



HAL
open science

Émergence de la fièvre de la vallée du Rift dans le bassin méditerranéen : modélisation du risque de circulation du virus

Alex Drouin

► To cite this version:

Alex Drouin. Émergence de la fièvre de la vallée du Rift dans le bassin méditerranéen : modélisation du risque de circulation du virus. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12, 2023. Français. NNT : 2023PA120031 . tel-04442480

HAL Id: tel-04442480

<https://theses.hal.science/tel-04442480v1>

Submitted on 6 Feb 2024

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.



UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE



Thèse de Doctorat

Université Paris-Est Créteil

École Doctorale de Santé publique N°570

Spécialité du doctorat : Épidémiologie

Alex DROUIN

Émergence de la fièvre de la vallée du Rift dans le bassin méditerranéen : modélisation du risque de circulation du virus

Thèse dirigée par M. Benoit DURAND, Mme Véronique CHEVALIER,
et co-encadrée par M. Thomas BALENGHIEN

Soutenue le 29 septembre 2023 au Laboratoire de Santé Animale de l'Anses (Maisons-Alfort)

Composition du jury :

Mme Laurence MEYER

Mme Karine CHALVET-MONFRAY

M. Yves DUMONT

Mme Anna-Bella FAILLOUX

Mme Maryline PIOZ

M. Benoit DURAND

Mme Véronique CHEVALIER

M. Thomas BALENGHIEN

Présidente

Rapporteur

Rapporteur

Examinatrice

Examinatrice

Directeur de thèse

Co-directrice de thèse

Co-encadrant de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon équipe d'encadrement de thèse, Benoit Durand, Thomas Balenghien et Véronique Chevalier. Votre complémentarité, votre rigueur scientifique et vos connaissances infinies dans vos domaines respectifs m'ont beaucoup apporté durant ces mes années de thèse. Merci à Benoit pour ton encadrement au quotidien et ta sérénité en toutes circonstances qui m'ont permis de franchir les obstacles de ce projet dans la douceur. Merci à Thomas pour tes enseignements passionnants, notamment en entomologie, et pour ta patience sans faille dans la relecture des immenses tableaux de paramètres. Merci à Véronique pour avoir su me pousser toujours plus loin dans mon raisonnement scientifique, ainsi qu'à mieux l'explicitier (la phrase « soit tu en dis plus, soit tu ne dis rien » résonnera encore longtemps). Merci à tous les trois pour votre bienveillance et votre bonne humeur qui ont fait de ces trois dernières années une expérience unique.

Je remercie ensuite les membres du jury : Mme Laurence Meyer pour en avoir accepté la présidence, Mme Karine Chalvet-Monfray et M. Yves Dumont qui sont les rapporteurs de ce travail et Mme. Anna-Bella Failloux et Mme. Maryline Pioz qui en sont les examinatrices.

Je remercie l'UMR ASTRE du Cirad et le Laboratoire de santé animale de l'Anses, d'avoir rendu cette thèse possible, et en particulier l'unité EPI de l'Anses de m'avoir accueilli. Je remercie en premier lieu Maud Marsot de m'avoir fait confiance et donné ma chance durant mon premier stage de recherche, puis d'avoir récidivé pendant mon master. Merci pour tes enseignements et pour tes innombrables conseils dans tous les domaines. Merci à Gina Zanella et Laetitia Canini pour votre aide et vos conseils précieux au quotidien, notamment à Laetitia pour ses compétences inégalées pour faire de belles figures avec ggplot2. Merci à Viviane Domarin pour son aide, et aux doctorants et stagiaires pour m'avoir permis de passer ces trois ans dans la bonne humeur, à Maisons-Alfort ou lors de notre excursion au Canada : Amaias Avalos, Amalia Rataud, Hélène Duault, Billy Bauzile, Lenin Vinueza Sierra, Erika Ornelas Eusebio, Sophie Brilleaud, Lucie Frantz, Éloïse Duffrene, Margaux François, Ameer Mammeri et Clémence Nadal, que je remercie également pour son aide en méta-analyse. Un grand merci à Hélène de m'avoir montré la voie de la FCPR, et de m'avoir épaulé tout au long de ce voyage. Merci à toute l'équipe pour les discussions enrichissantes, tant sur un point scientifique que culturel, depuis les récits de voyages jusqu'à l'ornithologie. Je remercie également l'équipe EPIMAI (nouvellement fusionnée avec EPI) que j'ai eu beaucoup de plaisir à côtoyer : Julie Rivière, Valentine Guétin-Poirier, Guillaume Crozet, Barbara Dufour et Maxime Delsart.

Je remercie les membres de mon comité de thèse pour avoir pris le temps de nous conseiller pour faire grandir ce projet : Pauline Ezanno, Annelise Tran, Oumnia Himmi, Grégory L'Ambert et Viviane Hénaux.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé pour le modèle de dynamique de populations de moustiques. Tout d'abord les entomologistes du bassin méditerranéen pour avoir apporté leur expertise scientifique et pour avoir accepté de partager avec nous leurs données de capture : Carles Aranda, Amal Bennouna, Ali Bouattour, Said Boubidi, Annamaria Conte et Maria Goffredo, Sarah Delacour, Oumnia Himmi et Francis Schaffner. Merci tout particulièrement à Grégory de m'avoir accueilli à l'EID. Je remercie ici encore Pauline Ezanno et Annelise Tran pour votre bienveillance et votre aide très précieuse dans la construction du modèle.

Je remercie Hélène Cecilia de m'avoir entraîné dans cette aventure de revue systématique, avec qui cela a été un immense plaisir de travailler, malgré la difficulté de l'exercice. Merci pour ta patience à toute épreuve, ta bonne humeur et pour les discussions toujours enrichissantes. Merci également à Raphaëlle Métras pour l'encadrement de ce travail.

Merci à William Wint, Catherine Cêtre-Sossah, Sarah Moutailler, Anna-Bella Failloux et François Rebaudo pour leur aide durant les différentes parties de ce travail. Merci à Emilie Bouhsira pour l'organisation de l'Entomology Summer Course à Toulouse.

Merci à Florence Ayrat et Aurélie Courcoul pour leur encadrement dans la résidence ECVPH.

Je remercie le Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire d'avoir financé ce travail et Clémence Bourély, Corettie Medjo-Byabot et Marie-Bénédicte Peyrat de l'avoir soutenu. Je remercie également Viviane Moquay, Claude Bernhard et Claire Laugier du CGAAER pour leur accompagnement.

Enfin, je remercie Marion pour son soutien sans faille au quotidien, ainsi que mes proches, famille et amis, d'avoir été présents pour moi au cours de cette grande aventure.

Valorisation des travaux

Articles scientifiques

Drouin, A., Chevalier, V., Durand, B. & Balenghien, T. Vector competence of Mediterranean mosquitoes for Rift Valley fever virus: A meta-analysis. *Pathogens* 11, 503 (2022).

Cecilia, H. & **Drouin, A.**, Métras, R., Balenghien, T., Durand, B., Chevalier, V. & Ezanno, P. Mechanistic models of Rift Valley fever virus transmission: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 16, e0010339 (2022).

Drouin, A., Balenghien, T., Durand, B., Aranda, C., Bennouna, A., Bouattour, A., Boubidi, S., Conte, A., Delacour, S., Goffredo, M., Himmi, O., L'Ambert, G., Schaffner, F. & Chevalier, V. *et al.* Spatial modeling of mosquito vectors for Rift Valley fever virus in the Mediterranean Basin. *Scientific Reports*, soumis.

Communications orales et affichées

Drouin, A., Chevalier, V., Durand, B. & Balenghien, T. Vector competence of Mediterranean mosquitoes for Rift Valley fever virus: A meta-analysis. *Congrès annuel du Collège européen de santé publique vétérinaire (ECVPH), 22 au 24 septembre 2021 (poster présenté en ligne)*

Drouin, A., Chevalier, V., Durand, B. & Balenghien, T. Vector competence of Mediterranean mosquitoes for Rift Valley fever virus: A meta-analysis. *16th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics, 7 au 12 août 2022, Halifax, Canada (communication orale)*

Drouin, A., Chevalier, V., Durand, B. & Balenghien, T. Vector competence of Mediterranean mosquitoes for Rift Valley fever virus: A meta-analysis. *Journées scientifiques et doctorales de l'Anses, 18 et 19 octobre 2022 (poster)*

Résumé

La fièvre de la vallée du Rift (FVR) est une arbovirose zoonotique transmise par les moustiques, présentant une grande importance sanitaire et économique. De nos jours, le virus de la FVR (VFVR) circule dans toute l'Afrique subsaharienne et des foyers ont été observés en Libye en 2021, et sont régulièrement reportés en Mauritanie. Le risque d'introduction du virus en Europe est considéré comme faible, mais l'évolution de la situation épidémiologique en Afrique du Nord suscite de l'inquiétude quant à sa diffusion dans l'ouest du bassin méditerranéen. Dans ce contexte, l'objectif général de ce projet était d'identifier les zones et périodes les plus à risque de circulation du VFVR en cas d'introduction de celui-ci dans cette région. Nous avons dans un premier temps réalisé une synthèse des efforts de modélisation qui ont été menés sur la FVR. Puis, nous avons sélectionné *Aedes caspius*, *Ae. vexans*, *Ae. detritus*, *Culex pipiens* et *Cx. theileri* comme principales espèces vectrices et avons évalué leur compétence vectorielle pour le VFVR, en conduisant une méta-analyse des publications d'infections expérimentales. Nous avons simulé les dynamiques saisonnières de ces vecteurs dans le bassin méditerranéen, en adaptant un modèle existant, à l'aide de données météorologiques et de suivis de populations de moustiques. Enfin, nous avons étudié le risque de circulation du VFVR dans cette région, quantifié par le taux de reproduction de base R_0 , en nous appuyant sur les paramètres de compétence vectorielle et les dynamiques de population de vecteurs obtenus précédemment. Ces résultats pourraient servir à une surveillance de la FVR basée sur le risque dans le bassin méditerranéen.

Mots clés : Fièvre de la vallée du Rift ; moustiques ; arbovirose ; zoonose ; modélisation ; risque de transmission

Abstract

Rift Valley fever (RVF) is a zoonotic mosquito-borne arbovirolosis of great health and economic importance. Nowadays, the RVF virus (RVFV) circulates throughout sub-Saharan Africa and outbreaks were observed in Libya in 2021 and are regularly reported in Mauritania. The risk of introduction of the virus in Europe is considered as low, but changes in the epidemiological situation in North Africa are raising concerns about the spread of the virus in the western parts of the Mediterranean basin. In this context, the aim of this project was to identify the areas and periods most at risk of RVFV circulation in the event of its introduction into this region. We first conducted a systematic review of the modelling studies that focused on RVF. We then selected *Aedes caspius*, *Ae. vexans*, *Ae. detritus*, *Culex pipiens* and *Cx. theileri* as the main potential vector species and assessed their vector competence for RVFV by conducting a meta-analysis of published laboratory data. We simulated the seasonal dynamics of these vectors in the Mediterranean basin by adapting an existing model, using meteorological data and mosquito trapping data. Finally, we assessed the risk of RVFV circulation in this region, quantified by the basic reproduction number R_0 , based on vector competence parameters and simulations of vector population dynamics obtained in the first parts of this work. Our results could be used to conduct risk-based RVF surveillance in the Mediterranean basin.

Keywords: Rift Valley fever; mosquitoes; arbovirolosis; zoonosis; modelling; transmission risk

Table des matières

Introduction générale.....	16
A) Changements climatiques, changements globaux et maladies vectorielles.....	16
B) La fièvre de la vallée du Rift.....	17
1) Présentation clinique.....	17
2) Cycle épidémiologique.....	18
3) Surveillance et lutte.....	21
4) Risque d'introduction et de circulation dans le bassin méditerranéen.....	22
C) Sélection des espèces d'intérêt.....	24
D) Objectif général de la thèse.....	26
CHAPITRE I – État de l'art : revue systématique des modèles dynamiques de transmission du VFVR.....	28
A) Introduction.....	28
B) Matériel et méthodes.....	29
1) Stratégie de recherche d'articles et processus de sélection.....	29
2) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	30
3) Lecture du texte intégral.....	30
4) Typologie des modèles et liens de parenté.....	30
C) Résultats.....	31
1) Inclusion des études.....	31
2) Typologie des modèles et liens de parenté.....	32
3) Apport des modèles dans la compréhension de l'épidémiologie de la FVR.....	42
4) Caractéristiques des modèles.....	49
D) Conclusion.....	58
CHAPITRE II – Méta-analyse de la compétence vectorielle des moustiques du bassin méditerranéen.....	60
A) Introduction.....	60
B) Matériel et méthodes.....	62
1) Stratégie de recherche d'articles et processus de sélection.....	62

2)	Extraction des données	62
3)	Analyses statistiques	65
C)	Résultats.....	67
1)	Inclusion des études et extraction des données.....	67
2)	Analyses statistiques	69
D)	Discussion.....	72
CHAPITRE III – Modélisation des dynamiques de population des vecteurs du VFVR dans l’ouest du bassin méditerranéen		78
A)	Introduction	78
B)	Matériel et méthodes	79
1)	Zone d’étude	79
2)	Données.....	79
3)	Modèle de dynamique de population.....	83
4)	Paramétrage du modèle.....	85
5)	Évaluation de l’ajustement du modèle	87
6)	Analyse de sensibilité	87
C)	Résultats.....	88
1)	Paramétrage du modèle.....	88
2)	Prédictions du modèle	94
3)	Évaluation de l’ajustement du modèle	95
4)	Analyse de sensibilité	98
D)	Discussion.....	100
CHAPITRE IV – Variation spatio-temporelle du risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen		105
A)	Introduction	105
B)	Matériel et méthodes	106
1)	Zone d’étude	106
2)	Données.....	106
3)	Modèle	108

4) Calcul du taux de reproduction de base R_0	113
5) Variations spatio-temporelles du R_0 et contribution des vecteurs.....	113
6) Analyse de sensibilité	113
C) Résultats.....	114
1) Variations spatio-temporelles du R_0	114
2) Contribution des espèces de moustiques au R_0	116
3) Analyse de sensibilité	118
D) Discussion.....	121
Discussion générale	126
A) Bilan.....	126
B) Limites	127
C) Perspectives	129
Références.....	134
Annexes	165

Liste des figures

Figure 1. Cycle épidémiologique du virus de la fièvre de la vallée du Rift	19
Figure 2. Carte de répartition des foyers de FVR, 2005-2023.....	23
Figure 3. Principaux flux d’animaux vivants entre les pays d’Afrique du Nord et ceux du Moyen-Orient.....	24
Figure 4. Diagramme de flux PRISMA représentant le processus de sélection des articles....	32
Figure 5. Réseau de parenté des modèles étudiés	33
Figure 6. Association entre les catégories des modèles, leurs objectif et leurs résultats principaux.....	42
Figure 7. Zone géographique d’application des modèles de FVR.....	50
Figure 8. Échelle des modèles appliqués et gris	51
Figure 9. Formes fonctionnelles utilisées par les modèles pour définir leurs forces d’infection, pour la transmission vectorielle uniquement	57
Figure 10. Diagramme représentant la stratégie de la méta-analyse	67
Figure 11. Diagramme de flux PRISMA représentant le processus de sélection des études ..	68
Figure 12. Carte de la zone d’étude et de localisation des données entomologiques utilisées	82
Figure 13. Diagramme de flux représentant le modèle de dynamique de population des moustiques, pour un pixel (x,y) donné	84
Figure 14. <i>Ae. caspius</i> , données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels.....	94
Figure 15. Prédictions des abondances de moustiques par le modèle pour 2021 (moyennes mensuelles des adultes en recherche d’hôte ($A1h + A2h$)).....	95
Figure 16. Exemples de comparaisons entre les données observées pour les adultes en recherche d’hôte ($A1h + A2h$), avec un pas de temps hebdomadaire	96
Figure 17. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélacion temporelle – pas de temps hebdomadaire).....	98
Figure 18. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Ae. caspius</i> et <i>Cx. pipiens</i>	99
Figure 19. Taille des populations animales estimées dans l’ouest du bassin méditerranéen, d’après les données GLW4	107
Figure 20. Diagramme représentant le modèle de transmission du VFVR.....	108
Figure 21. Évolution de la proportion de pixels ayant un $R_0 > 1$ au cours des années 2020 et 2021, ainsi que des populations humaines et animales exposées au risque de circulation du virus	115

Figure 22. Évolution de la répartition des territoires à risque de circulation du virus au cours de l'année 2021.....	116
Figure 23. Contribution des genres <i>Aedes</i> et <i>Culex</i> au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R0 > 1$	117
Figure 24. Contribution des espèces du genre <i>Culex</i> au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R0 > 1$, durant la première semaine de juillet 2021.....	118
Figure 25. Indices de sensibilité des paramètres du modèle	120

Liste des tableaux

Tableau 1. Principales caractéristiques des modèles mécanistes de transmission du virus de la fièvre de la vallée du Rift inclus dans la revue systématique	35
Tableau 2. Paramètres étudiés dans la méta-analyse	63
Tableau 3. Variables modératrices incluses dans la méta-analyse	64
Tableau 4. Nombre de moustiques (n) et de lots (N) inclus dans l'étude, pour chaque paramètre et chaque espèce de moustique	69
Tableau 5. Valeurs estimées des IR, DR/I, DR, TR/D et TR par l'analyse en sous-groupes, pour chaque espèces de moustique	70
Tableau 6. Caractérisation des effets des conditions expérimentales sur les cinq paramètres étudiés à l'aide de méta-régressions	71
Tableau 7. Détail des données entomologiques par espèce.....	82
Tableau 8. Paramètres constants et fonctions dépendantes de variables météorologiques, pour chacune des cinq espèces de moustiques.....	89
Tableau 9. Concordance entre les valeurs observées et prédites (pas de temps hebdomadaire)	97
Tableau 10. Paramètres influents ($\mu^* > 0,1$) pour les cinq espèces de moustiques.....	100
Tableau 11. Paramètres du modèle relatifs aux moustiques.....	110
Tableau 12. Paramètres du modèle relatif aux hôtes vertébrés.....	112

Liste des annexes

Texte A1. Grille de lecture utilisée pour la revue systématique des modèles mécanistes étudiant la FVR.	165
Tableau A1. Stratégies vaccinales considérées dans les modèles inclus dans la revue systématique.	168
Tableau A2. Caractéristiques des modèles inclus dans la revue systématique : modèles spatialisés et non-spatialisés mais prenant en compte des mouvements d’hôtes et de vecteurs.	171
Tableau A3. Catégories de jeux de données et leur utilisation	173
Texte A2. Diversité des hypothèses et des formes fonctionnelles des forces d’infection des modèles de transmission dynamique du VFVR.....	180
Tableau A4. Résumé des données intégrées dans la méta-analyse.....	184
Tableau A5. Données brutes utilisées dans la méta-analyse	184
Texte A3. Paramétrage des capacités de portage	184
Figure A1. <i>Ae. detritus</i> , données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	187
Figure A2. <i>Ae. vexans</i> , données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	188
Figure A3. <i>Cx. pipiens</i> , données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	189
Figure A4. <i>Cx. theileri</i> , données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	190
Figure A5. <i>Ae. caspius</i> , données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	191
Figure A6. <i>Ae. detritus</i> , données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	192
Figure A7. <i>Ae. vexans</i> , données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	193
Figure A8. <i>Cx. pipiens</i> , données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	194
Figure A9. <i>Cx. theileri</i> , données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels...	195
Texte A4. Initialisation du modèle de dynamique de population de moustiques.	195
Vidéos A1 à A5. Dynamiques de populations d’ <i>Ae. caspius</i> , <i>Ae. detritus</i> , <i>Ae. vexans</i> , <i>Cx. pipiens</i> et <i>Cx. theileri</i> (respectivement), dans l’ensemble de la zone d’étude, de janvier 2020 à décembre 2021.	196

Tableau A4. Médianes des corrélations temporelles entre données observées et prédites, en fonction du pas de temps considéré.....	196
Figure A10. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps journalier).....	197
Figure A11. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps bimensuel).....	198
Figure A12. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps mensuel).....	199
Figure A13. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Ae. detritus</i> (μ^*).....	199
Figure A14. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Ae. vexans</i> (μ^*).....	200
Figure A15. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Cx. theileri</i> (μ^*).....	200
Figure A16. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Ae. caspius</i> (σ).....	200
Figure A17. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Ae. detritus</i> (σ).....	201
Figure A18. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Ae. vexans</i> (σ).....	201
Figure A19. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Cx. pipiens</i> (σ).....	201
Figure A20. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour <i>Cx. theileri</i> (σ).....	202
Texte A5. Solution analytique du taux de reproduction de base R_0	203
Vidéo A6. Évolution hebdomadaire de la répartition des territoires à risque de circulation du virus au cours des années 2020 à 2021. Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	207
Vidéos A7 et A8. Évolution hebdomadaire de la contribution au R_0 des <i>Aedes</i> et des <i>Culex</i> , respectivement, au cours des années 2020 à 2021. Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	207
Vidéos A9 à A13. Évolution hebdomadaire de la contribution au R_0 d’ <i>Ae. caspius</i> , <i>Ae. detritus</i> , <i>Ae. vexans</i> , <i>Cx. pipiens</i> et <i>Cx. theileri</i> , respectivement, au cours des années 2020 à 2021. Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	208
Figure A21. Évolution de la proportion de pixels ayant un $R_0 > 1$ au cours des années 2020 et 2021, ainsi que des populations humaines et animales exposées au risque de circulation du virus – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	208

Figure A22. Évolution de la répartition des territoires à risque de circulation du virus au cours de l'année 2021 – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	209
Figure A23. Contribution des genres <i>Aedes</i> et <i>Culex</i> au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R_0 > 1$ – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	210
Figure A24. Contribution des espèces du genre <i>Culex</i> au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R_0 > 1$, durant la première semaine de juillet 2021 – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	211
Figure A25. Principale espèce contributrice sur l'année 2021 – Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	212
Figure A26. Principale espèce contributrice sur l'année 2021 – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par <i>Cx. pipiens</i>	212
Texte A6 et A7. Articles issus des chapitres III et IV de la thèse.	212

Liste des abréviations

<p>BDNI : Base de Données Nationale d'Identification</p> <p>BG : Biogents</p> <p>BIOEPAR : Unité Biologie, Épidémiologie et Analyse de Risque en santé animale</p> <p>C3S : <i>Copernicus Climate Change Service</i></p> <p>CDC : <i>Centers for Disease Control and Prevention</i></p> <p>CReSA : <i>Centre de Recerca en Sanitat Animal</i></p> <p>DR : Taux de dissémination total</p> <p>DR/I : Taux de dissémination parmi les moustiques infectés</p> <p>EFSA (AHAW panel) : <i>European Food Safety Authority (Animal Health and Welfare panel)</i></p> <p>ECDC : <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i></p> <p>EID Méditerranée : Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen</p> <p>EIP : Temps d'incubation extrinsèque</p> <p>ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée</p> <p>ENSO : <i>El Niño – Southern Oscillation</i></p> <p>ESRI : <i>Environmental Systems Research Institute</i></p> <p>EVS : <i>Encephalitis-Virus-Surveillance</i></p> <p>FAO : <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i></p> <p>FAST : <i>Fourier Amplitude Sensitivity Test</i></p> <p>FF : Forme fonctionnelle</p> <p>FI : Fréquence-dépendante des infectieux</p> <p>FR : Fréquence-dépendante des réservoirs</p> <p>FR1, FR2, FR4, FR4, IT1, SP1, SP2, MO1, MO2, MO3 : Nom attribué aux jeux de données de piégeage de moustiques</p> <p>GLW4 : <i>Gridded Livestock of the World</i></p> <p>INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement</p> <p>IR : Taux d'infection</p> <p>IRTA : <i>Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries</i></p> <p>LRT : Test de rapport de vraisemblance</p> <p>MA : Action de masse</p> <p>MCDA : Modèle d'analyse multicritère</p> <p>MEB : Barrière d'échappement de l'intestin moyen</p>	<p>MIB : Barrière d'infection de l'intestin moyen</p> <p>NA : Non applicable</p> <p>NDVI : Indice de végétation par différence normalisée</p> <p>OAT : Un-par-un</p> <p>OMS : Organisation Mondiale de la Santé</p> <p>OMSA : Organisation Mondiale de la Santé Animale</p> <p>PCR : Réaction en chaîne par polymérase</p> <p>PRISMA : <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i></p> <p>REMESA : Réseau Euro-Méditerranéen de Santé Animale</p> <p>REML : Maximum de vraisemblance restreint</p> <p>RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse</p> <p>SBs : Barrières des glandes salivaires</p> <p>TB : Tuberculose bovine</p> <p>TR : Taux de transmission total</p> <p>TR/D : Taux de transmission parmi les moustiques ayant une infection disséminée</p> <p>UAB : <i>Universitat Autònoma de Barcelona</i></p> <p>UE : Union Européenne</p>
---	---

Introduction générale

A) Changements climatiques, changements globaux et maladies vectorielles

Les maladies à transmission vectorielle, qu'elles soient bactériennes, virales ou parasitaires, représentent une problématique majeure de santé publique. Elles sont à l'origine de 17 % des cas de maladies infectieuses observés dans le monde, de 700 000 décès par an [1], et représentent 22 % des émergences de nouvelles maladies [2].

Le climat a un impact majeur sur les maladies infectieuses, en particulier sur les maladies à transmission vectorielle, en raison de la dépendance de la biologie des arthropodes vecteurs aux conditions environnementales [3]. Il est donc raisonnable de penser que les modifications climatiques puissent avoir un impact sur l'épidémiologie de ces maladies, et particulièrement sur leur émergence. Ces changements font par exemple partie des hypothèses pouvant expliquer l'extension de l'aire de répartition de la tique *Ixodes ricinus* au nord Suède [4], augmentant le risque de transmission d'agents pathogènes dans ces régions, particulièrement ceux responsables de la maladie de Lyme ou de l'encéphalite à tique.

En revanche, l'impact direct des changements climatiques sur la transmission des maladies vectorielles est complexe à évaluer, et difficile à démêler d'autres facteurs, qui sont rarement étudiés en parallèle : facteurs environnementaux, sociétaux, démographiques, etc. [5]. Ainsi, il n'existe pas de consensus sur l'effet de ce phénomène sur les agents pathogènes transmis par les moustiques. Dans une revue de littérature menée par Franklinos *et al.* [5], il a été montré que seule la moitié des études considérant les impacts du changement climatique ont mis en évidence une corrélation de ces effets avec une augmentation du risque de transmission des maladies. Une autre étude statistique a suggéré que l'effet des changements climatiques sur l'aire de répartition du paludisme serait faible, marqué par l'apparition de zones devenant favorables à la transmission du parasite, mais aussi d'autres devenant défavorables [6].

Certains facteurs naturels peuvent avoir un impact direct sur l'émergence de maladies vectorielles, comme le transport passif par le vent des *Culicoides imicola*, vecteur du virus de la fièvre catarrhale ovine [7], ou d'*Anopheles* vecteurs de paludisme [8], ou encore le transport de tiques par les oiseaux migrateurs [9], mais cette émergence peut également être liée aux activités humaines. Ainsi, la récente réémergence du paludisme en Grèce en zone agricole n'est probablement pas liée aux changements climatiques, mais serait due à l'arrivée de travailleurs migrants en provenance de zones endémiques de paludisme, hébergés dans des conditions précaires favorables au contact avec les moustiques du genre *Anopheles* [3,10,11]. Ce phénomène serait probablement aggravé par l'impact de la crise économique sur le

système de santé du pays [11]. Les modifications du paysage, ou d'occupation des sols peuvent être à l'origine d'émergence de maladies vectorielles, comme durant la seconde guerre mondiale, lors de l'apparition de cas de fièvre hémorragique de Crimée-Congo chez des soldats soviétiques en Crimée. En effet, les activités agricoles de cette région furent modifiées durant la guerre et la chasse au Lièvre d'Europe diminua. Il y eut donc une prolifération de ces animaux, réservoirs du virus et hôtes des tiques du genre *Hyalomma*, ainsi qu'une pousse importante de la végétation dans les pâtures abandonnées. Ces conditions ont mené à l'infection des soldats soviétiques qui réoccupèrent la Crimée en 1944, par les tiques [9]. Les activités humaines peuvent avoir un impact sur la colonisation de nouveaux territoires par les vecteurs, comme *Aedes albopictus* en Espagne et en France [12,13], dont la diffusion semble suivre les principaux axes routiers. Enfin, la diminution de la biodiversité, peut également, dans certains cas, être responsable d'une augmentation de la transmission d'agents pathogènes zoonotiques [14].

Il est alors prudent d'envisager les changements à l'œuvre et affectant les maladies vectorielles à travers un prisme plus large, et de préférer la notion de « changement global », à celle de « changements climatiques », qui n'en est qu'une composante [15].

La fièvre de la vallée du Rift (FVR), en tant que maladie vectorielle principalement transmise par les moustiques, est sensible à ces changements, climatiques [16] ou globaux, et il est donc nécessaire de s'intéresser aux futures modifications de son aire de répartition.

B) La fièvre de la vallée du Rift

1) Présentation clinique

La FVR est une arbovirose provoquée par un *Phlebovirus* de la famille des *Phenuiviridae* (ordre des *Bunyavirales*) [17].

Chez l'animal, cette maladie touche principalement les ovins, caprins, bovins et camélidés domestiques, mais les ruminants sauvages peuvent également être infectés (buffle, gnou, antilope...) [18]. La forme clinique varie en fonction de l'espèce, de l'âge et de l'état physiologique de l'animal [19]. Chez les petits ruminants de moins de deux semaines, la FVR provoque une très forte létalité (entre 70 et 100 %). Lorsqu'elle affecte les adultes, la maladie peut prendre une forme aiguë marquée par de l'hyperthermie, de l'anorexie, une atteinte de l'état général, des vomissements, une polyurie, des diarrhées hémorragiques ou fétides, un jetage muco-purulent et parfois un ictère. Le taux d'avortement peut atteindre 100 % chez les femelles gestantes et on parle parfois d'« *abortion storm* », c'est-à-dire de « tempêtes abortives » [19,20]. Chez les veaux, elle peut provoquer une hyperthermie, de l'anorexie, des diarrhées hémorragiques ou fétides, de l'ictère, et la mortalité varie de 20 à 70 % [19]. Les

signes cliniques sont moins importants chez les bovins plus âgés, pour lesquels la FVR est souvent asymptomatique, mais on observe parfois des signes généraux ainsi qu'un taux d'avortement pouvant atteindre 85 %.

L'infection par le VFVR est principalement asymptomatique chez l'espèce humaine, ou provoque seulement un syndrome pseudo-grippal dans 50 à 90 % des cas [21]. En revanche, on estime que 5 % des cas symptomatiques peuvent engendrer des complications, s'exprimant principalement sous forme oculaire, hépatique ou neurologique. Des atteintes rénales sont également fréquemment reportées [20–24]. La létalité de la FVR dépend de la forme clinique observée, et peut atteindre jusqu'à 65 % lors de fièvre hémorragique [21].

Cette maladie est donc à l'origine de lourdes conséquences dans les zones affectées, à la fois sanitaires et économiques [25,26]. Lors d'une épizootie survenue en Afrique du Sud entre 1950 et 1951, 500 000 brebis ont avorté et 100 000 ovins sont morts. Le foyer apparu en Égypte en 1976, provoqua le décès de 600 personnes sur les 200 000 atteintes. Entre 2010 et 2011, 20 000 cas animaux, 302 cas humains et 25 décès ont été enregistrés en Afrique du Sud [20,27–29].

2) Cycle épidémiologique

Le virus de la FVR (VFVR) est principalement transmis entre ruminants par voie vectorielle, lors de piqûres de moustiques (Fig. 1). Les genres majoritairement responsables de cette transmission sont *Aedes* et *Culex* [30], bien que d'autres peuvent également être vecteur du virus [18,31–33]. Chez les animaux réceptifs, c'est-à-dire capables d'héberger et de multiplier l'agent pathogène, la transmission directe est possible [34,35]. À l'inverse, les humains sont dans la majorité des cas infectés par contact direct avec des animaux contaminés, ou avec leurs produits d'avortement, leurs tissus, et leurs fluides (principalement le sang, mais probablement aussi le lait, par contact lors de la traite ou lorsqu'il est consommé cru [36]), et moins souvent par voie vectorielle [22,34].

Classiquement, on décrit en Afrique de l'Est et du Sud une alternance de deux cycles de transmission distincts pour le VFVR : un cycle enzootique, durant lequel le virus circule à bas bruit, suivi d'un cycle épizootique/épidémique, caractérisé par un grand nombre de cas animaux et humains, et déclenché à la faveur d'évènements climatiques [37].

Durant les périodes inter-épizootiques, le VFVR est probablement maintenu dans un cycle à bas bruit entre les hôtes vertébrés disponibles et les moustiques du genre *Aedes*, chez qui il existe une transmission trans-ovarienne du virus qui pourrait avoir un rôle dans la persistance du virus entre deux saisons humides [18]. Ce cycle a alors lieu grâce à l'alternance de périodes de pluie et de périodes sèches, notamment dans les milieux humides peu profonds de type

dambo en Afrique de l'Est (ou *pans* et *vleis* en Afrique du Sud) [38]. Durant les périodes de pluie de faible intensité, les œufs infectés des *Aedes* peuvent éclore et former une population de vecteurs capables de transmettre le virus aux vertébrés réceptifs. Ceux-ci sont en retour source de VFVR pour d'autres *Aedes*, qui vont alors pouvoir pondre une nouvelle génération d'œufs infectés [18,37,38]. Les œufs d'*Aedes*, qui doivent obligatoirement connaître une période de sécheresse pour pouvoir éclore, sont capables de survivre plusieurs années dans des conditions arides. Les périodes de pluie de faible intensité permettraient ainsi un renouvellement des populations de moustiques infectés et une circulation à bas bruit du virus [18].

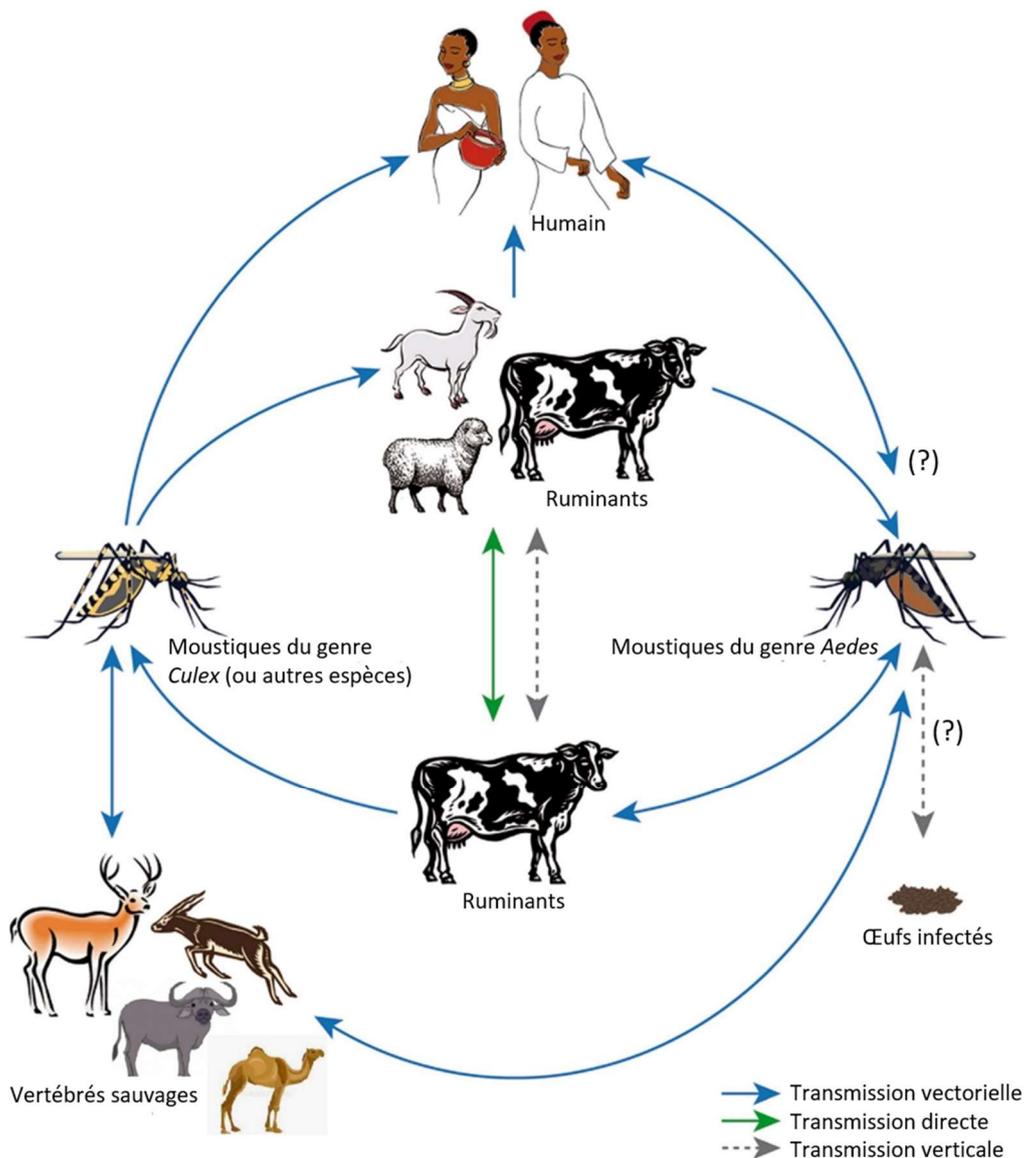


Figure 1. Cycle épidémiologique du virus de la fièvre de la vallée du Rift (d'après [39]). Seule l'hypothèse de transmission verticale chez les *Aedes* est représentée sur ce schéma, en raison de sa potentielle implication dans la persistance inter-annuelle du virus. La transmission verticale chez les *Culex* a probablement un rôle épidémiologique négligeable.

Dans les zones endémiques d’Afrique de l’Est et du Sud, les épizooties de FVR surviennent à des intervalles de 5 à 15 ans. À la faveur de forts épisodes pluvieux et d’inondations, notamment lors des phénomènes ENSO¹, il existerait une importante éclosion des œufs d’*Aedes* infectés. Les piqûres de ces moustiques entraîneraient alors une augmentation du nombre de vertébrés développant une forte virémie et ayant le rôle d’hôtes amplificateurs. Dans un second temps, lorsque les zones inondées stagnent, les populations de *Culex* augmentent rapidement. Ces derniers vont alors transmettre massivement le virus lors de leurs repas sanguins, et provoquer une flambée du nombre de cas [38,41,42].

En revanche, bien qu’il existe certains éléments en faveur de l’existence d’une transmission verticale chez les moustiques des genre *Aedes* ou *Culex* [33,43], son importance épidémiologique est encore incertaine. Par ailleurs, dans les zones irriguées ou humides dans lesquelles les *Aedes* sont rares, il existe une circulation pérenne du virus entre les hôtes vertébrés et les populations permanentes de *Culex*, sans transmission trans-ovarienne [37,44].

En Afrique de l’Ouest et dans l’Océan Indien, régions dans lesquelles les épidémies semblent moins corrélées aux évènements climatiques, les mécanismes à l’origine de la récurrence de la FVR sont encore mal connus [44]. En Afrique de l’Ouest l’hypothèse de l’existence d’une transmission verticale du virus des adultes à leur progéniture ne peut pas être écartée chez les *Aedes*. En revanche, de récents travaux de modélisation menés au Sénégal ont permis de montrer que la persistance du virus pourrait avoir lieu en l’absence de ce mécanisme, via les mouvements d’animaux nomade. En effet, les petits ruminants se déplaçant de mare en mare permettraient l’introduction du virus en zones indemnes. Ils pourraient par ailleurs être responsables de l’amplification de la transmission du virus en zone de circulation à bas bruit, par l’introduction de nouveaux animaux réceptifs [45]. La faune sauvage pourrait également être impliquée dans cette persistance inter-épidémique [46]. Aux Comores, une étude de modélisation a montré que le virus serait capable de persister à l’échelle de l’archipel même en l’absence de réintroduction de celui-ci, mais que les échanges d’animaux entre îles sont nécessaires à l’observation de foyers à Mayotte et Anjouan [47]. À Madagascar, les épidémies observées en 1990 et 2008 ne semblent pas être directement liées à des évènements climatiques particuliers. L’introduction du virus sur le territoire serait en revanche liée au commerce d’animaux vivants [48], tout comme ces mouvements pourraient

¹ Les épisodes El Niño – Southern Oscillation sont des phénomènes météorologiques et océanographiques provoqués par des différences de température de l’eau et de pression atmosphérique dans l’océan Pacifique, et ayant des répercussions sur les variations interannuels du climat du globe [18,40,41]

expliquer la circulation du virus à bas bruit dans la région des hauts plateaux [49]. À la différence de l’Afrique de l’Est, les moustiques du genre *Aedes* ne semblent pas non plus jouer de rôle de vecteur primaire dans le contexte malgache [48].

