* 7. doi:10.1126/sciadv.abd6989.

Kraemer, M. U. G., Reiner, R. C., Brady, O. J., Messina, J. P., Gilbert, M., Pigott, D. M., et al.

(2019). Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat. Microbiol.* 4, 854–863. doi:10.1038/s41564-019-0376-y.

Kraemer, M. U., Sinka, M. E., Duda, K. A., Mylne, A. Q., Shearer, F. M., Barker, C. M., et al.

(2015). The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* 4, e08347. doi:10.7554/eLife.08347.

Kretzschmar, M. (2020). Disease modeling for public health: added value, challenges, and

institutional constraints. *J. Public Health Policy* 41, 39–51. doi:10.1057/s41271-019-00206-0.

Lacour, G., Chanaud, L., L'Ambert, G., and Hance, T. (2015). Seasonal Synchronization of

Diapause Phases in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *PLoS One* 10, e0145311.

doi:10.1371/journal.pone.0145311.

Lambrechts, L., Chevillon, C., Albright, R. G., Thaisomboonsuk, B., Richardson, J. H., Jarman,

R. G., et al. (2009). Genetic specificity and potential for local adaptation between

dengue viruses and mosquito vectors. *BMC Evol Biol* 9, 160. doi:10.1186/1471-2148-9-

160.

Lambrechts, L., Paaijmans, K. P., Fansiri, T., Carrington, L. B., Kramer, L. D., Thomas, M. B., et al. (2011). Impact of daily temperature fluctuations on dengue virus transmission by *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 7460–7465.

doi:10.1073/pnas.1101377108.

Lambrechts, L., Scott, T. W., and Gubler, D. J. (2010). Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 83, 6–7. doi:10.1371/journal.pntd.0000646.

Larousserie, D. (2021). Covid-19 : ces modélisateurs qui anticipent la pandémie. *Le Monde*. Available at: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2021/01/05/covid-19-enquete-sur-ces-modelisateurs-qui-anticipent-la-pandemie_6065204_1650684.html [Accessed January 15, 2021].

Lazzarini, L., Barzon, L., Foglia, F., Manfrin, V., Pacenti, M., Pavan, G., et al. (2020). First autochthonous dengue outbreak in Italy, August 2020. *Eurosurveillance* 25.

doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001606.

Lebarbenchon, C., Brown, S. P., Poulin, R., Gauthier-Clerc, M., and Thomas, F. (2008). Evolution of pathogens in a man-made world. *Mol. Ecol.* 17, 475–484.

doi:10.1111/j.1365-294X.2007.03375.x.

Lerner, J. S., and Keltner, D. (2001). Fear, anger, and risk. *J. Pers. Soc. Psychol.* 81, 146–159.

doi:10.1037//0022-3514.81.1.146.

Li, L., Liu, W. H., Zhang, Z. Bin, Liu, Y., Chen, X. G., Luo, L., et al. (2020). The effectiveness of early start of grade iii response to dengue in Guangzhou, China: A population-based interrupted time-series study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 14, 1–15.

doi:10.1371/journal.pntd.0008541.

- Lilienfeld, A. M. (1984). Epidemiology and health policy: Some historical highlights. *Public Health Rep.* 99, 237–241.
- Lindh, E., Argentini, C., Remoli, M. E., Fortuna, C., Faggioni, G., Benedetti, E., et al. (2019). The Italian 2017 outbreak chikungunya virus belongs to an emerging *Aedes albopictus*-adapted virus cluster introduced from the Indian subcontinent. *Open Forum Infect. Dis.* 6. doi:10.1093/ofid/ofy321.
- Little, E., Bajwa, W., and Shaman, J. (2017). Local environmental and meteorological conditions influencing the invasive mosquito *Ae. albopictus* and arbovirus transmission risk in New York City. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11, e0005828. doi:10.1371/journal.pntd.0005828.
- Liu, K.-K., Wang, T., Huang, X.-D., WangANG, G.-L., XiaIA, Y., Zhang, Y.-T., et al. (2017). Risk assessment of dengue fever in Zhongshan, China: a time-series regression tree analysis. *Epidemiol. Infect.* 145, 451–461. doi:10.1017/S095026881600265X.
- Liu, T., Zhu, G., He, J., Song, T., Zhang, M., Lin, H., et al. (2018). Early rigorous control interventions can largely reduce dengue outbreak magnitude: experience from Chaozhou, China. *BMC Public Health* 18, 90. doi:10.1186/s12889-017-4616-x.
- Liu, Y., Lillepold, K., Semenza, J. C., Tozan, Y., Quam, M. B. M., and Rocklöv, J. (2020). Reviewing estimates of the basic reproduction number for dengue, Zika and chikungunya across global climate zones. *Environ. Res.* 182, 109114. doi:10.1016/j.envres.2020.109114.
- Liyanage, P., Rocklöv, J., Tissera, H., Palihawadana, P., Wilder-Smith, A., and Tozan, Y. (2019). Evaluation of intensified dengue control measures with interrupted time series analysis in the Panadura Medical Officer of Health division in Sri Lanka: a case study and cost-effectiveness analysis. *Lancet. Planet. Heal.* 3, e211–e218. doi:10.1016/S2542-

5196(19)30057-9.

Loewenstein, G. F., Hsee, C. K., Weber, E. U., and Welch, N. (2001). Risk as Feelings. *Psychol. Bull.* 127, 267–286. doi:10.1037/0033-2909.127.2.267.

Macdonald, G. (1952). The analysis of equilibrium in malaria. *Trop Dis Bull.* 49, 813–829.

Macdonald, G. (1957). *The epidemiology and control of Malaria.* , ed. Oxford University Press London.

Madhav, N., Oppenheim, B., Gallivan, M., Mulembakani, P., Rubin, E., and Wolfe, N. (2017).

“Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation,” in *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 9): Improving Health and Reducing Poverty* (The World Bank), 315–345.

doi:10.1596/978-1-4648-0527-1_ch17.

Manore, C. A., Hickmann, K. S., Xu, S., Wearing, H. J., and Hyman, J. M. (2014). Comparing dengue and chikungunya emergence and endemic transmission in *A. aegypti* and *A. albopictus*. *J. Theor. Biol.* 356, 174–191. doi:10.1016/j.jtbi.2014.04.033.

Marini, F., Caputo, B., Pombi, M., Travaglio, M., Montarsi, F., Drago, A., et al. (2019).

Estimating Spatio-Temporal Dynamics of *Aedes albopictus* Dispersal to Guide Control Interventions in Case of Exotic Arboviruses in Temperate Regions. *Sci. Rep.* 9, 10281.

doi:10.1038/s41598-019-46466-4.

Maugeais, E., Lecordix, F., Halbecq, X., and Braun, A. (2011). Dérivation cartographique multi échelles de la BDTopo de l'IGN France: mise en oeuvre du processus de production de la Nouvelle Carte de Base. *Proc. 25th Int. Cartogr. Conf. Paris*, 3–8.

Mayer, S. V., Tesh, R. B., and Vasilakis, N. (2017). The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Trop.* 166, 155–163. doi:10.1016/j.actatropica.2016.11.020.