3) Surveillance et lutte

La FVR est une maladie d’intérêt majeur pour les instances et organisations internationales. Elle fait partie de la liste de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des maladies susceptibles de causer une épidémie majeure [50], ainsi que de la liste de 2015 et de celle actualisée en 2018 des maladies dont la recherche est prioritaire dans un contexte d’urgence de santé publique [50,51]. Elle figure également sur la Liste de l’Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA) (anciennement sur la liste A des maladies à notification obligatoire) [52]. En Europe et en France, la FVR est une maladie de catégorie A, D et E au regard de la Loi de Santé Animale (Règlement de l’Union Européenne (UE) 2016/429 du Parlement européen et du Conseil), et est donc soumise à des mesures d’éradication immédiate en cas d’introduction sur le territoire, à une obligation de déclaration, de surveillance et de certification et à un plan national d’intervention sanitaire d’urgence. Enfin, la FVR est devenue une maladie d’importance prioritaire pour le Réseau Euro-Méditerranéen de Santé Animale (REMESA).

Concernant les moyens diagnostiques, la FVR est suspectée en zone d’endémie lors d’apparition de vagues d’avortements. Le diagnostic de laboratoire est possible par des méthodes d’isolement, de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) ou de tests sérologiques, par dosage d’immunoabsorption par enzyme liée (ELISA) [20]. Il n’existe à l’heure actuelle pas de traitement spécifique ni de vaccin homologué chez l’espèce humaine. Chez l’animal en revanche, il est possible de vacciner les bovins, ovins et caprins en zone d’enzootie, à partir de vaccins inactivés ou atténués. Ces derniers peuvent néanmoins présenter un résidu de pathogénicité et provoquer des avortements, notamment les vaccins atténués obtenus à partir de la souche Smithburn [19,42,53].

La lutte anti-vectorielle semble illusoire au vu de la diversité des vecteurs et des niches écologiques qu’ils occupent, et la vaccination du bétail apparaît comme le moyen de gestion le plus adapté en période d’épizootie. Néanmoins, il n’existe à l’heure actuelle pas de stratégies ou de politiques claires de vaccination dans les pays endémiques [54]. Afin de lutter au mieux contre la FVR, la prévision de risque permet de cibler la surveillance et de déclencher des alertes précoces, en utilisant notamment des données météorologiques [42]. Ainsi, il existe en Afrique, au Moyen-Orient et dans la Péninsule arabique un dispositif d’alerte rapide nommé « *Rift Valley Fever Monitor* », utilisant des données satellites de végétation (l’indice de végétation par différence normalisée, ou NDVI pour « *Normalized Difference Vegetation*

Index ») et permettant d'estimer un risque mensuel de transmission [18,55]. Cet outil s'est révélé efficace, notamment en Afrique de l'Est [56]. Plus récemment, la *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) a conçu le « *FAO RVF Monitoring/Early Warning System* », fondé sur le travail à l'origine du « *Rift Valley Fever Monitor* », ainsi que le « *Rift Valley fever Early Warning Decision Support Tool (RVF DST)* » intégrant un processus d'aide à la décision pour mettre en place des mesures en cas d'alerte [57,58].

4) Risque d'introduction et de circulation dans le bassin méditerranéen

La FVR fut pour la première fois décrite au Kenya en 1931, mais y était probablement endémique depuis au moins 20 ans [22]. Par la suite, le virus a progressivement été observé dans l'est et dans le sud de l'Afrique [18,20]. Il a provoqué une épidémie de grande envergure en Afrique du Sud dans les années 1950 et a ensuite été isolé au Nigeria en 1967. En 1977, il a été observé pour la première fois au nord du Sahara, en Égypte, puis à Madagascar en 1979 et dans la péninsule arabique en 2000, probablement à la suite à d'importations de moutons depuis le Soudan lors du pèlerinage à la Mecque [18,59]. Plus récemment, 142 cas humains et 165 foyers animaux ont été confirmés à Mayotte entre novembre 2018 et juillet 2019 [60], et presque 500 cas humains ont été enregistrés au Soudan à la fin de l'année 2019 [61]. La FVR circule donc dans presque toute l'Afrique subsaharienne, dans la péninsule arabique et dans l'Océan Indien [18,22] (Fig.2), ainsi que probablement en Égypte [59],

Dans les pays voisins du bassin méditerranéen, des foyers épidémiques sont reportés régulièrement en Mauritanie depuis 1987 [62], le plus récent ayant été observé en 2022, et ayant provoqué 47 cas humains, dont 23 sont décédés [63]. En janvier 2020, un test sérologique positif pour le VFVR, réalisé dans le chabiyat d'Al-Koufrah à la faveur d'une surveillance nationale en Libye, a fait l'objet d'un signalement à l'OMSA [64,65]. Le virus a ensuite été observée dans la région du Fezzan en 2020, et sur la côte méditerranéenne, près de Tripoli, en 2021 [66]. Dans le reste du bassin méditerranéen, des traces sérologiques d'exposition à la FVR ont été retrouvées chez des ruminants provenant de l'ouest du Sahara [67], ainsi que chez l'animal et chez quelques personnes en Tunisie [68–70]. Cela peut être dû à une circulation ancienne ou actuelle du virus dans ces zones, mais aussi à l'introduction d'animaux testés après avoir séjourné dans une zone endémique de la maladie, ou encore à des réactions croisées aux tests ELISA.

Le risque d'introduction du VFVR dans de nouvelles zones est lié aux mouvements d'animaux vivants virémiques ou au déplacement de vecteurs compétents infectés, soit par vol actif, soit par transport passif (dans des véhicules de transport routiers, aériens maritimes, ferroviaires, ou dans des containers) [39].

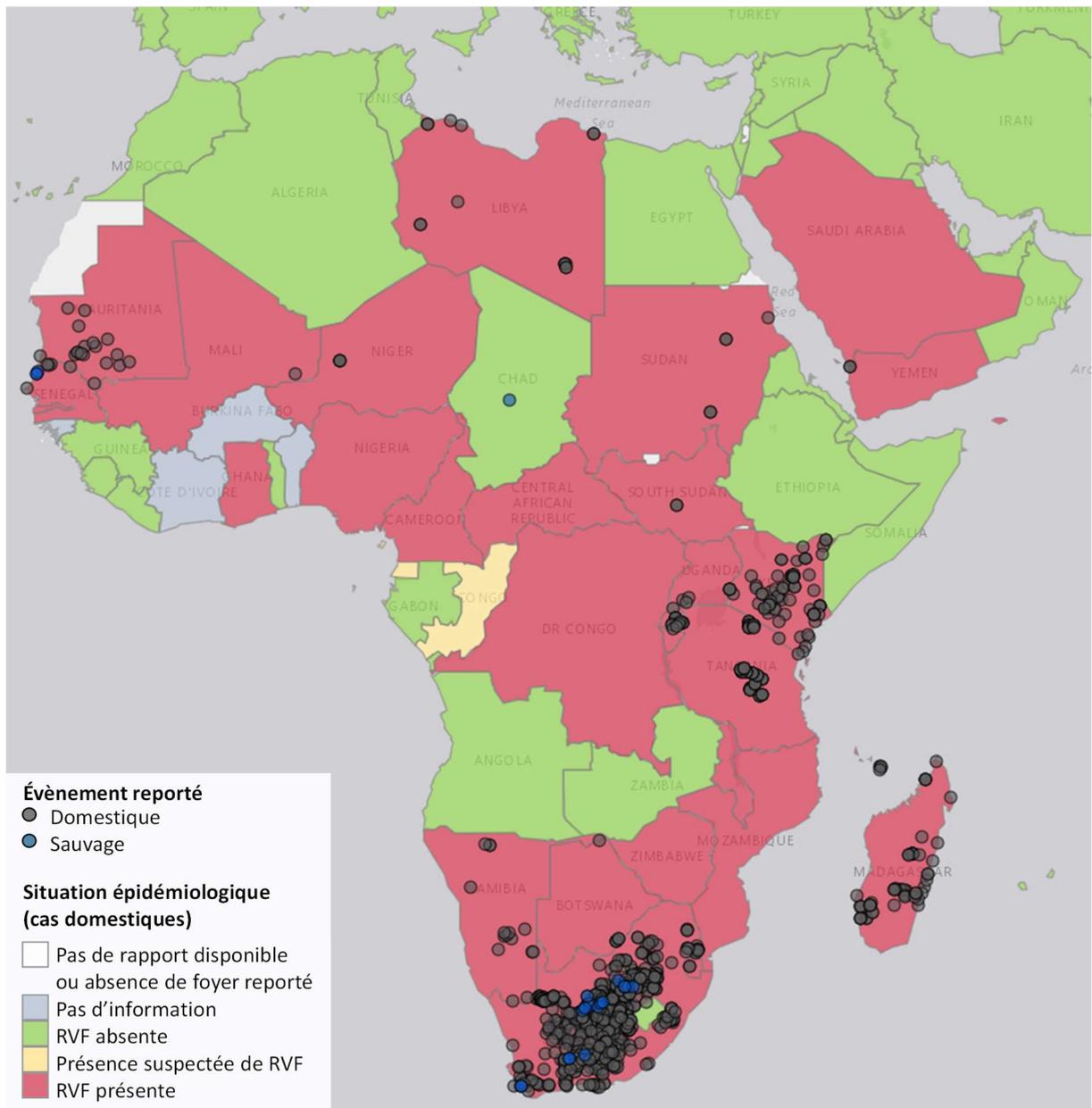


Figure 2. Carte de répartition des foyers de FVR, 2005-2023 (d'après [71] , carte mise à jour le 28/06/2023).

En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, ce risque d'introduction est principalement lié aux mouvements d'animaux, et en particulier aux flux venus de l'est de l'Afrique (Fig. 3), même si les autres modes d'introduction ne peuvent être exclus [72]. En effet, bien que les échanges commerciaux soient strictement contrôlés entre les pays situés en zone d'endémie de FVR et la majorité des pays du bassin méditerranéen, il existe des flux non contrôlés d'animaux vivants depuis les pays sub-sahariens vers les pays nord-africains [39,72] (Fig. 3). Les introductions successives du virus en Égypte (1977, 2003) et au Yémen en 2000 sont certainement liées au commerce de ruminants [59,73]. Les mouvements illégaux d'animaux ont été incriminés dans l'émergence du virus en Libye [64,65] et la circulation des camélidés

à travers le désert du Sahara a par ailleurs été suggérée comme voie potentielle d'introduction du VFVR en Afrique du Nord [74].

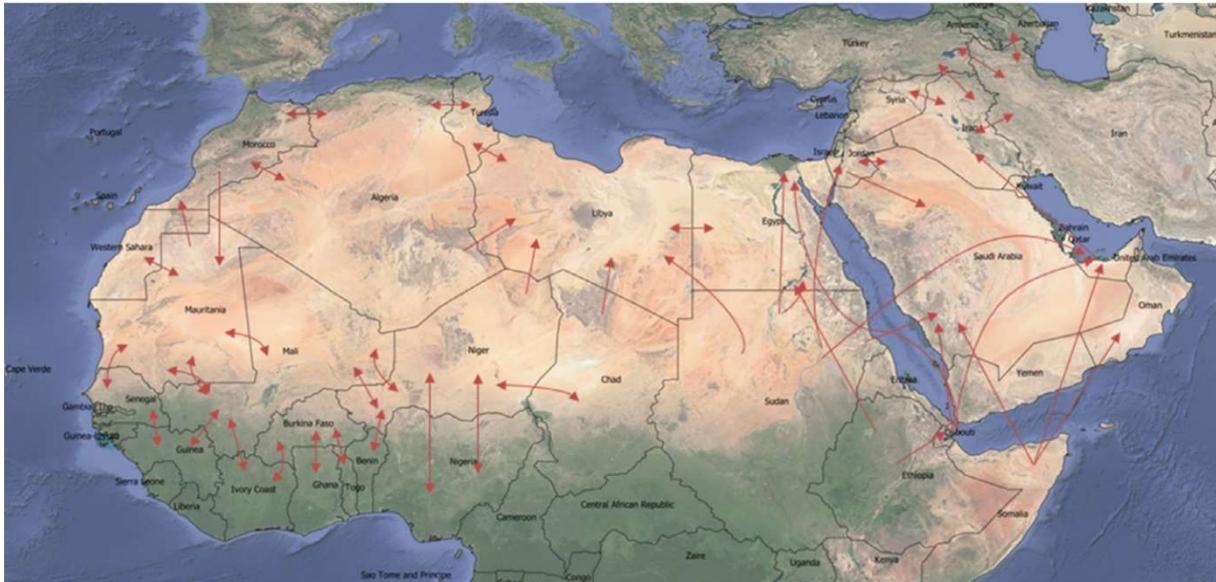


Figure 3. Principaux flux d'animaux vivants entre les pays d'Afrique du Nord et ceux du Moyen-Orient [39].

Le risque d'introduction du virus en Europe est considéré comme faible mais non nul par la *European Food Safety Authority* (EFSA) [75]. Comme il n'existe pas non plus de mouvements commerciaux officiels d'animaux vivants entre les pays européens et ceux endémique de FVR, et que les mouvements illégaux semblent difficiles en raison de l'éloignement géographique, la voie d'introduction la plus probable du virus en Europe serait le transport passif de vecteurs infectés. Le risque épidémique, prenant en compte le risque d'introduction et celui d'endémisation, reste très faible pour l'ensemble des pays européens. En revanche, l'évolution de la situation épidémiologique en Afrique du Nord suscite de l'inquiétude quant à la diffusion du virus dans l'ouest du bassin méditerranéen, et toute incursion virale dans cette région modifierait le risque pour les pays européens.

C) Sélection des espèces d'intérêt

L'isolement du virus ou la détection de son génome chez des moustiques collectés sur le terrain permettent d'affirmer que le VFVR est capable d'infecter plus de 50 espèces de moustiques [18,33]. Par ailleurs, la capacité de ces arthropodes à transmettre le virus à la suite d'un repas sanguin infectieux ou après une inoculation intra-thoracique a été démontrée chez au moins 47 espèces [33], dont au moins 10 sont présentes dans le bassin méditerranéen. Parmi ces dix espèces, nous avons considéré celles étant les plus communes dans notre région d'intérêt [37,76–83]. Nous avons ainsi sélectionné *Aedes caspius*, *Ae. detritus sensu lato* (regroupant les espèces jumelles *Ae. coluzzii* et *Ae. detritus sensu stricto*, que l'on nommera

par la suite simplement « *Ae. detritus* »), *Ae. vexans*, *Culex pipiens* (en regroupant les formes *Cx. pipiens pipiens* et *Cx. pipiens molestus*, que l'on désignera par la suite sous le nom de « *Cx. pipiens* ») et *Cx. theileri* comme étant les espèces de moustique les plus susceptibles d'être vectrices du VFVR en cas d'introduction de celui-ci dans l'ouest du bassin méditerranéen. Ce sont ces cinq espèces qui seront considérées dans la suite du manuscrit.

Les espèces sélectionnées pour ce travail ont un cycle annuel multivoltin, c'est-à-dire que plusieurs générations peuvent se succéder durant la saison favorable. Chez les *Culex*, les œufs sont pondus directement à la surface de l'eau, sous forme de radeau et en une seule ponte. Chez les *Aedes* au contraire, les œufs peuvent être pondus de manière fractionnée, sur le sol humide au bord des gîtes larvaires [84,85].

Aedes caspius passe la saison défavorable, c'est-à-dire l'hiver au nord de la Méditerranée, sous forme d'œufs, mais les larves peuvent être présentes presque toute l'année dans les gîtes, lorsque les conditions sont propices. C'est une espèce faiblement halophile, ayant donc une affinité pour les milieux salés, dont les gîtes larvaires sont riches en matière organique, mais que l'on peut également retrouver dans les habitats d'eau douce. Les adultes sont principalement mammophiles, et fortement anthropophiles. Ils sont exophiles, et se nourrissent donc principalement en dehors des habitations humaines. Cette espèce est faiblement autogène, c'est-à-dire que les femelles sont capables de faire une première ponte dès l'émergence, avant le premier repas sanguin [83,85–88].

Aedes detritus, au contraire, ne présente pas de diapause en zone méditerranéenne, et les œufs peuvent éclore toute l'année. Les gîtes larvaires de cette espèce ont une teneur élevée en sel. Les adultes sont mammophiles, exophiles et présentent un faible taux d'autogénèse [83,85–88].

Aedes vexans passe la saison défavorable sous forme d'œufs. Les gîtes larvaires sont constitués de zones inondables, et on rencontre cette espèce principalement dans les deltas et vallées des fleuves, ainsi que dans les prairies inondées ou les mares. *Aedes vexans* est principalement mammophile, mais peut aussi exceptionnellement se nourrir sur les oiseaux. C'est une espèce anautogène [83,86,87].

Culex pipiens possède deux formes classiquement décrites : *Cx. pipiens pipiens* et *Cx. pipiens molestus*. La forme *pipiens* pond dans des gîtes larvaires non pollués, et est rurale, ornithophile, et anautogène. Au contraire, les larves de *Cx. pipiens molestus* sont présentes dans des zones polluées, et cette forme est principalement urbaine, anthropophile et autogène. De nombreux débats existent sur la délimitation de ces formes, leur statut

taxonomique ou leurs déterminants génétiques ou environnementaux. Les femelles de l'espèce *Cx. pipiens* passent l'hiver au stade adulte, au sein d'abris naturels [83,86,87].

Culex theileri pond préférentiellement dans des gîtes d'eau douce. A titre illustratif, on retrouve cette espèce au Maroc dans les mêmes gîtes larvaires que *Cx. pipiens*. C'est une espèce principalement mammophile et anthropophile et elle est exophile. *Culex theileri* passe également l'hiver au stade adulte [83,86,87].

D) Objectif général de la thèse

L'objectif général de ce projet est d'identifier les zones et périodes les plus à risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen en cas d'introduction de celui-ci, afin de créer un outil cartographique permettant d'aider à la surveillance de la maladie. Pour cela, nous avons choisi une approche de modélisation et d'analyse du taux de reproduction de base R_0 , calculé à partir du nombre d'hôtes (bovins, ovins et caprins) et de vecteurs (*Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*) présents. Nous avons limité notre zone d'étude à l'ouest du bassin méditerranéen, encore indemne de FVR (Portugal, Espagne, France, Italie, Maroc, Algérie, Tunisie).

En amont, nous avons souhaité commencer ce travail par une synthèse des efforts de modélisation qui ont été réalisés sur la transmission du VFVR. Pour cela nous avons mené une revue systématique des modèles mécanistes portant sur la FVR, en collaboration avec Hélène Cécilia, alors doctorante au sein de l'unité Biologie, Épidémiologie et Analyse de Risque en santé animale (BIOEPAR – Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) /Oniris) et son équipe d'encadrement. Notre travail a permis de faire la synthèse des apports de ces études aux connaissances du système épidémiologique, mais aussi des questions qui restent encore en suspens, et des choix méthodologiques qui ont été faits par les auteurs de ces modèles.

La compétence vectorielle est un paramètre fondamental dans l'évaluation du rôle d'une espèce dans la transmission d'un arbovirus, et qui est nécessaire à la construction du modèle de transmission développé dans la suite de ce projet de thèse. Nous avons donc fait la synthèse de données expérimentales publiées à ce sujet sur les cinq espèces de moustiques d'intérêt, en conduisant une méta-analyse. Nous avons ainsi quantifié les cinq paramètres qui composent cette compétence vectorielle (taux d'infection total, taux d'infection disséminée total et parmi les moustiques infectés, taux de transmission total et parmi les moustiques ayant une infection disséminée) pour chacune des espèces. Enfin, nous avons cherché à comprendre les conditions expérimentales qui pouvaient influencer l'évaluation de cette compétence.

A notre connaissance, il n'existe pas de données de densité des principaux vecteurs de VFVR à l'échelle du bassin méditerranéen, permettant par ailleurs de prendre en compte leurs fluctuations temporelles. Afin de simuler leurs dynamiques saisonnières, nous avons donc adapté un modèle de dynamique de population existant aux cinq espèces vectrices sélectionnées, et nous l'avons spatialisé. Nous avons utilisé des données météorologiques de précipitations et de température en entrée du modèle. Nous avons également réuni des données de suivi de populations de moustiques provenant d'Espagne, de France, d'Italie et du Maroc afin de calibrer le modèle, et d'en évaluer la capacité à reproduire les données de captures observées. Ce travail nous a permis de simuler les dynamiques de population de moustiques considérés, avec un pas de temps journalier, de 1990 à 2021, et sur l'ensemble de la zone d'étude.

Enfin, nous avons modélisé le risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, grâce à l'étude du taux de reproduction de base R_0 . Nous avons calculé les variations spatio-temporelles de cet indicateur dans la zone d'étude, en nous appuyant d'une part sur les paramètres de compétence vectorielle et les simulations de dynamiques de population de vecteurs obtenus dans les premières parties de ce travail, et d'autre part sur les modèles de répartition de densités de populations d'animaux de production produits par la FAO. Cette étude a ainsi permis d'identifier les zones et les fenêtres temporelles les plus à risque de circulation du virus dans le bassin méditerranéen, et d'évaluer la contribution des espèces de moustiques à ce risque.

CHAPITRE I – État de l’art : revue systématique des modèles dynamiques de transmission du VFVR

A) Introduction

Les modèles mathématiques sont des outils efficaces pour étudier le comportement de systèmes épidémiologiques complexes ou pour simuler des stratégies de contrôle des maladies, y compris à large échelle (temporelle [89] ou spatiale [90]). Les techniques de modélisation actuelles sont performantes et peuvent permettre d’identifier certains facteurs à l’origine des évolutions épidémiques observées [91,92], ou de mettre en lumière des processus clé qui nécessiteraient de plus amples investigations de terrain ou de laboratoire [93].

Les modèles phénoménologiques, qu’ils soient mathématiques ou statistiques, visent à mettre en évidence des tendances ou à extraire des informations à partir de données, sans nécessairement s’intéresser aux mécanismes sous-jacents, responsables de ce qui est observé [94]. Au contraire, les modèles mécanistes (ou « dynamiques ») cherchent à prendre en compte explicitement les processus qui déterminent le système étudié [94]. Par conséquent, ils peuvent être adaptés à des contextes pour lesquels il existe peu de données, en faisant alors un certain nombre d’hypothèses et en faisant de l’exploration conceptuelle [95]. Ces modèles peuvent par exemple être utiles pour tirer parti du peu de connaissances que l’on a d’un système, afin de mettre en évidence de premières tendances, comme cela se fait couramment dans le domaine de l’écologie [96]. Cette adaptabilité des modèles mécanistes donne lieu à une diversité des conceptions et des utilisations qui en sont faites, allant d’une approche très théorique à une reproduction fidèle des situations observées sur le terrain [121].

Deux précédentes synthèses se sont intéressées aux modèles associés à la FVR. La première étude est une revue narrative réalisée par Métras *et al.* [97]. Dans ces travaux, les auteurs ont présenté les outils de modélisation utilisés pour évaluer le risque d’occurrence de la FVR chez l’animal. Seuls trois modèles mécanistes ont été inclus, qui étaient les seuls publiés à cette date. La seconde synthèse est une revue systématique réalisée par Danzetta *et al.* [98], limitée aux modèles compartimentaux, et qui incluait 24 articles. Les auteurs de ce travail se sont servis de la FVR comme d’un cas d’étude pour présenter la façon dont on pouvait utiliser les modèles compartimentaux pour étudier les différents aspects de la transmission des maladies vectorielles. On peut également citer la revue systématique de Reiner *et al.* [99], dans laquelle les auteurs ont fait la synthèse de 40 ans de modélisation des maladies

transmises par les moustiques, en utilisant une grille de lecture complète et détaillée. Ce travail n'a en revanche inclus que trois modèles concernant la FVR.

En préambule de la conception d'un modèle de transmission du VFVR dans le bassin méditerranéen, qui sera utilisé pour calculer les variations spatio-temporelles du taux de reproduction de base R_0 , nous avons réalisé une revue systématique permettant d'actualiser l'état de l'art des modèles mécanistes qui se sont intéressés à ce virus. Notre principal objectif était d'identifier les points qui n'ont jusqu'ici pas été étudiés par les modèles, et donc d'identifier les futures pistes de recherche.

Pour ce faire, nous avons catégorisé les modèles étudiés grâce à une échelle allant de « théorique » à « appliqué », et nous avons analysé les modèles de ces trois catégories pour identifier les caractéristiques qu'ils partageaient, ou au contraire les éléments qui les différençaient. Dans un premier temps, nous avons exploré les liens de parenté qui pouvaient exister entre eux, et nous avons cherché à comprendre comment les catégories de modèles pouvaient s'inspirer les unes des autres. Nous avons ensuite analysé leur contribution à la compréhension de l'épidémiologie de la FVR. Enfin, nous avons décrit et commenté la diversité des choix méthodologiques et des hypothèses qui ont été faits. La force d'infection est un élément central des modèles dynamiques, déterminant les hypothèses de transmission de celui-ci, mais plusieurs des articles inclus dans notre étude ne justifiaient pas le choix de la forme fonctionnelle utilisée. Nous avons donc dédié une section de ce travail aux différentes formes utilisées pour représenter cette force d'infection. Cela nous a permis de détailler les hypothèses sous-jacentes qu'impliquaient ces choix, en termes d'interactions entre hôtes et vecteurs. Nous souhaitons par ailleurs insister sur le fait que les résultats principaux présentés ici doivent être interprétés à la lumière des choix méthodologiques réalisés par les auteurs des études.

Ce travail de synthèse a été réalisé en collaboration avec Hélène Cecilia, durant son doctorat au sein de l'unité BIOEPAR (Oniris, INRAe), et a été publié dans la revue PLOS Neglected Tropical Diseases en 2022 [100].

B) Matériel et méthodes

1) Stratégie de recherche d'articles et processus de sélection

Cette revue systématique a été menée en suivant les recommandations des *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). La recherche de références a été réalisée le 12 octobre 2021, dans les moteurs de recherche Scopus et PubMed (dans les champs « titre, résumé et mots clés » et « titre et résumé » respectivement), en utilisant la requête suivante : *(rift AND valley AND fever) AND (mathematical OR epidem* OR*

*compartment** OR *sir* OR *seir* OR *metapopulation* OR *deterministic* OR *stochastic* OR *mechanistic* OR *dynamic**) AND (*model**).

2) Critères d'inclusion et d'exclusion

Après avoir éliminé les doublons, nous avons inclus les études en trois étapes successives : criblage du titre, criblage du résumé et lecture du texte intégral. Durant les deux premières étapes, nous avons sélectionné uniquement les références qui présentaient un modèle concernant la FVR, et qui utilisaient une approche mécaniste pour au moins une partie de ce modèle. Les critères d'exclusion utilisés étaient : étude hors sujet, article de synthèse, étude de cas clinique, étude sérologique, étude statistique. Les rapports inclus durant ces deux premières étapes ont ensuite été lus intégralement, et les études qu'ils présentaient ont été sélectionnées en utilisant les critères d'exclusion des deux premières étapes ainsi que d'autres critères additionnels : modèle non mécaniste, modèle uniquement entomologique, description incomplète du modèle, étude théorique sans application numérique pour la FVR. En cas de doute, les auteurs se sont concertés pour parvenir à un consensus sur les inclusions finales.

3) Lecture du texte intégral

Afin d'extraire les informations des études incluses dans notre synthèse, nous avons conçu une grille de lecture (Texte A1, en annexe), en partie inspirée de celle utilisée dans le travail de Reiner *et al.* [99]. Les informations collectées concernaient principalement le contexte général de l'étude (comme le contexte géographique ou l'utilisation de données), les composantes du modèle (comme les espèces de vecteurs et d'hôtes considérées ou les compartiments choisis), les hypothèses effectuées (comme la présence de transmission verticale chez les moustiques), le type de résultats obtenus (comme l'estimation du taux de reproduction de base R_0 , l'estimation de certains paramètres du modèle, la présence d'une analyse de sensibilité) et les principales conclusions de l'étude. Deux auteurs différents ont réalisé les lectures intégrales des textes. Afin d'effectuer une validation croisée, trois articles ont été lus par les deux auteurs, et les résultats ont été discutés pour vérifier que la grille de lecture était interprétée de manière équivalente.

4) Typologie des modèles et liens de parenté

Nous avons défini trois types de modèles : les modèles théoriques, les modèles appliqués et les modèles intermédiaires, dit « gris ». Les modèles considérés comme théoriques étaient ceux qui n'utilisaient pas de données et qui n'avaient pas pour objectif de représenter un contexte particulier. Les modèles appliqués au contraire cherchaient à représenter un contexte géographique défini et utilisaient des données appropriées, leur permettant soit

d'adapter le modèle à ce contexte, soit d'évaluer les résultats obtenus. Ces données pouvaient être des données épidémiologiques au sens strict (comme des données d'incidence ou de séroprévalence), mais pouvaient également être d'une autre nature, comme des données environnementales ou démographiques. Enfin, les modèles gris étaient ceux qui n'appartenaient pas aux deux catégories définies précédemment. Pour certains de ces modèles, les auteurs n'utilisaient pas de données mais avaient pour objectif d'adapter leur travail à un contexte épidémiologique ou géographique précis. Dans d'autres cas, malgré l'utilisation de données, le modèle développé restait très conceptuel et manquait parfois de réalisme dans ses caractéristiques principales. Dans ce dernier cas, l'analyse du modèle permettait rarement d'approfondir la compréhension épidémiologique du système étudié. Nous avons également relevé les liens de parenté existants entre les modèles publiés : si un modèle mentionnait être adapté d'un autre précédemment publié, nous avons défini ce dernier en tant que modèle parent.

C) Résultats

1) Inclusion des études

Au total, 372 références ont été identifiées dans les deux bases de données (Fig. 4). Après retrait des doublons, 248 ont été considérées pour le criblage du titre, puis 146 pour le criblage du résumé et 69 rapports ont été lus intégralement. Un total de 21 articles ont été exclus durant cette dernière étape : 3 pour description incomplète du modèle [101–103], 3 dont les modèles ne concernaient que les populations vectorielles [104–106], 10 qui n'étaient pas des modèles mécanistes [107–116], 3 qui étaient des synthèses bibliographiques [117–119] et 2 qui étaient des études théoriques sans application à la FVR [120,121]. Nous avons donc sélectionné 49 études pour le travail présenté ici. Parmi ces études, 26 n'étaient pas considérées dans la synthèse de Danzetta *et al.* [98].

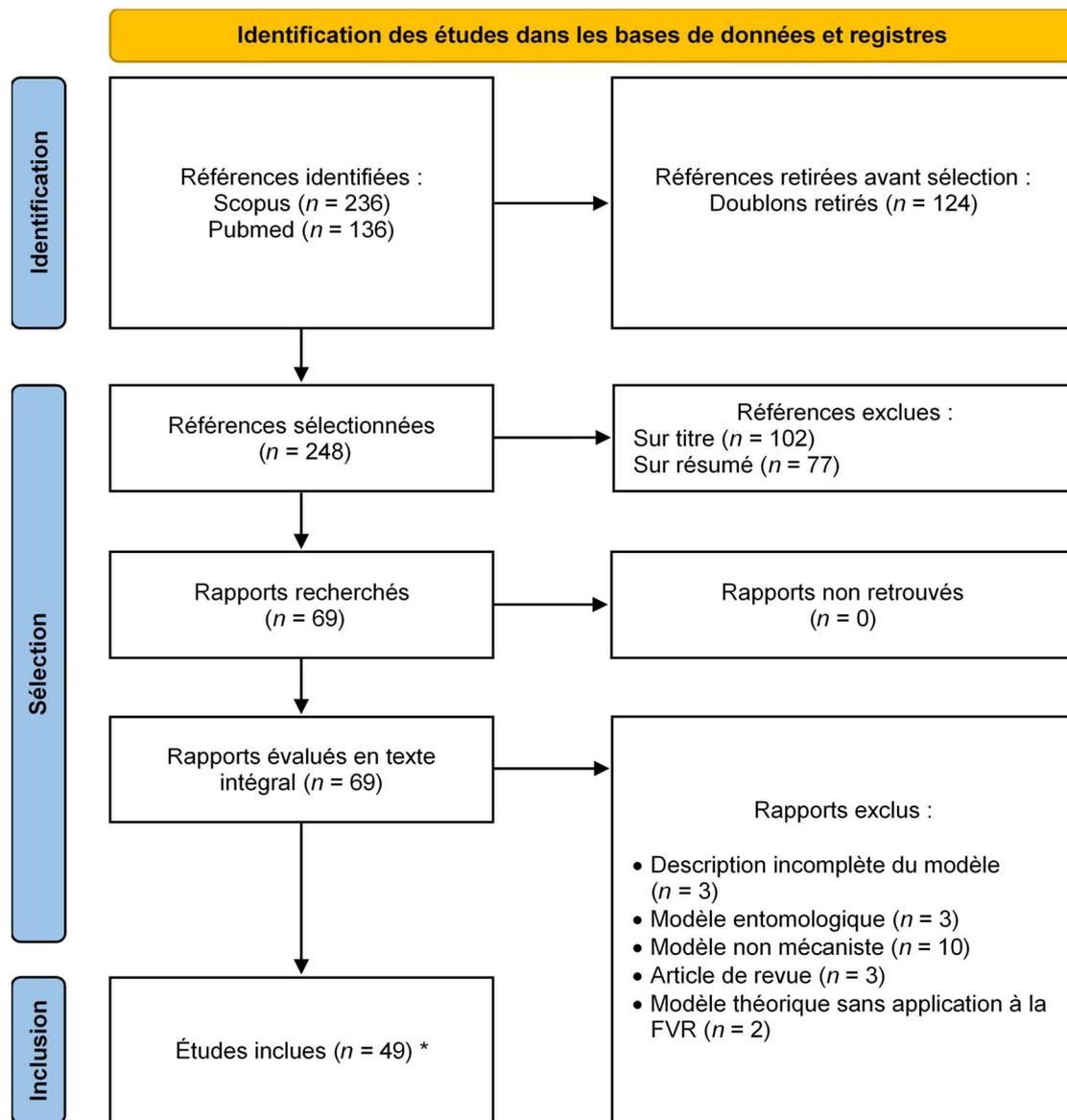


Figure 4. Diagramme de flux PRISMA représentant le processus de sélection des articles (d'après [122]). Référence : titre et/ou résumé indexé dans une base de données. Rapport : document présentant les informations relatives à l'étude. Étude : expérience, correspondant ici aux modèles. * Un des rapports inclus comportait deux études différentes [123].

2) Typologie des modèles et liens de parenté

Nous avons identifié 18 modèles appliqués (37 %), 18 modèles théoriques (37 %), et 13 modèles gris (26 %, Tableau 1). Vingt et un modèles (43 %) ont désigné un modèle parent parmi ceux inclus dans notre étude, pour un total de vingt-sept modèles représentés dans le réseau de parenté (Fig. 5). Parmi eux, 15 (71 %) partageaient au moins un auteur avec le modèle parent. Dans 14 cas, les modèles étaient de la même catégorie que leurs parents (6 appliqués, 1 gris, 7 théoriques). Le modèle conçu par Gaff *et al.* [124] est un exemple intéressant de modèle théorique utilisé comme support pour des évolutions ultérieures. Il a

été dans un premier temps modifié pour explorer les stratégies de contrôle par Gaff *et al.* [125] (théorique). Adongo *et al.* [126] (théorique) ont ensuite développé le modèle de Gaff *et al.* [125] pour simuler des schémas vaccinaux complexes. Le modèle initial de Gaff *et al.* [124] a également été spatialisé par Niu *et al.* [127] (théorique).

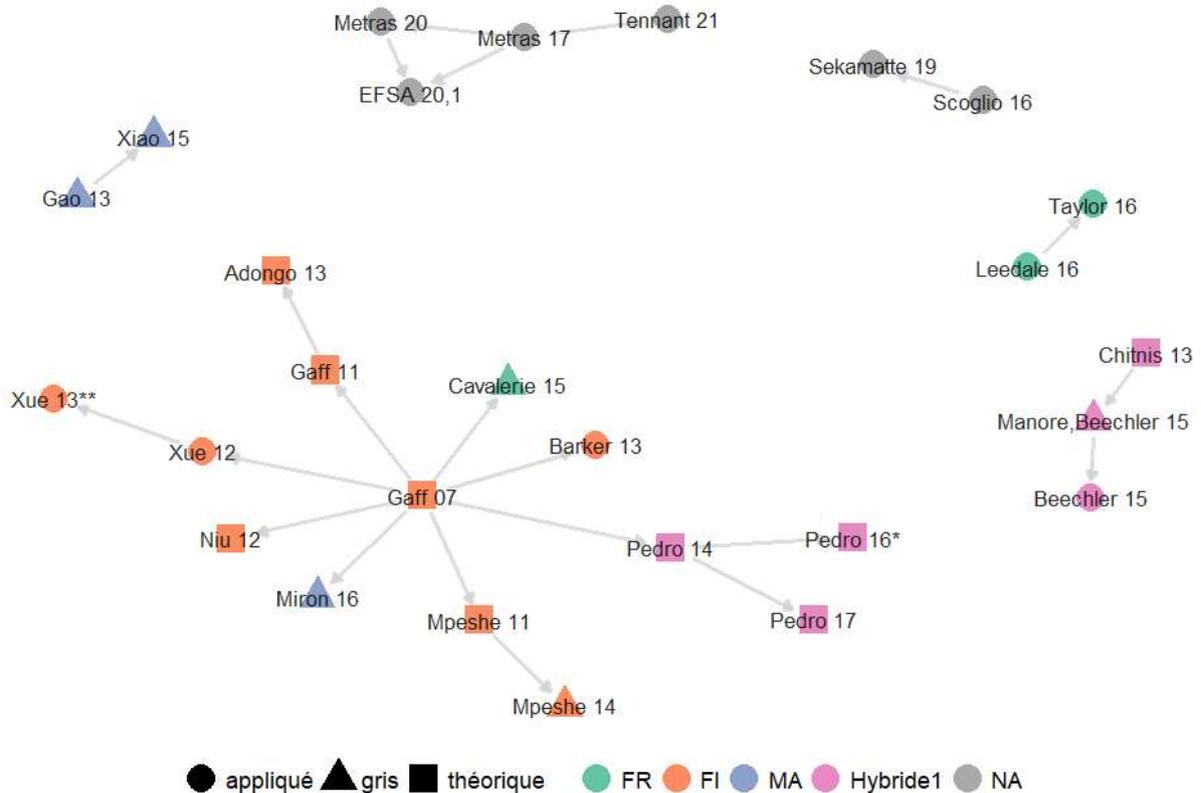


Figure 5. Réseau de parenté des modèles étudiés. Les nœuds du réseau portent le nom des études auxquelles ils sont associées (années abrégées). Leur forme dépend de la catégorie du modèle et leur couleur de la forme fonctionnelle de la force d'infection (FR : fréquence-dépendante des réservoirs (« reservoir frequency-dependent »), FI : fréquence-dépendante des infectieux (« infectious frequency-dependent »), MA : action de masse (« mass action »), NA : non applicable (modèles sans compartiment vectoriel explicite) ; voir la section sur la force d'infection et le Texte A2 en annexe pour plus de détails). Un lien entre deux nœuds représente un lien de parenté entre les deux modèles. Ving-deux modèles ne sont pas présents sur ce graphique, puisqu'ils n'ont pas déclaré de modèle parent parmi ceux inclus dans notre étude. *[128] ** [129].

Les modèles théoriques et gris ont parfois servi de support à la construction de modèles plus appliqués. Dans quatre cas, un modèle théorique ([124] deux fois, [130], [131]) était parent d'un modèle gris ([132], [133], [134], et [135] respectivement). Un seul modèle gris [135] était parent d'un modèle appliqué [136]. Enfin, le modèle théorique de Gaff *et al.* [124] est le modèle parent de deux modèles appliqués [137,138].

Certains modèles inclus ont changé les caractéristiques de leur modèle parent. Ainsi, Métras *et al.* [139] ont ajouté un compartiment humain au modèle développé par Métras *et al.* [140] et ont utilisé l'algorithme d'estimation des paramètres sur de nouvelles données épidémiologiques. Le Modèle 1 décrit dans le rapport de l'EFSA *Animal Health and Welfare (AHAW) Panel et al.* [123] est un modèle stochastique construit à partir des deux modèles déterministes de Métras *et al.* [139,140]. Tennant *et al.* [47] ont transformé le modèle de Métras *et al.* [140], non spatialisé et développé à l'échelle de Mayotte seulement, en modèle de métapopulation à l'échelle de l'archipel des Comores, c'est-à-dire en modèle prenant en compte plusieurs populations (ici, les îles) interconnectées. Taylor *et al.* [141] ont utilisé le modèle de Leedale *et al.* [142], adapté au contexte du Kenya et de la Tanzanie, pour explorer une nouvelle question de recherche : l'anticipation des effets des changements climatiques à l'échelle de la Communauté d'Afrique de l'Est. Xiao *et al.* [143] ont modifié le modèle de Gao *et al.* [144] pour prendre en compte des variations saisonnières, grâce à l'inclusion de paramètres dépendants du temps.

Tableau 1. Principales caractéristiques des modèles mécanistes de transmission du virus de la fièvre de la vallée du Rift inclus dans la revue systématique.