McKendrick, A.G. On certain mathematical aspects of malaria. *Paludism.* 1912; 1, 54–66. in

In: Heyde C.C., Seneta E., Crépel P., Fienberg S.E., Gani J. (eds) *Statisticians of the Centuries*. 2001. Springer, New York, NY.

McKendrick, A. G. (1914). Studies on the Theory of Continuous Probabilities, with Special Reference to its Bearing on Natural Phenomena of a Progressive Nature. *Proc. London Math. Soc.* s2-13, 401–416. doi:10.1112/plms/s2-13.1.401.

Metcalfe, C. J. E., Edmunds, W. J., and Lessler, J. (2015). Six challenges in modelling for public health policy. *Epidemics* 10, 93–96. doi:10.1016/j.epidem.2014.08.008.

Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popovic, M., Poljsak-Prijatelj, M., Mraz, J., et al. (2016). Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 374, 951–958. doi:10.1056/NEJMoa1600651.

Moiroux, N., Gomez, M. B., Pennetier, C., Elanga, E., Djènontin, A., Chandre, F., et al. (2012). Changes in anopheles funestus biting behavior following universal coverage of long-lasting insecticidal nets in benin. *J. Infect. Dis.* 206, 1622–1629. doi:10.1093/infdis/jis565.

Molho, S., Gautier, A., Paty, M.-C., Jestin, C., and le groupe Baromètre santé 2016 (2018). Représentations et comportements de prévention des arboviroses en France métropolitaine : Baromètre santé 2016. *Bull. Épidémiologique Hebd.*, 510–517.

Morse, S. S. (1995). Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 1, 7–15. doi:10.3201/eid0101.950102.

Morse, S. S., and Schluederberg, A. (1990). Emerging viruses: The evolution of viruses and viral diseases. *J. Infect. Dis.* 162, 1–7. doi:10.1093/infdis/162.1.1.

Moulay, D., and Pigne, Y. (2013). A metapopulation model for chikungunya including populations mobility on a large-scale network. *J Theor Biol* 318, 129–139. doi:10.1016/j.jtbi.2012.11.008.

- Nelder, J. A., and Wedderburn, R. W. M. (1972). Generalized Linear Models. *J. R. Stat. Soc. Ser. A* 135, 370. doi:10.2307/2344614.
- Neteler, M., Roiz, D., Rocchini, D., Castellani, C., and Rizzoli, A. (2011). Terra and Aqua satellites track tiger mosquito invasion: modelling the potential distribution of *Aedes albopictus* in north-eastern Italy. *Int J Heal. Geogr* 10, 49.
- Newton, E. A., and Reiter, P. (1992). A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *Am J Trop Med Hyg* 47, 709–720.
- Nicolle, C. (1933). *Destin des maladies infectieuses*. Presses Un.
- Niu, C., Huang, Y., Wang, M., Huang, D., Li, J., Huang, S., et al. (2019). Differences in the Transmission of Dengue Fever by Different Serotypes of Dengue Virus. *Vector-Borne Zoonotic Dis.*, vbz.2019.2477. doi:10.1089/vbz.2019.2477.
- Orton, L., Lloyd-Williams, F., Taylor-Robinson, D., O’Flaherty, M., and Capewell, S. (2011). The Use of Research Evidence in Public Health Decision Making Processes: Systematic Review. *PLoS One* 6, e21704. doi:10.1371/journal.pone.0021704.
- Paixão, E. S., Teixeira, M. G., and Rodrigues, L. C. (2018). Zika, chikungunya and dengue: The causes and threats of new and reemerging arboviral diseases. *BMJ Glob. Heal.* 3. doi:10.1136/bmjgh-2017-000530.
- Panning, M., Grywna, K., van Esbroeck, M., Emmerich, P., and Drosten, C. (2008). Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 416–22. doi:10.3201/eid1403.070906.
- Paty, M. C., Six, C., Charlet, F., Heuzé, G., Cochet, A., Wiegandt, A., et al. (2014). Large number of imported chikungunya cases in mainland France, 2014: a challenge for surveillance and response. *Euro Surveill.* 19, 20856. doi:10.2807/1560-

7917.es2014.19.28.20856.

Paupy, C., Delatte, H., Bagny, L., Corbel, V., and Fontenille, D. (2009). *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect.* 11, 1177–85.

doi:10.1016/j.micinf.2009.05.005.

Pepin, M., Boireau, P., Boué, F., Castric, J., Cliquet, F., Douzal, Y., et al. (2007). Emergence des maladies infectieuses animales et humaines. *INRA Prod. Anim.* 20, 199–206. Available at: <https://hal.inrae.fr/hal-02661325> [Accessed February 10, 2021].

Poletti, P., Messeri, G., Ajelli, M., Vallorani, R., Rizzo, C., and Merler, S. (2011). Transmission potential of chikungunya virus and control measures: the case of Italy. *PLoS One* 6, e18860. doi:10.1371/journal.pone.0018860.

Pollett, S., Fauver, J. R., Maljkovic Berry, I., Melendrez, M., Morrison, A., Gillis, L. D., et al. (2020). Genomic Epidemiology as a Public Health Tool to Combat Mosquito-Borne Virus Outbreaks. *J. Infect. Dis.* 221, S308–S318. doi:10.1093/infdis/jiz302.

Porta, M. ed. (2014). *A dictionary of epidemiology. Sixth edition.* Oxford university Press.

Qu, Y., Shi, X., Wang, Y., Li, R., Lu, L., and Liu, Q. (2018). Effects of socio-economic and environmental factors on the spatial heterogeneity of dengue fever investigated at a fine scale. *Geospat. Health* 13, 287–297. doi:10.4081/gh.2018.682.

R Core Development Team (2019). R: A language and environment for statistical computing.

R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Version 3.5.3. Available at: <https://www.r-project.org/> [Accessed June 13, 2019].

Raude, J., Chinfatt, K., Huang, P., Betansedi, C. O., Katumba, K., Vernazza, N., et al. (2012).

Public perceptions and behaviours related to the risk of infection with *Aedes* mosquito-borne diseases: A cross-sectional study in Southeastern France. *BMJ Open* 2.

doi:10.1136/bmjopen-2012-002094.

- Raude, J., MCColl, K., Flamand, C., and Apostolidis, T. (2019). Understanding health behaviour changes in response to outbreaks: Findings from a longitudinal study of a large epidemic of mosquito-borne disease. *Soc. Sci. Med.* 230, 184–193. doi:10.1016/j.socscimed.2019.04.009.
- Remington, P. L., Smith, M. Y., Williamson, D. F., Anda, R. F., Gentry, E. M., and Hogelin, G. C. (1988). Design, characteristics, and usefulness of state-based behavioral risk factor surveillance: 1981-87. *Public Health Rep.* 103, 366–375.
- Ren, H., Zheng, L., Li, Q., Yuan, W., and Lu, L. (2017). Exploring Determinants of Spatial Variations in the Dengue Fever Epidemic Using Geographically Weighted Regression Model: A Case Study in the Joint Guangzhou-Foshan Area, China, 2014. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14, 1518. doi:10.3390/ijerph14121518.
- Rey, G., Jougla, E., Fouillet, A., and Hémon, D. (2009). Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 9, 33. doi:10.1186/1471-2458-9-33.
- Rezza, G., Nicoletti, L., Angelini, R., Romi, R., Finarelli, A., Panning, M., et al. (2007). Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 370, 1840–1846. doi:10.1016/S0140-6736(07)61779-6.
- Rhodes, T., Rhodes, T., Lancaster, K., Lees, S., and Parker, M. (2020). Modelling the pandemic: Attuning models to their contexts. *BMJ Glob. Heal.* 5, 2914. doi:10.1136/bmjgh-2020-002914.
- Riccardo, F., Venturi, G., Di Luca, M., Del Manso, M., Severini, F., Andrianou, X., et al. (2019). Secondary Autochthonous Outbreak of Chikungunya, Southern Italy, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 25, 2093–2095. doi:10.3201/eid2511.180949.

- Richard, J.-B., Andler, R., Gautier, A., Guignard, R., Leon, C., and Beck, F. (2017). Effects of using an Overlapping Dual-Frame Design on Estimates of Health Behaviors: A French General Population Telephone Survey. *J. Surv. Stat. Methodol.* 5, 254–274. doi:10.1093/jssam/smw028.
- Ripley, B., Venables, B., Bates, D. M., Hornik, K., Gebhardt, A., and Firth, D. (2018). Package MASS. Support Functions and Datasets for Venables and Ripley's MASS. *R Packag. version 7.3-51.1*.
- Roche, B., Gaillard, B., Léger, L., Pélagie-Moutenda, R., Sochacki, T., Cazelles, B., et al. (2017). An ecological and digital epidemiology analysis on the role of human behavior on the 2014 Chikungunya outbreak in Martinique. *Sci. Rep.* 7. doi:10.1038/s41598-017-05957-y.
- Roche, B., Léger, L., L'Ambert, G., Lacour, G., Fousadier, R., Besnard, G., et al. (2015). The spread of *Aedes albopictus* in Metropolitan France: Contribution of environmental drivers and human activities and predictions for a near future. *PLoS One* 10, e0125600. doi:10.1371/journal.pone.0125600.
- Rocklöv, J., Tozan, Y., Ramadona, A., Sewe, M. O., Sudre, B., Garrido, J., et al. (2019). Using big data to monitor the introduction and spread of Chikungunya, Europe, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 25, 1041–1049. doi:10.3201/eid2506.180138.
- Rohrbasser, J.-M. (2011). Les hasards de la variole. *Astérian* 9. Available at: <https://journals.openedition.org/asterion/2143>.
- Roiz, D., Bousès, P., Simard, F., Paupy, C., and Fontenille, D. (2015). Autochthonous Chikungunya transmission and extreme climate events in Southern France. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0003854. doi:10.1371/journal.pntd.0003854.
- Roiz, D., Wilson, A. L., Scott, T. W., Fonseca, D. M., Jourdain, F., Müller, P., et al. (2018).

- Integrated *Aedes* management for the control of *Aedes*-borne diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006845. doi:10.1371/journal.pntd.0006845.
- Rosenstock, I. M. (1974). Historical Origins of the Health Belief Model. *Health Educ. Monogr.* 2, 328–335.
- Rosenthal, S. R., Ostfeld, R. S., McGarvey, S. T., Lurie, M. N., and Smith, K. F. (2015). Redefining disease emergence to improve prioritization and macro-ecological analyses. *One Heal. (Amsterdam, Netherlands)* 1, 17–23. doi:10.1016/j.onehlt.2015.08.001.
- Ross, R. (1911a). Some quantitative studies in epidemiology. *Nature*, 466–467.
- Ross, R. (1911b). *The prevention of malaria*. John Murray.
- Rudolph, K. E., Lessler, J., Moloney, R. M., Kmush, B., and Cummings, D. A. T. T. (2014). Review article: Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systematic review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 90, 882–891. doi:10.4269/ajtmh.13-0403.
- Salathé, M. (2018). Digital epidemiology: what is it, and where is it going? *Life Sci. Soc. Policy* 14. doi:10.1186/s40504-017-0065-7.
- Salathé, M., Bengtsson, L., Bodnar, T. J., Brewer, D. D., Brownstein, J. S., Buckee, C., et al. (2012). Digital epidemiology. *PLoS Comput. Biol.* 8. doi:10.1371/journal.pcbi.1002616.
- Salathé, M., Freifeld, C. C. C., Mearu, S. R. S., Tomasulo, A. F. A., and Brownstein, J. J. S. (2013). Influenza A (H7N9) and the importance of digital epidemiology. *N Engl J Med* 369, 401–404. doi:10.1056/NEJMp1307752.Influenza.
- Sallam, M. F., Fizer, C., Pilant, A. N., and Whung, P.-Y. (2017). Systematic Review: Land Cover, Meteorological, and Socioeconomic Determinants of *Aedes* Mosquito Habitat for Risk Mapping. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14, 1230. doi:10.3390/ijerph14101230.
- Sanjuán, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M., and Belshaw, R. (2010). Viral Mutation Rates. *J. Virol.* 84, 9733–9748. doi:10.1128/jvi.00694-10.

- Santé publique France Océan Indien Dengue à La Réunion. Point de situation au 27 avril 2021. *Le point épidémiol.* Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/339525/3008294> [Accessed May 18, 2021].
- Schaffner, F., and Mathis, A. (2014). Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *Lancet. Infect. Dis.* 14, 1271–80. doi:10.1016/S1473-3099(14)70834-5.
- Schuffenecker, I., Iteman, I., Michault, A., Murri, S., Frangeul, L., Vaney, M. C., et al. (2006). Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.* 3, 1058–1070. doi:10.1371/journal.pmed.0030263.
- Seah, A., Aik, J., Ng, L. C., and Tam, C. C. (2021). The effects of maximum ambient temperature and heatwaves on dengue infections in the tropical city-state of Singapore – A time series analysis. *Sci. Total Environ.* 775. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.145117.
- Semenza, J. C., Lindgren, E., Balkanyi, L., Espinosa, L., Almqvist, M. S., Penttinen, P., et al. (2016). Determinants and Drivers of Infectious Disease Threat Events in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 581–589. doi:10.3201/eid2204.151073.
- Semenza, J. C., and Menne, B. (2009). Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet. Infect. Dis.* 9, 365–75. doi:10.1016/S1473-3099(09)70104-5.
- Semenza, J. C., Sudre, B., Miniota, J., Rossi, M., Hu, W., Kossowsky, D., et al. (2014). International Dispersal of Dengue through Air Travel: Importation Risk for Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 8, e3278. doi:10.1371/journal.pntd.0003278.
- Sencer, D. J. (1971). Emerging diseases of man and animals. *Annu. Rev. Microbiol.* 25, 465–486. doi:10.1146/annurev.mi.25.100171.002341.
- Septfonds, A., Leparç-Goffart, I., Couturier, E., Franke, F., Deniau, J., Balestier, A., et al. (2016).

- Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, 1 January to 15 July 2016. *Euro Surveill.* 21. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30315.
- Setbon, M., and Raude, J. (2008). Perceptions and preventive behavior against dengue fever in Martinique. *Med. Mal. Infect.* 38, S78–S81.
- Siettos, C. I., and Russo, L. (2013). Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence* 4, 295–306. doi:10.4161/viru.24041.
- Sigfrid, L., Reusken, C., Eckerle, I., Nussenblatt, V., Lipworth, S., Messina, J., et al. (2018). Preparing clinicians for (re-)emerging arbovirus infectious diseases in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 229–239. doi:10.1016/j.cmi.2017.05.029.
- Simonsen, L., Gog, J. R., Olson, D., and Viboud, C. (2016). Infectious disease surveillance in the big data era: Towards faster and locally relevant systems. *J. Infect. Dis.* 214, S380–S385. doi:10.1093/infdis/jiw376.
- Smith, D. L., Battle, K. E., Hay, S. I., Barker, C. M., Scott, T. W., and McKenzie, F. E. (2012). Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog.* 8. doi:10.1371/journal.ppat.1002588.
- Sochacki, T., Jourdain, F., Perrin, Y., Noel, H., Paty, M.-C., de Valk, H., et al. (2016). Imported chikungunya cases in an area newly colonised by *Aedes albopictus*: mathematical assessment of the best public health strategy. *Eurosurveillance* 21, 22–30. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.18.30221.
- Soper, F. L. (1963). The elimination of urban yellow fever in the Americas through the eradication of *Aedes aegypti*. *Am. J. Public Health* 53, 7–16. doi:10.2105/ajph.53.1.7.
- Soper, H. E. (1929). The interpretation of periodicity in disease prevalence. *J. R. Stat. Soc.* 92, 34–73.
- Souza-Neto, J. A., Powell, J. R., and Bonizzoni, M. (2019). *Aedes aegypti* vector competence

- studies: A review. *Infect. Genet. Evol.* 67, 191–209. doi:10.1016/j.meegid.2018.11.009.
- Spellberg, B., and Taylor-Blake, B. (2013). On the exoneration of Dr. William H. Stewart: Debunking an urban legend. *Infect. Dis. Poverty* 2, 3. doi:10.1186/2049-9957-2-3.
- Stoddard, S. T., Morrison, A. C., Vazquez-Prokopec, G. M., Soldan, V. P., Kochel, T. J., Kitron, U., et al. (2009). The role of human movement in the transmission of vector-borne pathogens. *PLoS Negl Trop Dis* 3. doi:10.1371/journal.pntd.0000481.
- Succo, T., Noël, H., Nikolay, B., Maquart, M., Cochet, A., Leparç-Goffart, I., et al. (2018). Dengue serosurvey after a 2-month long outbreak in Nîmes, France, 2015: was there more than met the eye? *Eurosurveillance* 23. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.23.1700482.
- Tabuteau, D. (2007). La sécurité sanitaire, réforme institutionnelle ou résurgence des politiques de santé publique ? *Trib. la Sante* 16, 87–103. doi:10.3917/seve.016.0087.
- Tatem, A. J., Hay, S. I., and Rogers, D. J. (2006). Global traffic and disease vector dispersal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 6242–6247. doi:10.1073/pnas.0508391103.
- Telle, O., Nikolay, B., Kumar, V., Benkimoun, S., Pal, R., Nagpal, B., et al. (2021). Social and environmental risk factors for dengue in Delhi city: A retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis.* 15, e0009024. doi:10.1371/journal.pntd.0009024.
- Thiberville, S.-D. D., Moyen, N., Dupuis-Maguiraga, L., Nougairede, A., Gould, E. A., Roques, P., et al. (2013). Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antivir. Res* 99, 345–370. doi:10.1016/j.antiviral.2013.06.009.
- Thuilliez, J., Bellia, C., Dehecq, J.-S., and Reilhes, O. (2014). Household-level expenditure on protective measures against mosquitoes on the island of La Réunion, France. *PLoS Negl Trop Dis.* 8, e2609. doi:10.1371/journal.pntd.0002609.
- Tozan, Y., Sjödin, H., Muñoz, Á. G., and Rocklöv, J. (2020). Transmission dynamics of dengue

and chikungunya in a changing climate: do we understand the eco-evolutionary response? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 18, 1187–1193.

doi:10.1080/14787210.2020.1794814.

Tran, A., L'Ambert, G., Lacour, G., Benoît, R., Demarchi, M., Cros, M., et al. (2013). A rainfall- and temperature-driven abundance model for *Aedes albopictus* populations. *Int J Env. Res Public Heal.* 10, 1698–1719. doi:10.3390/ijerph10051698.

Tsetsarkin, K. A., Chen, R., Yun, R., Rossi, S. L., Plante, K. S., Guerbois, M., et al. (2014). Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. *Nat. Commun.* 5, 4084.

doi:10.1038/ncomms5084.

Unkel, S., Farrington, C. P., Garthwaite, P. H., Robertson, C., and Andrews, N. (2012).

Statistical methods for the prospective detection of infectious disease outbreaks: A review. *J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc.* 175, 49–82. doi:10.1111/j.1467-985X.2011.00714.x.

Valerio, L., Roure Díez, S., Benítez, R., Fernández-Rivas, G., Rivaya, B., Expósito, C., et al. (2021). Intensified epidemiological surveillance of arbovirolosis: First case of native dengue fever in Catalonia (Spain), Northern Metropolitan Area of Barcelona, 2018-2019. *Aten. Primaria* 53, 73–80. doi:10.1016/j.aprim.2020.07.002.

Vallorani, R., Angelini, P., Bellini, R., Carrieri, M., Crisci, A., Mascali Zeo, S., et al. (2015).

Temperature Characterization of Different Urban Microhabitats of *Aedes albopictus* (Diptera Culicidae) in Central-Northern Italy. *Env. Entomol* 44, 1182–1192.

doi:10.1093/ee/nvv067.

Van Bortel, W., Dorleans, F., Rosine, J., Blateau, A., Rousseau, D., Matheus, S., et al. (2014).

Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the

- significance for Europe. *Eurosurveillance* 19, 20759. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20759.
- Van Herck, K., Castelli, F., Zuckerman, J., Nothdurft, H., Van Damme, P., Dahlgren, A.-L., et al. (2004). Knowledge, Attitudes and Practices in Travel-related Infectious Diseases: The European Airport Survey. *J. Travel Med.* 11, 3–8. doi:10.2310/7060.2004.13609.
- van Seventer, J. M., and Hochberg, N. S. (2016). “Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control,” in *International Encyclopedia of Public Health* (Elsevier Inc.), 22–39. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00516-6.
- Vasilakis, N., and Gubler, D. (2016). *Arboviruses: molecular biology, evolution and control*. Caister Academic Press.
- Vasquez, V., Haddad, E., Perignon, A., Jaureguiberry, S., Brichtler, S., Leparc-Goffart, I., et al. (2018). Dengue, chikungunya, and Zika virus infections imported to Paris between 2009 and 2016: Characteristics and correlation with outbreaks in the French overseas territories of Guadeloupe and Martinique. *Int. J. Infect. Dis.* 72, 34–39. doi:10.1016/j.ijid.2018.05.007.
- Vazeille, M., Moutailler, S., Coudrier, D., Rousseaux, C., Khun, H., Huerre, M., et al. (2007). Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS One* 2. doi:10.1371/journal.pone.0001168.
- Vega-Rúa, A., Marconcini, M., Madec, Y., Manni, M., Carraretto, D., Gomulski, L. M., et al. (2020). Vector competence of *Aedes albopictus* populations for chikungunya virus is shaped by their demographic history. *Commun. Biol.* 3. doi:10.1038/s42003-020-1046-6.
- Vega-Rúa, A., Zouache, K., Girod, R., Failloux, A.-B. B., Lourenço-de-Oliveira, R., Vega-Rua, A.,

- et al. (2014). High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *J Virol* 88, 6294–6306. doi:10.1128/JVI.00370-14.
- Venturi, G., Di Luca, M., Fortuna, C., Remoli, M. E., Riccardo, F., Severini, F., et al. (2017). Detection of a chikungunya outbreak in Central Italy, August to September 2017. *Eurosurveillance* 22. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.39.17-00646.
- Verelst, F., Willem, L., and Beutels, P. (2016). Behavioural change models for infectious disease transmission: A systematic review (2010-2015). *J. R. Soc. Interface* 13. doi:10.1098/rsif.2016.0820.
- Vincent, M., Larrieu, S., Vilain, P., Etienne, A., Solet, J. L., François, C., et al. (2019). From the threat to the large outbreak: Dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Eurosurveillance* 24. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.47.1900346.
- Voltaire, F.-M. A. de (1734). “Lettre XI. Sur l’insertion de la petite vérole,” in *Lettres philosophiques*. Available at:
https://fr.wikisource.org/wiki/Lettres_philosophiques/Lettre_11.
- Waldock, J., Chandra, N. L., Lelieveld, J., Proestos, Y., Michael, E., Christophides, G., et al. (2013). The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. *Pathog Glob Heal*. 107, 224–241. doi:10.1179/2047773213Y.0000000100.
- Wasik, B. R., De Wit, E., Munster, V., Lloyd-Smith, J. O., Martinez-Sobrido, L., and Parrish, C. R. (2019). Onward transmission of viruses: How do viruses emerge to cause epidemics after spillover? *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 374. doi:10.1098/rstb.2019.0017.
- Weaver, S. C. (2013). Urbanization and geographic expansion of zoonotic arboviral diseases: Mechanisms and potential strategies for prevention. *Trends Microbiol.* 21, 360–363.

doi:10.1016/j.tim.2013.03.003.

Weaver, S. C., and Barrett, A. D. T. (2004). Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2, 789–801.

doi:10.1038/nrmicro1006.

Weston, D., Hauck, K., and Amlôt, R. (2018). Infection prevention behaviour and infectious disease modelling: A review of the literature and recommendations for the future. *BMC Public Health* 18. doi:10.1186/s12889-018-5223-1.

Weston, D., Ip, A., and Amlôt, R. (2020). Examining the application of behaviour change theories in the context of infectious disease outbreaks and emergency response: A review of reviews. *BMC Public Health* 20. doi:10.1186/s12889-020-09519-2.

Wiemken, T. L., and Kelley, R. R. (2019). Machine learning in epidemiology and health outcomes research. *Annu. Rev. Public Health* 41, 21–36. doi:10.1146/annurev-publhealth-040119-094437.

Wilder-Smith, A., and Gubler, D. J. (2008). Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med. Clin. North Am.* 92, 1377–90, x.

doi:10.1016/j.mcna.2008.07.002.

Woolhouse, M. E. J., and Gowtage-Sequeria, S. (2005). Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1842–1847.

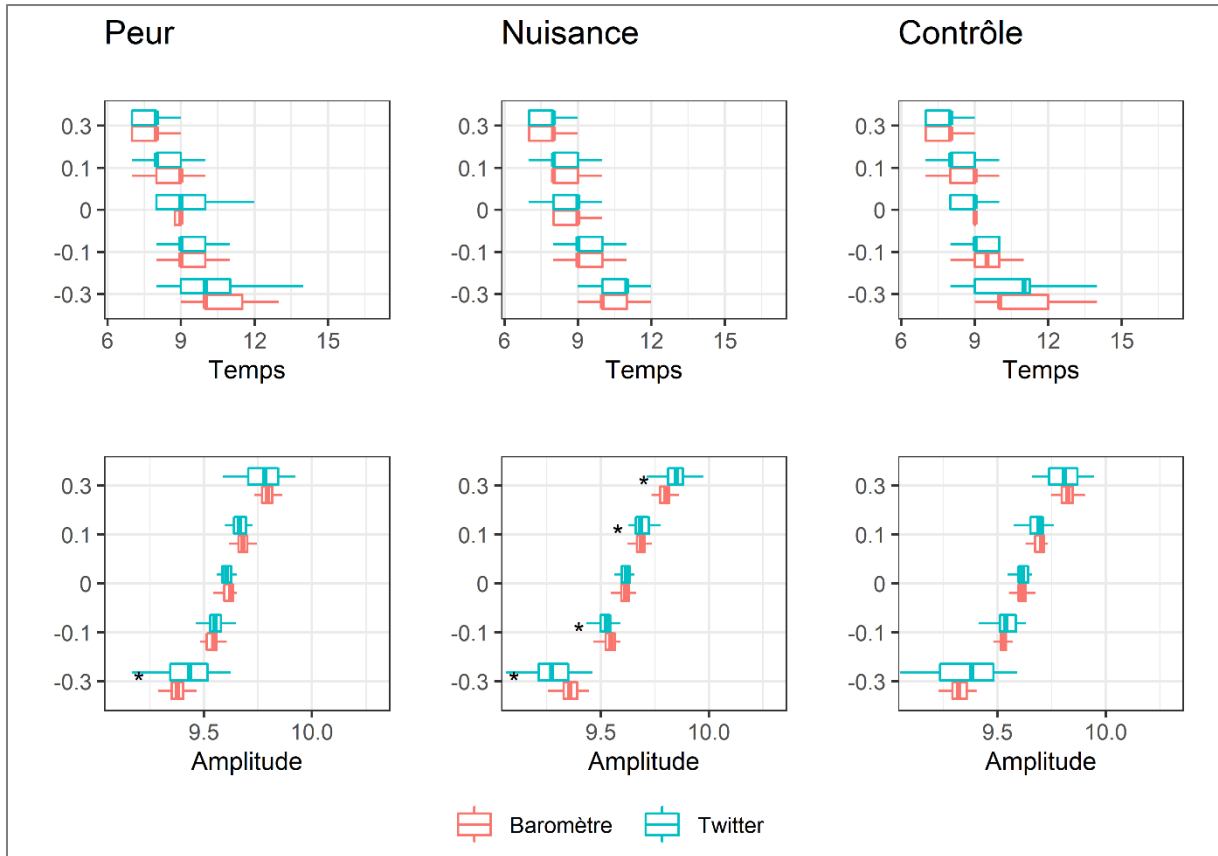
doi:10.3201/eid1112.050997.