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Beechler et al. (2015) [136]	Appliqué	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe	Afrique du Sud	Locale	1	Buffles	SIR	1	<i>Aedes</i> (supposé)	SEI	Hybride1	Compartimental	Non
Bicout et Sabatier (2004) [145]	Appliqué	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe avec au moins un processus stochastique	Sénégal	Locale	1	Bétail	IR (autres états non décrits)	2	<i>Aedes</i> , <i>Culex</i>	Non explicite	FR	Compartimental	Non
Scoglio et al. (2016)[146]	Appliqué	Comprendre	Comparaison de scénarios	Stochastique	États-Unis	Subnationale	1	Bovins	SEIR	0			NA	ABM	Oui
Sekamatte et al. (2019) [147]	Appliqué	Comprendre	Comparaison de scénarios	Stochastique	Ouganda	Subnationale	1	Bovins	SEIR	0			NA	ABM	Non

Lorsqu'un modèle théorique n'était pas appliqué à un contexte géographique en particulier, nous avons choisi de ne pas lui attribuer d'échelle. Les durées de simulation s'étendaient de deux mois à plusieurs dizaines d'années. Signification des abréviations des états : réceptif (S), infecté latent (E), infecté (I), rétabli (R), infecté asymptomatique (A), vacciné mais réceptif (Vs), vacciné et protégé (Vp), vacciné (V), vacciné par un vaccin vivant atténué (V1), vacciné par un vaccin inactivé (V2). FOI : force d'infection (forme fonctionnelle - FR : fréquence-dépendante des réservoirs (« reservoir frequency-dependent »), FI : fréquence-dépendante des infectieux (« infectious frequency-dependent »), MA : action de masse (« mass action »), NA : non applicable (modèles sans compartiment vectoriel explicite) ; voir la section sur la force d'infection et le Texte A2 en annexe pour plus de détails. ABM : Modèle basé agent (« agent-based model »). Tous les ABM ont utilisé les animaux comme agents, sauf Python Ndekou Tandong et al. [148].

Tableau 1. Suite

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Leedale <i>et al.</i> (2016) [142]	Appliqué	Comprendre	Carte de risque	Déterministe	Kenya, Tanzanie	Internationale	1	Bétail	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartimental	Non
Cecilia <i>et al.</i> (2020) [149]	Appliqué	Comprendre	Carte de risque	Déterministe	Sénégal	Subnationale	2	Bovins, Petits ruminants	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartimental	Oui
Xue <i>et al.</i> (2013) [129]	Appliqué	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe avec au moins un processus stochastique	États-Unis	Subnationale	2	Bovins, Humains	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Xue <i>et al.</i> (2012) [138]	Appliqué	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe	Afrique du Sud	Subnationale	2	Ovins, Humains	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Nicolas <i>et al.</i> (2014) [49]	Appliqué	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe	Madagascar	Subnationale	1	Bovins	SEIR	1	Non précisé	SEI	FR	Compartimental	Non (sur demande)
Métras <i>et al.</i> (2017) [140]	Appliqué	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe	Mayotte	Subnationale	1	Bétail	SEIR	0			NA	Compartimental	Non
Métras <i>et al.</i> (2020) [139]	Appliqué	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe	Mayotte	Subnationale	2	Bétail, Humains	SEIRVs Vp	0			NA	Compartimental	Oui
Tennant <i>et al.</i> (2021) [47]	Appliqué	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe	Archipel des Comores	Internationale	1	Bétail	SEIR	0			NA	Compartimental	Oui

Tableau 1. Suite

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Durand <i>et al.</i> (2020) [45]	Appliqué	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe avec au moins un processus stochastique	Sénégal	Locale	2	Bovins, Petits ruminants	SIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartimental	Non
Barker <i>et al.</i> (2013) [137]	Appliqué	Anticiper	Carte de risque	Déterministe	États-Unis	Subnationale	2	Bovins, Oiseaux	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Fischer <i>et al.</i> (2013) [150]	Appliqué	Anticiper	Carte de risque	Déterministe	Pays-Bas	National	2	Bovins, Petits ruminants	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartimental	Non
Taylor <i>et al.</i> (2016) [141]	Appliqué	Anticiper	Carte de risque	Déterministe	Communauté d'Afrique de l'Est	Internationale	1	Bétail	R (autres états non décrits)	2	<i>Aedes, Culex</i>	Non spécifié	FR	Compartimental	Non
EFSA AHAW Panel <i>et al.</i> (2020 – Model 1) [123]	Appliqué	Contrôler	Comparaison de scénarios	Stochastique	Mayotte	Subnationale	1	Bétail	SEIRV	1	<i>Culex</i>	SEI	NA	Compartimental	Non
EFSA AHAW Panel <i>et al.</i> (2020 – Model 2) [123]	Appliqué	Contrôler	Carte de risque	Stochastique	Pays-Bas	National	1	Bétail	SIR	0			FR	Compartimental	Non

Tableau 1. Suite

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Gao <i>et al.</i> (2013) [144]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe	Soudan, Égypte	Internationale	1	Bétail	SIR	1	Non précisé	SI	MA	Compartimental	Non
Manore et Beechler (2015) [135]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe	Afrique du Sud	Locale	1	Buffles	SIR	1	<i>Aedes</i>	SEI	Hybride1	Compartimental	Non
Xiao <i>et al.</i> (2015) [143]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe	Soudan, Égypte	Internationale	1	Bétail	SEIR	1	<i>Culex</i>	SEI	MA	Compartimental	Non
Lo Iacono <i>et al.</i> (2018) [151]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe	Kenya	National	1	Bétail	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybride3	Compartimental	Non
Sumaye <i>et al.</i> (2019) [152]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe	Tanzanie	Subnationale	2	Bovins, Humains	SEIR	4	<i>Aedes, Culex</i>	SI	Hybride1	Compartimental	Oui
McMahon <i>et al.</i> (2014) [153]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe avec au moins un processus stochastique	Afrique de l'Est	Internationale	3	Bovins, Faune sauvage, Humains	SEIRAV	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybride2	Compartimental	Non
Gil <i>et al.</i> (2016) [154]	Gris	Comprendre	Comparaison de scénarios	Les deux sont testés	Égypte	National	1	Bétail	SIR	1	<i>Culex</i>	SI	MA	Les deux sont testés	Non
Tuncer <i>et al.</i> (2016) [155]	Gris	Comprendre	Estimation de paramètres	Déterministe	Kenya	Subnationale	2	Bétail, Humains	SI-R pour le bétail	1	Non précisé	SI	MA*	Compartimental	Non

Tableau 1. Suite

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Cavalerie <i>et al.</i> (2015) [133]	Gris	Comprendre	Estimation de paramètres	Stochastique	Mayotte	Subnationale	1	Bétail	SEIR	1	Moyenne de plusieurs espèces	SEI	FR	Compartimental	Oui
Mpeshe <i>et al.</i> (2014) [134]	Gris	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe	Tanzanie	Subnationale	2	Bétail, Humains	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Pedro <i>et al.</i> (2016) [156]	Gris	Comprendre	Propriétés mathématiques	Stochastique	Afrique de l'Est, Afrique du Sud		1	Bétail	SIR	1	<i>Aedes</i>	SI	Hybride1	ABM	Non
Miron <i>et al.</i> (2016) [132]	Gris	Anticiper	Analyse de sensibilité	Déterministe	Amérique du Nord	Locale	2	Bétail, Humains	SEIR	1	<i>Aedes</i>	SEI	MA	Compartimental	Non
Gachohi <i>et al.</i> (2016) [157]	Gris	Contrôler	Comparaison de scénarios	Déterministe	Kenya	Locale	2	Bovins, Petits ruminants	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartimental	Oui
Niu <i>et al.</i> (2012) [127]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Chamchod <i>et al.</i> (2014) [158]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SIR	1	Non précisé	SI	FR	Compartimental	Non
Pedro (2018) [159]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SIR	1	<i>Aedes</i>	SI	FR	Compartimental	Non

*: action de masse avec un taux de transmission dépendant de la charge virale, modèle immuno-épidémiologique

Tableau 1. Suite

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Wen <i>et al.</i> (2019) [160]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SEIR	1	Non précisé	SEI	MA	Compartimental	Non
Python Ndekou Tandong <i>et al.</i> (2020) [148]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe		Locale	1	Animaux	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Mixte**	Non
Mpeshe (2021) [161]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Humains	SEIR	1	Non précisé	SEI	FI	Compartimental	Non
Xue et Scoglio (2015) [162]	Théorique	Comprendre	Comparaison de scénarios	Déterministe avec au moins un processus stochastique			1	Bétail	SEIR	1	Non précisé	SEI	FR	Compartimental	Non
Gaff <i>et al.</i> (2007) [124]	Théorique	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe			1	Bétail	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Mpeshe <i>et al.</i> (2011) [130]	Théorique	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe			2	Bétail, Humains	SEIR	1	Non précisé	SEI	FI	Compartimental	Non
Chitnis <i>et al.</i> (2013) [131]	Théorique	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe			1	Bovins	SIR	1	<i>Aedes</i>	SEI	Hybride1	Compartimental	Non

** : ABM pour la mobilité animale, utilisant les villes et les camions comme des agents échangeant des animaux, et modèle compartimental pour la transmission du virus à l'intérieur d'une ville.

Tableau 1. Suite

Étude	Catégorie de modèle	Objectif principal	Résultat principal	Modèle déterministe ou stochastique ?	Zone géographique	Échelle	Nombre de taxons d'hôtes vertébrés	Taxons	États des hôtes	Nombre de taxons de vecteurs	Taxons	États des vecteurs	FOI	Modèle compartimental ou ABM ?	Accessibilité du code ?
Xue et Scoglio (2013) [163]	Théorique	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe			2	Bétail, Humains	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Pedro et al. (2016) [128]	Théorique	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe			1	Bétail	SIRA	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybride1	Compartimental	Non
Pedro et al. (2017) [164]	Théorique	Comprendre	Analyse de sensibilité	Déterministe			1	Bétail	SIR	3	<i>Aedes, Culex, tiques Hyalomma</i>	SEI***	Hybride1	Compartimental	Non
Pedro et al. (2014) [165]	Théorique	Comprendre	Propriété mathématiques	Déterministe			1	Bétail	SIRA	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybride1	Compartimental	Non
Gaff et al. (2011) [125]	Théorique	Contrôler	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bovins	SEIRV	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Adongo et al. (2013) [126]	Théorique	Contrôler	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartimental	Non
Chamchod et al. (2016) [166]	Théorique	Contrôler	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SIRV1V2	1	Non précisé	SI	MA	Compartimental	Non
Yang et Nie (2016) [167]	Théorique	Contrôler	Comparaison de scénarios	Déterministe			1	Bétail	SIR	1	Non précisé	SI	MA	Compartimental	Non

*** État E pour les moustiques seulement.

3) Apport des modèles dans la compréhension de l'épidémiologie de la FVR

a) Objectifs des études de modélisation

Afin de décrire l'apport des modèles inclus à l'étude de l'épidémiologie de la FVR, nous avons identifié trois objectifs principaux (Tableau 1) : explorer les mécanismes épidémiologiques (« comprendre », n = 38), anticiper les conséquences d'une hypothétique épidémie de FVR (« anticiper », n = 4), et évaluer différentes stratégies de contrôle (« contrôler », n = 7). Dans cette section, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des modèles en fonction des objectifs identifiés.

L'objectif principal de la majorité des modèles inclus était de comprendre les processus épidémiologiques de la FVR, et ce pour toutes les catégories de modèles (72 % des modèles appliqués, 79 % des modèles gris, Tableau 1, Fig. 6). Parmi ces modèles, 11 avaient également comme objectif secondaire d'anticiper les conséquences de l'apparition d'un foyer ou d'examiner des méthodes de contrôle [47,124,139,140,146–149,153,156,158]. Par ailleurs, dans 30 % des cas, la construction d'un nouveau modèle était en lui-même un des objectifs principaux de l'étude. La contribution à l'étude de l'épidémiologie de la FVR était dans ce cas un apport méthodologique à la modélisation de la maladie, par exemple en intégrant pour la première fois un nouveau compartiment, un nouveau paramètre ou en développant une méthode permettant d'intégrer certaines données, comme les mouvements d'animaux et de vecteurs [127,158]. Enfin, certains articles étudiés n'ont pas formulé de façon explicite de question de recherche, et n'ont par conséquent pas cherché à concevoir leurs modèles pour répondre à des hypothèses spécifiques.

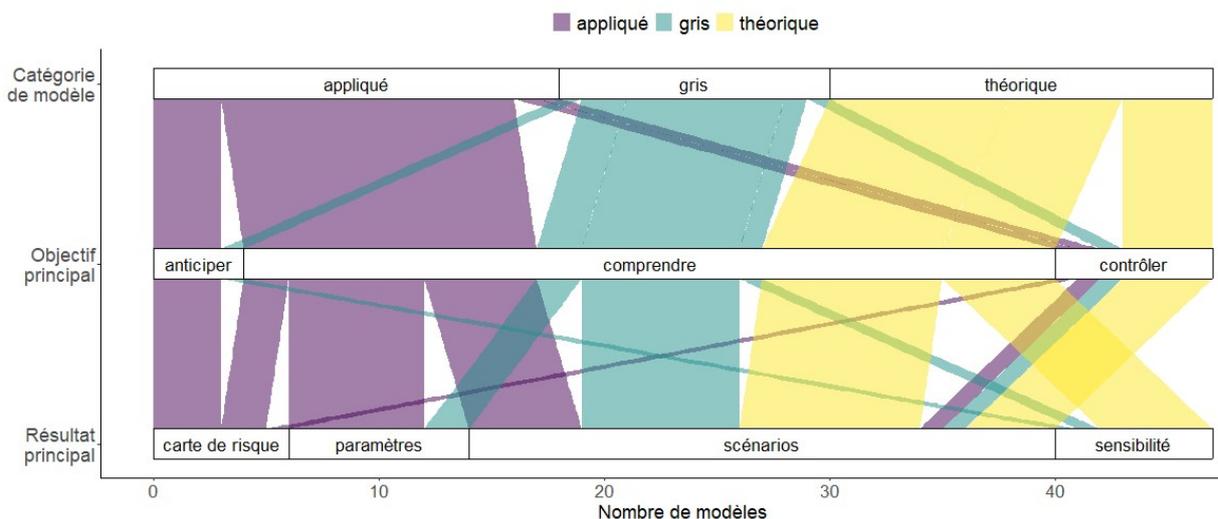


Figure 6. Association entre les catégories des modèles, leurs objectifs et leurs résultats principaux. Les deux modèles ayant comme résultat principal une analyse approfondie des propriétés mathématiques du modèle ne sont pas représentés ici (Tableau 1).

Il est intéressant de noter l'évolution des objectifs de ces articles au cours des années, qui se sont de plus en plus intéressés aux conséquences d'une épidémie ou au contrôle de la maladie (15/26 études dans la période de 2016 à nos jours, contre 7/23 entre 2004 et 2015). La recherche sur cette arbovirose, qu'elle soit menée par l'utilisation de modèles mathématiques ou par d'autres méthodes, a profondément amélioré notre compréhension des mécanismes épidémiologiques, et cela permet donc maintenant aux modélisateurs de s'intéresser à d'autres aspects plus opérationnels.

Les modèles théoriques ont aidé à explorer le comportement du système de façon générale dans un contexte de grande incertitude, mais ces articles manquent parfois de clarté. L'un des enjeux de ces études est alors de faire comprendre comment les utilisateurs finaux peuvent tirer parti des résultats des analyses mathématiques [168]. Concernant les modèles gris, leur spécificité repose principalement sur le contexte géographique étudié ou sur les données incluses, plutôt que sur une question de recherche particulière.

b) Résultats principaux

Nous avons classé les résultats principaux des modèles, représentant les conclusions de l'étude, en quatre catégories (Tableau 1) : i) estimation de paramètres ($n = 8$), ii) carte de risque ($n = 6$), iii) comparaison de scénarios, c'est à dire réalisation d'un ensemble de simulations en faisant varier quelques paramètres spécifiques, ou en ajoutant ou retirant un processus particulier ($n = 26$), et iv) analyse de sensibilité, pour laquelle les auteurs faisaient varier un grand nombre de paramètres sur un large intervalle de valeurs (par exemple en utilisant un processus d'échantillonnage pour générer ces valeurs), le plus souvent pour produire une métrique permettant de quantifier l'impact de chaque paramètre sur les résultats du modèle ($n = 7$). Dans deux autres cas, le résultat principal de l'étude portait sur une analyse approfondie des propriétés mathématiques du système [156,165]). Plusieurs de ces types de résultats pouvaient être produits dans une étude donnée, mais nous avons tenté d'identifier le plus important.

Le résultat principal des études de modélisation variait en fonction de la catégorie du modèle et de leur objectif (Tableau 1, Fig. 6). La comparaison de scénarios est le seul résultat principal utilisé par l'ensemble des catégories de modèles (Fig. 6). En effet, ce type d'analyse est flexible et permet de se concentrer sur une hypothèse spécifique et sur son impact sur le comportement du système. Seuls les modèles appliqués ont produit des cartes de risque en tant que résultat principal, et ce type de résultat était le plus fréquent parmi les études ayant comme objectif d'anticiper les conséquences de la FVR (Fig. 6). L'analyse de sensibilité, en tant que résultat principal, était surtout utilisée par les modèles théoriques (5/7), mais jamais par les modèles appliqués (3/10 pour les modèles gris, Fig. 6). L'estimation de paramètres était majoritairement réalisée via les modèles appliqués (6/8), mais jamais par les modèles théoriques (2/8 par les modèles gris, Fig. 6). Les modèles théoriques et appliqués peuvent

donc utiliser différents outils pour parvenir à un objectif commun. Dans 3 cas, l'estimation de paramètres était ensuite utilisée dans le même modèle pour anticiper [140] ou contrôler [47,139] les foyers épidémiques (objectif secondaire).

Plus de la moitié des modèles (55 %) ont réalisé une estimation d'un nombre de reproduction, comme le nombre de reproduction de base R_0 , le nombre de reproduction effectif R_e , le nombre de reproduction saisonnier R_{st} (en estimant la relation entre les paramètres environnementaux et le taux de transmission du VFVR), ou le ratio de Floquet R_T (nombre de cas secondaires causés par un cas primaire après un cycle complet de saisons [169]). La majorité de ces nombres de reproduction étaient obtenus de façon analytique (25/27). Les valeurs estimées étant variables et dépendantes du contexte, elles ne sont pas reportées ici.

c) Questions fondamentales

Les modèles mécanistes peuvent aider à évaluer l'importance de processus épidémiologiques difficilement observables, comme par exemple la transmission verticale du virus chez les vecteurs. Ce mode de transmission a été inclus dans environ 50 % des modèles étudiés, tous ayant comme objectif principal de « comprendre ». Cela semble représentatif de l'état actuel des connaissances sur l'importance de ce processus dans le cycle épidémiologique de la FVR. Il existe en effet peu d'éléments démontrant son rôle potentiel dans la persistance inter-épidémique du virus [43]. Parmi les modèles inclus dans notre synthèse, cinq ont centré leur question de recherche sur la quantification de ce mécanisme, dans toutes les catégories (deux modèles théoriques, deux gris, un appliqué). Chitnis *et al.* [131] (théorique) ont montré que, bien que la transmission verticale n'avait pas d'impact sur le R_0 , ce mécanisme pouvait contribuer de manière significative à la persistance inter-épidémique de la FVR. Pedro *et al.* [128] (théorique) ont mis en évidence un effet linéaire significatif de la transmission verticale sur le R_0 , et sur l'effort à mettre en œuvre en termes de lutte anti-vectorielle. En revanche, cet effet n'avait d'importance que si le taux de transmission verticale était supérieur à 20 % (pourcentage d'infection de la descendance produite par un moustique infecté), sachant qu'un tel taux est bien supérieur à ce qui a été observé expérimentalement [170,171]. Manore & Beechler [135] (gris) se sont intéressés à la persistance inter-épidémique de la FVR dans le parc national du Kruger (Afrique du Sud). Ils ont estimé que la transmission verticale ne pouvait permettre la persistance du virus chez les buffles du parc, avec des taux comparables à ce qui est observé expérimentalement, que si elle était associée avec la présence d'autres populations d'hôtes réceptifs. Lo Iacono *et al.* [151] (gris) ont montré que la transmission verticale du VFVR chez *Aedes* spp. n'était pas nécessaire à la persistance de la FVR au Kenya. Durand *et al.* [45] (appliqué) ont conclu que, même si ce mécanisme ne pouvait pas être exclu, les mouvements de troupeaux nomades étaient suffisants pour expliquer la circulation enzootique du VFVR au Sénégal. L'absence de consensus dans les conclusions des modèles sur

la transmission verticale indique probablement que son importance dans l'épidémiologie de la FVR, et plus particulièrement dans la persistance inter-épidémique, varie dans le temps et l'espace. De plus, la majorité des modèles ont considéré un taux de transmission verticale uniforme, alors que qu'en condition naturelles, il est probable que la proportion de progéniture infectée dépende de l'individu. Ainsi, il a été mis en évidence chez *Aedes dorsalis* la possible existence d'une « infection stabilisée » pour le virus de l'encéphalite de Californie [172], c'est-à-dire l'existence d'un très faible pourcentage de moustiques capables d'infecter la quasi-totalité de leur descendance, et permettant ainsi à l'infection des populations de moustiques de perdurer sur plusieurs générations. Les modèles pourraient à l'avenir explorer le rôle potentiel de ce mécanisme, dont l'existence a été suggérée pour le VFVR [170].

L'importance de la mobilité animale dans la dispersion du VFVR est une autre des questions fondamentales explorées par les modèles inclus dans notre synthèse. Les modèles théoriques ont montré que la diffusion locale et à distance du virus était positivement corrélée à la vitesse de la mobilité des animaux, et à la taille des flux [143,148]. Cependant des relations plus complexes existent en cas de mobilité hétérogène et de variabilité du taux de mortalité des bovins dans le réseau de mouvements considéré [163]. La diffusion spatiale peut aussi être limitée par l'existence de barrières physiques au transport (rivière, montagnes) [127]. L'importance de la mobilité animale dans la diffusion du virus a été mise en évidence par les modèles appliqués, en particulier lorsque la probabilité de transmission entre vecteur et hôte est faible [147] ou dans un contexte de faible capacité vectorielle [146]. Métras *et al.* [140] ont suggéré que l'importation de bétail infecté en 2007 avait été un élément clé dans l'émergence de la FVR à Mayotte en 2008-2010, et Gao *et al.* [144] que le transport de seulement quelques animaux infectés du Soudan vers l'Égypte avait été suffisant pour déclencher un foyer de FVR. Dans l'archipel des Comores, le VFVR semble être capable de persister même en l'absence de nouvelles introductions ; la transmission locale étant la plus probable à Grande Comore et Mohéli dans ces conditions [80].

Certaines questions de recherche spécifiques sont moins fréquemment abordées. Beechler *et al.* [136] ont étudié l'impact de co-infections avec la mycobactérie responsable de la tuberculose bovine (TB). Leurs données ont permis de montrer que l'infection par le VFVR était deux fois plus probable chez les animaux positifs à la TB que chez les individus négatifs. En incorporant cet effet dans un modèle, ils ont pu mettre en évidence qu'une augmentation de la prévalence de la TB affectait trois métriques, de manière non linéaire : la taille du foyer de FVR, à la fois chez les individus positifs et négatifs à la TB, la date du pic épidémique et la durée de l'épidémie. Pedro *et al.* [164] ont cherché à comprendre le rôle potentiel des tiques comme vecteurs du VFVR, en marge de celui des moustiques. Ils ont conclu que si les tiques étaient des vecteurs compétents capables de transmettre le VFVR, alors cela changerait

sensiblement les dynamiques de transmission du virus. En particulier, la taille des foyers augmenterait, avec un pic épidémique plus important et atteint plus rapidement, ainsi qu'une durée épidémique raccourcie (en comparaison d'un scénario pour lequel seuls les moustiques étaient compétents). Néanmoins, il n'existe à l'heure actuelle aucun élément démontrant la compétence vectorielle des tiques pour le VFVR [173]. À l'inverse, certaines espèces, dont la compétence a été montrée expérimentalement pour la transmission biologique (comme les phlébotomes [174,175]) ou mécanique [176], n'ont jamais été incluses dans les modèles de FVR jusqu'à présent. Tuncer *et al.* [155] ont développé un modèle immuno-épidémiologique dans lequel la charge virale de l'hôte impactait le taux de transmission, et se sont intéressés à l'identifiabilité des paramètres, c'est-à-dire l'unicité des valeurs des paramètres capables de reproduire une trajectoire donnée du modèle, plutôt qu'à l'impact épidémiologique de cette hypothèse.

Un seul modèle [141] s'est intéressé aux possibles effets des changements climatiques sur le risque d'occurrence de la FVR, en Afrique de l'Est. Cela ne reflète probablement pas un manque d'intérêt pour le sujet, mais pourrait en revanche indiquer que les modèles mécanistes ne sont pas forcément des méthodes de choix pour étudier de telles tendances, en comparaison des modèles phénoménologiques [177–180]. Dans leur revue de la littérature, Métras *et al.* [97] ont souligné la large utilisation de ces derniers pour évaluer le risque de survenue de FVR à travers différentes échelles spatio-temporelles. Les modèles phénoménologiques peuvent jouer un rôle clé dans la sélection de processus pertinents à inclure dans d'autres types de modèles, ou pour caractériser les environnements favorables à la diffusion du virus, en mettant en évidence d'éventuelles corrélations significatives dans des bases de données complexes [181–183]. Ces modèles peuvent ensuite être imbriqués avec des modèles mécanistes pour paramétrer certains processus spécifiques (par exemple l'impact de la température ou de la densité animale). Les approches mécanistes et phénoménologiques peuvent donc être envisagées comme des méthodes complémentaires pour étudier les systèmes épidémiologiques complexes impliquant des maladies vectorielles zoonotiques [184].

d) Mesures de contrôle

A l'heure actuelle, la vaccination contre le VFVR est seulement disponible chez les animaux de production, à l'aide de vaccins à virus atténué ou inactivé. Il existe cependant des limites à son utilisation, qui reste peu répandue [53]. Nous avons identifié 10 modèles ayant envisagé diverses stratégies de vaccination (Tableau A1, en annexe), appartenant aux trois catégories (3 modèles appliqués, 5 théoriques, 2 gris). Le principal objectif de ces études était de « contrôler » la FVR, à l'exception de Métras *et al.* [139], étude pour laquelle il s'agissait d'un objectif secondaire. Ces stratégies vaccinales étaient déterminées par un ensemble de

paramètres, comme le temps d'immunisation, l'efficacité du vaccin, la couverture vaccinale et le schéma vaccinal utilisé (Tableau A1, en annexe).

La majorité des modèles ont confirmé de manière quantitative l'efficacité de la vaccination des espèces réceptives en amont de l'apparition du foyer, ou rapidement après l'apparition des premiers cas (Tableau A1, en annexe). EFSA AHAW Panel *et al.* (Modèle 1), Gachohi *et al.* et Métras *et al.* [123 - Modèle 1,139,157] ont intégré des contraintes sur le nombre d'individus qu'il était possible de vacciner par jour, afin que la couverture vaccinale soit mise en place avec un rythme réaliste. Concernant le ciblage des hôtes à vacciner, Gachohi *et al.* [157] ont montré qu'une plus faible couverture vaccinale était nécessaire chez les petits ruminants que chez les bovins pour obtenir une réduction d'incidence donnée chez ces espèces, mais que, en revanche, la vaccination des bovins profitait aux deux populations. Ce rôle plus important joué par les bovins dans la transmission du VFVR était dû à un ratio vecteur/hôte supérieur et à une plus grande surface corporelle que celles des petits ruminants, entraînant une plus grande attractivité pour les moustiques. Le modèle conçu par Métras *et al.* [139] était le seul à considérer une possible campagne de vaccination chez les populations humaines. Ces auteurs ont estimé que dans le contexte mahorais, la vaccination du bétail était la stratégie la plus efficace pour limiter les cas humains, en comparaison à la vaccination des populations humaines uniquement. Cette stratégie nécessitait en effet l'emploi d'un nombre réduit de doses de vaccin pour obtenir la même réduction d'incidence, en faisant néanmoins l'hypothèse qu'un vaccin hautement immunogène, à dose unique et sûr, soit disponible pour les deux populations. Ce modèle prenait par ailleurs en compte la transmission directe du virus des bovins aux humains, par contact. Adongo *et al.* [126] ont montré que la stratégie vaccinale optimale dépendait de la priorisation qui était faite entre la minimisation des coûts liés aux doses utilisées, ou celle du nombre de cas, mais sans message clé pour les décideurs. Chamchod *et al.* [166] ont exploré les différences entre l'utilisation de vaccins vivants ou inactivés, et ont montré qu'à cause d'une possible réversion de virulence, l'utilisation de vaccins vivants pouvait mener à une endémisation de la FVR dans une situation pour laquelle le R_0 était initialement inférieur à 1.

Les méthodes de contrôle des populations vectorielles, à l'aide d'adulticides ou de larvicides, sont coûteuses et difficiles à mettre en place, en raison de la diversité des espèces potentiellement vectrices du virus et de la variété de gîtes larvaires qu'il est nécessaire de traiter. Ces méthodes de lutte ont été testées dans certains modèles, avec des résultats contrastés. Miron *et al.* [132] ont conclu, dans le contexte de leur étude, qu'une réduction de la durée de vie des moustiques en dessous de neuf jours pourrait conduire à une diminution du R_0 en dessous de un. Dans une autre étude [125], l'utilisation de larvicides ou d'adulticides était efficace pour réduire le nombre de cas en comparaison d'une absence d'intervention et dans un contexte de transmission importante du virus. À Mayotte, l'abondance des

moustiques devait être réduite de plus de 40 % pour réduire l'incidence de la FVR ainsi que la durée de l'épidémie. Dans le cas de réductions moins importantes, une augmentation de la durée de l'épidémie pouvaient même être observée [123 - Model 1]. Dans le même modèle, la lutte anti-vectorielle s'avérait efficace lorsqu'elle était couplée à une stratégie d'abattage du bétail.

Peu de modèles ont pris en considération la limitation des mouvements de bovin comme méthode de contrôle de la FVR. Certains ont montré qu'une réduction de ces mouvements conduisait à une diminution de la diffusion spatiale de la maladie [146] et de son incidence [153], et pouvait aider à éradiquer la maladie [148]. En Ouganda, Sekamatte *et al.* [147] ont conclu que les restrictions de mouvements pouvaient conduire à une diminution significative de l'incidence durant les périodes de faible abondance de moustiques. En revanche, ces mesures avaient peu d'impact si elles étaient utilisées seules en cas de forte abondance de vecteurs, et devaient être combinées avec des mesures de lutte anti-vectorielle. Dans d'autres cas, ces mesures de contrôle pouvaient avoir des effets inattendus. Aux Comores, les scénarios de restriction de mouvements entre Grande Comore et les autres îles de l'archipel entraînaient un retard à l'apparition des foyers, jusqu'à les faire apparaître durant des saisons plus favorables à la transmission du virus, et aggravant le bilan final de l'épidémie [47]. Au contraire, les limitations de mouvements au sein même des îles de l'archipel apparaissaient comme des méthodes de lutte efficaces.

Certaines méthodes de dépistage et d'abattage des animaux positifs ont été comparées aux autres stratégies de contrôle de la FVR par trois modèles. Pour le modèle théorique de Gaff *et al.* [125], ce dispositif est apparu comme l'un des plus efficaces lorsqu'il était mis en place dans les 28 jours suivant la détection d'un foyer. Aux Pays-Bas, pays indemne de FVR, le modèle a conclu qu'une stratégie d'abattage total dans un rayon de 20 km autour d'un foyer pourrait être la stratégie la plus efficace comparée à d'autres scénarios de vaccination, ou à l'abattage des seuls animaux infectés [123 - Modèle 2]. En revanche, à Mayotte, il semble difficile de mettre en place un tel processus en raison du nombre élevé d'animaux qu'il serait nécessaire de tester et d'abattre [123 - Modèle 1].

Au final, les études de modélisation ont souvent cherché à mettre en place des scénarios de contrôle de la FVR, mais l'applicabilité des scénarios théoriques considérés dans les modèles pourrait être améliorée. Peu de modèles ont étudié ces stratégies en région d'endémie, en utilisant des données réelles de terrain. En effet, parmi les six études étudiant le contrôle de la FVR dans une région avec un historique de circulation du virus, seulement deux s'y intéressaient en tant qu'objectif principal. La vaccination (n = 10) et la lutte anti-vectorielle (n=5) étaient les principales stratégies considérées, même s'il existe des limitations importantes à leur mise en place sur le terrain [39]. Par ailleurs, les scénarios de lutte anti-vectorielle simulés dans les modèles sont souvent simplistes, consistant à faire varier l'un des

paramètres du modèle de manière homogène. Seul l'un des modèles étudiés a fait la distinction entre les traitements larvicides et adulticides [125]. Seuls 5 modèles ont inclus des restrictions de mouvements comme stratégie de lutte, alors que la mobilité du bétail a été identifiée comme l'un des déterminants de la diffusion du virus et de sa persistance inter-épidémique dans certains contextes [45]. Les futurs efforts de recherche pourraient s'intéresser à l'inclusion de contraintes de terrain dans ces scénarios, tout en considérant les mouvements transfrontaliers d'animaux [73,185,186].

4) Caractéristiques des modèles

a) Contexte géographique

Les zones d'étude des modèles appliqués et gris sont reportées sur la carte de la Fig. 7. Les échelles de ces modèles variaient du niveau local à l'échelle internationale (Fig. 8). L'échelle subnationale était la plus représentée, à la fois parmi les modèles appliqués (10/18) et les modèles gris (4/13) (Fig. 8). Plusieurs modèles étaient adaptés au contexte d'un pays ayant connu des foyers de FVR durant les 15 dernières années [39] (Afrique du Sud, Burundi, Comores, Kenya, Madagascar, Ouganda, Rwanda, Sénégal, Soudan et Tanzanie). Cependant, les Pays-Bas et les États-Unis, qui en sont indemnes, ont également été utilisés comme cas d'étude de plusieurs modèles, pour répondre aux trois objectifs principaux : anticiper les conséquences d'une introduction du virus [137,150], mieux comprendre les mécanismes épidémiologiques [129,146] et comparer des méthodes de contrôle [123 - Modèle 2].

Les modèles spatialisés, possédant au moins deux entités spatiales distinctes (c'est-à-dire des instances différentes du modèle, connectées ou non entre elles), représentaient 45 % de ceux étudiés (n = 22, Tableau A2, en annexe). Parmi eux, 12 étaient des modèles appliqués, 5 théoriques et 5 gris (Tableau A2, en annexe). Parmi les 37 modèles spatialisés, l'espace était représenté par des entités discrètes, et 16 intégraient des connexions entre ces entités (73 %, Tableau A2, en annexe). Ces connexions prenaient la forme de mouvements d'hôtes vertébrés dans 9 cas, de vecteurs et d'hôtes dans 3 cas, et dans 4 autres modèles il s'agissait de connexions indirectes, avec la force d'infection associée à un point géographique qui était dépendante des caractéristiques du voisinage (distance, prévalence). Trois modèles n'étaient pas spatialisés mais incluaient des entrées et sorties d'hôte dans l'entité spatiale (Tableau A2, en annexe).

Il est intéressant de noter que certaines régions connaissant une circulation régulière du VFVR, comme le Botswana, la Mauritanie, le Mozambique ou la Namibie [39] ne sont pour l'instant pas ciblées par les efforts de modélisation.

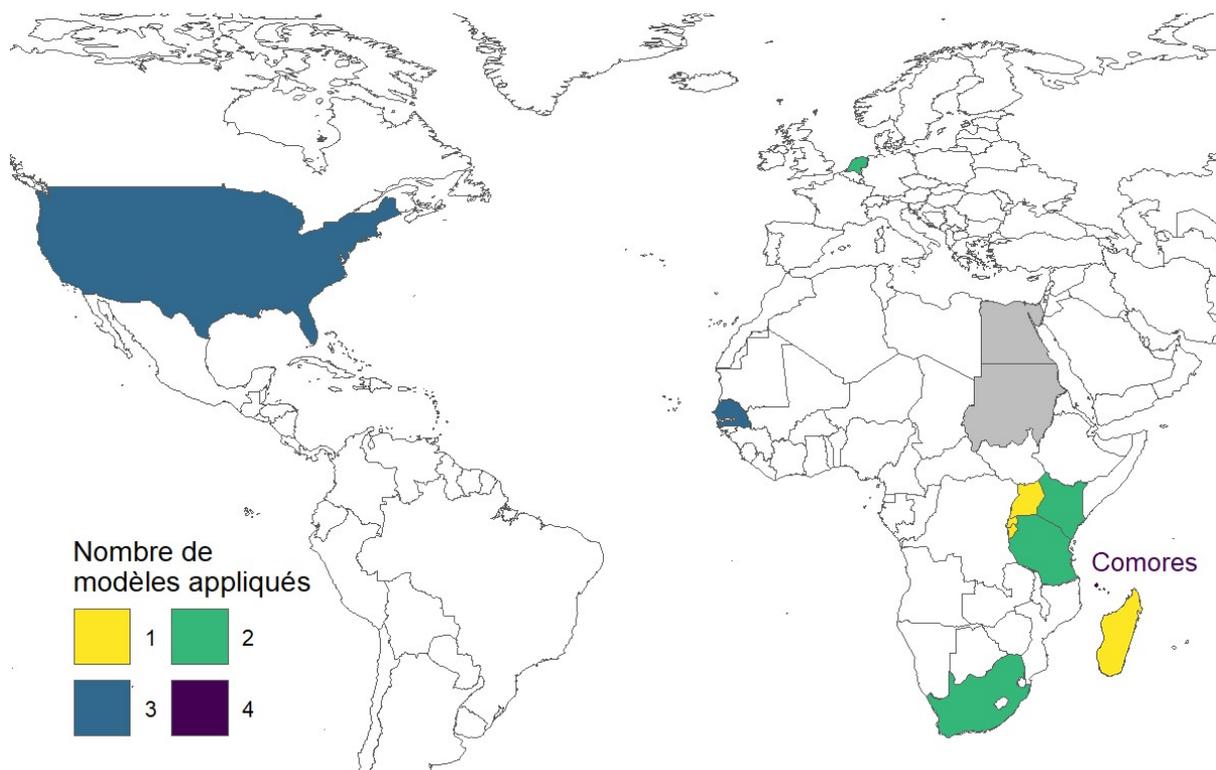


Figure 7. Zone géographique d'application des modèles de FVR. Les modèles gris sont représentés sur la carte mais ne sont pas comptabilisés dans les totaux car ils se réfèrent parfois à un contexte géographique peu précis (exemple : « Afrique de l'Est » ou « Amérique du Nord », voir la Fig. 8). Les pays dont le contexte est uniquement étudié par des modèles gris sont représentés en gris sur la carte (Égypte, Soudan). Le point localisé au nord de Madagascar, accompagné d'une légende est le centre de l'archipel des Comores. Il représente quatre modèles appliqués au contexte de Mayotte, et un à l'ensemble de l'archipel. Source du fond de carte : Natural Earth (<https://www.naturalearthdata.com/>). La figure n'est pas restreinte aux modèles spatialisés.

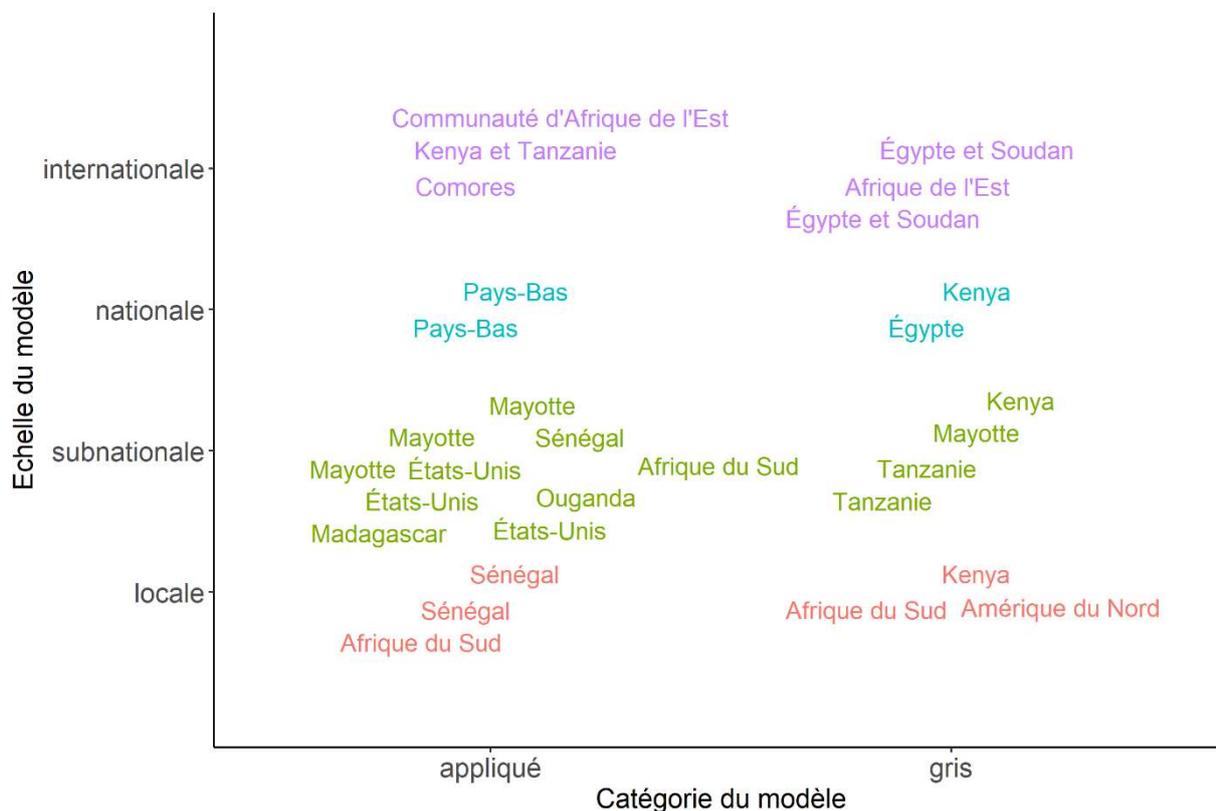


Figure 8. Échelle des modèles appliqués et gris. Le texte représente la région d'application des modèles, avec une mention par modèle, ce qui explique la répétition de certaines régions. Le texte est également mis en couleur pour aider à la lecture de l'axe des ordonnées. Communauté d'Afrique de l'Est = Burundi, Kenya, Rwanda et Tanzanie. Les 4 modèles concernant Mayotte ont inclus la totalité de la surface de l'île (374 km²), mais ces modèles sont classés comme subnationaux. La figure n'est pas restreinte aux modèles spatialisés.