Woolhouse, M., and Gaunt, E. (2007). Ecological origins of novel human pathogens. *Crit. Rev. Microbiol.* 33, 231–242. doi:10.1080/10408410701647560.

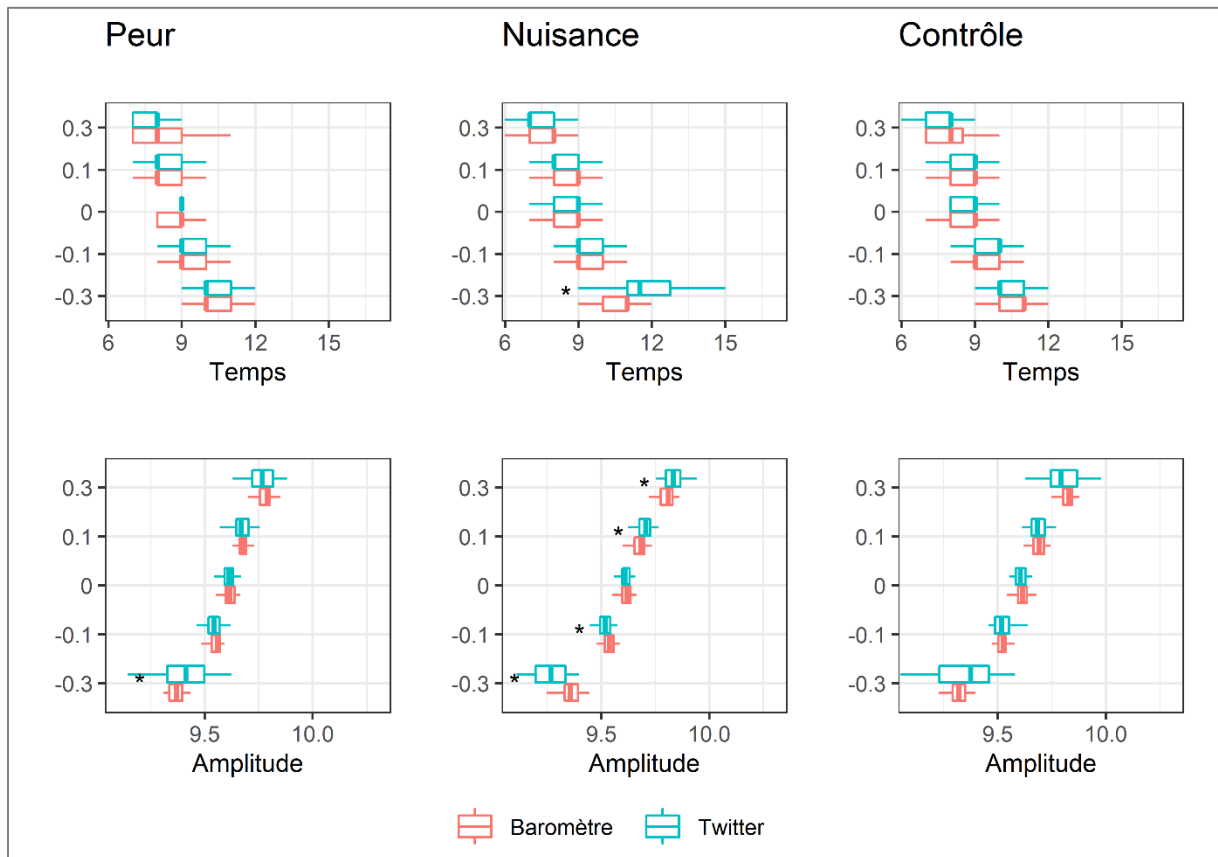
Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., and Tanner, M. (2011). From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. *Prev. Vet. Med.* 101, 148–156. doi:10.1016/j.prevetmed.2010.07.003.

- Zouache, K., Fontaine, A., Vega-Rua, A., Mousson, L., Thiberge, J. M., Lourenco-De-Oliveira, R., et al. (2014). Three-way interactions between mosquito population, viral strain and temperature underlying chikungunya virus transmission potential. *Proc. Biol. Sci.* 281. doi:10.1098/rspb.2014.1078.
- Zuur, A. F., Hilbe, J. M., and Ieno, E. N. (2013). *A Beginner's Guide to GLM and GLMM with R. A frequentist and Bayesian perspective for ecologists*. Highland Statistics Ltd.
- Zuur, A. F., Ieno, E. N., and Elphick, C. S. (2010). A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. *Methods Ecol. Evol.* 1, 3–14. doi:10.1111/j.2041-210X.2009.00001.x.
- Zuur, A. F., Ieno, E. N., Walker, N. J., Saveliev, A. A., and Smith, G. M. (2009). *Mixed effects models and extensions in ecology with R*. Springer. New York.

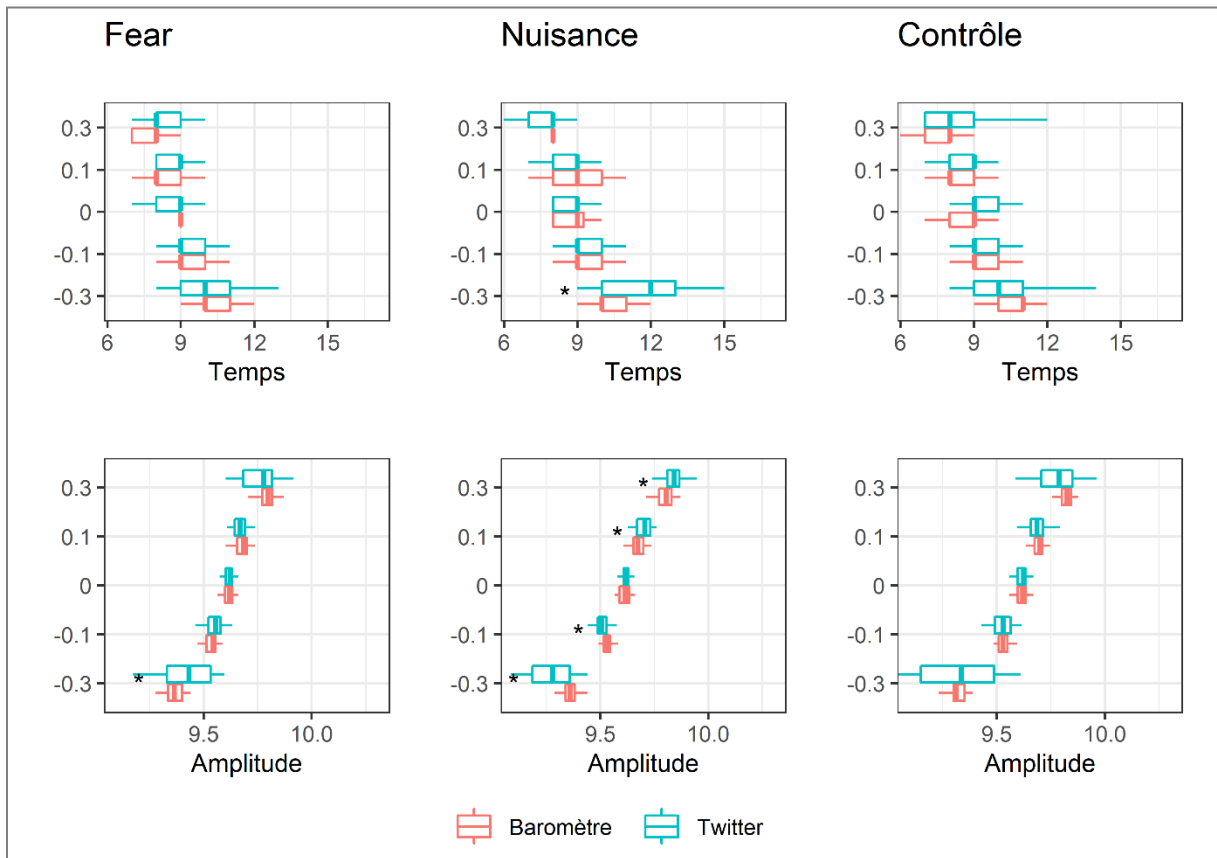
Annexe 1. Simulations supplémentaires comparant les résultats du modèle entre les données provenant de Twitter et les données issues du Baromètre santé



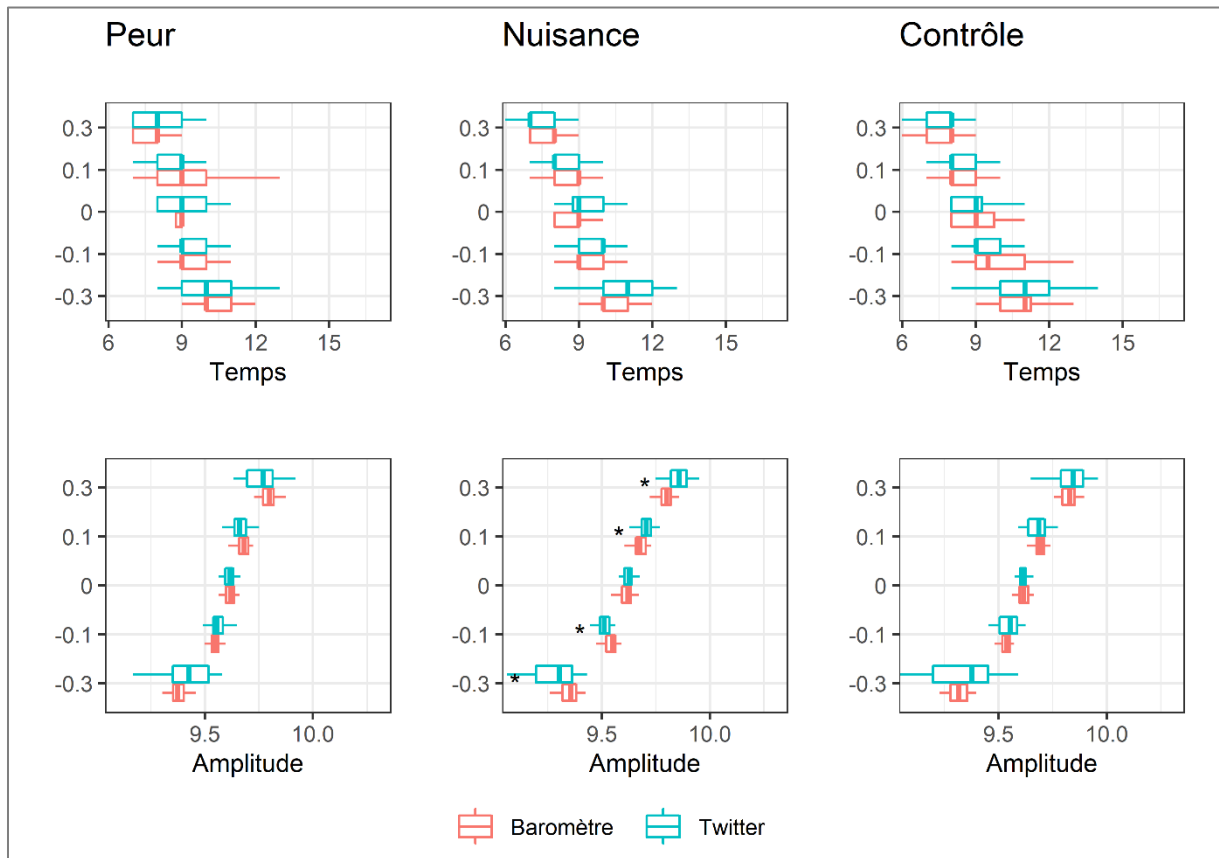
Simulation additionnelle n°1 à la Figure 22. Comparaison des sorties du modèles pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée. Les sorties du modèles concernent la durée nécessaire pour atteindre le pic épidémique (première ligne) ainsi que le logarithme du nombre d'individus infectieux (deuxième ligne). Les astérisques indiquent des différences significatives. Les valeur-p à droite des diagrammes en boîte indiquent la différence entre le modèle de magnitude nulle, et les modèles basés sur les autres valeurs de magnitude retenues.