A l'heure actuelle, les modèles appliqués développés à une échelle internationale n'ont pas incorporé de connections entre leurs unités spatiales (Tableau A2, en annexe), probablement en raison d'un manque de données. Mais la FVR étant une maladie par nature transfrontalière, il serait nécessaire de développer des modèles à large échelle, capables d'évaluer le rôle des mouvements d'animaux dans les dynamiques de transmission, ainsi que de mener un effort de collecte de données sur les mouvements commerciaux ou pastoraux dans les régions affectées par la maladie, et de les rendre accessibles aux équipes de recherche en épidémiologie.

b) Utilisation de données

Environ la moitié des articles étudiés ici ont utilisé des données dans leurs travaux de modélisation (25 sur 49, soit 51 %). Dans cette section, nous avons défini les « données » comme n'importe quel type d'information brute, mais n'incluant pas les paramètres provenant d'une autre étude et directement utilisables. Plusieurs types de données ont été utilisés (Tableau A3, en annexe) : expérimentales (4/25), environnementales (19/25), épidémiologiques (15/25), démographiques (18/25), mobilité animale (6/25), et

géographiques (6/25). La majorité des modèles (23/25) utilisaient plus d'un type de données à la fois, et parfois plusieurs jeux de données pour un même type (Tableau A3, en annexe). Parmi les modèles classés comme gris, 7/13 ont utilisé des données.

Nous avons identifié un total de 102 jeux de données (Tableau A3, en annexe), correspondant à une moyenne de 4 jeux de données par modèle (102/25, minimum de 2 ; maximum de 10). Seulement 44 % des jeux de données utilisés par les modèles étaient spatialisés (au moins deux sites géographiques différents) et 45 % avaient une dimension temporelle (avec au moins deux points temporels) (Tableau A3, en annexe). Concernant les jeux de données épidémiologiques (n = 24), 25 % étaient spatialisés, et 58 % avaient une dimension temporelle (Tableau A3, en annexe). C'est moins que pour les données environnementales (n = 28), qui étaient à 57 % spatialisées et incluaient à 86 % une dimension temporelle (Tableau A3, en annexe). Ces observations complètent les conclusions réalisées dans de précédentes revues de littérature [187,188], qui ont mis en lumière des lacunes importantes dans les données épidémiologiques de FVR. En particulier, les auteurs ont souligné un manque de données géographiques à fine échelle, limitant la mise en place d'études à l'échelle subnationale. Ils ont également évoqué un manque d'études à long terme qui permettraient d'évaluer une augmentation de la circulation du VFVR, ainsi que d'études prenant en compte de façon conjointe la faune sauvage, le bétail et l'espèce humaine, avec une définition standardisée des cas et des méthodes de déclaration uniformes [187,188].

Malgré le manque de précision des données épidémiologiques, la majorité des études utilisant des jeux de données en incluaient au moins un comportant une dimension spatiale (15/25, 60 %) ou temporelle (23/25, 92 %, Tableau A3, en annexe), suggérant que les modèles mécanistes peuvent recourir à tout type de données pour compenser ce manque. Par ailleurs, cinq études ont utilisé des données qui n'étaient pas publiées auparavant [45,133,136,139,140], permettant ainsi de les valoriser.

Les données peuvent être utilisées de trois manières différentes : pour la calibration du modèle, en entrée ou pour son évaluation. La calibration est le paramétrage d'un processus ou d'une condition initiale du modèle, par la transformation des données d'une façon ou d'une autre (par exemple en utilisant des données sérologiques pour déterminer la proportion préexistante d'animaux immunisés dans la population [123 - Modèle 1]). Cela a été réalisé dans 17 cas (Tableau A3, en annexe). Les données utilisées en entrée des modèles sont définies comme celles utilisées sans transformation (20 cas). Enfin, l'évaluation du modèle consiste en une comparaison des prédictions de celui-ci à des données épidémiologiques (12 cas).

La construction de modèles performants et utiles pour les pouvoirs publics nécessite de s'appuyer sur des données. En revanche, pour la FVR comme pour d'autres maladies

infectieuses, il n'existe pas de source unique permettant de paramétrer l'ensemble d'un modèle. C'est pour cela que l'intégration d'informations provenant de sources diverses est devenue la norme [189]. Il s'agit néanmoins d'une tâche difficile puisque les différentes sources de donnée peuvent être de qualité variées, potentiellement interdépendantes ou voire même en conflit [189]. La collecte de données guidée par les travaux de modélisation peut être une solution, mais reste encore réalisée de manière exceptionnelle [190].

Enfin, nous avons pu noter que dans 40 % des cas (4/10), les modèles adaptés à des contextes géographiques en zone d'endémie de FVR, et pour lesquels certaines données épidémiologiques étaient utilisées, n'intégraient pas de scientifiques affiliés à une institution de la zone concernée dans la liste des auteurs. Ceci explique sans doute en partie le fait que certains modèles restent très théoriques, et mets en exergue un manque d'équité dans les collaborations entre pays du Nord et du Sud [191–193].

c) *Compartiments d'hôtes et de vecteurs*

La majorité des modèles (34/49) intégraient une seule catégorie d'hôte vertébré, souvent désignée sous le terme générique de « bétail » (« *livestock* » en anglais), sans faire de distinction entre les espèces (25/34, Tableau 1). Lorsque deux catégories d'hôtes étaient prises en compte, cela était fait dans la majorité des cas pour introduire un compartiment humain (9/14, Tableau 1). Cecilia *et al.*, Durand *et al.*, Fischer *et al.*, et Gachohi *et al.* [45,149,150,157] ont fait la distinction entre les petits ruminants (ovins et caprins) et les bovins. Cette séparation des espèces permettait de prendre en compte les préférences trophiques des moustiques [45,149,150,157] ou les différences de mortalité induite par la FVR [45,149,157]. En plus du bétail, Barker *et al.* [137] ont inclus les oiseaux dans leur modèle, en tant que source alternative de repas sanguin pour les vecteurs (*Cx. tarsalis* et *Ae. melanimon*). Les oiseaux, non réceptifs au VFVR, ont ainsi permis la prise en compte d'une moindre transmission du virus par les moustiques ornithophiles.

Le modèle construit par McMahon *et al.* [153] était le seul à inclure explicitement un compartiment « faune sauvage », mais sans décrire comment la capacité de portage du milieu pour ces espèces était estimée à partir de données paysagères. Sumaye *et al.* [152] ont intégré un processus d'infection des moustiques à partir de la faune sauvage, sous la forme d'un paramètre unique. Beechler *et al.* et Manore & Beechler [135,136] ont pris en compte le Buffle d'Afrique (*Syncerus caffer*), sauvage et captif, dans leurs modèles. Bien que la circulation du virus ait été mise en évidence chez plusieurs espèces sauvages, avec des signes cliniques apparents chez certains ruminants, leur potentiel rôle épidémiologique est encore très mal connu [194–196]. Pourtant, l'étude de la possibilité de transmission du VFVR par les espèces sauvages endémiques, ainsi que leur attractivité pour les moustiques serait un prérequis pour déterminer l'importance de leur rôle en Afrique de l'Est et Australe [195,197–199].

Chez les hôtes vertébrés, les hypothèses concernant l'expression clinique de la maladie variaient en fonction des modèles considérés. Chitnis *et al.*, McMahon *et al.*, et Pedro *et al.* [128,131,153,165] ont inclus un état asymptomatique. Durand *et al.*, Gachohi *et al.*, Leedale *et al.*, Taylor *et al.* et Tennant *et al.* [45,47,141,142,157] ont séparé les hôtes en différentes classes d'âge, et, à l'exception de Tennant *et al.* [47], ont pris en compte différents taux de mortalité induits par la FVR en fonction de ces classes. Dans le modèle de Tennant *et al.* [47], seuls les animaux les plus jeunes pouvaient être transportés entre les îles de l'archipel des Comores, et la proportion initiale d'individus immunisés variait en fonction des classes d'âge. Cavalerie *et al.*, Chamchod *et al.*, Durand *et al.*, et Sumaye *et al.* [45,133,152,158,166] ont incorporé les avortements induits par la FVR dans leurs modèles.

Concernant les voies de transmission, Cavalerie *et al.*, Durand *et al.* et Nicolas *et al.* [45,49,133] ont modélisé un mécanisme de transmission directe entre les hôtes vertébrés. Parmi les 11 études incluant un compartiment humain (Tableau 1), 9 ont pris en compte une possible transmission directe des ruminants à l'espèce humaine, par contact, et 10 ont modélisé une possible infection de l'espèce humaine via la piqûre d'un moustique infecté. Parmi ces 10 modèles, 3 [134,152,161] ont également considéré le mécanisme inverse, c'est-à-dire l'infection d'un moustique lors d'un repas sanguin pris sur un humain infecté. La faible représentation de cette voie de transmission dans les études de modélisation reflète certainement le manque de connaissance à ce sujet. Comme la transmission du virus d'un humain à un moustique n'a pour l'instant jamais été documentée, l'espèce humaine est souvent considérée comme un cul-de-sac épidémiologique, probablement à tort [39,44]. Il existe en effet quelques données qui suggèrent certains individus peuvent développer une virémie importante [44,200–202], qui pourrait être suffisante pour infecter les moustiques. Sous cette hypothèse, l'espèce humaine serait alors capable de jouer un rôle dans la diffusion du virus à longue distance [203]. Considérant le manque de connaissances qu'il existe à ce sujet, et la difficulté de réaliser des observations directes de cette transmission, il serait pertinent pour les futurs modèles d'évaluer si cette transmission de l'humain au moustique est nécessaire pour expliquer les dynamiques observées sur le terrain.

Les modèles ayant un compartiment vectoriel explicite (43/49) ont inclus un ($n = 20$), deux ($n = 20$), ou plus de deux ($n = 3$) taxons de vecteurs (Tableau 1). Ceux incluant deux taxons ont tous combiné des espèces appartenant aux genres *Aedes* et *Culex*, tandis que les modèles n'en incluant qu'un seul ne spécifiaient pas toujours l'espèce ou le genre (10/20). Une grande diversité des vecteurs considérés a été observée ; l'espèce la plus souvent représentée était *Ae. vexans* ($n = 5$), puis *Cx. poicilipes* ($n = 4$). Pedro *et al.* [164] ont inclus les tiques *Hyalomma truncatum* dans leurs modèles, en plus de moustiques des genres *Aedes* et *Culex*. Sumaye *et al.* [152] se sont intéressés à *Ae. mcintoshi*, *Ae. aegypti* et à deux espèces génériques du genre *Culex* en Tanzanie, tandis que Cecilia *et al.* [149] ont inclus *Ae. vexans*,

Cx. poicilipes, et *Cx. tritaeniorhynchus* au Sénégal. Dans les deux cas, les auteurs ont pris en compte une variabilité de la répartition de ces espèces en fonction des différentes zones écologiques considérées.

Onze modèles (22 %) ont représenté l'influence de facteurs abiotiques sur le cycle de vie et la compétence des vecteurs, à l'aide d'équations dédiées. Cecilia *et al.*, EFSA AHAW Panel *et al.* (Modèle 2), Fischer *et al.*, Leedale *et al.*, Lo Iacono *et al.* et Mpeshe *et al.* [123 - Modèle 2,134,142,149–151] ont pris en compte l'influence de la température et/ou des précipitations sur l'espérance de vie des vecteurs adultes. Gachohi *et al.*, Leedale *et al.*, Lo Iacono *et al.*, Mpeshe *et al.*, Xue *et al.* et Xue *et al.* [129,134,138,142,151,157] ont modélisé l'effet de ces paramètres sur le taux de ponte et sur le développement ou la survie des stades aquatiques. Barker *et al.*, Cecilia *et al.*, Fischer *et al.*, Lo Iacono *et al.*, Mpeshe *et al.* et EFSA AHAW Panel (Modèle 2) [123- Modèle 2,134,137,149–151] ont intégré l'impact de la température sur le temps d'incubation (EIP pour « *extrinsic incubation period* »), et sur le taux de piqûre (Durand *et al.* [45] sur l'EIP seulement et Leedale *et al.* [142] sur le taux de piqûre seulement). Fischer *et al.*, Lo Iacono *et al.*, Mpeshe *et al.* et Durand *et al.* [45,134,150,151] ont choisi des valeurs différentes pour les EIP et les taux de piqûre des moustiques des genres *Aedes* et *Culex*. D'autres mécanismes ont été inclus dans certains modèles, comme la dépendance à la surface des étendues d'eau de la zone d'étude par Cecilia *et al.*, Durand *et al.* et Lo Iacono *et al.* [45,149,151]. Pour Cecilia *et al.* et Durand *et al.* [45,149], cela a été fait d'une manière indirecte, en s'appuyant sur les résultats d'un modèle de dynamique de population de moustiques réalisé auparavant [204].

Au final, et en raison d'un manque de données, la représentation de l'influence des facteurs abiotiques sur le cycle de vie et la compétence vectorielle repose souvent sur l'utilisation d'informations provenant de moustiques d'une espèce différente, voire d'un genre différent que ceux sélectionnés dans l'étude. Dans ces cas, les auteurs ont probablement estimé que ces choix étaient préférables à l'utilisation de paramètres constants ou de fonctions mathématiques arbitraires.

Les modélisateurs font souvent face à un manque important de données sur la présence des vecteurs ou sur leurs dynamiques de population. Métras *et al.* et Tennant *et al.* [47,139,140] ont solutionné cette absence de données en utilisant des indicateurs environnementaux, comme le NDVI ou les précipitations. Ce sont ces mêmes types de données qui ont été utilisés auparavant pour construire des cartes de risque de transmission du VFVR [41,205].

Parmi les modèles inclus dans notre étude, la seule source de variabilité dans le comportement de recherche de repas sanguin des vecteurs était représentée par les différences de préférences trophiques [45,149,150,157]. Cependant, certaines études ont

suggéré que le statut infectieux des hôtes pouvait jouer un rôle dans l'interaction entre l'hôte et le vecteur au moment du repas sanguin, et ce pour plusieurs agents pathogènes [206,207], dont le VFVR [208,209]. Les modèles futurs pourraient alors incorporer ces mécanismes pour évaluer leur importance épidémiologique.

La prise en compte de plusieurs espèces d'hôtes et de vecteurs complique l'étude du risque d'émergence d'une maladie, de sa diffusion ou de son potentiel d'endémisation. En effet, lorsque l'on considère une plus grande biodiversité dans les modèles épidémiologiques, cela peut par exemple conduire à l'observation d'effets d'amplification ou au contraire de dilution, en fonction de la réceptivité des espèces considérées et de leur abondance [210,211]. Dans le cas de la FVR, les contributions relatives des différentes espèces d'hôtes vertébrés et de vecteurs à la dynamique de transmission du virus sont peu étudiées. Néanmoins, la quantification de ces rôles est une étape cruciale dans la conception de stratégies de contrôle ciblées et efficaces. Elle nécessite par ailleurs une plus grande connaissance des caractéristiques intrinsèques des différentes espèces d'hôtes et de vecteurs. Les modèles de diffusion intra-hôte peuvent aider à améliorer ces connaissances, mais ceux concernant la FVR sont rares [155,212]. Enfin, une meilleure connaissance des structures de contacts entre hôtes et vecteurs permettrait d'améliorer le paramétrage de la force d'infection des modèles, qui représente une hypothèse primordiale régissant son comportement.

d) Force d'infection

La force d'infection d'un modèle est définie comme le taux auquel les individus réceptifs s'infectent [213]. Nous avons choisi de porter une attention particulière à la diversité des formes fonctionnelles (FF) utilisées dans les modèles de FVR pour paramétrer la transmission vectorielle. Cette partie de l'étude ne concerne que les modèles ayant inclus de façon explicite un compartiment « vecteurs ». Parmi ceux-ci, la majorité (29/43) n'ont pas justifié le choix de leur FF, bien que ce choix implique de faire des hypothèses sur les interactions entre hôtes et vecteurs, et qu'il influence donc les prédictions [214].

Nous avons identifié six FF différentes dans les modèles inclus dans notre étude (Tableau 1, Fig. 9), qui sont détaillées dans le Texte A2, en annexe. Treize modèles ont utilisé une FF fréquence-dépendante des réservoirs (Équation 1 du Texte A2 en annexe, Tableau 1, Fig. 9). La FF d'action de masse a été utilisée dans huit modèles (Équation 2 du Texte A2 en annexe, Tableau 1, Fig. 9). Douze modèles ont utilisé une FF fréquence-dépendante des hôtes infectieux (Équation 3 du Texte A2 en annexe, Tableau 1, Fig. 9). Dix modèles ont utilisé des formes alternatives, visant à éviter les écueils des formes précédentes, en introduisant un ou plusieurs paramètres permettant de limiter le taux de contact entre les populations d'hôtes et de vecteurs (Équations 4-6 du Texte A2 en annexe, nommées Hybride1 (n = 8), Hybride2 (n = 1), et Hybride3 (n = 1) dans le Tableau 1 et la Fig. 9).

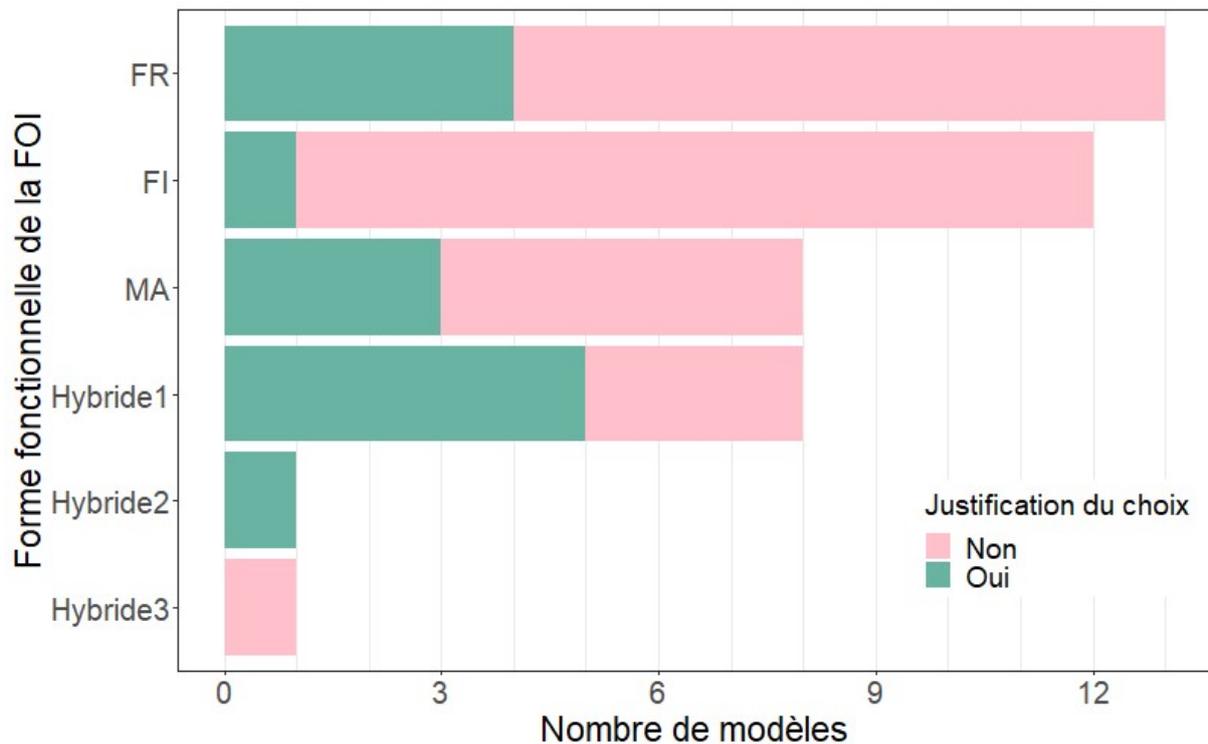


Figure 9. Formes fonctionnelles (FF) utilisées par les modèles pour définir leurs forces d'infection, pour la transmission vectorielle uniquement. FR: fréquence-dépendante des réservoirs (« reservoir frequency-dependent »), FI: fréquence-dépendante des infectieux (« infectious frequency-dependent »), MA: action de masse (« mass action »), NA: non applicable (modèles sans compartiment vectoriel explicite), voir les Équations 1 à 6 du Texte A2 en annexe pour plus de détails. La taille de la barre représente le nombre de modèles utilisant le type de FF correspondant, la couleur représente la proportion de modèles ayant justifié ce choix de FF. Se référer au Tableau 1 pour les détails concernant chaque article.

Dans 82 % des cas (14/17), les modèles ont utilisé la même FF que leur modèle parent (Fig. 5). Dans 9/14 cas, le modèle parent ne justifiait pas le choix de la FF utilisée, et il n'y avait pas de justification supplémentaire dans le modèle qui s'en inspirait dans 7/9 cas. Dans 3/17 cas, la FF était modifiée par rapport à celle du modèle parent, ce qui était justifié dans 2/3 cas. Par ailleurs, dans trois cas, la représentation des vecteurs était implicite dans un modèle et son modèle parent, empêchant ainsi la classification des FF.

Plusieurs articles de synthèse sur les modèles épidémiologiques ont conclu que le choix de la FF d'une force d'infection pouvait grandement influencer le comportement du système. Begon *et al.*, Hoch *et al.* et McCallum *et al.* [215–217] ont tiré ces conclusions à partir de l'étude des transmissions non-vectorielle. Hopkins *et al.* [218] ont étudié la transmission de parasites, qui pouvait se faire par voie vectorielle, mais ils n'ont pas pris en compte de possibles variations dans la fréquence-dépendance des fonctions. Wonham *et al.* [214] se sont intéressés à la transmission vectorielle du virus du Nil Occidental, et les auteurs ont observé une importante diversité des FF. En 2001, McCallum *et al.* recommandaient déjà « d'explicitier

les états et de justifier les formes de transmissions utilisées », ainsi que « d'évaluer plusieurs alternatives possibles au modèle de transmission choisi, si cela est possible » [217].

Les structures de contact entre les populations d'hôtes et de vecteurs sont difficiles à observer dans des conditions naturelles. Cela devrait inciter les modélisateurs à davantage expliciter le raisonnement qui sous-tend leur choix de FF, qui peut par exemple être motivé par le contexte de leur étude (les densités d'hôtes et de vecteurs attendues ou le contact entre les populations par exemple). Une comparaison des FF présentées ici pourrait s'avérer utile, à travers la conception de scénarios théoriques par exemple, permettant de garder tous les autres paramètres constants, ou en essayant de calibrer différents modèles à un même jeu de données empirique.

D) Conclusion

Durant les cinq dernières années, les études de modélisation associées à la FVR ($n = 26$) ont été plus nombreuses que durant les 10 années précédentes ($n = 23$). Cela témoigne d'un intérêt grandissant pour l'épidémiologie de cette maladie, même si on sait que le nombre global de publications scientifiques est en augmentation dans tous les domaines [191,219,220].

Notre travail de synthèse a permis de mettre en lumière les sujets qui sont rarement étudiés dans les modèles de transmission du VFVR. Les questions qui nous paraissent prioritaires pour les futurs projets de recherche sont i) l'incorporation d'une hétérogénéité entre les espèces d'hôtes et de vecteurs, afin de déterminer leurs contributions relatives dans les dynamiques de transmission, et ii) le développement de modèles à large échelle, capables de d'évaluer le rôle de la mobilité animale dans la diffusion du VFVR. Ces deux pistes de recherche vont nécessiter la collecte de nouvelles données, ainsi qu'une robustesse méthodologique et une certaine transparence, notamment dans le choix des FF [113].

Le nombre croissant de modèles s'intéressant à la FVR peut aussi refléter une confiance accrue pour les modèles mécanistes développés en épidémiologie des maladies infectieuses [221,222]. Des travaux antérieurs ont par ailleurs montré que l'utilisation d'une combinaison de modèles semble être une approche pertinente dans la gestion des maladies infectieuses, plus que celle consistant à trouver un modèle unique qui soit le plus adapté [223,224]. En effet, la diversité des structures et des hypothèses des modèles est une richesse, pouvant être utilisée pour mettre en évidence les techniques les plus robustes face à l'incertitude, mais aussi pour identifier les différences d'hypothèses et de paramétrage entre modèles, devant faire l'objet de plus amples explorations de terrain [223,224].

Enfin, seules sept études ont mis leur code à disposition durant leur processus de publication (Tableau 1), ce qui ne représente que 23 % des modèles publiés depuis 2015. L'adoption de cette pratique à plus grande échelle, qui impose une totale transparence sur les

hypothèses utilisées et la manière dont sont représentés les processus, augmenterait la reproductibilité des résultats et pourrait encourager la communauté scientifique à approfondir les travaux existants [168].

Ce chapitre a permis de faire un état de l'art sur les travaux de modélisation ayant étudié la FVR. Nous avons montré l'apport de ces études dans la compréhension de l'épidémiologie de cette maladie, mais aussi la diversité des types de modèles, des choix méthodologiques et des hypothèses faites par les auteurs. Ce travail a servi de support à la construction du modèle utilisé dans le chapitre IV pour évaluer le risque de circulation du virus. Mais au préalable, il était nécessaire d'obtenir des informations sur la compétence vectorielle des espèces de moustique considérées, ainsi que de simuler leurs dynamiques de population dans le bassin méditerranéen.

CHAPITRE II – Méta-analyse de la compétence vectorielle des moustiques du bassin méditerranéen

A) Introduction

La compétence vectorielle d'un arthropode hématophage pour un agent pathogène donné représente sa capacité à s'infecter lors d'un repas sanguin, à assurer la réplication de cet agent pathogène, et à le transmettre à un nouvel hôte [225]. Dans le cas des arbovirus, la compétence des moustiques varie d'une espèce à une autre, mais aussi entre les différentes populations d'une même espèce. Elle peut être influencée par des facteurs intrinsèques ou liés à la relation moustique-agent pathogène, tels que les caractéristiques génétiques du vecteur ou du virus infectant, la réponse immunitaire innée du vecteur ou son microbiote [226–230]. Elle peut également être modulée par des facteurs extrinsèques, comme la température extérieure ou la charge infectieuse du repas sanguin [228].

Après la prise d'un repas sanguin sur un hôte virémique, plusieurs barrières biologiques limitent la diffusion de l'agent pathogène au sein de l'organisme du moustique. Chez les vecteurs compétents, le virus infecte dans un premier temps le mésentéron (ou « intestin moyen »), puis se dissémine dans les autres tissus de l'arthropode, dont ses glandes salivaires. Il peut ainsi être secrété dans sa salive et transmis à un nouvel hôte lors d'une piqûre. En revanche, l'existence d'une barrière d'infection de l'intestin moyen (MIB, pour « *midgut infection barrier* ») peut empêcher ou limiter l'infection des cellules épithéliales du mésentéron, tandis que la barrière d'échappement de l'intestin moyen (MEB, pour « *midgut escape barrier* ») peut s'opposer à la dissémination du virus depuis ces cellules vers d'autres organes. Les barrières d'infection et d'échappement des glandes salivaires (que l'on désignera par la suite sous le terme générique « barrières des glandes salivaires », ou SBs pour « *salivary glands barriers* ») peuvent, elles, empêcher le passage du virus dans la salive du moustique [33,227,228,231]. Ces barrières biologiques reposent sur des interactions complexes entre les virus et les moustiques et impliquent de nombreux mécanismes, tels que l'existence de barrières physiques, d'interactions moléculaires entre le virus et les cellules du moustique, de réactions enzymatiques ou l'intervention du système immunitaire [227].

Dans le contexte des expérimentations menées en laboratoire sur la compétence vectorielle pour un arbovirus, le taux d'infection (IR pour « *infection rate* ») représente la proportion de moustiques pour lesquels au moins la MIB a été franchie par le virus, parmi ceux ayant pris un repas sanguin infectieux. Le taux de dissémination parmi les moustiques infectés (DR/I pour « *dissemination rate among infected mosquitoes* ») et le taux de dissémination total (DR pour « *overall dissemination rate* ») sont les proportions de moustiques pour lesquels le virus a franchi les deux barrières intestinales et a diffusé dans les différents tissus, tels que dans les ailes, les pattes ou la tête du moustique. Les valeurs sont

respectivement calculées parmi les moustiques infectés seulement, ou parmi tous ceux ayant pris un repas sanguin infecté. Le taux de transmission parmi les moustiques ayant une infection disséminée (TR/D pour « *transmission rate among mosquitoes having a disseminated infection* ») représente la proportion d'individus transmettant le virus, c'est-à-dire la proportion de ceux pour lesquels le virus a franchi les SBs, parmi les moustiques ayant une infection disséminée. Le taux de transmission total (TR pour « *overall transmission rate* ») représente la proportion de moustiques pour lesquels le virus a franchi toutes les barrières biologiques, et cette métrique quantifie donc la compétence globale de ces vecteurs.

L'expérimentation en laboratoire est une étape essentielle dans le processus d'évaluation du rôle d'une espèce d'arthropode dans la transmission d'un agent pathogène donné. L'estimation quantitative de la compétence vectorielle permet également le calcul de la capacité vectorielle, définie comme l'aptitude d'une population de vecteurs à transmettre un agent pathogène, dans un contexte spatio-temporel donné [225,228]. Néanmoins, le protocole expérimental de l'évaluation en laboratoire peut avoir un impact sur l'estimation de cette compétence vectorielle. Au-delà de l'espèce considérée, il a en effet été démontré que la compétence des moustiques pour le VFVR peut varier en fonction de la souche virale utilisée, du titre infectieux du repas sanguin, de la température d'incubation ou de la méthode de nourrissage des moustiques [77,232–234]. Cela entraîne donc des limitations pour l'extrapolation des valeurs des paramètres de compétence qui ont été estimés dans un contexte donné.

La méta-analyse est une méthode statistique qui permet de faire la synthèse de résultats d'analyses provenant de sources différentes, grâce au calcul d'une moyenne pondérée de ces résultats. Les méta-régressions, qui font partie intégrante de ce processus de méta-analyse, peuvent ensuite être utilisées pour quantifier la variabilité de ces résultats, et pour tenter d'en expliquer les causes [235–237]. Cette méthodologie est donc pertinente dans un contexte de multiplicité et de variabilité des mesures, comme c'est le cas pour les études d'infection expérimentale de vecteurs.

L'objectif de l'étude présentée ici était donc de quantifier la compétence vectorielle des cinq principales espèces de moustiques potentiellement vectrices du VFVR dans le bassin méditerranéen, en réalisant une méta-analyse des résultats d'études expérimentales publiées. Nous avons ainsi pu évaluer cinq composantes de cette compétence, l'IR, le DR/I, le DR, le TR/D et le TR, et analysé les sources de variabilité dans l'estimation de ces paramètres. Ce travail a été publié dans la revue *Pathogens* en 2022 [238].

B) Matériel et méthodes

1) Stratégie de recherche d'articles et processus de sélection

Afin de sélectionner les études à inclure dans notre analyse, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature scientifique en suivant les recommandations des PRISMA [122,239]. La recherche a été menée dans les moteurs Scopus et PubMed, en utilisant les champs « titre, résumé et mots-clefs » et « titre et résumé », respectivement. La requête utilisée était (*mosquito* OR aedes OR culex OR caspius OR detritus OR coluzzii OR vexans OR pipiens OR theileri*) AND (*competen* OR disseminat* OR transmi**) AND (*rift AND valley AND fever*).

Après avoir retiré les doublons, toutes les références ont été considérées, sans restriction de date ni de langue de rédaction. L'inclusion des études a ensuite été réalisée par la même personne, en trois étapes successives : criblage des titres, criblage des résumés et lecture du texte intégral. Pour les deux premières étapes, les références ont été sélectionnées seulement lorsqu'elles cherchaient à étudier au moins un des paramètres de la compétence vectorielle (infection, dissémination ou transmission), en laboratoire et chez au moins une des cinq espèces de moustique d'intérêt. Pour la dernière étape, les critères d'exclusion considérés étaient : article de revue systématique, pas de mesure de compétence vectorielle utilisable, données déjà présentées dans un autre article inclus ou protocole expérimental menant à des résultats non comparables aux autres articles, même pour le groupe témoin.

2) Extraction des données

Les données concernant les cinq paramètres de la compétence vectorielle ont été extraites des études sélectionnées : l'IR, le DR/I, le DR, le TR/D et le TR (Tableau 2).

Bien que ces paramètres ne soient pas des taux mais des proportions, puisqu'il n'y a pas de dimension temporelle, nous avons choisi de conserver le terme de « taux » classiquement utilisé dans les études de compétence. Les valeurs brutes des numérateurs et dénominateurs des cinq paramètres ont été extraites et incluses directement lorsqu'elles étaient fournies explicitement dans l'étude, ou calculées à partir des pourcentages et des tailles des lots de moustiques soumis aux mêmes conditions expérimentales. Lorsque les données brutes n'étaient pas présentées, nous avons estimé les proportions sur les diagrammes en barre des articles, à l'aide de Webplotdigitizer 4.4, un programme en ligne permettant de reconstruire les données d'un graphique à partir d'une image [240]. Les paramètres qui n'étaient pas directement estimés par les auteurs des articles ont été calculés lorsque le numérateur et le dénominateur correspondant étaient disponibles. Dans une même étude, les données relatives à certains lots de moustiques ont pu être incorporées dans notre analyse alors que d'autres en ont été exclues, lorsque le protocole expérimental associé était trop spécifique pour être comparé aux autres. Lorsque le taux de transmission reporté par l'étude était

indiqué parmi les moustiques « infectés », sans précision sur le statut de la dissémination, les données ont été exclues du calcul du TR/D. Lorsque les moustiques étaient infectés par inoculation intra-thoracique, ceux-ci ont été considérés comme ayant une infection disséminée et ont été inclus dans le calcul du TR/D.

Tableau 2. Paramètres étudiés dans la méta-analyse

Paramètre	Définitions	
	Numérateur	Dénominateur
Taux d'infection (IR)	Nombre de moustiques infectés (virus détecté dans le moustique entier, ou dans le corps sans inclure les pattes et les ailes)	Nombre de moustiques exposés
Taux de dissémination parmi les moustiques infectés (DR/I)	Nombre de moustiques ayant une infection disséminée (virus détecté dans les pattes, les ailes ou dans la tête)	Nombre de moustiques infectés
Taux de dissémination total (DR)	Nombre de moustiques ayant une infection disséminée (virus détecté dans les pattes, les ailes ou dans la tête)	Nombre de moustiques exposés
Taux de dissémination parmi les moustiques ayant une infection disséminée (TR/D)	Nombre de moustiques qui transmettent le virus à un nouvel hôte (ou pour lesquels le virus a été détecté dans la salive ou dans les glandes salivaires)	Nombre de moustiques avec une infection disséminée ou Nombre de moustiques infectés par inoculation intra-thoracique
Taux de transmission total (TR)	Nombre de moustiques qui transmettent le virus à un nouvel hôte (ou pour lesquels le virus a été détecté dans la salive ou dans les glandes salivaires)	Nombre de moustiques exposés

Pour une espèce donnée, certaines informations sur les conditions expérimentales ont également été collectées, comme le titre infectieux du repas sanguin, la génération d'élevage du moustique, la température d'incubation, la souche virale utilisée, le nombre de jours entre le repas sanguin infectieux et l'évaluation du paramètre considéré et le pays d'origine de la souche de moustique (Tableau 3). Nous n'avons pas pris en compte les méthodes utilisées pour la détection virale (tests immunologiques, plages de lyse sur cellules Vero, RT-PCR, méthodes histologiques ou inoculation du virus à des souris). Les données continues ont été transformées en variables catégorielles.

Tableau 3. Variables modératrices incluses dans la méta-analyse

Variable modératrice	Définition	Classes *	
Espèce de moustique	Taxon auquel appartiennent les individus testés	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aedes caspius</i> • <i>Aedes detritus</i> • <i>Aedes vexans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Culex pipiens</i> • <i>Culex theileri</i>
Titre viral du repas sanguin	Titre viral du sang sur lesquels les moustiques ont pris leur repas (virémie de l'hôte dans le cas d'utilisation d'un hôte vivant, ou titre viral du sang du gorgéur artificiel)	<ul style="list-style-type: none"> • Faible • Faible à moyen • Moyen 	<ul style="list-style-type: none"> • Moyen à élevé • Élevé
Génération d'élevage des moustiques	Moustiques sauvages ou provenant de colonies élevées en laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> • F0/F1 (Moustiques sauvages ou première génération d'élevage) • F2/F5 (Moustiques provenant de colonies, entre la seconde et la cinquième génération d'élevage) • > F5 (Moustiques provenant de colonies, après la cinquième génération d'élevage) 	
Température d'incubation	Température à laquelle les moustiques étaient maintenus durant la période d'incubation	<ul style="list-style-type: none"> • < 20 °C • 20–25 °C • > 25 °C • 13 puis 26 °C 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 puis 28 °C • 22–26 °C • 26 °C (jour)/22 °C (nuit)
Souche virale	Souche virale utilisée pour infecter les moustiques	<ul style="list-style-type: none"> • AN 1830 • AnD133719 • ArD141967 • Clone 13 • Kenya-128B-15 • Lunyo • RVF MP-12 • SH172805 	<ul style="list-style-type: none"> • souche 35/74 • souche 56/74 • T1 • inconnue ("wild type") • ZH501 • ZH501 ou Dak ArB 1976 † • ZH501 ou Egypt93 † • ZH548
Durée d'incubation	Période entre l'exposition à un repas sanguin infectieux et le test du paramètre d'intérêt	<p><i>Période connue précisément</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 semaine • > 1 à ≤ 2 semaines • > 2 à ≤ 3 semaines • > 3 à ≤ 4 semaines • > 4 semaines 	<p><i>Période reportée en intervalle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 à ≤ 2 semaines • < 1 à ≤ 3 semaines • < 1 à ≤ 4 semaines • > 1 à ≤ 3 semaines • > 1 à ≤ 4 semaines • > 1 à > 4 semaines • > 2 à 4 semaines
Pays d'origine	Pays d'origine de la souche de moustique	<ul style="list-style-type: none"> • Algérie • Canada • Chypre • Égypte • Royaume-Uni • France • Allemagne • Liban 	<ul style="list-style-type: none"> • Maroc • Pays-Bas • Sénégal • Afrique du Sud • Espagne • Tunisie • États-Unis

* Voir le texte pour la définition des classes.

† Les deux souches virales sont utilisées dans l'étude, sans distinction.

Pour le titre infectieux du repas sanguin, lorsque l'information était donnée en unités formant plaque par millilitre (PFU/ml), elle a été transformée par une fonction log et classée en titre « faible », « faible à moyen », « moyen », « moyen à élevé » et « élevé », en utilisant les seuils suggérés par Lumley *et al.* [241]. Si la seule information disponible concernant le titre viral était celui du moustique après repas sanguin, nous avons calculé le titre auquel il

avait été exposé en faisant la supposition qu'un moustique ingère 0,003 ml de sang par repas (titre viral du repas sanguin = $\log(\text{titre ingéré}/0,003)$), comme suggéré par Turell et Rossi [242]. Lorsque le titre viral était mesuré en dose infectieuse en culture de tissu 50 % (TCID50/ml), nous avons converti les valeurs en PFU/ml en utilisant la formule $\text{PFU/ml} = \text{TCID50/ml} \times 0,69$, comme réalisé dans l'étude de Golnar *et al.* [243]. Il n'existe pas, à notre connaissance, de relation permettant de convertir en PFU/ml des titres viraux exprimés en dose létale 50 % souris (ou souriceaux), par voie intracérébrale ((S)MICLD50/ml). Les valeurs présentées dans cette unité ont été classifiées en titre « faible », « moyen » et « élevé » à dire d'expert. Pour les moustiques infectés par inoculation intra-thoracique, le titre infectieux n'a pas été pris en compte.

La température d'incubation, c'est-à-dire celle à laquelle sont élevés les moustiques durant cette phase, a été catégorisée en utilisant les seuils de 20 °C et 25 °C. Lorsque la température d'élevage était uniquement indiquée sous forme d'un intervalle, nous avons créé une classe correspondante. Concernant la période entre l'exposition à un repas sanguin infectieux et l'estimation du paramètre considéré, nous avons converti en semaines les informations données en nombres de jours, et créé de nouvelles classes lorsque cette durée était indiquée sous forme d'intervalle (Tableau 3).

3) Analyses statistiques

L'objectif était de calculer une valeur globale pour chacune des espèces de moustique (la « taille de l'effet global », selon la terminologie de la méta-analyse), et pour chacun des paramètres d'intérêt (IR, DR/I, DR, TR/D et TR), puis d'évaluer l'effet des conditions expérimentales, que l'on appelle des « variables modératrices », sur ces valeurs.

Pour chacun des cinq paramètres, l'analyse a été réalisée en trois étapes : (i) la sélection du modèle le plus approprié, en utilisant un modèle à effets aléatoires et le paramètre étudié comme variable réponse ; (ii) l'analyse en sous-groupes pour évaluer l'effet de l'espèce de moustique, puis (iii) la réalisation de méta-régressions (Fig. 10). Toutes ces analyses ont été implémentées sous R 4.0.3 [244] en utilisant l'estimation par maximum de vraisemblance restreint (REML pour « *restricted maximum likelihood* »).

- (i) *Sélection de modèle* : nous avons considéré trois niveaux de variabilité (aussi appelée « hétérogénéité ») emboîtés : l'erreur d'échantillonnage, la variabilité intra-étude et la variabilité inter-étude. Nous avons évalué la significativité de la variabilité intra-étude en comparant des modèles statistiques utilisant le paramètre d'intérêt comme variable réponse, pas d'effets fixes et deux niveaux d'effets aléatoires (erreur d'échantillonnage et variabilité inter-études), ou trois niveaux d'effets aléatoires (erreur d'échantillonnage, variabilité intra-études et variabilité inter-études) [236]. Les modèles ont été comparés en

utilisant des tests de rapport de vraisemblance (LRT pour « *likelihood ratio test* »). Comme les paramètres de compétence étudiés (Tableau 2) pouvaient prendre la valeur 0 ou 100 %, leurs valeurs extraites de chaque étude (les « tailles des effets » selon la terminologie de la méta-analyse) ont été au préalable transformées pour que leur distribution soit gaussienne, en utilisant la fonction double arcsin de Freeman-Tukey [235,245].

Nous avons ensuite évalué la présence d'hétérogénéité résiduelle significative en utilisant le test Q et en calculant l'indice I^2 (c'est-à-dire le pourcentage d'hétérogénéité parmi la variance totale). Si à ce stade il ne persistait pas d'hétérogénéité résiduelle, nous avons utilisé le modèle prenant en compte les effets aléatoires seuls (obtenu à l'étape (i)) pour calculer la valeur globale du paramètre étudié, puisqu'il n'existait alors pas de preuve statistique permettant de mettre en évidence un effet de l'espèce de moustique et des autres covariables sur celui-ci. Dans le cas contraire, nous sommes passés à l'étape (ii).

- (ii) *Analyse en sous-groupes* : nous avons étudié l'influence de l'espèce de moustique sur le paramètre considéré en incluant cette variable en tant qu'effet fixe dans le modèle statistique sélectionné dans l'étape (i). Nous avons évalué son effet en utilisant le test des modérateurs (test omnibus des coefficients [246]). En cas de significativité de l'effet de l'espèce de moustique, nous avons ensuite utilisé le modèle incluant cette variable pour calculer la valeur globale du paramètre étudié, pour chaque espèce de moustique. Dans le cas contraire, nous avons calculé une valeur unique du paramètre pour toutes les espèces. Les proportions ont été obtenues à partir des coefficients du modèle en utilisant l'inverse de la transformation double arcsin de Freeman-Tukey et la moyenne harmonique des tailles d'échantillon [247].

Une fois pris en compte les effets aléatoires et ceux de l'espèce de moustique sur le paramètre considéré, et si une part significative d'hétérogénéité persistait, nous sommes passés à l'étape (iii).

- (iii) *Méta-régression* : nous avons analysé l'influence des conditions expérimentales sur la variable réponse en incluant les variables correspondantes (appelées « modérateurs ») dans le modèle de méta-analyse. Les modérateurs considérés étaient l'espèce de moustique, le titre viral du repas sanguin, la génération d'élevage des moustiques, la température

d'incubation, la souche virale, la durée d'incubation et le pays d'origine (Tableau 3). Les modérateurs ont d'abord été évalués de façon séquentielle [235,248], en les incluant en tant qu'effet fixe dans le modèle résultant des étapes (i) et (ii). Comme il n'existe pas, à notre connaissance, de méthode classique pour comparer des modèles ayant différents effets fixes lorsqu'ils sont estimés par REML, les modérateurs significatifs ont été sélectionnés en réalisant un test des modérateurs sur les coefficients de cette variable uniquement. Tous les modérateurs significatifs ont ensuite été ajoutés dans un modèle multivarié final pour évaluer leurs effets. Enfin, nous avons testé si le modèle final capturait l'hétérogénéité de chaque paramètre étudié (Tableau 2) ou s'il persistait une hétérogénéité résiduelle finale.

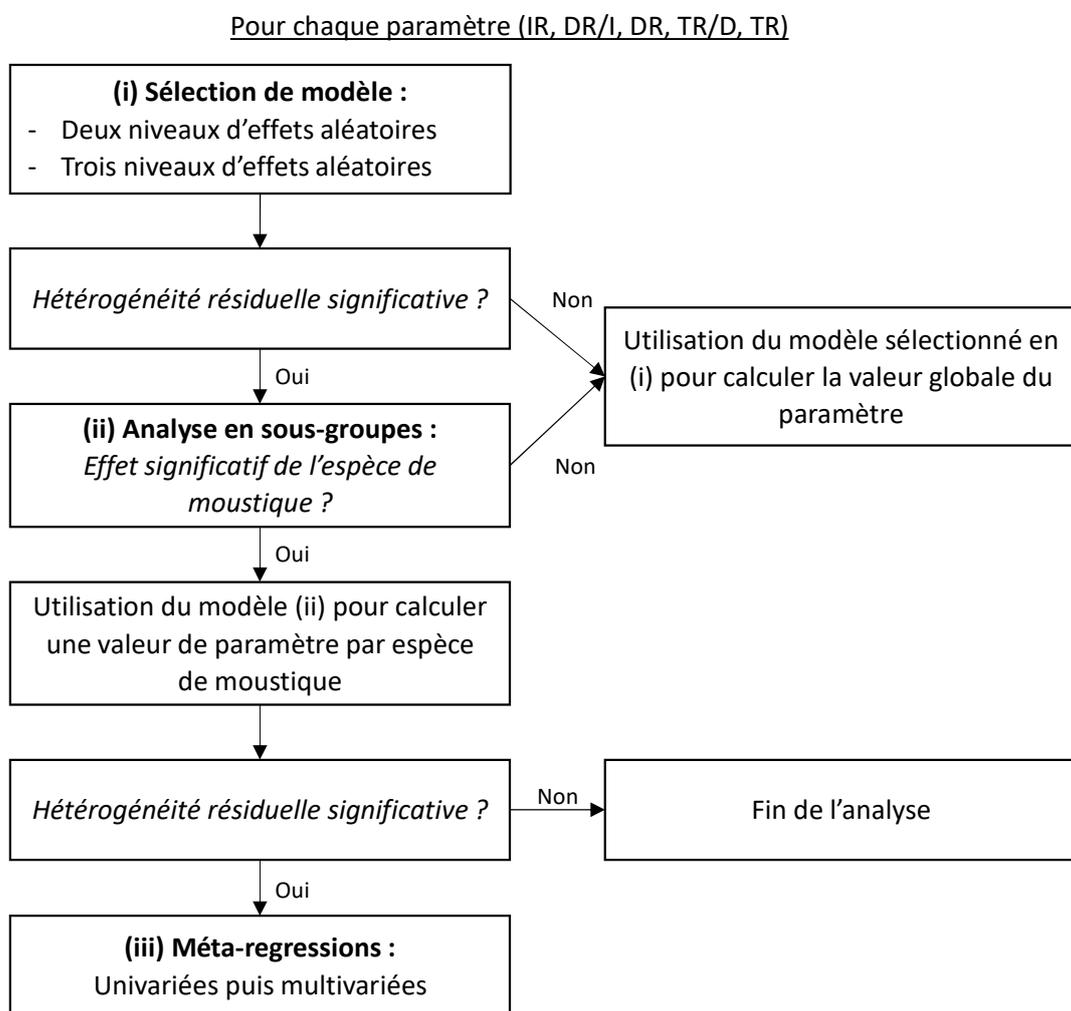


Figure 10. Diagramme représentant la stratégie de la méta-analyse

C) Résultats

1) Inclusion des études et extraction des données

Nous avons obtenu 953 références lors de notre requête. Après retrait des doublons, 601 d'entre elles ont été incluses dans l'étape de criblage des titres, puis 76 dans le criblage des

résumés. Au final, 43 rapports ont fait l'objet d'une lecture intégrale du texte, et 34 études ont été inclus dans la méta-analyse (Fig. 11). Neuf études ont été exclues lors de la lecture intégrale du texte. Deux étaient des revues [32,243] et quatre ne comprenaient de résultats utilisables dans notre étude (pas de résultats quantitatifs [249,250] ou données présentées uniquement sous forme agrégée [251,252]). Pour deux études, les données étaient déjà utilisées dans un autre article inclus [253,254]. Les données présentées dans l'un des articles n'étaient pas comparables avec les autres (expérimentation sur la co-infection [255]). Seul le groupe de contrôle a été considéré pour deux études, dans lesquelles les autres lots de moustiques étaient soumis à des repas interrompus, nourris sur des hôtes immunisés [256], ou utilisés pour étudier la co-infection du VFVR avec des *Flavivirus* [257].

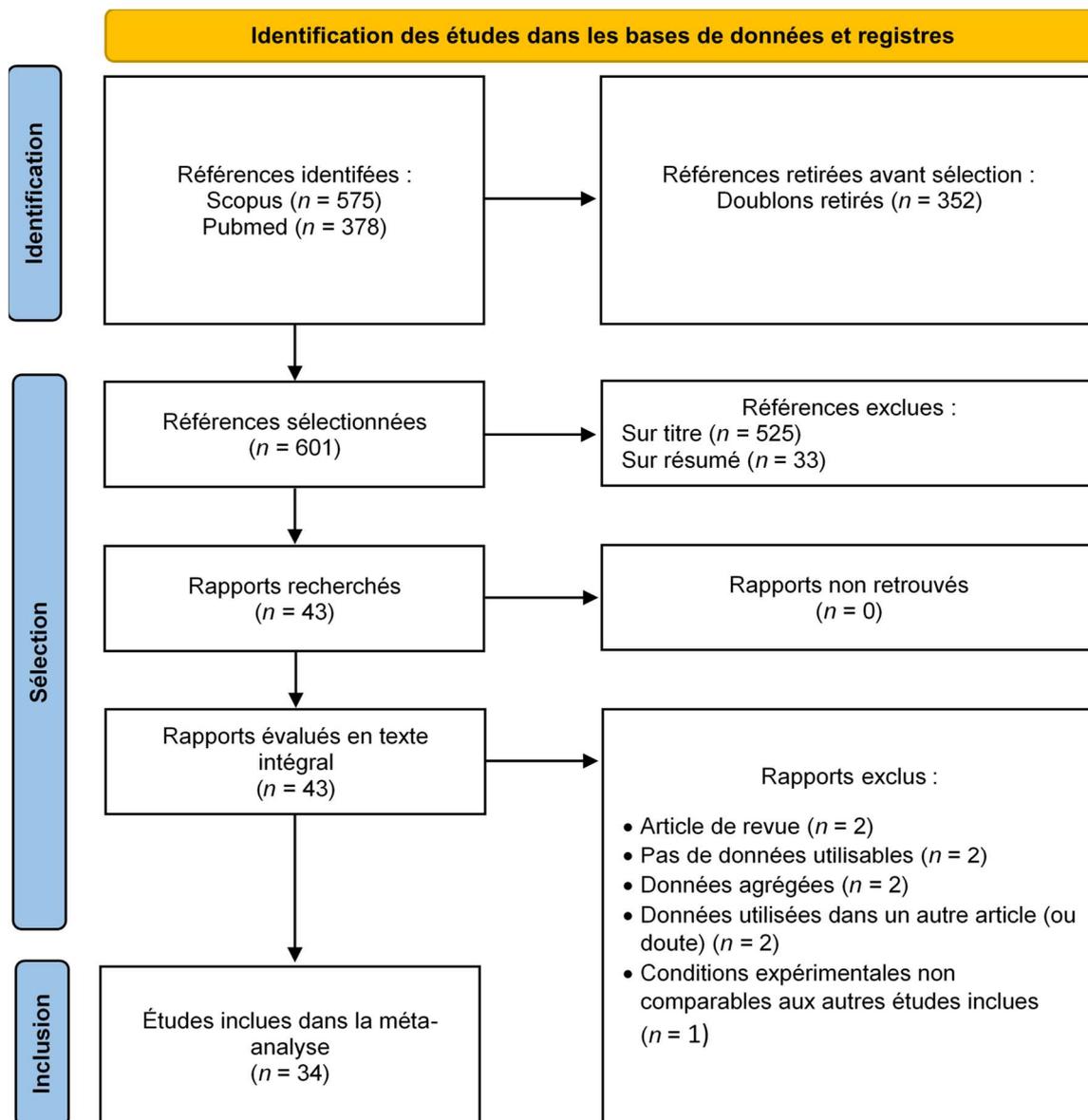


Figure 11. Diagramme de flux PRISMA représentant le processus de sélection des études (d'après [122]). Référence : titre et/ou résumé indexé dans une base de données. Rapport : document présentant les informations relatives à l'étude. Étude : expérience réalisée, correspondant ici aux tests de compétence.

L'extraction des données nous a permis d'obtenir 182 lots de moustiques testés pour l'IR, avec des valeurs variant de 0 à 100 %, 95 lots pour le DR/I (0 à 100 %), 171 lots pour le DR (0 à 90 %), 65 lots pour le TR/D (0 à 100 %) et 119 lots pour le TR (0 à 66,7 %) (Tableau 4).

Tableau 4. Nombre de moustiques (*n*) et de lots (*N*) inclus dans l'étude, pour chaque paramètre et chaque espèce de moustique.

Espèces	IR	DR/I	DR	TR/D	TR
<i>Ae. caspius</i>	<i>n</i> = 130 (<i>N</i> = 6) [241,258,259]	<i>n</i> = 31 (<i>N</i> = 4) [241,258]	<i>n</i> = 102 (<i>N</i> = 5) [77,241,258]	<i>n</i> = 8 (<i>N</i> = 3) [241,258]	<i>n</i> = 11 (<i>N</i> = 2) [241,258]
<i>Ae. detritus</i>	<i>n</i> = 118 (<i>N</i> = 8) [241]	<i>n</i> = 25 (<i>N</i> = 4) [241]	<i>n</i> = 121 (<i>N</i> = 10) [77,241]	<i>n</i> = 2 (<i>N</i> = 2) [241]	<i>n</i> = 112 (<i>N</i> = 8) [241]
<i>Ae. vexans</i>	<i>n</i> = 911 (<i>N</i> = 29) [234,260–265]	<i>n</i> = 436 (<i>N</i> = 25) [234,260–265]	<i>n</i> = 1843 (<i>N</i> = 31) [77,234,260–266]	<i>n</i> = 129 (<i>N</i> = 19) [234,260,262–265]	<i>n</i> = 655 (<i>N</i> = 20) [260,262–265]
<i>Cx. pipiens</i>	<i>n</i> = 6221 (<i>N</i> = 131) [232,233,241, 242,256–258, 261,264, 267–277]	<i>n</i> = 1593 (<i>N</i> = 62) [233,241,242, 256–258,261,264, 267,268,272,273, 275,277]	<i>n</i> = 4832 (<i>N</i> = 125) [77,233,241,242, 256–258,261,264, 267,268,272–275, 277–279]	<i>n</i> = 497 (<i>N</i> = 41) [233,241,242, 257,258,261,264, 267,268,273,277, 279,280]	<i>n</i> = 2453 (<i>N</i> = 89) [241,242,257, 258,261,264, 267–269,271,274, 276–279,281]
<i>Cx. theileri</i>	<i>n</i> = 359 (<i>N</i> = 8) [282,283]	<i>n</i> = 0 (<i>N</i> = 0)	<i>n</i> = 0 (<i>N</i> = 0)	<i>n</i> = 0 (<i>N</i> = 0)	<i>n</i> = 0 (<i>N</i> = 0)

Le détail des données extraites pour chaque paramètre et pour chaque espèce de moustiques, ainsi que la liste des études incluses, sont disponibles dans les Tableau A4 et A5, en annexe.

2) Analyses statistiques

a) Sélection de modèles

Le modèle à trois niveaux, prenant en compte l'erreur d'échantillonnage, ainsi que les hétérogénéités intra- et inter-études était le meilleur modèle (LRT : $p < 0,05$) pour les cinq paramètres étudiés. Une part significative d'hétérogénéité résiduelle persistait à ce niveau, comme démontré par les résultats des tests Q ($p < 0,05$) et du calcul de I^2 (> 75 %), et cela pour l'ensemble des paramètres de compétence étudiés. Nous avons donc réalisé une analyse en sous-groupe pour évaluer l'influence de l'espèce de moustique sur ces cinq paramètres et pour calculer une taille d'effet globale pour chacun d'entre eux.

b) Analyse en sous-groupes : influence de l'espèce du moustique sur les paramètres étudiés

Nous avons mis en évidence un effet significatif de l'espèce du moustique sur l'IR, le DR/I, le DR et le TR/D ($p < 0,05$ pour les tests des modérateurs). La taille de l'effet et les intervalles de confiance à 95 % ont donc pu être estimés pour ces quatre paramètres, pour chaque espèce de moustique, lorsque les données étaient disponibles (Tableau 5). *Aedes caspius* et *Ae. detritus* présentaient des IR élevés, des DR/I et DR modérés, et des TR/D importants, avec des intervalles de confiance larges pour *Ae. detritus*. *Culex pipiens* et *Ae. vexans* présentaient

des IR modérés, et des DR/I et DR faibles. Le TR/D était élevé pour *Cx. pipiens* et modéré pour *Ae. vexans*, avec un intervalle de confiance important. L'IR était élevé pour *Cx. theileri*, avec un intervalle de confiance large, et il s'agissait du seul paramètre estimable pour cette espèce. Enfin, puisqu'il n'y avait pas d'effet significatif de l'espèce de moustique sur le TR, nous avons calculé une valeur globale pour les quatre espèces pour lesquelles des données étaient disponibles. Cette valeur s'élevait à 9,8 % [7,1; 12,9] (Tableau 5).

Tableau 5. Valeurs estimées des IR, DR/I, DR, TR/D et TR par l'analyse en sous-groupes, pour chaque espèce de moustique.

Espèce	IR (%)	DR/I (%)	DR (%)	TR/D (%)	TR (%)
<i>Ae. caspius</i>	96,7 [77,9; 100]	53,7 [20,5; 85,4]	34,3 [15,3; 56,1]	96,1 [50,9; 100]	
<i>Ae. detritus</i>	82,4 [61,2; 97,0]	65,4 [29,3; 94,6]	33,0 [17,4; 50,5]	78,3 [4,5; 100]	9,8 [7,1; 12,9]
<i>Ae. vexans</i>	40,7 [22,4; 60,2]	24,1 [9,4; 42,0]	13,6 [6,0; 23,2]	38,3 [14,4; 64,7]	
<i>Cx. pipiens</i>	68,0 [56,7; 78,3]	22,2 [12,5; 33,3]	13,5 [8,0; 20,0]	93,6 [80,4; 100]	
<i>Cx. theileri</i>	88,6 [56,9; 100]	NA	NA	NA	NA

Les intervalles de confiance à 95 % sont présentés entre crochets. Puisqu'il n'y avait pas d'effet significatif de l'espèce de moustique sur le TR, une seule valeur globale a été calculée.

c) Méta-régressions : influence des conditions expérimentales sur les paramètres étudiés

Après avoir pris en compte l'effet de l'espèce sur la compétence vectorielle, il persistait une part significative d'hétérogénéité résiduelle pour les cinq paramètres, et nous avons donc réalisé des méta-régressions pour chercher à l'expliquer. Les résultats de ces analyses sont présentés dans le Tableau 6. Le titre infectieux du repas sanguin était un modérateur significatif pour l'IR ; les titres élevés conduisant à de plus hauts taux d'infection. Les classes « faible », « faible à moyen » et « moyen » avaient une taille d'effet significativement inférieure à la classe « élevé ». Un effet similaire a été observé pour le DR, avec la classe « moyen » qui avaient un taux significativement plus faible que la classe « élevé ». La température d'incubation était un modérateur significatif pour l'IR, puisqu'une augmentation des températures entraînait une augmentation du taux : les classes « > 25 °C », « 13 puis 26 °C » et « 20 puis 28 °C » avaient une taille d'effet significativement supérieure à la classe « < 20 °C ». Le nombre de générations en élevage était également un modérateur significatif pour le DR/I et le DR, avec les classes « > F5 » ayant des taux significativement inférieurs à ceux de la classe « F0/F1 ». Nous avons observé un effet significatif du pays d'origine des souches de moustique pour le TR/D. Enfin, aucun des modérateurs n'avait d'effet significatif sur le TR.

Tableau 6. Caractérisation des effets des conditions expérimentales sur les cinq paramètres étudiés à l'aide de méta-régressions

Paramètre	Modérateur	Classes	Coefficients	IC 95 % (Borne supérieure)	IC 95 % (Borne inférieure)	p-valeur
IR	Espèce	<i>Ae. caspius</i>	Référence [†]			
		<i>Ae. detritus</i>	-0,216	-0,488	0,056	0,12
		<i>Ae. vexans</i>	-0,635	-1,014	-0,256	0,001 *
		<i>Cx. pipiens</i>	-0,382	-0,609	-0,154	0,001 *
		<i>Cx. theileri</i>	-0,164	-0,683	0,355	0,536
	Titre infectieux du repas sanguin	Élevé	Référence			
		Faible	-0,711	-0,96	-0,462	<0,001 *
		Faible à moyen	-0,698	-1,102	-0,295	0,001 *
		Moyen	-0,272	-0,355	-0,189	<0,001 *
		Moyen à élevé	-0,053	-0,571	0,465	0,84
	Température d'incubation	< 20 °C	Référence			
		> 25 °C	0,467	0,191	0,743	0,001 *
		13 puis 26 °C	0,587	0,267	0,908	<0,001 *
		20–25 °C	0,039	-0,484	0,562	0,884
		20 puis 28	0,644	0,158	1,129	0,009 *
		22–26 °C	0,068	-0,56	0,696	0,832
		26 °C (jour)/ 22 °C (nuit)	0,097	-0,357	0,552	0,675
	Souche virale	ZH501	Référence			
		AN 1830	-0,001	-0,634	0,633	0,998
		AnD133719	0,1	-0,458	0,658	0,725
		ArD141967	0,063	-0,499	0,625	0,826
		Clone 13	-0,295	-0,755	0,164	0,207
		Kenya-128B-15	0,146	-0,431	0,722	0,62
		Lunyo	-0,058	-0,218	0,103	0,481
		RVF MP-12	-0,047	-0,439	0,345	0,814
		SH172805	0,457	-0,102	1,016	0,109
		Souche 35/74	-0,253	-0,813	0,308	0,377
		T1	-0,187	-0,585	0,211	0,358
	Pays	ZH501 ou Egypt93	-0,061	-0,524	0,402	0,797
		Égypte	Référence			
		Canada	-0,373	-0,974	0,228	0,223
		Liban	0,015	-0,612	0,641	0,964
		États-Unis	-0,045	-0,348	0,258	0,772
DR/I	Espèces	<i>Ae. caspius</i>	Référence			
		<i>Ae. detritus</i>	0,238	-0,191	0,667	0,278
		<i>Ae. vexans</i>	-0,176	-0,523	0,171	0,32
		<i>Cx. pipiens</i>	-0,401	-0,719	-0,083	0,014 *
	Génération d'élevage des moustiques	> F5	Référence			
F0/F1	-0,259	-0,504	-0,013	0,039 *		

Tableau 6. Suite.

Paramètre	Modérateur	Classes	Coefficients	IC 95 % (Borne supérieure)	IC 95 % (Borne inférieure)	p-valeur	
DR	Espèce	<i>Ae. caspius</i>	Référence				
		<i>Ae. detritus</i>	0,059	-0,175	0,292	0,623	
		<i>Ae. vexans</i>	-0,239	-0,45	-0,028	0,027 *	
		<i>Cx. pipiens</i>	-0,296	-0,485	-0,108	0,002 *	
	Génération d'élevage des moustiques	> F5	Référence				
		F0/F1	-0,167	-0,266	-0,069	0,001 *	
		F2/F5	-0,148	-0,373	0,078	0,199	
	Titre infectieux du repas sanguin	Élevé	Référence				
		Faible à moyen	-0,37	-0,749	0,01	0,057	
		Moyen	-0,186	-0,274	-0,099	<0,001 *	
	Moyen à élevé	0,106	-0,257	0,468	0,568		
TR/D	Espèce	<i>Ae. caspius</i>	Référence				
		<i>Ae. detritus</i>	0,006	-0,73	0,742	0,987	
		<i>Ae. vexans</i>	-0,364	-0,975	0,247	0,243	
		<i>Cx. pipiens</i>	0,027	-0,343	0,397	0,885	
	Température d'incubation	< 20 °C	Référence				
		> 25 °C	0,122	-0,113	0,356	0,309	
		13 puis 26 °C	0,283	-0,015	0,58	0,063	
		20–25 °C	0,215	-0,24	0,67	0,354	
		22–26 °C	0,338	-0,25	0,925	0,26	
		26 °C (jour)/22 °C (nuit)	-0,259	-0,661	0,142	0,205	
	Pays	Égypte	Référence				
		Royaume-Uni	-0,579	-1,108	-0,051	0,032 *	
		Liban	-0,638	-1,226	-0,05	0,034 *	
Sénégal		-0,509	-1,042	0,025	0,062		
	États-Unis	-0,243	-0,697	0,211	0,294		

Les classes redondantes des modérateurs ont été retirées du modèle. † 'Référence' renvoie à la classe avec laquelle les autres ont été comparées dans le modèle. * p-valeur < 0,05.

Enfin, le test Q était significatif ($p < 0,05$) pour l'ensemble des modèles finaux incluant les modérateurs significatifs. Cela suggère qu'une part significative de l'hétérogénéité n'a pas été expliquée, ni par l'analyse en sous-groupe, ni par les méta-régressions.

D) Discussion

Peu d'études ont utilisé les techniques de méta-analyse pour faire la synthèse de données expérimentales sur la compétence vectorielle. Celles qui existent concernent principalement les *Flavivirus*, comme les virus de la dengue [284], de l'encéphalite japonaise [285] ou Zika [286].

Notre analyse a porté sur cinq espèces de moustique potentiellement vectrices du VFVR dans le bassin méditerranéen : *Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*. Nous avons fait la synthèse de données provenant de 34 études expérimentales portant sur leur compétence vectorielle. Pour chaque vecteur, nous avons calculé les valeurs globales du taux d'infection (IR), du taux de dissémination parmi les moustiques infectés (DR/I), du taux

de dissémination total (DR), du taux de transmission parmi les moustiques ayant une infection disséminée (TR/D) et du taux de transmission total (TR).

Au bilan, les cinq espèces de moustiques étudiées étaient capables de transmettre le virus à un nouvel hôte vertébré à la suite d'une infection par le VFVR. *Aedes caspius* a été identifié comme le vecteur le plus compétent, avec les plus hautes valeurs d'IR, de DR et de TR/D. Peu de données étaient disponibles pour *Cx. theileri*, ce qui ne permettait pas de calculer de valeurs de DR/I, DR, TR/D et de TR. Néanmoins, certaines études ont montré que 13 à 71 % des moustiques infectés (sans information sur le statut de la dissémination) étaient capables de retransmettre le virus à différents mammifères [282,283].

A notre connaissance, seules deux études ont cherché à faire la synthèse de données sur la compétence vectorielle des moustiques pour le VFVR. A Madagascar, Tantely *et al.* [32] se sont intéressés aux 32 espèces présentes dans le pays, et ont compilé des données concernant l'IR et le TR, mais sans chercher à calculer de valeur globale de ces paramètres. Golnar *et al.* [243] ont utilisé des méthodes de régression linéaire pour calculer le DR et le TR/D de 26 espèces de moustique présentes aux États-Unis, en incluant seulement les expériences menées à une température d'incubation de 26 °C et avec un titre du repas sanguin de 7,5 log PFU/ml de VFVR. Nos résultats sont cohérents avec cette publication. Pour *Cx. pipiens*, ces auteurs ont calculé un DR de 13 % et un TR/D de 90 % (contre 13,5 % [8,0 ; 20,0] et 93,6 % [80,4 ; 100] dans notre étude, respectivement). Pour *Ae. vexans*, ils ont estimé un TR/D de 41 % (contre 38,3 % [14,4 ; 64,7] dans notre étude). En revanche, ils ont estimé un DR plus élevé (26 % contre 13,6 % dans notre étude), mais cette valeur était calculée à partir de seulement deux publications, tandis que la nôtre l'était à partir de huit études.

Plusieurs barrières biologiques limitent la diffusion du virus dans l'organisme du moustique. De précédents travaux ont émis l'hypothèse de l'existence d'une barrière d'infection de l'intestin moyen (MIB) chez *Cx. pipiens*, en raison de valeurs d'IR inférieures à 100 % [272]. De même, l'existence conjointe de moustiques avec ou sans infection disséminée a été avancée comme étant une preuve de l'existence d'une barrière d'échappement de l'intestin moyen (MEB), empêchant la diffusion du virus depuis le mésentéron, ou la retardant d'un délai pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines [274]. Dans notre étude, nous avons mis en évidence un IR modéré, et des DR/I et DR relativement faibles pour *Cx. pipiens*, ce qui est en faveur de l'hypothèse de l'existence d'une MIB et d'une MEB pour cette espèce, avec un rôle majeur joué par la MEB : seuls 22,3 % des *Cx. pipiens* ayant une infection de leur mésentéron ont au final eu une infection disséminée. Les barrières intestinales apparaissent donc comme étant les déterminants les plus importants de la compétence vectorielle pour *Cx. pipiens*, comme c'est le cas pour d'autres espèces du genre *Culex* [258,273,274,278]. Par ailleurs, nous avons calculé un TR/D élevé chez *Cx. pipiens*, avec 93,6 % des femelles ayant une

infection disséminée capables de retransmettre le virus. Cela est compatible avec l'hypothèse d'une quasi-inexistence de barrières des glandes salivaires (SBs) chez cette espèce, comme montré constamment [258,267,273,274,278] – seule une étude d'infection expérimentale chez des moustiques sauvages collectés au Liban déroge à cette règle [277]. Pour *Ae. vexans*, les barrières intestinales ont été caractérisées comme modérées à élevées, et les barrières des glandes salivaires comme inexistantes à modérées, en fonction des études [234,260,263]. Ces résultats sont cohérents avec nos conclusions sur cette espèce, qui est probablement un vecteur modérément compétent pour le VFVR.

En complément de l'estimation de la compétence vectorielle des cinq espèces d'intérêt, nous avons tenté d'expliquer la variabilité des estimations à travers les études publiées, en utilisant des méthodes de méta-régression. Nous avons mis en évidence un effet du titre infectieux du repas sanguin sur l'IR, comme cela avait été démontré auparavant [234,241,258,267,276]. En revanche, nous avons observé un effet de ce facteur sur le DR, mais pas sur le DR/I, ce qui est un résultat inattendu. En effet, la relation entre le titre infectieux du repas sanguin et la dissémination du virus dans l'organisme du moustique a été démontrée expérimentalement [234,241,258,267] et associée à l'existence d'une dose-dépendance de la MEB chez certaines espèces [241]. Par ailleurs, puisque l'IR et le DR sont influencés par ce titre infectieux, il était attendu que le TR le soit aussi, puisque ce paramètre quantifie le cycle viral au sein du moustique dans sa globalité (infection, dissémination, transmission), et que cela a déjà été démontré chez d'autres espèces [241,258,287]. Aucun modérateur n'avait d'effet significatif sur le TR dans notre étude (espèce de moustique considérée, titre viral du repas sanguin, génération d'élevage du moustique, température d'incubation, souche virale utilisée, période d'incubation, pays d'origine de la souche de moustique), et cela est probablement imputable à un manque de puissance statistique, ou à des effets opposés des barrières en fonction des espèces considérées. Il est intéressant de noter que cette absence d'effet des modérateurs sur le TR a également été observée par Oliveira *et al.* dans leur étude sur le virus de l'encéphalite japonaise [285].

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la période d'incubation sur l'infection, la dissémination ou la transmission du VFVR. Ce résultat était également inattendu puisqu'il a été démontré que la dissémination est dépendante de cette durée chez d'autres espèces [287], les barrières intestinales retardant la dissémination du virus dans l'organisme du moustique [278]. Le virus est capable de passer à travers les barrières intestinales à différents intervalles de temps après l'infection initiale [268,278,279], et un moustique n'ayant pas d'infection disséminée après une certaine période de temps post-infection pourra en développer une plus tard [268]. L'absence d'effet mis en évidence ici est probablement liée à la faible qualité des données concernant la période d'incubation, qui étaient souvent reportées en tant qu'intervalle de temps et non comme une durée précise, en particulier pour

les expériences concernant la transmission (TR/D et TR). Un report plus précis de ces délais dans les expériences d'infection expérimentales serait donc bénéfique pour évaluer l'effet de la période d'incubation sur la variabilité des mesures de compétence vectorielle.

Les moustiques étant des êtres vivants ectothermes, la température est un facteur abiotique important, influençant leur biologie mais aussi la transmission des agents pathogènes [226,229]. Ce paramètre affecte notamment le temps d'incubation extrinsèque (EIP) c'est-à-dire la période de temps entre l'infection du moustique et sa capacité à transmettre l'agent pathogène en retour. Les températures plus élevées sont classiquement associées avec une durée réduite de l'EIP, et avec une capacité accrue à transmettre l'agent pathogène [226,229]. Mais la température affecte aussi bien la biologie du moustique, que la réplication virale au sein de son organisme et sa réponse immunitaire, et la relation entre la compétence vectorielle et ce paramètre est donc complexe. Il a par exemple été observé qu'une diminution de la température pouvait aussi conduire à de plus hauts taux d'infection ou de transmission, en raison d'une hausse de mortalité des moustiques et d'un renforcement de l'efficacité des barrières intestinales à des températures plus élevées [33,226,229]. Dans notre étude, cette variable avait un effet significatif sur l'IR, avec une augmentation du taux positivement corrélée à une élévation de la température, mais pas sur le DR ou le DR/I. Cela est cohérent avec les conclusions de Turell *et al.* dans leur étude sur *Cx. pipiens* [233] : l'EIP était inversement corrélé à la température d'incubation ; des valeurs plus élevées de ce paramètre entraînant une augmentation de l'IR, mais conduisant seulement à une diminution de la durée de dissémination, sans en affecter le taux (DR/I). Les résultats obtenus sur *Cx. pipiens* ne peuvent en revanche pas être extrapolés à d'autres espèces en l'état. En effet, dans la même étude, les auteurs ont mis en évidence un effet de la température sur le DR/I d'*Ae. taeniorhynchus*, résultat confirmé par ailleurs [288], mais pas sur son IR. En complément, notre travail n'a pas permis de mettre en évidence d'effet significatif de la température sur le TR/D ou le TR. À nouveau, cela est probablement dû à un manque de puissance statistique, en raison notamment de la multiplicité des classes de cette variable, ou à une divergence des effets de ce paramètre sur la compétence des moustiques étudiés.

Selon nos résultats, une partie de la variabilité des mesures de compétence vectorielle observée à travers les différentes études incluses peut s'expliquer par la diversité des origines des souches de moustiques. Nous avons en effet combiné des données obtenues sur des lots de moustiques provenant de plusieurs zones géographiques et mis en évidence une différence significative entre les valeurs de TR/D des moustiques provenant d'Égypte et ceux provenant du Royaume-Uni ou du Liban. Cette variabilité est cohérente avec certains résultats observés sur *Ae. vexans*, dont la compétence vectorielle pour le VFVR a été jugée modérée dans le sud-est des États-Unis et au Sénégal, mais quasiment nulle dans le nord et l'ouest des États-Unis, ainsi qu'au Canada [234,261,262,264,265]. Puisque que la compétence vectorielle est, au

moins en partie, sous contrôle des caractéristiques génétiques du vecteur, les disparités observées sont probablement dues à la diversité génétique des populations de moustique et à leurs relations spécifiques avec les différentes souches virales [228,289]. En particulier, ces variations peuvent concerner l'efficacité des barrières intestinales [264]. Des différences géographiques de compétence vectorielle ont également été montrées pour d'autres virus de l'ordre des *Bunyavirales*, comme pour le virus de La Crosse [231] ou pour certains virus de la famille des *Flaviviridae*, comme le virus de la dengue [228].

L'élevage de moustiques au laboratoire a, par lui-même, un impact sur la compétence vectorielle des populations, tel qu'étudié par Gargan *et al.* [270]. Les auteurs ont montré une corrélation positive entre l'âge de la colonie d'élevage et l'IR, avec un taux augmentant avec les générations. En revanche, ils ont montré un effet opposé sur le pourcentage de moustiques infectés transmettant le virus (sans information sur la dissémination). Ces résultats sont complétés par ceux de Moutailler *et al.* [77], qui ont observé un DR plus élevé chez les moustiques élevés en colonie depuis longtemps, en comparaison des souches sauvages, et par certains travaux non publiés rapportant une diminution du TR chez les moustiques élevés en laboratoire depuis plusieurs générations (travaux mentionnés dans [271]). Par ailleurs, une augmentation de l'IR pour le virus de la dengue a été observé chez des colonies d'*Ae. albopictus* et d'*Ae. aegypti* [290], tandis qu'une diminution de ce taux pour le virus de la fièvre jaune a été observé chez *Ae. aegypti* [291]. Les effets de l'élevage des moustiques en colonies de laboratoire est probablement lié à une sélection génétique des individus, ou à des modifications de leur microbiome [292]. Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence un effet de l'élevage en laboratoire sur le DR/I et le DR, comme observé par Moutailler *et al.* [77], mais pas sur les autres paramètres.

La compétence vectorielle des moustiques pour un virus peut varier en fonction du génotype viral [228]. Dans ce travail, nous avons inclus des études utilisant des souches atténuées de VFVR [77,242,266,276–278], même si une diminution de la dissémination avait été observée pour la souche Clone 13 [77]. En revanche, nous avons pris en compte cet effet potentiel en l'incluant en tant que modérateur dans les méta-régressions. Nos résultats n'ont pas permis de montrer de différence significative entre les mesures de compétence utilisant la souche Clone 13 et la souche ZH501, qui était la souche sauvage la plus représentée dans les études incluses. Aucune différence significative n'a par ailleurs été observée entre la souche ZH501 et les autres souches représentées dans notre étude. Dans la littérature, les auteurs n'ont pas non plus trouvé de différence significative entre les souches ZH501 et Lunyo [241]. En revanche, la transmission du VFVR n'a été observée que lors de l'utilisation de la souche SH172805, mais pas avec les souches AnD 133719 ou ArD 141967 [262].

La variabilité des conditions expérimentales, des souches virales utilisées et de l'origine des moustiques étudiés conduisent donc à une grande variabilité dans l'estimation des

paramètres de la compétence vectorielle, et complique l'extrapolation de résultats expérimentaux. Notre étude a permis d'expliquer une partie de cette hétérogénéité observée, mais il existe d'autres sources potentielles qui n'ont pas été considérées ici, telles que les méthodes de gorgement des moustiques (sur animaux vivants ou en utilisant des gorgeurs artificiels) [232,293], les méthodes utilisées pour mesurer les taux de transmission (essai de transmission sur hamster, réaction en chaîne par polymérase (PCR) sur la salive), ou les techniques d'analyse virale (immunofluorescence, réaction de fixation du complément, plages de lyse sur cellules Vero, PCR).

Par ailleurs, il serait nécessaire d'obtenir plus de données pour pouvoir estimer la compétence vectorielle avec une précision accrue, particulièrement pour le DR, le TR/D et le TR, qui sont des indicateurs capitaux pour évaluer les effets des barrières biologiques chez les différentes espèces de moustique, ainsi que leur compétence globale. De plus, nous avons mis en évidence un manque important de données concernant la compétence de *Cx. theileri*, alors que cette espèce a été identifiée comme un vecteur efficace du VFVR en Afrique du Sud [282,283], est présente dans tout le bassin méditerranéen, et est particulièrement abondante en Afrique du Nord. De plus amples études devraient porter sur son potentiel de transmission du VFVR.

La quantification de la compétence vectorielle est cruciale pour comprendre l'aptitude des moustiques à transmettre le VFVR. Cela est également nécessaire au paramétrage de modèles mathématiques de transmission, qui seront ensuite utilisés pour réaliser des évaluations de risque, mieux comprendre les mécanismes épidémiologiques, ou pour anticiper les conséquences d'une éventuelle introduction du virus dans une région indemne. La standardisation des méthodes expérimentales est donc de première importance pour pouvoir comparer les résultats obtenus et pour mieux estimer cette compétence vectorielle.