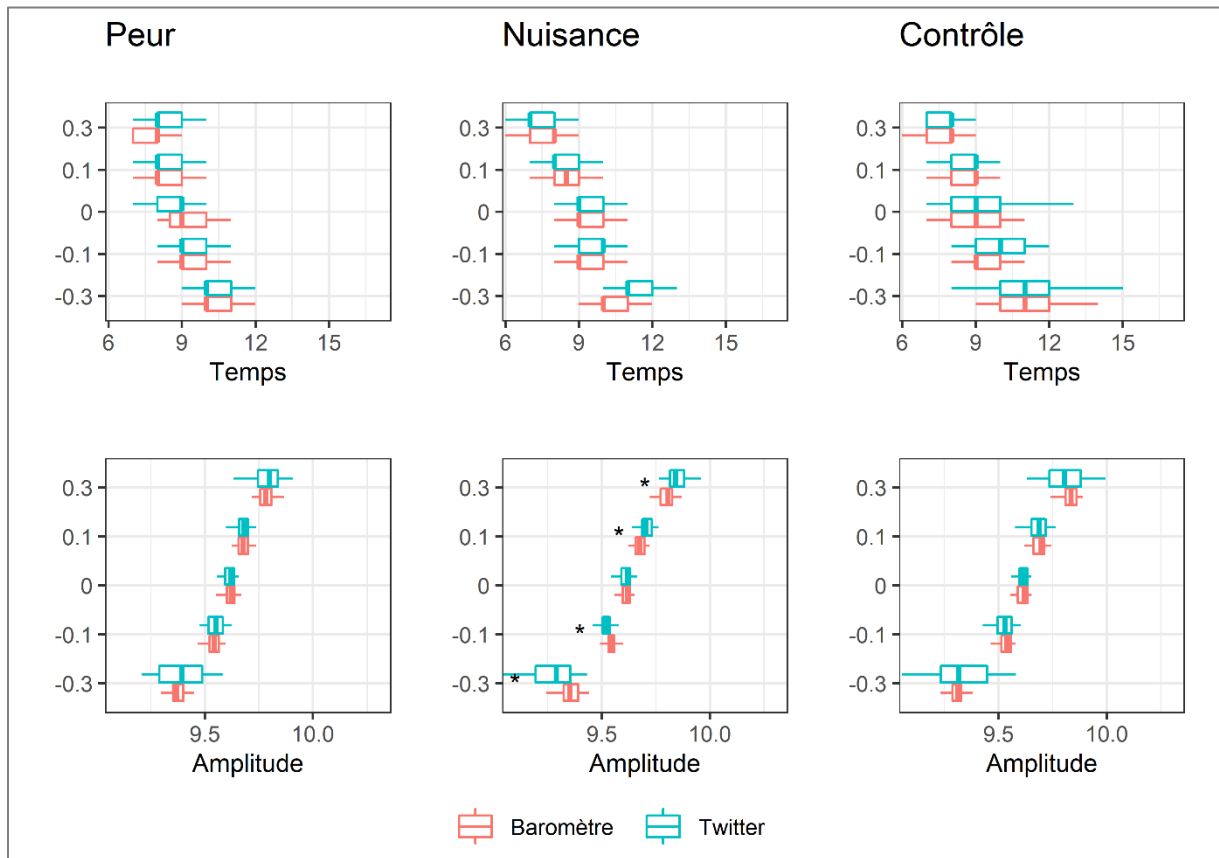
Simulation additionnelle n°2 à la Figure 22. Comparaison des sorties du modèles pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée. Les sorties du modèles concernent la durée nécessaire pour atteindre le pic épidémique (première ligne) ainsi que le logarithme du nombre d'individus infectieux (deuxième ligne). Les astérisques indiquent des différences significatives. Les valeur-p à droite des diagrammes en boîte indiquent la différence entre le modèle de magnitude nulle, et les modèles basés sur les autres valeurs de magnitude retenues.



Simulation additionnelle n°3 à la Figure 22. Comparaison des sorties du modèles pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée. Les sorties du modèles concernent la durée nécessaire pour atteindre le pic épidémique (première ligne) ainsi que le logarithme du nombre d'individus infectieux (deuxième ligne). Les astérisques indiquent des différences significatives. Les valeur-p à droite des diagrammes en boîte indiquent la différence entre le modèle de magnitude nulle, et les modèles basés sur les autres valeurs de magnitude retenues.



Simulation additionnelle n°4 à la Figure 22. Comparaison des sorties du modèles pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée. Les sorties du modèles concernent la durée nécessaire pour atteindre le pic épidémique (première ligne) ainsi que le logarithme du nombre d'individus infectieux (deuxième ligne). Les astérisques indiquent des différences significatives. Les valeur-p à droite des diagrammes en boîte indiquent la différence entre le modèle de magnitude nulle, et les modèles basés sur les autres valeurs de magnitude retenues.



Simulation additionnelle n°5 à la Figure 22. Comparaison des sorties du modèles pour chacun des états émotionnels considérés en fonction de la source de données utilisée. Les sorties du modèles concernent la durée nécessaire pour atteindre le pic épidémique (première ligne) ainsi que le logarithme du nombre d'individus infectieux (deuxième ligne). Les astérisques indiquent des différences significatives. Les valeur-p à droite des diagrammes en boîte indiquent la différence entre le modèle de magnitude nulle, et les modèles basés sur les autres valeurs de magnitude retenues.

Titre : Evaluation et optimisation de la réponse aux risques sanitaires dus à la présence d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine.

Mots clés : *Aedes albopictus* ; Arbovirus ; Maladies infectieuses émergentes ; Modélisation ; Santé publique ; Surveillance

Résumé : Les maladies à transmission vectorielle constituent un risque émergent dont l'épidémiologie est particulièrement influencée par les changements globaux. En France, l'installation d'un moustique invasif, *Aedes albopictus*, a fait émerger le risque de transmission d'arbovirus tels que la dengue, le chikungunya, ou encore Zika. Les systèmes de surveillance et de contrôle mis en œuvre doivent être régulièrement évalués et ajustés afin de proposer une réponse adaptée et proportionnée aux risques et à leur évolution, tout en garantissant une utilisation optimale et rationnelle des ressources humaines et financières. Face à ce constat, nous avons mis en œuvre des approches statistiques et mathématiques afin de tirer le meilleur parti des données disponibles. L'analyse rétrospective des différents cas importés en France métropolitaine a permis d'identifier les principaux facteurs

associés au risque d'émergence.

L'étude des deux principaux événements de transmission autochtone du virus chikungunya survenus en France métropolitaine à l'aide d'un modèle mathématique nous a ensuite permis d'estimer certains paramètres de la transmission et du contrôle des vecteurs. A partir de ces estimations, différentes simulations ont été réalisées afin d'apprécier l'ampleur des émergences selon différents scénarios. Enfin, nous avons conduit une étude exploratoire sur l'utilisation des données issues des réseaux sociaux pour intégrer les comportements humains au sein des modèles de dynamiques des maladies à transmission vectorielle. Ces différents résultats soulignent l'importance de la détection précoce des situations d'émergence et, par conséquent, la nécessité de maintenir et d'ajuster les dispositifs de surveillance et de contrôle des arboviroses dès lors que de nouvelles données sont disponibles.

Title: Evaluation and optimization of the response to health risks due to the presence of *Aedes albopictus* in mainland France.

Keywords : *Aedes albopictus*; Arbovirus; Emerging infectious diseases; Modelling, Public Health, Surveillance

Abstract: Vector-borne diseases constitute emerging risks whose epidemiology is particularly influenced by global changes. In Europe, the establishment of an invasive mosquito, *Aedes albopictus*, is increasing the risk of vector-borne diseases emergence such as dengue, chikungunya and Zika. Therefore, surveillance and control systems must be regularly assessed and updated in order to offer an appropriate and proportionate response to the risks and their evolution, while ensuring optimal and rational use of human and financial resources. Consequently, we implemented statistical and mathematical approaches in order to take advantage of the available data.

The retrospective analysis of the imported cases into mainland France allows for the identification of the main drivers of the risk of arbovirus emergence. Using a mathematical model, we

estimated parameters of transmission and vector control from the two main local transmission events of chikungunya virus that occurred in metropolitan France. Based on these estimates, various simulations were carried out in order to assess the impact of the timing of vector control implementation. In this context, we also evaluated the magnitude of the transmission according to different contexts. Finally, we conducted an exploratory study on the use of digital data from social networks to integrate human behaviors and their evolution over time in vector-borne diseases models. These various results highlight the importance of early detection of emergence situations and, consequently, the need to maintain and regularly adapt surveillance and control policies for arbovirus risk management.