Dans l'ensemble, notre analyse confirme que les cinq espèces étudiées pourraient être impliquées dans la transmission du VFVR dans le bassin méditerranéen, et justifie ainsi de poursuivre les recherches sur le risque de diffusion du VFVR dans cette région indemne, ainsi qu'à renforcer la surveillance dans les zones à haut risque.

Ce chapitre nous a permis de quantifier la compétence vectorielle des cinq espèces de moustique d'intérêt, et de montrer qu'*Ae. caspius* semblait être la plus compétente. Les valeurs des paramètres estimées ici (DR et TR/D) ont été utiles pour paramétrer le modèle de transmission du chapitre IV, afin de quantifier les probabilités de transmission du vecteur à l'hôte et, inversement, de l'hôte au vecteur. Une fois la compétence des moustiques d'intérêt estimée, il était nécessaire de s'intéresser aux variations spatio-temporelles de leur abondance, pour pouvoir au final étudier le risque de circulation du virus.

CHAPITRE III – Modélisation des dynamiques de population des vecteurs du VFVR dans l’ouest du bassin méditerranéen

A) Introduction

La prédiction des dynamiques de population des vecteurs de la FVR, ainsi que la compréhension des mécanismes qui régissent leurs évolutions, sont essentielles pour évaluer le risque de circulation du virus. Au nord du Sénégal, le modèle de Cailly *et al.* [294] a été adapté aux principales espèces vectrices (*Ae. vexans*, *Cx. poicilipes* et *Cx. tritaeniorhynchus*) à l’échelle régionale, en utilisant des données satellites météorologiques et de détection des surfaces en eau. Les prédictions obtenues étaient satisfaisantes, au moins pour la région du Ferlo, mais elles étaient meilleures en utilisant les données *in situ* des lieux pour lesquels elles étaient disponibles [204]. Au Botswana, le même modèle a été adapté à *Cx. pipiens*, dans 4 localisations différentes ayant des traces sérologiques de circulation du VFVR [105]. Les auteurs ont comparé 4 scénarios pour tenter de reproduire les dynamiques observées lors de leurs collectes de moustiques, en incluant ou non trois variables météorologiques : la température *in situ* et les précipitations et surfaces inondées obtenues par imagerie satellite. Les meilleurs scénarios étaient ceux prenant en compte la température et les précipitations, avec ou sans utilisation des données de surface inondées, en fonction du site d’étude.

Les prédictions des modèles entomologiques peuvent également être intégrées dans des modèles de transmission, comme cela a été réalisé pour la FVR au Sénégal, afin de créer des cartes de risque de circulation du virus, ou pour tenter de comprendre les mécanismes à l’origine de la persistance inter-épidémique de celui-ci [45,149].

Dans le bassin méditerranéen, les travaux qui ont cherché à étudier le risque d’occurrence de foyers de FVR ne prenaient pas en compte finement les fluctuations saisonnières des populations de moustiques vecteurs [37,72,295,296]. Certains modèles de dynamique de population vectorielle ont été élaborés, mais ils ne concernent que le contexte européen, et à l’échelle locale seulement [294,297–300]. Même si *Cx. pipiens* et *Ae. caspius* figuraient parmi les espèces considérées, ces études n’étaient pas axées sur la FVR et n’incluaient donc pas les cinq principales espèces vectrices considérées dans ce travail de thèse. A grande échelle, il existe seulement des modèles de répartition des différentes espèces de moustiques, étudiant les vecteurs du VFVR ou du virus du Nil occidental [76,78–80,82,301–305], mais sans prendre en compte les fluctuations saisonnières d’abondance.

La biologie des moustiques est dépendante de facteurs météorologiques, en particulier de la température [226] et des précipitations [37,297]. Il est donc essentiel d’intégrer ces paramètres dans les modèles de dynamique de population des moustiques, ou dans les modèles de transmission d’agents pathogènes, afin d’améliorer la qualité de leurs prédictions

temporelles et géographiques. Pourtant, ces éléments sont encore souvent absents des modèles étudiant les maladies vectorielles, entraînant un manque de prise en compte des variations saisonnières de la transmission [99]. Dans le travail présenté ici, nous avons conçu un modèle mécaniste spatialisé, utilisant des données météorologiques ainsi que les résultats de modèles de répartition des moustiques pour simuler les dynamiques de population des cinq principaux vecteurs potentiels du VFVR dans l'ouest du bassin méditerranéen (*Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Culex pipiens*, *Cx. theileri*) et prédire leur abondance. Pour ce faire, nous avons paramétré et calibré un modèle existant [294,298] pour ces espèces de moustique, en utilisant des données de la littérature ainsi que des données de piégeage de moustiques provenant d'Espagne, de France, d'Italie et du Maroc. Nous avons ensuite utilisé cet outil pour produire des cartes d'abondance des cinq espèces. Enfin, nous avons évalué l'aptitude de notre modèle à prédire correctement les dynamiques saisonnières des moustiques, en calculant la corrélation temporelle entre les données prédites et les données de piégeage.

Ce travail a bénéficié de la collaboration de Carles Aranda (*Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA), Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries - Universitat Autònoma de Barcelona (IRTA-UAB) / Servei de Control de Mosquits del Consell Comarcal del Baix Llobregat*, Espagne), Amal Bennouna (Institut Pasteur de Paris, France), Ali Bouattour (Institut Pasteur de Tunis, Tunisie), Said C Boubidi (Institut Pasteur d'Algérie), Annamaria Conte et Maria Goffredo (*Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise 'G. Caporale'*, Italie), Oumnia Himmi (Institut Scientifique de l'Université Mohammed V, Maroc), Grégory L'Ambert Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée, France), Francis Schaffner (*Francis Schaffner Consultancy*, Suisse) et a été soumis pour publication dans *Scientific Report*.

B) Matériel et méthodes

1) Zone d'étude

Notre zone d'étude concernait l'ouest du bassin méditerranéen, incluant des territoires du Portugal, de l'Espagne, de la France, de l'Italie, du Maroc, de l'Algérie et de la Tunisie. Cette zone s'étendait entre les longitudes -13,23 ° et 18,67 °, et entre les latitudes 27,62 ° et 47,12 ° (Fig. 12).

2) Données

a) Données météorologiques

Les variables météorologiques utilisées ont été extraites du jeu de données ERA5-Land [306], qui contient des estimations de température et de précipitation, avec une résolution spatiale de 0,1 ° x 0,1 ° et un pas de temps horaire, pour la période de 1981 à nos

jours. Nous avons obtenu les données nécessaires à notre étude sur la plateforme *Copernicus Climate Change Service (C3S) Climate Data Store*, pour l'intégralité de la zone d'intérêt (une grille de 35 789 pixels), et entre le 01/01/1990 et le 31/12/2021. Nous avons ensuite calculé pour chaque pixel la température journalière moyenne (à partir de la variable « *2m temperature* »), et les précipitations journalières totales en sélectionnant la dernière valeur des données cumulatives de la journée (à partir de la variable « *total precipitation* »).

b) *Données de probabilité de présence*

Afin de spatialiser le modèle pour les cinq espèces de moustique étudiées, nous avons utilisé les résultats des travaux de Wint *et al.* [78], qui ont modélisé la probabilité de présence (comprise entre 0 et 1) d'*Ae. albopictus*, *Ae. caspius*, *Ae. japonicus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*, en Europe et en Afrique du Nord, avec une résolution spatiale de 0,01 °. Comme les données de température et de précipitations de ERA-5 land étaient disponibles avec une résolution de 0,1 °, nous avons dû agréger les données de probabilité de présence pour que les pixels des deux jeux de données soient identiques. Pour cela, nous avons dans un premier temps sélectionné les pixels correspondant aux surfaces émergées, en utilisant la couche du *Environmental Systems Research Institute (ESRI) « World Countries »* [307] pour découper les rasters. Puis, nous avons agrégé les probabilités de présence en calculant la moyenne des valeurs des pixels de 0,01 ° de côté compris dans les pixels de 0,1° de côté. Wint *et al.* n'ayant pas pu calculer de carte de probabilité de présence pour *Ae. detritus* par manque de données, nous avons utilisé celle d'*Ae. caspius*, en faisant l'hypothèse que ces deux espèces partagent les mêmes habitats.

c) *Données entomologiques*

Nous avons utilisé des données journalières de capture de moustique, provenant de 10 sources différentes (2 sources de données espagnoles, 4 sources françaises, 1 source italienne et 3 sources marocaines). Ces données géo-localisées ont été collectées entre 1994 et 2021.

- Espagne
 - SP1 (données non publiées) : Données du programme de surveillance, de contrôle et d'éradication du virus de la fièvre catarrhale ovine, financé par le Ministère espagnol de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation depuis 2000, et coordonné par l'Université de Saragosse. Les collectes d'adultes ont été réalisées en utilisant des pièges à ultra-violets CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), répartis dans presque toutes les communautés autonomes d'Espagne (551 lieux différents dans les données utilisées). Les sessions de capture duraient une nuit. Même si les moustiques n'étaient pas la cible principale, ils ont été collectés par ces pièges.

- SP2 (données non publiées) : Données de captures d'adultes obtenues entre 2012 et 2021 à l'aide de pièges EVS (*Encephalitis-Virus-Surveillance*, Bioquip, USA) utilisant du CO₂. Ces pièges étaient installés à 1,5 m du sol, dans 25 sites différents situés dans la région de Barcelone. Les sessions de capture duraient environ 24 h, et avaient lieu toutes les deux semaines, de mai à novembre.
- France (Camargue)
 - FR1 : Adultes collectés de mai à octobre 2004, en utilisant des pièges à appât vivant (cheval, oiseau, espèce humaine), dans deux sites différents. Les sessions de capture duraient environ 24h et avaient lieu une fois par semaine [308].
 - FR2 : Adultes collectés de mars à octobre 2005, dans 8 sites de capture répartis en deux zones, à l'aide de pièges à CO₂. Les sessions de piégeage avaient lieu deux nuits consécutives par semaine, toutes les deux semaines [309].
 - FR3 : Adultes collectés entre 2004 et 2005, en utilisant des pièges à CO₂ dans deux sites différents. Les sessions de capture avaient lieu une nuit par semaine, d'avril à octobre [297].
 - FR4 : Adultes collectés de février à décembre 2006, en utilisant des pièges à CO₂ et des pièges à appât vivant (oiseau), dans quatre zones différentes. Les deux types de pièges étaient placés soit au niveau du sol (pièges qualifiés de « bas » dans la suite du manuscrit) ou au niveau de la canopée (qualifiés de « haut » par la suite). Les sessions de capture avaient lieu deux nuits consécutives toutes les deux semaines [310].
- Italie
 - IT1 : Adultes collectés sur 59 sites entre 2019 et 2021, à l'aide de pièges lumineux avec adjonction de CO₂. Les sessions de capture avaient lieu une nuit par semaine, sur des périodes variables en fonction des sites [311].
- Maroc
 - MO1 : Larves collectées entre 1994 et 1996 en utilisant un filet. La prospection des gîtes a eu lieu à des intervalles de 8 à 12 jours durant cette période, et nous avons utilisé les données de 10 zones différentes [312].
 - MO2 : Adultes collectés de mai à septembre 2016, dans trois sites différents, en utilisant des pièges à CO₂. Les sessions de capture duraient une nuit, 10 fois par mois [313].
 - MO3 : Adultes collectés en 2017 en utilisant des pièges BG Sentinel (Biogents) et des leurres chimiques. Les sessions de capture avaient lieu deux fois par mois, d'avril à novembre, et les données à notre disposition concernaient quatre zones différentes [314] (données obtenues grâce au projet VectorNet [315] du *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC).

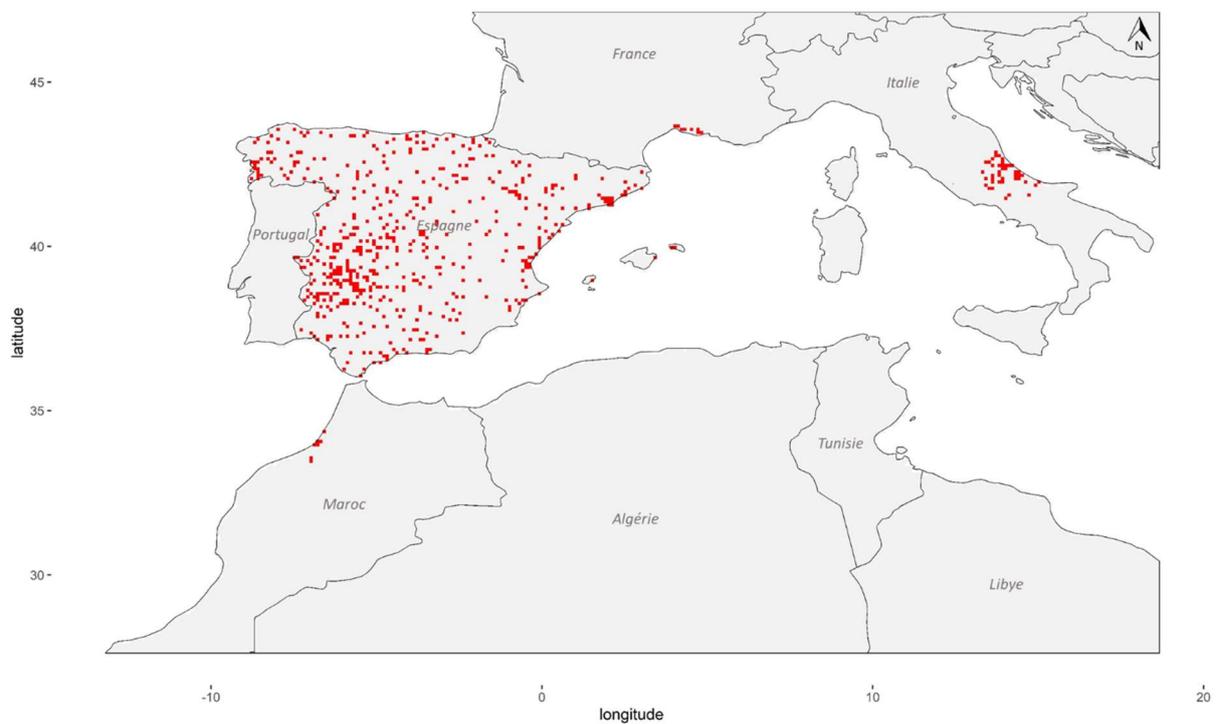


Figure 12. Carte de la zone d'étude et de localisation des données entomologiques utilisées. Chaque point rouge représente un pixel dans lequel au moins une série temporelle (données longitudinales d'un unique piège) était disponible.

En raison de la diversité des méthodes de piégeage utilisées (Tableau 7), et de la variabilité pouvant exister dans la mise en œuvre du protocole pour une même méthode de piégeage mais réalisée par différents opérateurs (matériel utilisé, durée de la session de capture...), nous avons fait le choix de ne pas regrouper les données provenant de sources différentes. Dans la suite de cette partie, nous utiliserons les dénominations de « jeu de données » pour désigner les données obtenues par une même méthode de capture, et provenant d'une même source, et de « série temporelle » pour les données longitudinales provenant d'un même piège.

Au bilan, 15 jeux de données entomologiques étaient inclus dans cette étude pour *Ae. caspius*, 14 pour *Ae. detritus*, 13 pour *Ae. vexans*, 16 pour *Cx. pipiens* et 15 pour *Cx. theileri*, représentant respectivement 9 900, 9 226, 8 528, 9 504 et 8 835 séries temporelles (Tableau 7). Ces données étaient localisées dans 570 pixels, avec au moins 505 pixels différents par espèce.

Tableau 7. Détail des données entomologiques par espèce.

Espèce	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>
Nombre de sources de données	7	6	5	8	7
Nombre de jeux de données	15	14	13	16	15
Nombre de séries temporelles*	9 900 (64)	9 226 (36)	8 528 (67)	9 504 (219)	8 835 (39)

Nombre de pixels différents avec des données de piégeage disponibles		562	561	560	505	506
Types de piège	Appât sur oiseau (haut)	X	X	X	X	X
	Appât sur oiseau (bas)	X	X	X	X	X
	Appât chimique				X	
	Piège à CO ₂ (haut)	X	X	X	X	X
	Piège à CO ₂ (bas)	X	X	X	X	X
	Piège lumineux à CO ₂	X	X	X	X	X
	Appât sur cheval	X	X	X	X	X
	Appât humain	X	X	X	X	X
	Piège lumineux	X	X	X	X	X
	Filet (larves)	X	X		X	X

Les pièges « bas » correspondent à ceux placés au niveau du sol, et les « hauts » ceux placés au niveau de la canopée. *Le nombre entre parenthèses représente le nombre de séries temporelles comprenant au moins 10 relevés et avec au moins 5 valeurs non nulles.

3) Modèle de dynamique de population

Nous avons utilisé un modèle générique permettant de simuler les dynamiques de population de moustiques, créé par Cailly *et al.* [294] et l'avons adapté pour les cinq espèces de moustique d'intérêt, et pour notre zone d'étude.

Le modèle utilisé est un modèle mécaniste compartimental, décrit par un système d'équations différentielles. Il permet de simuler le cycle biologique des moustiques à l'aide de 10 compartiments : les stades aquatiques, à savoir les œufs (E), les larves (L) et les nymphes (P), ainsi que les stades aériens, à savoir les adultes émergents (A_{em}), les adultes en recherche d'hôte (A_h), les adultes durant la phase de digestion du repas sanguin et l'ovogenèse (A_g) ainsi que les adultes durant la ponte (A_o) (Fig. 13). Seules les femelles adultes sont représentées dans ce modèle, et les trois derniers stades sont séparés en compartiments différents pour les femelles nullipares (indice 1) et les multipares (indice 2). Les moustiques étant des organismes poïkilothermes, leur biologie est étroitement liée aux conditions environnementales. Pour représenter cette dépendance, certains processus de transition d'un état à un autre sont gouvernés par les conditions météorologiques (température et précipitations, Tableau 8).

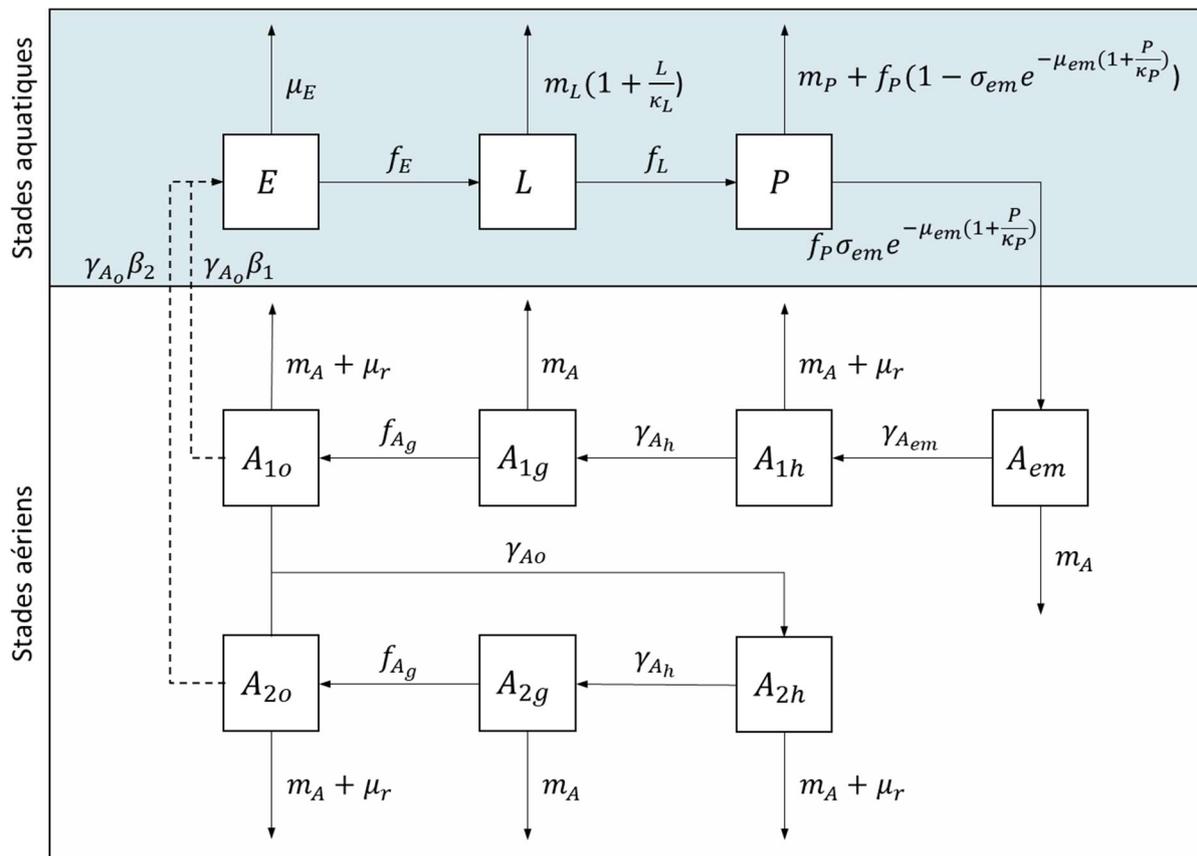


Figure 13. Diagramme de flux représentant le modèle de dynamique de population des moustiques, pour un pixel (x, y) donné. Le fond bleu permet de désigner les stades aquatiques, (E : œufs, L : larves, P : nymphes) et le blanc les stades aériens (A_{em} : adultes émergents, A_h : adultes en recherche d'hôte, A_g : adultes durant la phase de digestion du repas sanguin et l'ovogenèse, A_o : adultes durant la ponte). Les stades A_h , A_g et A_o sont séparés entre les femelles nullipares (indice 1) et multipares (indice 2). Les équations décrivant le modèle sont décrites en Équations 1 et 2. Les lettres grecques correspondent aux paramètres constants et les lettres latines à des fonctions dépendantes de variables météorologiques (Tableau 8).

Sous les climats tempérés, pour lesquels il existe une différence marquée entre les saisons, les moustiques connaissent une phase d'inactivité durant l'hiver, appelée « diapause ». Les populations de moustiques du genre *Aedes* traversent cette période défavorable sous la forme d'œufs (E), tandis que celles de moustiques du genre *Culex* la traversent au stade adulte (A_{em}). Par conséquent, nous avons utilisé deux systèmes d'équations différents pour représenter le cycle biologique des moustiques dans la partie nord de la région d'étude (Europe), un pour la saison favorable (Équation 1), et un pour la saison défavorable (Équation 2). Comme il n'existe pas de période de diapause marquée pour les espèces de moustiques considérées dans la région du Maghreb, et que les larves de ces espèces sont présentes presque toute l'année dans les gîtes [312,316,317], un système d'équation unique a été considéré pour cette partie de la zone, celui de la période favorable (Équation 1).

$$\begin{cases}
\dot{E} = \gamma_{A_o}(\beta_1 A_{1_o} + \beta_2 A_{2_o}) - (\mu_E + f_E)E \\
\dot{L} = f_E E - \left(m_L \left(1 + \frac{L}{\kappa_L}\right) + f_L\right)L \\
\dot{P} = f_L L - (m_P + f_P)P \\
\dot{A}_{em} = f_P P \sigma_{em} \exp\left(-\mu_{em} \left(1 + \frac{P}{\kappa_P}\right)\right) - (m_A + \gamma_{A_{em}})A_{em} \\
\dot{A}_{1h} = \gamma_{A_{em}} A_{em} - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_h})A_{1h} \\
\dot{A}_{1g} = \gamma_{A_h} A_{1h} - (m_A + f_{A_g})A_{1g} \\
\dot{A}_{1o} = f_{A_g} A_{1g} - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_o})A_{1o} \\
\dot{A}_{2h} = \gamma_{A_o} (A_{1o} + A_{2o}) - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_h})A_{2h} \\
\dot{A}_{2g} = \gamma_{A_h} A_{2h} - (m_A + f_{A_g})A_{2g} \\
\dot{A}_{2o} = f_{A_g} A_{2g} - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_o})A_{2o}
\end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases}
\dot{E} = \gamma_{A_o}(\beta_1 A_{1_o} + \beta_2 A_{2_o}) - \Phi f_E E - \mu_E E \\
\dot{L} = \Phi f_E E - \left(m_L \left(1 + \frac{L}{\kappa_L}\right) + f_L\right)L \\
\dot{P} = f_L L - (m_P + f_P)P \\
\dot{A}_{em} = f_P P \sigma_{em} \exp\left(-\mu_{em} \left(1 + \frac{P}{\kappa_P}\right)\right) - (m_A^{dia} + (1 - \Phi)\gamma_{A_{em}})A_{em} \\
\dot{A}_{1h} = (1 - \Phi)\gamma_{A_{em}} A_{em} - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_h})A_{1h} \\
\dot{A}_{1g} = \gamma_{A_h} A_{1h} - (m_A + f_{A_g})A_{1g} \\
\dot{A}_{1o} = f_{A_g} A_{1g} - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_o})A_{1o} \\
\dot{A}_{2h} = \gamma_{A_o} (A_{1o} + A_{2o}) - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_h})A_{2h} \\
\dot{A}_{2g} = \gamma_{A_h} A_{2h} - (m_A + f_{A_g})A_{2g} \\
\dot{A}_{2o} = f_{A_g} A_{2g} - (m_A + \mu_r + \gamma_{A_o})A_{2o}
\end{cases} \quad (2)$$

Le modèle a été implémenté sous R 4.1.2 [244], en temps discret et avec un pas de temps journalier.

4) Paramétrage du modèle

a) Paramètres constants et fonctions dépendantes de variables météorologiques

Tous les paramètres constants et toutes les fonctions dépendantes de variables météorologiques ont été obtenus à partir d'une revue de la littérature. Lorsqu'une information était manquante pour une espèce en particulier, le paramètre ou la fonction était extrapolé à partir d'une autre espèce de moustique du même genre. Les fonctions permettant de décrire la relation entre les taux de transition et la température ont été calibrées à partir de données expérimentales lorsqu'elles étaient disponibles, en utilisant le modèle de Logan [318–320]. Ce modèle est décrit par l'Équation 3.

$$r(\theta) = A \left(e^{B(\theta - \theta_{min})} - e^{B(\theta_{max} - \theta_{min}) - \frac{\theta_{max} - \theta}{C}} \right) \quad (3)$$

avec r le taux de transition température-dépendant, θ la température et θ_{min} - θ_{max} l'intervalle de température favorable à la transition considérée. Les paramètres A , B et C ont été estimés dans chaque cas en utilisant la méthode des moindres carrés non linéaires.

b) Paramétrage de la capacité de portage

Dans chaque pixel et pour chacune des cinq espèces de moustiques, un modèle était exécuté, utilisant les données météorologiques correspondantes en entrée. Considérant la taille des pixels (environ 10 km²) et les capacités de dispersion des moustiques des genres *Aedes* et *Culex* [321,322], nous avons fait le choix de négliger la diffusion spatiale des moustiques d'un pixel à un autre. Les modèles de chaque pixel étaient donc indépendants et décrivaient la dynamique de population des moustiques pour un point donné de ce pixel.

La capacité de portage d'un milieu est définie comme la « taille maximale de population qui peut subsister indéfiniment dans ce milieu » [323]. Dans le modèle, celle-ci est représentée par l'introduction d'une mortalité densité-dépendante pour les larves (paramètre κ_L dans les Équations 1-2), et par un succès d'émergence des nymphes, également densité-dépendant (paramètre κ_P dans les Équations 1-2). Nous avons fait l'hypothèse que ces capacités de portage pouvaient varier d'un pixel à un autre, en fonction des conditions environnementales de ceux-ci, et nous avons donc défini des paramètres spécifiques de chaque pixel, $\kappa_{L,x,y}$ et $\kappa_{P,x,y}$, relatifs aux larves et aux nymphes du pixel (x, y) , respectivement.

Nous avons comparé trois méthodes différentes permettant d'estimer les capacités de portage spécifiques de chaque pixel :

- M1 : la capacité de portage considérée était identique pour chaque pixel, c'est à dire que $\kappa_{L,x,y} = \kappa_{L,max}$ et $\kappa_{P,x,y} = \kappa_{P,max}$, $\kappa_{L,max}$ et $\kappa_{P,max}$ étant des paramètres du modèle (Tableau 8). Avec cette méthode, les données météorologiques influençant les processus biologiques étaient les seules sources de variabilité géographique des dynamiques de population.
- M2 : pour un pixel (x, y) donné, la capacité de portage était proportionnelle à la probabilité de présence $p_{x,y}$ de l'espèce considérée, estimée à partir des travaux de Wint *et al.* [78]. Nous avons donc $\kappa_{L,x,y} = p_{x,y} \times \kappa_{L,max}$ et $\kappa_{P,x,y} = p_{x,y} \times \kappa_{P,max}$.
- M3 : pour un pixel (x, y) donné, la capacité de portage était proportionnelle à une fonction de puissance de $p_{x,y}$, avec $\kappa_{L,x,y} = \kappa_{L,max}^{(p_{x,y})^\alpha}$ et $\kappa_{P,x,y} = \kappa_{P,max}^{(p_{x,y})^\alpha}$. Dans ces définitions, α était un paramètre de forme, calibré à partir des données entomologiques, en minimisant le carré des distances entre les données observées

et prédites corrigées (c'est-à-dire ramenées à des valeurs variant dans un intervalle entre zéro et le maximum de données observées) aux mêmes dates et aux mêmes localisations (Texte A3, en annexe). Puisque les caractéristiques biologiques des moustiques des genres *Aedes* et *Culex* sont différentes, nous avons fait l'hypothèse que la relation entre la capacité de portage et la probabilité de présence pouvait également être différente entre les deux genres, et nous avons calculé une valeur de α par genre de moustique.

Les méthodes M1, M2 et M3 ont été évaluées en utilisant les données entomologiques SP1 et IT1, puisque les données de ces deux sources étaient disponibles pour les cinq espèces de moustiques, dans de nombreux pixels et avec une grande diversité des probabilités de présence associées. Par exemple, pour *Ae. caspius*, les séries temporelles provenaient de 42 pixels différents pour les données IT1, avec une probabilité de présence comprise entre 0,07 et 0,69, et de 506 pixels différents dans les données SP1, avec une probabilité de présence comprise entre 0,08 et 0,97. Les valeurs des autres espèces sont disponibles en annexe, Fig. A1 à A9.

Nous avons calculé les distributions des distances entre les données prédites corrigées et les données observées, en fonction de la probabilité de présence de chaque pixel, et sélectionné la méthode pour laquelle cette distance était la plus faible.

5) Évaluation de l'ajustement du modèle

En utilisant la meilleure méthode pour paramétrer les capacités de portage des larves et des nymphes, nous avons implémenté le modèle pour tous les pixels, avec un pas de temps journalier sur l'ensemble de la période considérée (du 01/01/1990 au 31/12/2021). Nous avons tout d'abord calculé le pourcentage de séries temporelles pour lesquelles le pic d'abondance était inférieur (ou supérieur) à 10 moustiques, à la fois pour les séries temporelles observées et celles prédites, que l'on appellera « pourcentage d'accord ». Pour les séries temporelles observées pour lesquelles il y avait au moins 10 résultats différents de capture, et au moins 5 valeurs supérieures à 0 (Tableau 7), nous avons ensuite calculé la corrélation temporelle entre les données observées et prédites, à l'aide du coefficient Spearman. Ces corrélations ont été évaluées avec un pas de temps journalier, hebdomadaire, bimensuel et mensuel, en calculant les moyennes des données observées et prédites correspondantes au pas de temps considéré.

6) Analyse de sensibilité

Afin d'évaluer l'influence de chacun des paramètres et fonctions du modèle sur les prédictions, nous avons utilisé la méthode de criblage de Morris, [324,325] implémentée dans la fonction « morris » du package « sensitivity » de R [326]. Cette méthode permet d'évaluer un paramètre à la fois (méthode dite « un-par-un », ou « *one at a time* » (OAT) et est peu

exigeante en ressources de calcul, mais ne permet pas de prendre en compte les interactions entre paramètres du modèle.

La méthode de criblage de Morris est fondée sur la définition d'un espace de variation pour chacun des paramètres, et sur un échantillonnage de trajectoires dans cet espace. Chaque point de la trajectoire définit un ensemble de paramètres utilisés pour réaliser les simulations du modèle. Les variations des résultats (appelés « effets élémentaires ») sont enregistrées pour chaque simulation, et des indices de sensibilité sont calculés : μ^* qui représente la moyenne des valeurs absolues des effets élémentaires, et σ qui représente leur variance. Pour un paramètre donné, des valeurs élevées de μ^* témoignent donc de l'influence importante que celui-ci a sur la variable de sortie, tandis que des valeurs élevées de σ renseignent sur un effet non linéaire de ce paramètre.

Nous avons utilisé les variations relatives du pic annuel d'abondance durant la dernière année de simulation (2021) comme variable de sortie. Nous avons discrétisé l'espace de variation de chaque paramètre en utilisant 6 valeurs dans un intervalle de $\pm 10\%$ relativement à la valeur de référence du paramètre, et nous avons généré 10 trajectoires dans cet espace ainsi défini. Pour pouvoir évaluer les fonctions dépendantes de variables météorologiques, nous avons introduit un paramètre multiplicatif prenant 1 comme valeur initiale, et nous avons réalisé l'analyse de sensibilité sur ce paramètre. Comme les systèmes d'équations différaient entre l'Europe et l'Afrique, nous avons conduit l'analyse de sensibilité de manière indépendante pour ces deux régions géographiques. En raison du temps de calcul important nécessaire pour réaliser l'analyse de sensibilité sur l'ensemble de la région considérée (une simulation durait jusqu'à 10 heures), nous avons sélectionné 30 pixels en Europe et 30 en Afrique, de manière aléatoire parmi les pixels avec une forte probabilité de présence pour l'espèce considéré ($> 0,8$) et avec un pic d'abondance prédite au moins égal à 1 000 moustiques durant l'année 2021. Nous avons réalisé l'analyse de sensibilité sur ces 60 pixels.

C) Résultats

1) Paramétrage du modèle

a) Paramètres constants et fonctions dépendantes de variables météorologiques

Les paramètres constants, ainsi que les fonctions dépendantes de variables météorologiques sont reportés dans le Tableau 8. Les paramètres du modèle de Logan ont été estimés pour f_E (*Cx. theileri*), f_L (*Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*) et f_P (*Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*). Les autres valeurs ont été obtenues à partir des publications ayant utilisé le modèle de Cailly *et al.* [294].

Tableau 8. Paramètres constants et fonctions dépendantes de variables météorologiques, pour chacune des cinq espèces de moustiques.

Paramètre	Définition	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>	Références
β_1	Nombre d'œufs pondus par les femelles nullipares	160	120	160	141	92	[105,298, 327–329]
β_2	Nombre d'œufs pondus par les femelles multipares	80	60*	80*	80	78	[105,298, 327,329]
f_E (jours ⁻¹)	Taux d'éclosion des œufs	Variable booléenne $\begin{cases} 1 \text{ si } \theta > 15 \text{ \& } R > 15 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases}$	Variable booléenne $\begin{cases} 1 \text{ si } R > 15 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases}$	Variable booléenne $\begin{cases} 1 \text{ si } \theta > 10 \text{ \& } R > 15 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases}$	Modèle de Logan avec $A = 0,16$ $B = 0,11$ $C = 5,01$ $\theta_{min} = 10$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan avec $A = 0,06$ $B = 0,17$ $C = 3,62$ $\theta_{min} = 12$ $\theta_{max} = 39$	[298,321, 330,331]
f_L (jours ⁻¹)	Taux de transition des larves en nymphes	$\frac{f_P}{1,65}$	$\frac{f_P}{1,65}$ *	Modèle de Logan avec $A = 0,02$ $B = 0,15$ $C = 3,56$ $\theta_{min} = 10$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan avec $A = 0,017$ $B = 0,13$ $C = 3,98$ $\theta_{min} = 7$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan avec $A = 0,02$ $B = 0,12$ $C = 3,28$ $\theta_{min} = 12$ $\theta_{max} = 36$	[298, 332–334]
f_P (jours ⁻¹)	Taux d'émergence	Modèle de Logan avec $A = 0,14$ $B = 0,16$ $C = 5,01$ $\theta_{min} = 10$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan* avec $A = 0,14$ $B = 0,16$ $C = 5,01$ $\theta_{min} = 10$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan avec $A = 0,21$ $B = 0,11$ $C = 3,41$ $\theta_{min} = 15$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan avec $A = 0,13$ $B = 0,23$ $C = 4,09$ $\theta_{min} = 10$ $\theta_{max} = 35$	Modèle de Logan avec $A = 0,15$ $B = 0,14$ $C = 4,67$ $\theta_{min} = 12$ $\theta_{max} = 36$	[298,330, 332–334]

Les paramètres constants sont désignés par des lettres grecques et les fonctions par des lettres latines. *Paramètre extrapolé d'une espèce du même genre, en raison de l'absence d'informations spécifiques. θ désigne la température, en degrés Celsius et R les précipitations, en millimètres.

Tableau 8. Suite

Paramètre	Définition	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>	Références
μ_L (jours ⁻¹)	Taux minimal de mortalité des larves	0,0367	0,003113426	0,04671658	0,0304	0,05392209	[298,334, 342,343]
m_P (jours ⁻¹)	Taux de mortalité des nymphes	$e^{-\frac{\theta}{2}} + \mu_P$	$e^{-\frac{\theta}{2}} + \mu_P$	$e^{-\frac{\theta}{2}} + \mu_P$	$e^{-\frac{\theta}{2}} + \mu_P$	$e^{-\frac{\theta}{2}} + \mu_P$	[105,204, 298]
μ_P (jours ⁻¹)	Taux minimal de mortalité des nymphes	0,12	0,001137951	0,02200325	0,0146	0,06593466	[298,334, 342,343]
m_A (jours ⁻¹)	Taux de mortalité des adultes	$-0,005941 + 0,002965 \times \theta$ for $m_A > \mu_A$	$-0,005941 + 0,002965 \times \theta$ for $m_A > \mu_A$	$0,02320402 + 0,002075247 \times \theta$ for $m_A > \mu_A$	$-0,06578724 + 0,004460362 \times \theta$ for $m_A > \mu_A$	$0,01841533 + 0,002431452 \times \theta$ for $m_A > \mu_A$	[298, 344-346]
μ_A (jours ⁻¹)	Taux minimal de mortalité des adultes	0,03773585	0,03773585 *	0,02673797	0,01083424	0,01083424 *	[85,344, 345,347]
m_A^{dia} (jours ⁻¹)	Taux de mortalité des adultes durant la diapause	m_A	m_A *	m_A *	μ_A	μ_A *	[298]
μ_{em} (jours ⁻¹)	Taux de mortalité durant l'émergence	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	[204,298]
μ_r (jours ⁻¹)	Taux de mortalité lié au comportement de recherche d'hôte ou de lieu de ponte	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	[204,298]
κ_{Lmax} (larves.ha ⁻¹)	Capacité de portage maximale de l'environnement pour les larves	10^{10}	10^{10}	10^{10}	8×10^8	8×10^8	[298]

Tableau 8. Suite

Paramètre	Définition	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>	Références
$K_{P,max}$ (nymphe.ha ⁻¹)	Capacité de portage maximale de l'environnement pour les nymphes	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁷	[298]
α	Paramètre de forme	exp(1,5)	exp(1,5)	exp(1,5)	exp(-0,5)	exp(-0,5)	Valeur calibrée à partir des données
Φ	Variable booléenne permettant de prendre en compte les différences de stade de résistance	0	0	0	1	1	[204,298]
start	Premier jour de la saison favorable	74 (15 mars)	Pas de diapause	74 (15 mars)	74 (15 mars)	74 (15 mars)	[298,330]
end	Dernier jour de la saison favorable	287 (14 octobre)		287 (14 octobre)	264 (21 septembre)	264 (21 septembre)	[298,330]

b) Paramétrage des capacités de portage

En utilisant la méthode M3 pour définir les capacités de portage propres à chaque pixel, les valeurs calibrées du paramètre de forme α étaient de 4,5 et de 0,6, pour les moustiques des genres *Aedes* et *Culex*, respectivement (Texte A3, en annexe). Seuls les résultats obtenus pour *Ae. caspius* en utilisant les données IT1 sont présentés ici, les autres sont disponibles en annexe, Fig. A1 à A9.

La distribution des différences entre les valeurs prédites corrigées et les valeurs observées, en fonction de la probabilité de présence, est représentée en Fig. 14. Pour M1 (Fig. 14-M1), la différence était positive et du même ordre de grandeur pour la majorité des pixels (entre 0 et 229 moustiques de différence, pour une valeur observée maximale de 229 moustiques). Cela indique qu'en utilisant cette méthode, le modèle surestimait la taille des populations de moustiques, dans tous les pixels, sans effet de la probabilité de présence associée au pixel. En utilisant la méthode M2 (Fig. 14-M2), le modèle prédisait à nouveau une taille de population de moustiques trop importante dans tous les pixels, mais dans une moindre mesure pour les pixels avec une faible probabilité de présence de l'espèce. Enfin, en utilisant la méthode M3 et la valeur calibrée de α , les différences entre les valeurs prédites corrigées et les valeurs observées étaient faibles pour l'ensemble des pixels (Fig. 14-M3), sauf pour celui ayant la plus forte probabilité de présence des données IT1, pour lequel l'abondance de moustiques prédite était sous-estimée par le modèle (Fig. 14-M3). Cette sous-prédiction était due, d'une part au fait que la valeur calculée de α était élevée pour les moustiques du genre *Aedes* et ne permettait pas de simuler des populations importantes dans les pixels avec une valeur de probabilité de présence de 0,68, et d'autre part à certains pics d'activité qui n'étaient pas prédits dans ce pixel. Plus globalement, la Fig. 14 montre qu'en comparant ces méthodes pour les données IT1 et SP1, la méthode prenant en compte les données de probabilité de présence des moustiques et le paramètre calibré α (M3) était la meilleure pour définir des capacités de portage propres à chaque pixel. Ces résultats étaient similaires pour les cinq espèces de moustiques (Fig. A1 à A9, en annexe).

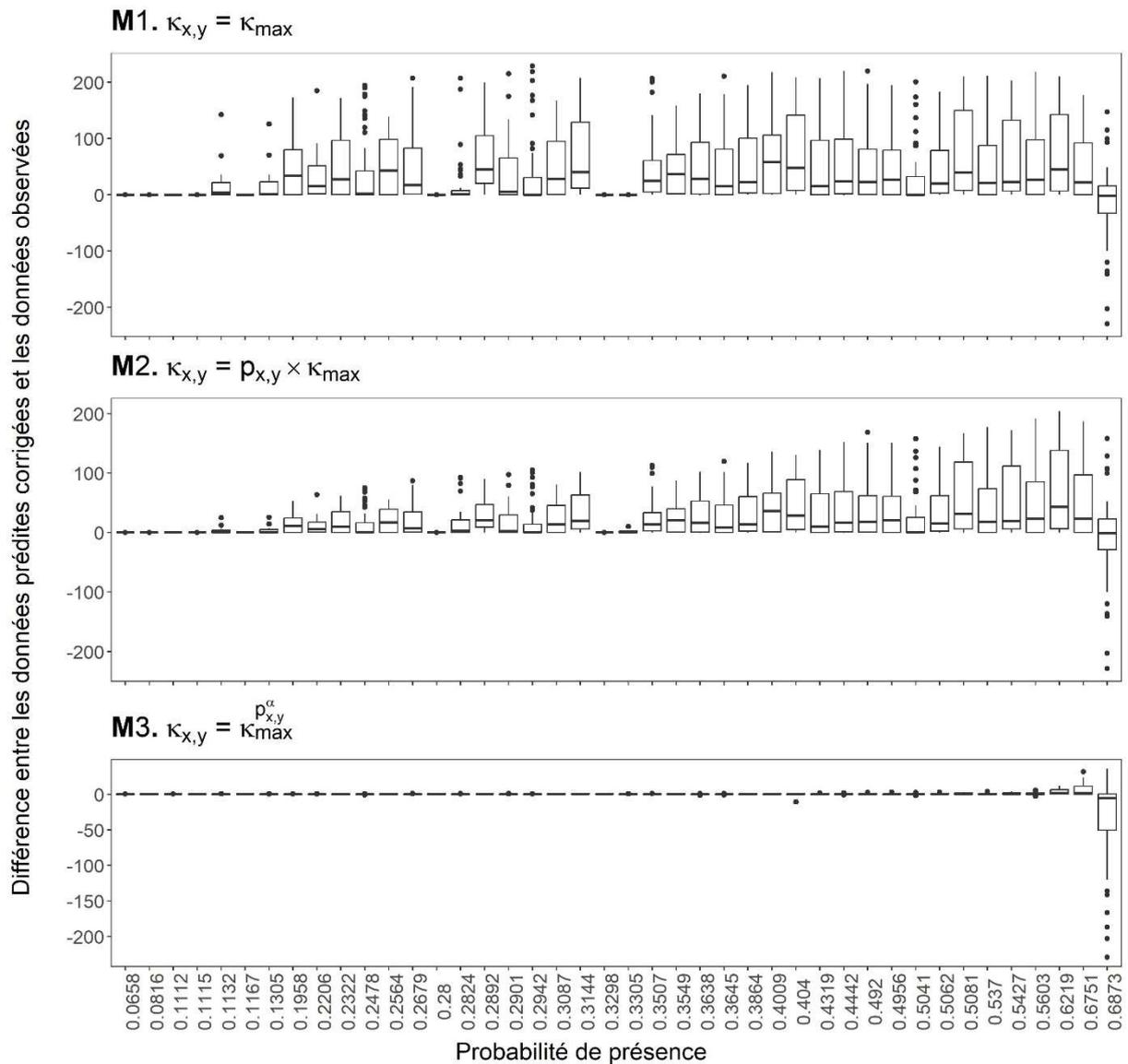


Figure 14. *Ae. caspius*, données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées* et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. *Les abondances prédites sont mises à l'échelle entre zéro et la valeur maximale des observations de moustiques (229 moustiques ici).

2) Prédictions du modèle

Nous avons utilisé le modèle pour générer des prédictions journalières d'abondance des cinq espèces de moustiques, pour chaque pixel de la zone d'étude, de 1990 à 2021.

Les populations prédites d'*Ae. caspius* et *Ae. detritus* étaient principalement localisées dans des zones spécifiques, comme les vallées de grands fleuves (le Tage au Portugal, le Guadalquivir en Espagne, le Pô en Italie, ou le Sebou au Maroc), dans le Golfe du Lion en France, dans les Golfes de Hammamet et de Tunis en Tunisie, dans le Chott Melrhir en Algérie ainsi que dans le Chott el-Jérid, et la région des sebkhas en Tunisie (Fig. 15 et vidéos A1 et A2,

en annexe). Les populations prédites d'*Aedes caspius* étaient importantes dans ces zones, de mai à novembre en Europe, et de mai à juin puis d'octobre à février au Maghreb. Selon les prédictions du modèle, *Ae. vexans* était principalement localisé dans la vallée du Pô en Italie (Fig. 15 et vidéos A3, en annexe). A l'inverse, les populations simulées des moustiques du genre *Culex* avaient une répartition plus diffuse, dans l'intégralité de la région d'étude pour *Cx. pipiens* et principalement dans la péninsule ibérique et au Maghreb pour *Cx. theileri* (Fig. 15 et vidéos A4 et A5, en annexe). Les abondances prédites des moustiques de ce genre étaient particulièrement élevées d'avril à octobre. Le modèle permettait donc de prédire les fluctuations saisonnières attendues, avec une nette diminution de l'abondance durant la saison hivernale, et ce pour les cinq espèces de moustique.

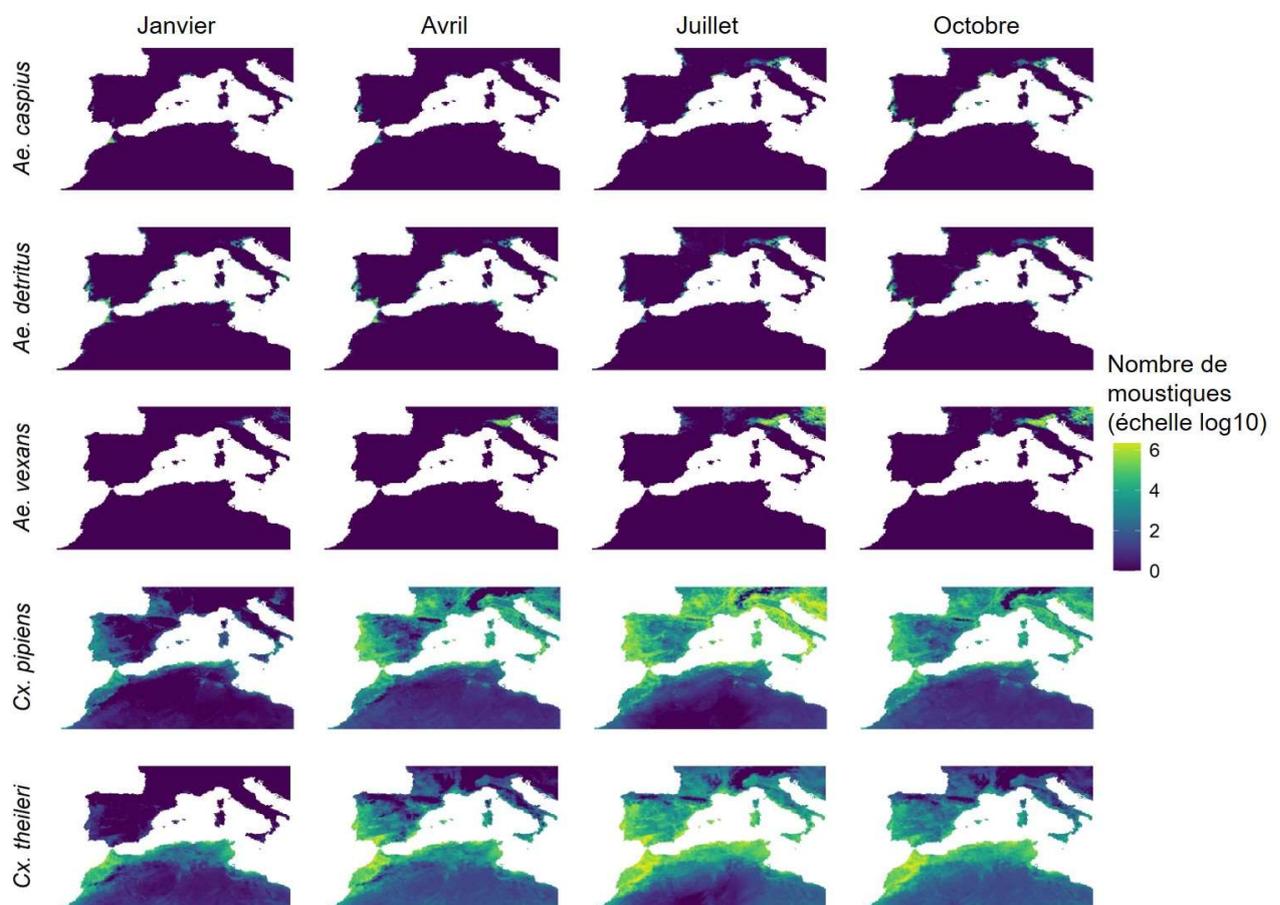


Figure 15. Prédiction des abondances de moustiques par le modèle pour 2021 (moyennes mensuelles des adultes en recherche d'hôte ($A_{1h} + A_{2h}$))

3) Évaluation de l'ajustement du modèle

La Fig. 16 représente trois exemples de comparaison entre les données observées et prédites, avec un pas de temps hebdomadaire, pour des séries temporelles provenant des données IT1, FR1 et FR4.

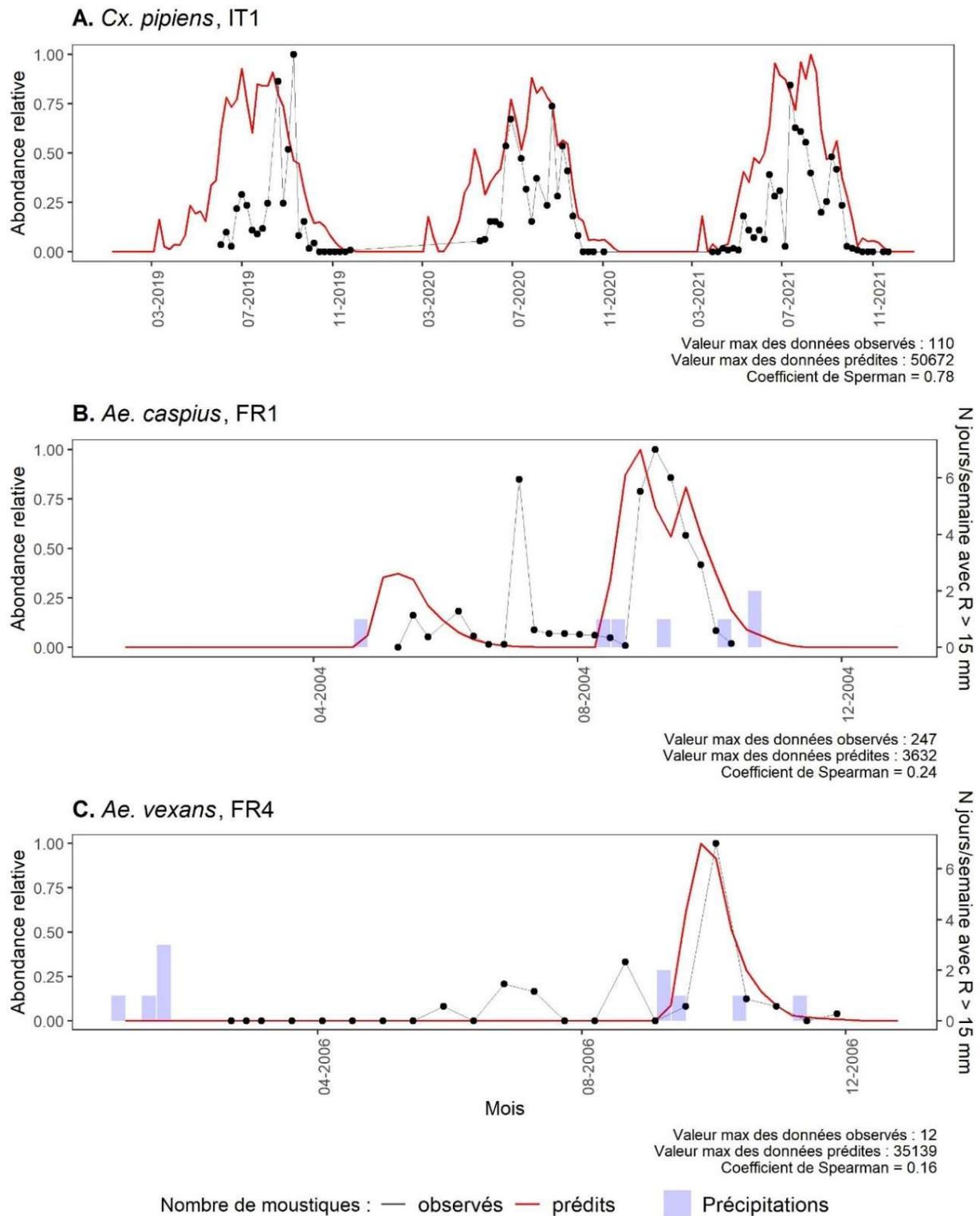


Figure 16. Exemples de comparaisons entre les données observées et prédites pour les adultes en recherche d'hôte ($A_{1h} + A_{2h}$), avec un pas de temps hebdomadaire. **A.** *Ae. caspius*, Tour Carbonnière - Camargue (série temporelle des données FR1, 2006). **B.** *Ae. vexans*, Tour du Valat - Camargue (série temporelle des données FR4, 2004). **C.** *Cx. pipiens*, Campli, Teramo (série temporelle des données IT1, de 2019 à 2021). Le nombre de jours par semaine avec des précipitations supérieures à 15 mm sont représentées pour les *Aedes*.

On peut constater que le modèle était capable de reproduire les périodes d'activité de *Cx. pipiens*, ainsi que certains pics d'abondance pour *Ae. caspius* et *Ae. detritus*, lorsque ceux-ci étaient précédés de périodes de précipitations dans les données météorologiques utilisées.

Plus globalement, le modèle était capable de prédire de faibles abondances dans la majorité des pixels avec peu de moustiques capturés pour les espèces du genre *Aedes*, et inversement de prédire de fortes abondances de moustiques dans les pixels avec de valeurs observées importantes. Les pourcentages d'accord entre les données prédites et observées atteignaient 79 %, 75 % et 92 % pour *Ae. caspius*, *Ae. detritus* et *Ae. vexans*, respectivement (Tableau 9). En revanche, le modèle reproduisait les valeurs observées des espèces du genre *Culex* avec une précision plus faible, avec un pourcentage d'accord de 33 % et 4 % pour *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*, respectivement, en prenant un seuil de 10 moustiques. Le modèle avait globalement tendance à sur-prédire les abondances des moustiques du genre *Culex*.

Tableau 9. Concordance entre les valeurs observées et prédites (pas de temps hebdomadaire).

	Valeur maximale observée	Valeur maximale prédite	
		< 10	≥ 10
<i>Ae. caspius</i>	< 10	502	138
	≥ 10	5	41
<i>Ae. detritus</i>	< 10	497	168
	≥ 10	0	20
<i>Ae. vexans</i>	< 10	615	41
	≥ 10	12	14
<i>Cx. pipiens</i>	< 10	0	418
	≥ 10	0	202
<i>Cx. theileri</i>	< 10	0	591
	≥ 10	0	24

Les valeurs du tableau représentent un nombre de séries temporelles. Les cases grisées sont celles pour lesquelles les valeurs observées et prédites sont en accord.

Parmi les séries temporelles ayant au moins 10 observations et au moins 5 valeurs supérieures à zéro, la corrélation entre données observées et prédites était satisfaisante, avec une médiane des coefficients de corrélation de Spearman de 0,15, 0,32, 0,13, 0,31 et de 0,05, pour *Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri* respectivement (Fig. 17). Le pourcentage de séries temporelles pour lesquelles le coefficient de corrélation était supérieur à 0,2 atteignait 78 % et 69 % pour *Ae. detritus* et *Cx. pipiens* respectivement.

Les valeurs médianes des coefficients de corrélation étaient du même ordre de grandeur en calculant cette corrélation pour des pas de temps journaliers, bimensuels et mensuels (Tableau A4 et Fig. A10 à A12, en annexe).

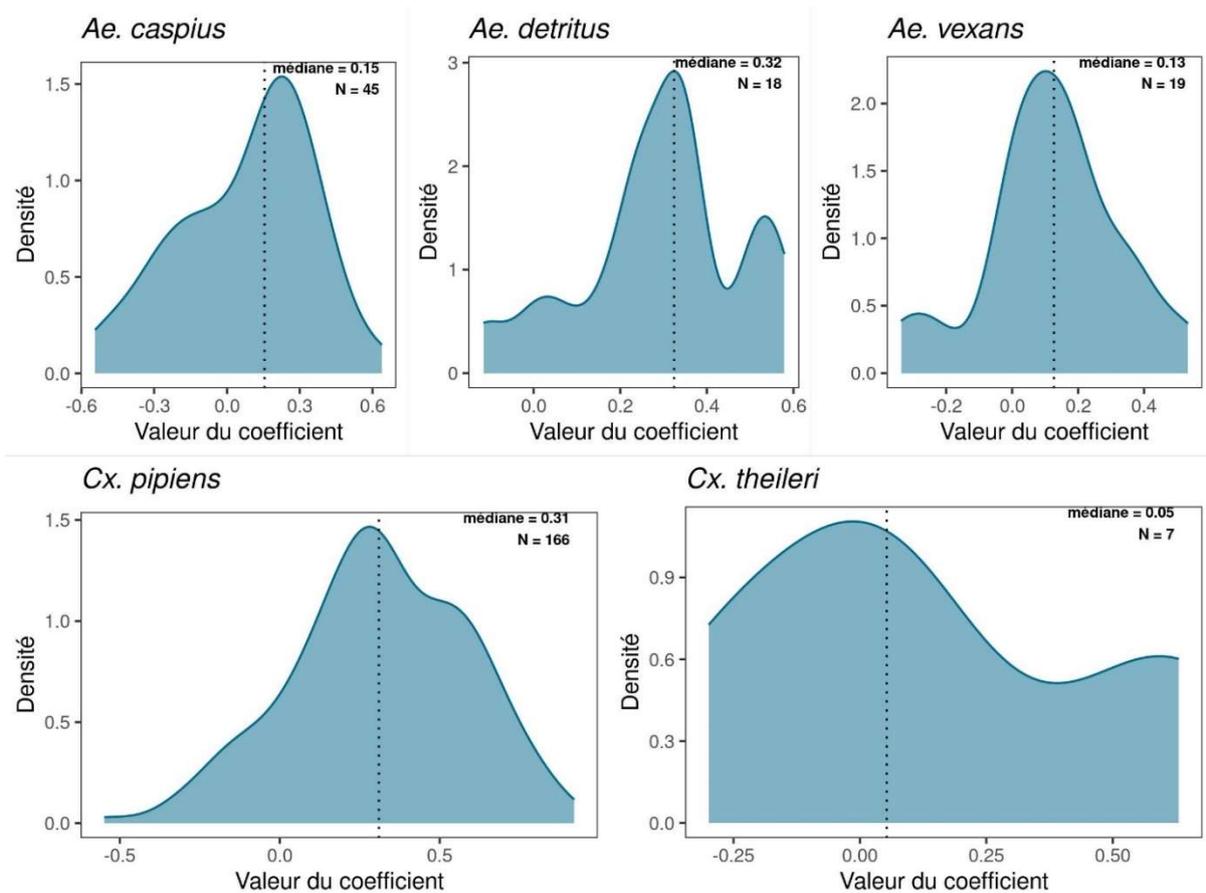


Figure 17. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps hebdomadaire). Seules les séries temporelles avec au moins 10 observations et au moins 5 valeurs supérieures à zéro ont été incluses dans l’analyse. La ligne en pointillés représente la valeur médiane des coefficients.

4) Analyse de sensibilité

En raison du faible nombre de pixels ayant une probabilité de présence élevée pour *Ae. vexans* et *Cx. pipiens* en Afrique du Nord, le seuil utilisé pour sélectionner aléatoirement les 30 pixels a été abaissé à 0,5 et 0,6 pour les deux espèces, respectivement (le seuil utilisé pour l’Europe pour ces deux espèces, et pour les deux continents pour les autres espèces étant de 0,8). Par ailleurs, pour *Ae. vexans* en Afrique du Nord, il n’a pas été possible d’identifier de pixels pour lesquels le pic annuel d’abondance atteignait 1 000 moustiques en 2021, et nous avons donc dû abaisser le seuil à 1 moustique.

Les résultats de l'analyse de sensibilité pour les 30 pixels européens et pour les 30 pixels nord-africains sont présentés sous la forme de « heatmaps », en Fig. 18 pour *Ae. caspius* et *Cx. pipiens* et en annexe (Fig. A13 à A15) pour les trois autres espèces.

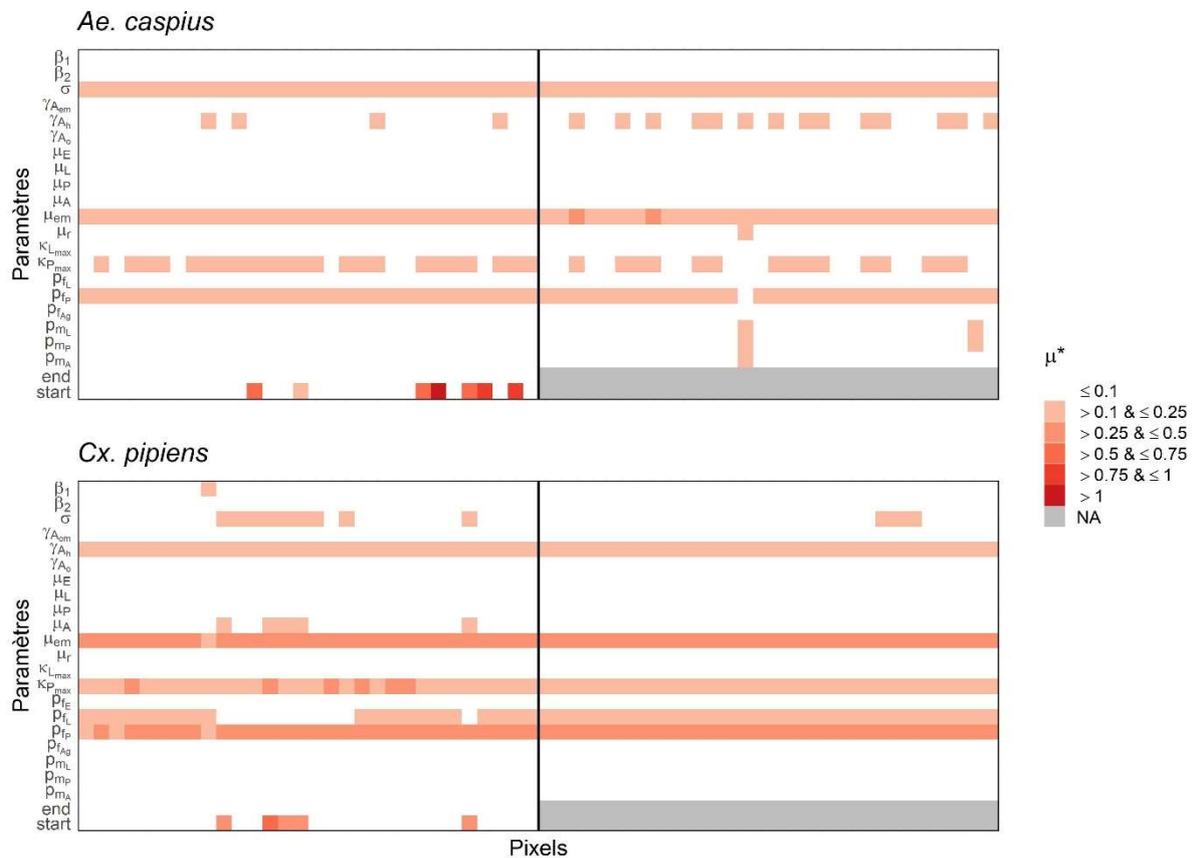


Figure 18. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Ae. caspius* et *Cx. pipiens*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de μ^* pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

Parmi les 21 paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité, 11 se sont révélés avoir une influence sur les sorties du modèle ($\mu^* > 0,1$) pour au moins une des espèces de moustiques et dans au moins une des deux régions (Tableau 10). Les paramètres les plus influents sont le taux d'émergence p_{fp} , le taux de mortalité durant l'émergence μ_{em} et la capacité de portage maximale de l'environnement pour les nymphes κ_{Pmax} , qui étaient influents pour toutes les espèces, et pour les deux continents, à l'exception d'*Ae. vexans* en Afrique du Nord. Le sex-ratio lors de l'émergence σ_{em} était influent pour toutes les espèces sauf pour *Cx. pipiens* pour les deux continents. Nous avons observé des effets non-linéaires des paramètres sur les sorties du modèle pour la date de début de saison principalement, pour *Ae. caspius* (Fig. A16 à A20, en annexe).

Tableau 10. Paramètres influents ($\mu^* > 0,1$) pour les cinq espèces de moustiques.

	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>
Paramètres influents : Europe	$\sigma_{em}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{fp}, start^*$	$\sigma_{em}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{fp}$	$\sigma_{em}, \gamma_{A_h}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{fp}$	$\gamma_{A_h}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{f_L}, p_{fp}$	$\sigma_{em}, \mu_A, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{fp}, p_{m_A}, end, start$
Paramètres influents : Afrique du Nord	$\sigma_{em}, \gamma_{A_h}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{fp}$	$\sigma_{em}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{fp}$	$\sigma_{em}, p_{f_L}, p_{m_L}, p_{m_A}$	$\gamma_{A_h}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{f_L}, p_{fp}$	$\sigma_{em}, \gamma_{A_h}, \mu_{em}, \kappa_{P_{max}}, p_{f_L}, p_{fp}$

p_{f_L} : paramètre multiplicatif du taux de transition des larves en nymphes, p_{fp} : paramètre multiplicatif du taux d'émergence, σ : sex-ratio lors de l'émergence, γ_{A_h} : taux de transition des adultes en recherche de repas sanguin en adultes gorgés, p_{m_L} : paramètre multiplicatif du taux de mortalité des larves, p_{m_A} : paramètre multiplicatif du taux de mortalité des adultes, μ_A : taux minimal de mortalité des adultes, μ_{em} : taux de mortalité durant l'émergence, $\kappa_{P_{max}}$: capacité de portage maximale de l'environnement pour les nymphes, *start*: premier jour de la saison favorable, *end*: dernier jour de la saison favorable. *paramètre très influent pour certains pixels seulement.

D) Discussion

L'objectif de cette étude était de simuler les dynamiques spatio-temporelles des populations de vecteurs potentiels du VFVR, à l'échelle de l'ouest du bassin méditerranéen.

Le modèle que nous avons construit a été adapté à partir d'un modèle générique développé par Cailly *et al.* [294]. Il a été utilisé dans de précédentes études avec des résultats satisfaisants au Botswana [105], en France (en métropole et à la Réunion) [298,300,348], sur l'île Maurice [349] et au Sénégal [204], et ce pour différentes espèces de moustiques appartenant aux genres *Aedes*, *Anopheles*, et *Culex*.

Nous avons réuni un ensemble de données entomologiques provenant de différents pays de notre région d'étude, afin de calibrer le modèle et d'en évaluer les prédictions. Les données provenant d'Espagne (SP1) et d'Italie (IT1) contenaient des séries temporelles observées dans un grand nombre de pixels, avec une diversité importante des valeurs de probabilité de présence associées, et ce pour les cinq espèces de moustique. Au Maghreb, en revanche, nous n'avons pu utiliser que des données provenant du Maroc, avec une faible diversité de pixels et de probabilités de présence associées. Ces données étaient par ailleurs essentiellement des collectes larvaires. Afin d'améliorer la précision des prédictions de notre modèle, il serait donc nécessaire d'inclure davantage de données provenant de cette région, en particulier sur *Cx. theileri*, qui y est abondant.

Malgré le travail réalisé dans de précédentes études pour paramétrer le modèle [105,204,294,298] et qui a été complété ici, principalement pour *Ae. detritus* et *Cx. theileri*, il manque encore certaines informations biologiques permettant d'attribuer des

valeurs aux paramètres et fonctions de chaque espèce (Tableau 8). L'obtention de ces données permettrait d'améliorer les prédictions du modèle pour les espèces considérées. En effet, comme démontré par les résultats de l'analyse de sensibilité, 11 des 22 paramètres du modèle avaient une influence significative sur la variable de sortie. Une autre possibilité aurait été d'introduire des processus stochastiques pour réduire la dépendance des prédictions du modèle aux valeurs exactes des paramètres, mais cette solution n'a pas été retenue en raison du temps de calcul qui aurait été nécessaire à la réalisation des simulations.

Les prédictions du modèle étaient capables de reproduire la majorité des périodes d'activité des moustiques (Fig. 16), mais certaines divergences ont pu être observées. En conditions naturelles, on relève régulièrement une diminution des populations d'*Ae. detritus* durant l'été, comme c'est le cas dans la majorité des données entomologiques que nous avons à notre disposition, ainsi que dans la littérature [350,351]. En revanche, cette diminution n'était pas complètement reproduite par les prédictions de notre modèle, en particulier pour certaines régions dont le Golfe du Lion, les côtes de la Mer des Baléares, ou la région de Naples en Italie (Fig. 16 et vidéo A3 en annexe). Par ailleurs, l'hypothèse d'absence de diapause pour la région du Maghreb peut être sujette à des variations locales. En effet, une période d'inactivité des moustiques a par exemple été observée dans la région du Sahara algérien (Boubidi, données non publiées).

A l'inverse, certains pics d'abondance des moustiques du genre *Aedes*, n'étaient pas prédits par le modèle (Fig. 16-B et 16-C). Cela est probablement dû au fait que, dans notre étude, l'éclosion des œufs des moustiques de ce genre n'était déclenchée que par les précipitations, utilisées ici comme indicateur indirect de l'augmentation du niveau d'eau dans les gîtes larvaires et de la submersion des œufs. Il existe cependant d'autres processus à l'origine d'une telle élévation du niveau de l'eau, qu'ils soient naturels (remontée des eaux suite à l'augmentation du niveau des nappes phréatiques, entrées maritimes lors de la survenue de tempêtes à marée haute) ou artificiels (irrigation pour la riziculture, mises en eau des marais pour la chasse ou pour la protection de la faune dans les zones marécageuses) [308,352,353]. Il n'a pas été possible d'intégrer ces mécanismes spécifiques comme cela avait été fait à l'échelle locale en Camargue [298], en raison de la taille de la zone d'étude et de la diversité des environnements considérés. Par conséquent, le modèle n'était pas capable de prédire les pics d'abondance des moustiques du genre *Aedes* résultants de mises en eau liées à ces processus autres que les précipitations. Par ailleurs, l'éclosion des œufs était ici déclenchée par des précipitations supérieures à 15 mm. Au sein des gîtes larvaires, les œufs sont pondus sur le substrat humide en périphérie de l'étendue d'eau. La majorité des femelles déposant leurs œufs à une même hauteur par rapport au niveau de l'eau [330], les œufs éclosent donc de façon simultanée, lorsque lorsqu'ils sont submergés. En

revanche, et en fonction des conditions locales, l'émergence des populations de moustiques pourrait être déclenchées par des précipitations moins importantes.

Enfin, la corrélation entre les abondances observées et prédites pourrait être améliorée par l'utilisation de données météorologiques collectées *in situ*, ou obtenues auprès de stations météorologiques locales, comme cela a été montré par Tran *et al.* [204], mais à notre connaissance, ces données ne sont pas disponibles pour l'ensemble de la zone d'étude de façon homogène. La prochaine étape pour améliorer notre modèle pourrait également être d'intégrer un modèle hydrologique, permettant de simuler les variations du niveau de l'eau, comme cela a été réalisé à l'échelle de la mare [354], ou plus largement au Sénégal [204]. En revanche, cela semble difficile à réaliser à l'échelle de notre zone d'étude, et ne permettrait pas non plus d'apporter d'informations sur l'augmentation du niveau de l'eau indépendante des précipitations.

Les données spatialisées que nous avons utilisées provenaient de sources uniques, que ce soient les données météorologiques [306] ou les probabilités de présence des moustiques dans chaque pixel [78]. Cela permettait de garantir une homogénéité de la qualité des données pour l'ensemble de la zone d'étude, et donc la comparabilité des prédictions entre pixels. Le modèle étant exécuté indépendamment dans chaque pixel, sans considérer de diffusion des moustiques entre les entités spatiales, les différences de prédictions étaient donc liées aux différences de données météorologiques utilisées en entrée et aux capacités de portage attribuées à chacun des pixels. Au Sénégal, la disponibilité des gîtes larvaires a été déterminée dans chaque entité spatiale en utilisant des images satellites [204], mais cela aurait été difficile à réaliser dans le cadre de notre travail, à nouveau en raison de la taille de la région d'étude, mais aussi en raison de la diversité des biotopes colonisés par les cinq espèces de moustiques considérées.

Les prédictions d'abondance de moustiques du genre *Aedes* et leurs variations géographiques étaient satisfaisantes. En revanche, les abondances des moustiques *Culex*, en particulier *Cx. theileri*, étaient surestimées par le modèle, comme en Tunisie (Bouattour, communication personnelle), ou en Italie, où il y a eu peu d'individus observés dans les données IT1 [311] alors que de fortes abondances étaient prédites par le modèle aux mêmes dates. Puisque les séries temporelles avec les plus fortes abondances de *Culex* étaient observées dans des pixels avec des probabilités de présence faibles ou moyennes, la valeur de α obtenue par calibration était relativement peu élevée. Elle autorisait ainsi la simulation de populations de *Culex* même dans les pixels avec une faible probabilité de présence. Néanmoins, *Cx. pipiens* est une espèce ubiquiste dans l'ensemble du bassin méditerranéen ; *Cx. theileri* l'est également dans le sud de l'Espagne et en Afrique du Nord [83,321,355]. Cela

est donc cohérent avec l'obtention d'une valeur de α inférieure pour les *Culex* que pour les *Aedes*. Cela entraîne donc une moindre dépendance des prédictions du modèle aux probabilités de présence utilisées en entrée, avec des abondances prédites des *Culex* moins contrastées entre les zones géographiques que celles des *Aedes*. Étant donné que *Cx. theileri* était l'espèce avec la plus faible quantité de données entomologiques disponibles, la calibration du paramètre α des *Culex* a principalement été réalisée à l'aide de données de *Cx. pipiens*. Il était attendu donc d'avoir des prédictions moins précises pour *Cx. theileri*. Nos prédictions auraient peut-être pu être améliorées en remplaçant la fonction de puissance, utilisée pour modéliser le lien entre les capacités de portage et les probabilités de présence, par une autre forme fonctionnelle.

En l'absence de données disponibles, nous avons utilisé les probabilités de présence d'*Ae. caspius* calculées par Wint *et al.* [78] pour paramétrer les capacités de portage d'*Ae. detritus*, en faisant l'hypothèse que les deux espèces partageaient les mêmes habitats. Bien que les deux espèces soient retrouvées ensemble dans certains gîtes larvaires, les stades immatures d'*Ae. caspius* tolèrent des niveaux de sels moins importants qu'*Ae. detritus*. Il a donc une diversité plus importante d'habitats larvaires [83,330,352].

Il aurait aussi pu être envisagé de calculer les corrélations entre les abondances prédites et observées, à une date donnée et pour différents pixels, pour évaluer la capacité du modèle à reproduire les répartitions géographiques des vecteurs. Néanmoins, l'environnement local autour des pièges a un impact majeur sur le nombre de moustiques capturés par ce piège, et la résolution spatiale utilisée ici (environ 10 km²) conduit à une grande variabilité des conditions de pose de ces pièges au sein d'un même pixel. On peut donc s'interroger sur la comparabilité des données obtenues par différents pièges pour une même date. Le calcul de la corrélation spatiale entre données observées et prédites entre ces pièges aurait donc mené à des résultats difficiles à interpréter, avec des effets de corrélation réelle et des effets liés aux conditions de pose des pièges, difficiles à dissocier.

Dans la première partie de ce travail, nous avons montré qu'*Ae. caspius* serait, d'après les données expérimentales disponibles, l'espèce de moustique la plus compétente pour le VFVR en cas d'introduction de ce virus dans l'ouest du bassin méditerranéen [238]. À la lumière des prédictions du modèle présentées ici, le risque de circulation du virus, lié aux abondances de ce vecteur semble être élevé mais principalement circonscrit à des régions particulièrement propices à son développement, et limité à certaines périodes d'activité (du printemps à l'automne en Europe, durant le printemps, l'automne et l'hiver en Afrique du Nord). Concernant *Ae. vexans*, une espèce pour laquelle nous avons évalué une compétence modérée [238], nous avons observé une grande zone à risque potentiel de transmission dans

la vallée du Pô en Italie. La compétence de *Cx. pipiens* a été qualifiée comme modérée dans notre méta-analyse, mais les prévisions du modèle de dynamique de population semblent montrer que cette espèce est ubiquiste dans l'ensemble de la zone d'étude, et particulièrement abondante du printemps à l'automne. Le risque de transmission par *Cx. pipiens* doit donc être évalué. Enfin, la transmission du VFVR en Afrique du Nord, liée à la présence de vecteurs compétents, pourrait avoir lieu tout au long de l'année, en particulier à cause de la présence de *Cx. theileri*.

Dans un contexte de risque d'introduction du VFVR dans l'ouest du bassin méditerranéen, le modèle développé ici pourrait être utilisé pour estimer le risque de circulation du virus et donc dans un second temps pour cibler la surveillance de cette maladie, en gardant à l'esprit les limitations énoncées ci-dessus.

Le chapitre présenté ici nous a permis, en adaptant un modèle de dynamique de population existant, de simuler les variations spatio-temporelles d'abondance des cinq espèces de moustiques dans l'ouest du bassin méditerranéen. Néanmoins, le risque de circulation de la FVR que nous cherchons à quantifier, dépend effectivement de ces dynamiques de population de vecteurs et de leur compétence, mais également de la présence, la densité et la réceptivité des hôtes vertébrés. Dans le chapitre suivant, nous avons donc utilisé les résultats des chapitres II et III, ainsi que des données de densité animale, afin d'estimer le risque de circulation du virus par le calcul du taux de reproduction de base R_0 .

CHAPITRE IV – Variation spatio-temporelle du risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen

A) Introduction

Dans le bassin méditerranéen, il existe peu de d'études qui ont cherché à évaluer le risque d'occurrence de foyers de FVR. Les travaux de l'EFSA ont quantifié le risque d'introduction du virus en Afrique du Nord à l'aide d'un modèle quantitatif d'introduction, paramétré à dire d'experts, et ont suggéré que le risque serait plus élevé à partir de la péninsule arabique et de l'Afrique de l'Est que depuis l'Afrique de l'Ouest [72]. Cette évaluation a également été réalisée pour l'Europe, par des méthodes semi-quantitatives [39], et le risque d'introduction et d'endémisation du virus a été considéré comme faible pour chacun des pays étudiés. D'autre part, plusieurs modèles d'analyse multicritère (MCDA, pour « *Multicriteria Decision Analysis* ») ont été construits à l'échelle régionale [37,295,296,356], permettant de quantifier pour chaque zone géographique, et le cas échéant pour chaque pas de temps, le risque de survenue d'un foyer de FVR, à partir de la présence conjointe de facteurs de risques (présence d'hôtes, présence de vecteurs, climat adéquat). En revanche, en l'absence de données entomologiques suffisantes, ces études ont utilisé des indicateurs indirects d'abondance de moustiques, comme la température, la pluviométrie, la proximité de zones humides, l'altitude ou encore des données de couverture végétales couplées à des avis d'expert.

Les modèles MCDA ne permettent pas de représenter finement les processus à l'œuvre en cas d'apparition d'un foyer, les mécanismes de transmission du virus, et les relations entre hôtes et vecteurs. Par ailleurs, bien que l'influence de facteurs climatiques ait été intégrée à deux des études citées, les données météorologiques n'étaient pas directement utilisées pour modéliser des processus biologiques, et ne permettaient pas de prendre en compte les variations saisonnières de l'abondance des vecteurs avec une échelle temporelle fine.

Le taux de reproduction de base, noté R_0 , est défini comme le nombre moyen de cas secondaires provoqués par l'introduction d'un cas primaire dans une population entièrement réceptive [213,357]. C'est un indicateur permettant de caractériser le potentiel épidémique d'un pathogène dans un contexte donné : si $R_0 > 1$, alors un individu infecté pourra contaminer plus d'un autre individu en moyenne, et le pathogène sera alors capable de se propager dans la population. Au contraire, si $R_0 < 1$, le pathogène sera peu transmis et l'introduction ne provoquera en moyenne pas d'épidémie. Cette métrique est donc pertinente pour cartographier le risque de circulation d'un agent pathogène à la suite de l'introduction d'un individu infecté dans une population entièrement réceptive [358].

Ainsi, nous avons vu en première partie que plus de la moitié des modèles inclus dans la revue systématique quantifiaient le taux de reproduction de base, ou un autre taux de reproduction, et que trois d'entre eux utilisaient ces outils pour cartographier le risque de d'occurrence de foyers aux Pays-Bas, au Sénégal et aux États-Unis [137,149,150]. Les travaux de l'EFSA mentionnés précédemment [72] ont aussi utilisé le taux de croissance initial de l'épidémie en Europe et dans le bassin méditerranéen, calculé à partir du modèle développé par Fischer *et al.* [150], pour caractériser le risque d'endémisation du virus, mais en considérant *Cx. pipiens* uniquement, et sans quantifier les variations annuelles ou interannuelles de ce risque.

L'objectif de ce dernier chapitre était de construire un modèle dynamique de transmission du VFVR, incluant les cinq espèces de moustique d'intérêt en utilisant les sorties du modèle entomologique présenté dans le chapitre III, ainsi que les bovins, ovins et caprins. Nous nous sommes ensuite appuyés sur ce modèle pour calculer les variations spatio-temporelles du taux de reproduction de base R_0 , et pour construire des cartes de risque de circulation du virus en cas d'introduction de celui-ci.

B) Matériel et méthodes

1) Zone d'étude

Nous avons considéré la même région d'étude que pour la réalisation du modèle de dynamique de populations de vecteurs, à savoir la région ouest du bassin méditerranéen, comprenant une partie des territoires du Portugal, de la France, de l'Italie, du Maroc, de l'Algérie et de la Tunisie, et avec le même découpage en pixels (x, y) .

2) Données

a) Taille des populations de vecteurs et données météorologiques

Les taille de population des vecteurs utilisées dans cette partie ont été obtenues à partir des prédictions du modèle de dynamique de population vectorielle du chapitre précédent. Pour chacune des espèces de moustiques, le nombre total d'adultes présents dans le pixel (x, y) a été déterminé pour un pas de temps donné en sommant les états d'adultes en recherche d'hôte (A_{h1} et A_{h2}), durant la phase de digestion du repas sanguin et l'ovogenèse (A_{g1} et A_{g2}) ainsi durant la ponte (A_{o1} et A_{o2}). Les données de température utilisées en entrée du modèle pour définir le temps d'incubation extrinsèque, le taux de piqûre et la mortalité des adultes étaient les données ERA-5 Land [306], utilisées également dans le chapitre III. Les données entomologiques et météorologiques ont été agrégées à un pas de temps hebdomadaires par le calcul d'une moyenne arithmétique.

b) Taille des populations d'hôtes vertébrés animale

Pour les tailles de population d'hôtes, nous avons eu recours à la quatrième version des données *Gridded Livestock of the World* (GLW4) de la FAO, concernant les bovins (vaches [359] et buffles [360]), les ovins [361] et les caprins [362]. Ces données détaillent la répartition géographique des animaux de production en 2015, en nombre d'animaux par pixel de $0,083333^\circ \times 0,083333^\circ$ (soit environ 10 km^2 , Fig. 19). Les données considérées ici étaient celles obtenues par méthode dasymétrique, c'est-à-dire utilisant des prédicteurs environnementaux et des outils de forêts aléatoires pour extrapoler la répartition des données de recensement animal dans des unités spatiales plus petites que les données initiales.

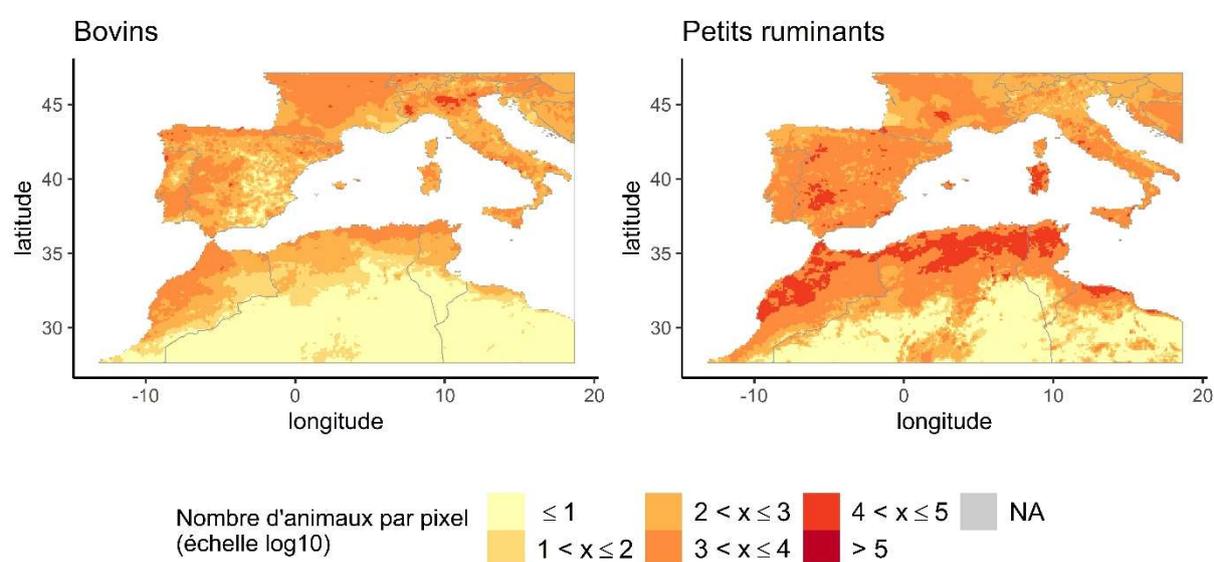


Figure 19. Taille des populations animales estimées dans l'ouest du bassin méditerranéen, d'après les données GLW4 [359–362]

Les données de bovins (vaches et buffles) ont été sommées pour chaque pixel, tout comme celles des ovins et des caprins, que nous désignerons par la suite sous le terme de « petits ruminants ». Nous avons ensuite agrégé les données afin d'obtenir une résolution spatiale de $0,1^\circ \times 0,1^\circ$, compatible avec les prédictions du modèle entomologique.

c) Taille de la population humaine

Le risque d'exposition au VFVR des populations humaines a été estimé en calculant comme indicateur indirect le nombre d'individus vivant en zone à risque. Pour cela, nous avons utilisé les données de densité de populations du projet WorldPop [363]. Les données choisies ici, disponibles à une résolution spatiale de $0,008333333^\circ \times 0,008333333^\circ$ (environ 1 km^2), étaient également celles obtenues par méthode dasymétrique à partir de données de

recensement et d'outils de *machine learning* (forêts aléatoires). Pour les utiliser, nous les avons agrégées à une résolution spatiale de $0,1^\circ \times 0,1^\circ$.

3) Modèle

Nous avons construit un modèle compartimental permettant de représenter les états épidémiologiques des deux groupes d'espèces d'hôtes vertébrés et des cinq espèces de moustiques, inspiré de celui présenté par Cecilia *et al.* [149]. Les cinq espèces de moustiques étaient réparties en moustiques réceptifs S_i , infectés latents E_i et infectés I_i , $i \in [1; 5]$, avec $i = 1$ pour *Ae. caspius*, $i = 2$ pour *Ae. detritus*, $i = 3$ pour *Ae. vexans*, $i = 4$ pour *Cx. pipiens* et $i = 5$ pour *Cx. theileri* (Équation 4 et Fig. 20).

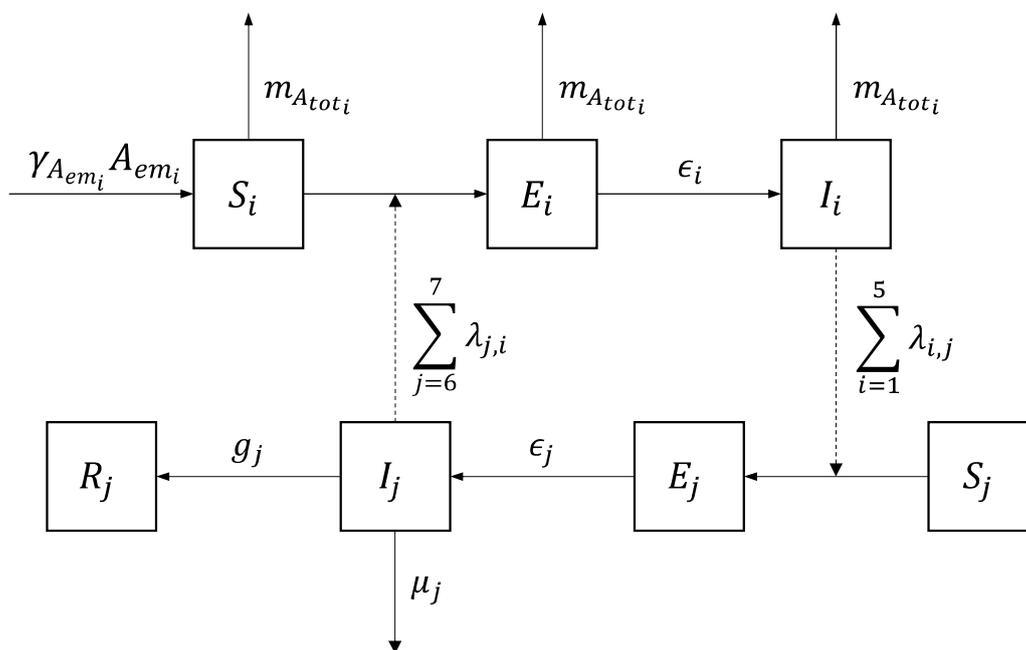


Figure 20. Diagramme représentant le modèle de transmission du VFVR. Les états ayant un indice i représentent les moustiques (S_i : réceptif, E_i : infecté latent, I_i : infecté), avec $i = 1$ pour *Ae. caspius*, $i = 2$ pour *Ae. detritus*, $i = 3$ pour *Ae. vexans*, $i = 4$ pour *Cx. pipiens* et $i = 5$ pour *Cx. theileri*. Les états ayant un indice j représentent les hôtes (S_j : réceptif, E_j : infecté latent, I_j : infecté virémique, R_j : rétabli), avec $j = 6$ pour les bovins et $j = 7$ pour les petits ruminants. Les flèches en trait plein représentent les changements d'état, tandis que les flèches en pointillés représente les forces d'infection (transmission vectorielle).

Face à l'incertitude quant à la transmission verticale du VFVR chez les moustiques, et au manque de connaissance sur l'importance que pourrait avoir ce processus pour les espèces considérées dans notre région d'intérêt, nous avons décidé de ne pas l'inclure. Nous faisons également l'hypothèse que l'importance de cette voie de transmission est négligeable dans la transmission du virus à la suite de l'introduction de celui-ci en zone indemne, qui est le scénario étudié ici. Les vecteurs s'infectaient donc uniquement lors de la prise d'un repas

sanguin sur un hôte vertébré virémique. Le temps entre deux repas sanguins $\frac{1}{a_i}$ de la population N_i de moustiques, déterminant le taux de piqûre a_i était équivalent au temps s'écoulant entre deux stades A_h successifs du modèle entomologique (Fig. 13). Il a été obtenu en sommant les temps nécessaires aux transitions entre A_h et A_g , A_g et A_o et enfin A_o et A_h (Tableau 11). La proportion de repas sanguins $\phi_{i,j}$ pris par un moustique de l'espèce i sur un hôte vertébré j dépend des préférences relatives des moustiques pour ces hôtes $\pi_{i,j}$ et de leurs densités N_j (Tableau 11). *Culex pipiens* étant considéré comme un moustique ornithophile, notamment pour la forme *pipiens*, nous avons voulu prendre en compte le fait qu'une partie des repas sanguins de ces moustiques étaient réalisés sur des hôtes alternatifs non réceptif, ne permettant pas la transmission du virus entre moustique et hôte. Pour cela, nous avons introduit un paramètre d_i , définissant la proportion de repas sanguins effectivement pris sur les bovins et petits ruminants du modèle (Tableau 11).

Les groupes d'espèces d'hôtes vertébrés, bovins ($j = 6$) et petits ruminants ($j = 7$), ont été considérés séparément et divisés en animaux réceptifs (S_j), infectés latents (E_j), infectés virémiques (I_j) et rétablis (R_j), $j \in \{6,7\}$ (Équation 5 et Fig. 20). L'infection des hôtes, c'est-à-dire le passage de l'état S_j à l'état E_j , se produisait lors d'une piqûre de moustique infecté uniquement, la transmission directe ayant été considérée comme négligeable. Les individus infectés latents devenaient virémiques à un taux ϵ_j puis se rétablissaient à un taux g_j (Tableau 12). Nous avons pris en compte une surmortalité des animaux infectés virémiques I_j dans le modèle, par l'introduction du paramètre μ_j . Les animaux rétablis R_j étaient considérés comme immunisés permanents et ne pouvaient pas se réinfecter. La durée d'infection de la FVR étant négligeable face à l'espérance de vie des hôtes, nous n'avons pas intégré de dynamique de population pour ces espèces, considérant ainsi la population comme stable. Les effets abortifs de l'infection par le VFVR n'ont par conséquent pas été modélisés.

La force d'infection choisie ici étaient fréquence-dépendante du réservoir. Nous avons ainsi fait l'hypothèse que le nombre de piqûres que peuvent réaliser les moustiques ne dépendait pas de la densité en hôte, alors qu'au contraire, le nombre de piqûres reçues par un hôte dépendait de la densité en moustiques (Texte A2, en annexe). Les forces d'infection (Équation 6) dépendaient également du taux de piqûre a_i , de la proportion de repas sanguin pris sur l'hôte considéré $\phi_{i,j}$, ainsi que des probabilités de transmission du virus de l'hôte j au moustique i , $\alpha_{j,i}$, ou du moustique i à l'hôte j , $\alpha_{i,j}$, paramétrées grâce aux résultats de la méta-analyse réalisée précédemment (Tableau 11).

Tableau 11. Paramètres du modèle relatifs aux moustiques.

Paramètre	Définition	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>	Source
N_i	Nombre total de moustiques	Prédictions du modèle de dynamique de population					Chapitre III
A_{h_i}	Nombre de moustiques en recherche d'hôte						
A_{o_i}	Nombre de moustiques durant la ponte						
t_i (jours)	Temps entre deux piqûres	$\frac{1}{\gamma_{A_h}} + \frac{1}{f_{Ag}} + \frac{1}{\gamma_{A_o}}$					Cf. Fig. 13 et Tableau 8
a_i (jours ⁻¹)	Taux de piqûre	$\frac{1}{t_i}$					
γ_{A_h} (jours ⁻¹)	Taux de transition des adultes en recherche de repas sanguin en adultes gorgés	0,222	0,222*	0,33	0,885	0,885*	Cf. Tableau 8
f_{Ag} (jours ⁻¹)	Taux de transition des adultes gorgés en adultes durant la ponte	$\frac{\theta - T_{Ag}}{TDD_{Ag}}$ $T_{Ag} = 10$ $TDD_{Ag} = 78$ $f_{Ag} > 0$	$\frac{\theta - T_{Ag}}{TDD_{Ag}}$ $T_{Ag} = 10$ $TDD_{Ag} = 78$ $f_{Ag} > 0$	$\frac{\theta - T_{Ag}}{TDD_{Ag}}$ $T_{Ag} = 10$ $TDD_{Ag} = 78$ $f_{Ag} > 0$	$\frac{\theta - T_{Ag}}{TDD_{Ag}}$ $T_{Ag} = 9,8$ $TDD_{Ag} = 64,4$ $f_{Ag} > 0$	$\frac{\theta - T_{Ag}}{TDD_{Ag}}$ $T_{Ag} = 9,8$ $TDD_{Ag} = 73,09769$ $f_{Ag} > 0$	Cf. Tableau 8
γ_{A_o} (jour ⁻¹)	Taux de transition des adultes durant la ponte en adultes en recherche d'hôte	0,222	0,222*	0,33	2	2 *	Cf. Tableau 8
$\frac{1}{\epsilon_i}$ (jours)	Période d'incubation extrinsèque	$\frac{1}{0,0071 \times \theta - 0,1038}, \epsilon_i > 0$					[137,149]
$\phi_{i,j}$	Proportion de repas sanguins pris sur les bovins $j = 6$	$\frac{\pi_{i,6}N_6}{\pi_{i,6}N_6 + \pi_{i,7}N_7}$					

θ désigne la température, en degrés Celsius. *Paramètre extrapolé à partir d'une espèce du même genre, en raison de l'absence d'informations spécifiques.

Tableau 11. Suite.

Paramètre	Définition	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>	Source	
$\phi_{i,j}$	Proportion de repas sanguins pris sur les petits ruminants $j = 7$	$\frac{\pi_{i,7}N_7}{\pi_{i,6}N_6 + \pi_{i,7}N_7}$						
$\pi_{i,j}$	Préférence relative des moustiques pour les bovins $j = 6$	0,77	0,77	0,77	0,5	0,5	[45,150,364, 365]	
	Préférence relative des moustiques pour les petits ruminants $j = 7$	0,23	0,23	0,23	0,5	0,5	[45,150,364, 365]	
d_i	Proportion de repas sanguins pris sur les hôtes réceptifs	1	1	1	<ul style="list-style-type: none"> • 0,29 • 1 (sans considérer l'ornithophilie de <i>Cx. pipiens</i>) 	1	[150,365]	
$m_{A_{toti}}$ (jours ⁻¹)	Taux global de mortalité des adultes	$m_{A_i} + \mu_r \left(\frac{A_{hi}}{N_i} + \frac{A_{oi}}{N_i} \right)$						
m_{A_i} (jours ⁻¹)	Taux de mortalité des adultes lié à l'espérance de vie	-0,005941 +0,002965 × θ for $m_{A_i} > m_{A_{i\min}}$	-0,005941 +0,002965 × θ for $m_{A_i} > m_{A_{i\min}}$	0,023204 +0,002075 × θ for $m_{A_i} > m_{A_{i\min}}$	-0,065787 +0,004460 × θ for $m_{A_i} > m_{A_{i\min}}$	0,018415 +0,002431 × θ for $m_{A_i} > m_{A_{i\min}}$	Cf. Tableau 8	
$m_{A_{i\min}}$ (jours ⁻¹)	Taux de mortalité minimal des adultes	0,03773585	0,03773585	0,02673797	0,01083424	0,01083424	Cf. Tableau 8	
μ_r (jours ⁻¹)	Taux de mortalité lié au comportement de recherche d'hôte ou de ponte	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	Cf. Tableau 8	
$\alpha_{j,i}$	Probabilité de transmission de l'hôte au vecteur	0,34	0,33	0,14	0,14	0,20**	Cf. Tableau 5	
$\alpha_{i,j}$	Probabilité de transmission du vecteur à l'hôte	0,96	0,78	0,38	0,94	0,94*	Cf. Tableau 5	

** $\alpha_{j,5}$ a été obtenu à partir de l'IR de *Cx. theileri* et du DR/I de *Cx. pipiens* (Tableau 5).

Tableau 12. Paramètres du modèle relatif aux hôtes vertébrés.

Paramètre	Définition	Bovins	Petits ruminants	Source
N_j	Nombre d'hôtes	Données GLW4		[359]
$\frac{1}{\epsilon_j}$ (jours)	Période d'incubation	1,5	1,5	[241,243,276]
$\frac{1}{g_j}$ (jours)	Durée de la période infectieuse	3,5	3,5	[212,241,243,276]
μ_j (jours ⁻¹)	Taux de mortalité induite par la maladie	0,021	0,057	[366]

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Moustiques} \\ \dot{S}_i = \gamma_{A_{em_i}} A_{em_i} - m_{A_{tot_i}} S_i - \sum_{j=6}^7 (\lambda_{j,i} S_i) \\ \dot{E}_i = -m_{A_{tot_i}} E_i + \sum_{j=6}^7 (\lambda_{j,i} S_i) - \epsilon_i E_i \\ \dot{I}_i = -m_{A_{tot_i}} I_i + \epsilon_i E_i \\ N_i = S_i + E_i + I_i \end{array} \right. \quad (4)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Hôtes vertébrés} \\ \dot{S}_j = - \sum_{i=1}^5 (\lambda_{i,j} S_j) \\ \dot{E}_j = \sum_{i=1}^5 (\lambda_{i,j} S_j) - \epsilon_j E_j \\ \dot{I}_j = \epsilon_j E_j - g_j I_j - \mu_j I_j \\ \dot{R}_j = g_j R_j \\ N_j = S_j + E_j + I_j + R_j \end{array} \right. \quad (5)$$

Avec :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Forces d'infection} \\ \lambda_{j,i} = d_i a_i \phi_{i,j} \frac{I_j}{N_j} \alpha_{j,i} \\ \lambda_{i,j} = d_i a_i \phi_{i,j} \frac{I_i}{N_j} \alpha_{i,j} \end{array} \right. \quad (6)$$

Dans l'Équation 4, le terme $\gamma_{A_{em_i}} A_{em_i}$ correspond aux nouveaux moustiques entrant dans le modèle à partir du modèle de dynamique de population vectorielle. Ce terme n'étant pas nécessaire au calcul de R_0 puisque les nouveaux moustiques sont initialement réceptifs, nous ne lui attribuons pas de valeur ici.

4) Calcul du taux de reproduction de base R_0

L'estimation du R_0 a été réalisée de manière analytique, à l'aide de la méthode proposée par van den Driessche et Watmough [367,368]. Dans le cas d'un modèle pour lequel il y a plusieurs compartiments d'individus infectés (ici avec les compartiments E_i , I_i , E_j et I_j), cette méthode repose sur la construction de la matrice de génération suivante (« *next generation matrix* »). Notée K , cette matrice a pour élément $k_{i,j}$ le nombre de nouveaux infectés dans le compartiment i attendus suite à l'introduction d'un individu infecté dans le compartiment j . Le calcul de la valeur propre dominante de la matrice de génération suivante donne ensuite R_0 . Le détail des calculs, réalisés à l'aide du logiciel Maxima [369], est présenté dans le Texte A5, en annexe.

5) Variations spatio-temporelles du R_0 et contribution des vecteurs

Afin d'évaluer les variations spatio-temporelles du R_0 , nous avons créé des cartes hebdomadaires de répartition des valeurs de cet indicateur. Nous avons cherché à mettre en évidence les périodes les plus à risque de circulation du virus en calculant pour chaque pas de temps la proportion d'animaux et d'humains exposés, c'est-à-dire la proportion d'individus vivant dans des pixels avec un $R_0 > 1$. Nous avons identifié les territoires les plus à risque de circulation du virus au cours d'un mois ou d'une année en calculant pour chaque pixel la proportion de semaines passées avec $R_0 > 1$.

Pour identifier les genres de vecteurs les plus contributeurs au risque de circulation du virus, nous avons recalculé le R_0 en l'absence des moustiques du genre *Aedes*, puis de ceux du genre *Culex*, et calculé le pourcentage de variation de cet indicateur dans chacun des cas. Nous avons répété l'expérience en recalculant le R_0 en l'absence des moustiques de chacune des espèces, tour à tour. Nous avons réalisé des cartes de répartition des espèces les plus contributrices en calculant pour chaque pixel le nombre de semaines pour lesquelles chaque espèce était la plus contributrice au R_0 .

6) Analyse de sensibilité

a) Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*

En raison de la variabilité existante quant aux préférences trophiques de *Cx. pipiens*, nous avons souhaité comparer deux scénarios : le premier, avec une partie des repas pris sur les oiseaux ($d_4 = 0,29$), et le second sans considérer ce mécanisme ($d_4 = 1$, Tableau 11). Considérant que le scénario intégrant une proportion des repas sanguins de *Cx. pipiens* pris sur des hôtes alternatifs était le plus réaliste, seul celui-ci sera traité dans les résultats, le second sera développé uniquement dans la partie concernant l'analyse de sensibilité.

b) Méthode FAST

Nous avons mené une analyse de sensibilité du modèle afin de déterminer l'influence de chacun des paramètres sur les résultats. Contrairement au modèle de dynamique de populations de vecteurs de la partie précédente, le temps de calcul du R_0 pour l'ensemble de la région d'intérêt et pour l'intégralité de la période d'étude était relativement court, nous avons donc été en mesure d'utiliser la méthode FAST (« *Fourier Amplitude Sensitivity Test* »), implémentée par la fonction « fast99 » du package « sensitivity » de R [326]. Cette méthode, nécessitant un plus grand nombre de simulations que la méthode de Morris utilisée dans le chapitre précédent, repose sur l'analyse de la variance des résultats, à partir d'une décomposition de Fourier [370]. Nous avons défini un intervalle de variation pour chaque paramètre par sa valeur initiale $\pm 10\%$, et avons borné cet intervalle à $[0; 1]$ pour les paramètres représentant des probabilités, c'est-à-dire les $\alpha_{i,j}$ et $\alpha_{j,i}$. Nous avons choisi une taille d'échantillonnage de 1 500 valeurs pour chacun des 57 paramètres, et avons donc réalisé 85 500 simulations, en choisissant comme variable de sortie le nombre maximal de pixels ayant simultanément un $R_0 > 1$ sur l'ensemble de la période étudiée.

C) Résultats

1) Variations spatio-temporelles du R_0

Le calcul du R_0 a été réalisé du 01/01/1990 au 31/12/2021, mais les résultats présentés ici concernent uniquement les deux dernières années (2020 et 2021).

La Fig. 21 représente l'évolution temporelle des territoires et populations à risque, en Europe et en Afrique du Nord. En 2020 et 2021, le nombre de pixels prédits comme ayant un $R_0 > 1$ montre des fluctuations saisonnières, avec un pic atteint vers le mois d'août pour les deux continents (environ 55 % des pixels concernés pour l'Europe, et 30 % pour l'Afrique). Plus de 10 % de la population animale était exposée à un risque de circulation du virus entre juin et septembre en Europe, avec un pic représentant presque 20 % de la population atteint en juillet ou en août. En Afrique du Nord, le seuil de 10 % de la population animale exposée a été franchi d'avril à octobre/novembre, avec autour de 30 % de la population exposée de juin à août. La proportion d'humains vivant en zone à risque en Afrique du Nord suivait les mêmes tendances que celle des ruminants, mais en Europe la proportion était beaucoup plus élevée que pour les ruminants, avec 45 % de la population de la zone d'étude qui était exposée au à la circulation du virus durant la période la plus à risque, le seuil de 10 % étant franchi d'avril/mai à octobre.

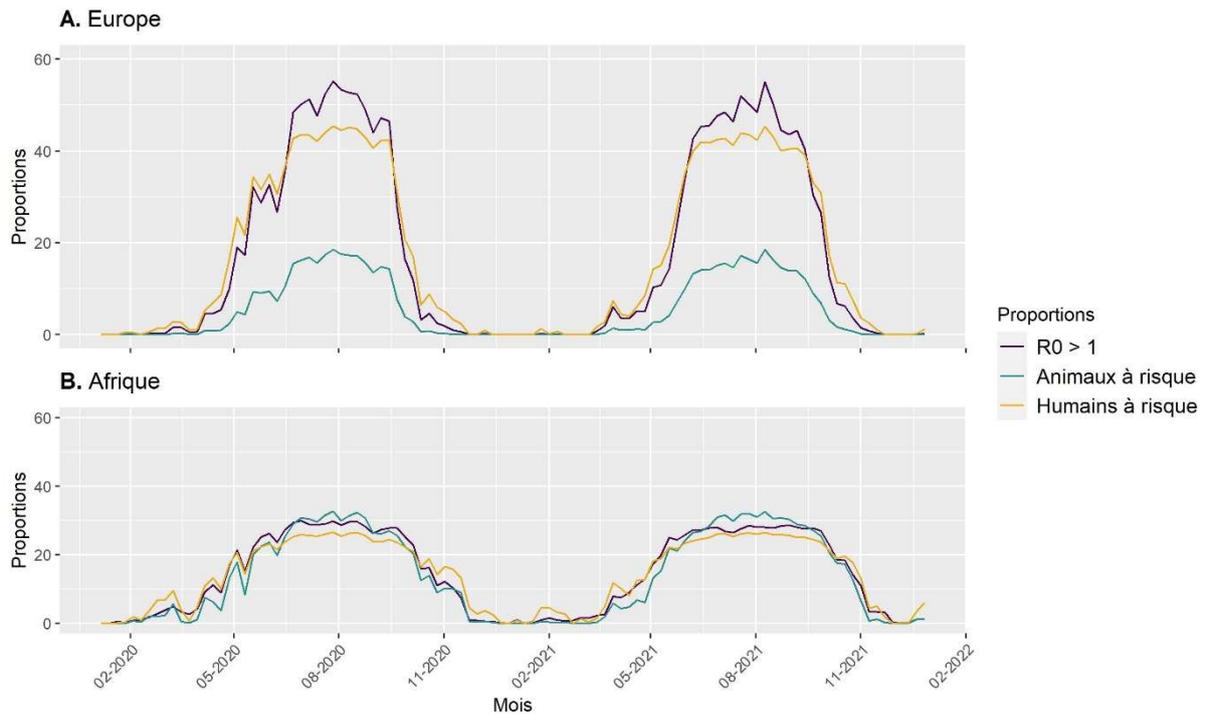


Figure 21. Évolution de la proportion de pixels ayant un $R_0 > 1$ au cours des années 2020 et 2021, ainsi que des populations humaines et animales exposées au risque de circulation du virus (c'est-à-dire présents dans un pixel avec un $R_0 > 1$).

La Fig. 22 permet de représenter la répartition des territoires prédits comme à risque de circulation du virus au sein du bassin méditerranéen, ainsi que l'évolution annuelle de cette répartition. De janvier à février 2021, peu de territoires étaient à risque, excepté certaines localisations dans le Sahara, particulièrement en région occidentale, et sur la côte Atlantique du Maroc. En mars et avril, le modèle a prédit une augmentation du nombre de semaines par mois ayant un $R_0 > 1$ pour ces territoires, dans des zones plus larges, ainsi que l'apparition de nouvelles zones à risque, comme la vallée du Tage au Portugal, du Guadalquivir en Espagne, la côte méditerranéenne des pays du Maghreb, et dans une moindre mesure dans le sud-ouest de la France. A partir de mai, une partie du territoire italien était exposée à ce risque. De juin à septembre, une grande partie du bassin méditerranéen affichait un $R_0 > 1$ durant la totalité de la période, en particulier l'intégralité des côtes de l'ouest du bassin méditerranéen, la quasi-totalité des territoires du Maroc, du Portugal et de l'Italie, la côte méditerranéenne espagnole, le sud-ouest français et la vallée du Rhône. Durant ces mois, des territoires à risque de circulation du VRVF étaient donc présents de manière synchrone au nord et au sud de la Méditerranée, ce qui est favorable à l'introduction du virus en Europe en cas de circulation de celui-ci au Maghreb, ou inversement. Enfin, de septembre à décembre, il y avait une diminution progressive de taille des régions à risque. La vidéo A6 en annexe montrent l'évolution hebdomadaire de la répartition des valeurs du R_0 de 2020 à 2021.

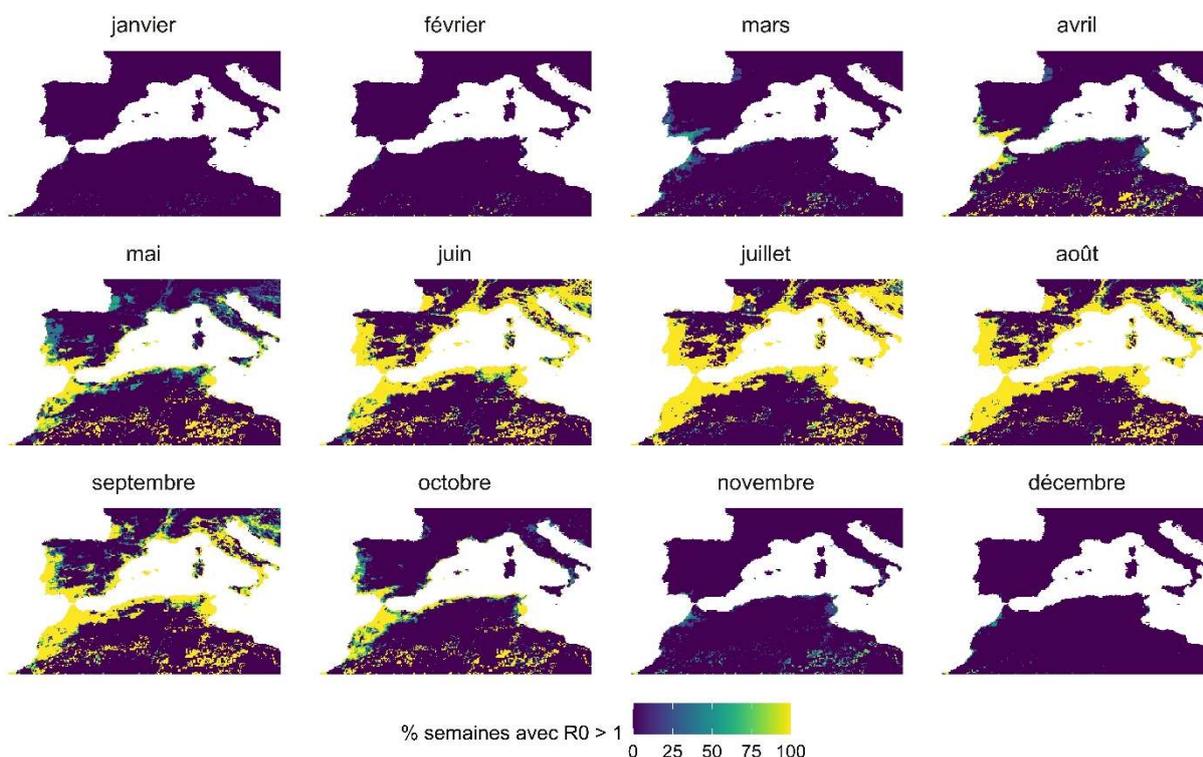


Figure 22. Évolution de la répartition des territoires à risque de circulation du virus au cours de l'année 2021. La couleur de chaque pixel représente le pourcentage de semaines avec $R_0 > 1$ au cours du mois.

2) Contribution des espèces de moustiques au R_0

Durant les mois de janvier et de février, le modèle prédisait que les moustiques du genre *Aedes* étaient les contributeurs principaux au risque de circulation du virus dans la vallée du Guadalquivir et dans certaines régions de la côte de la Mer des Baléares en Espagne (Fig. 23-A, vidéo A7 en annexe), puis d'avril à octobre dans la vallée du Pô, et de mai à octobre sur le pourtour du Golfe du Lion et en Camargue (Fig. 23-C, vidéo A7 en annexe). Plus localement, on a noté la prédiction d'une contribution importante des *Aedes* dans certaines régions côtières d'Italie et sur la côte est de la Tunisie, de mai à juin puis de septembre à novembre. On peut remarquer que les *Aedes* participaient fortement au risque de circulation du virus à la frontière entre Croatie et Hongrie. Au contraire, les pixels dans lesquelles les *Aedes* avaient une contribution importante au Maghreb étaient très peu nombreux (Fig. 23-A et 23-C, vidéo A7 en annexe).

Dans tous les autres territoires, et pour toutes les autres périodes, ce sont les moustiques du genre *Culex* qui participaient presque exclusivement au risque de circulation du virus (Fig. 23-B et 23-D, vidéo A8 en annexe).

En analysant les résultats par espèce, on a montré que c'était *Ae. detritus* qui contribuait entièrement au risque dans la vallée du Guadalquivir et sur la côte espagnole de janvier à mars

(vidéo A10, en annexe). Durant le mois de mai, il s'agissait du principal *Aedes* responsable du risque de circulation du virus sur le pourtour du Golfe du Lion. Par la suite, les deux espèces, *Ae. caspius* et *Ae. detritus* avaient une contribution similaire (vidéos A9 et A10, en annexe). Le risque était principalement lié à *Ae. vexans* dans la vallée du Pô, même si les deux autres espèces d'*Aedes* y jouaient un rôle (vidéo A11, en annexe). Concernant les *Culex*, *Cx. theileri* était la principale espèce contributrice dans toute l'Afrique du Nord, la péninsule ibérique, le Golfe du Lion, la Sicile, la Sardaigne, dans quelques régions côtières italiennes et dans une partie du sud-ouest français (Fig. 24-A, vidéo A13 en annexe). *Culex pipiens* jouait ce rôle dans le sud-ouest français, dans la région continentale de la vallée du Rhône, en Italie centrale et dans les Balkans (Fig. 24-B, vidéo A12 en annexe). Une carte de répartition des espèces les plus contributrices est disponible en annexe (Fig. A25).

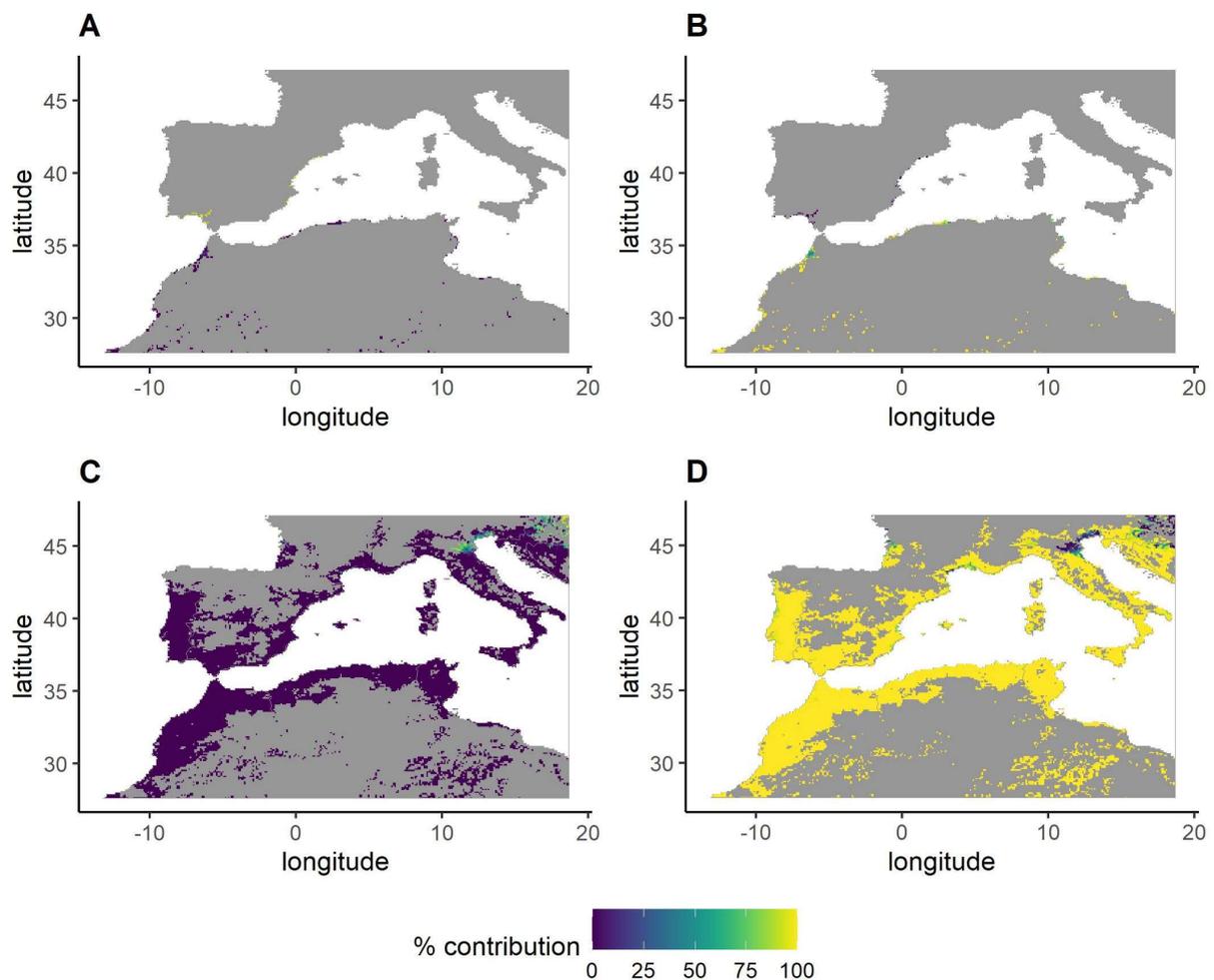


Figure 23. Contribution des genres *Aedes* et *Culex* au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R_0 > 1$. **A.** et **B.** Contribution des *Aedes*, et des *Culex*, respectivement, durant la quatrième semaine de janvier 2021. **C.** et **D.** Contribution des *Aedes*, et des *Culex*, respectivement, durant la première semaine de juillet 2021.

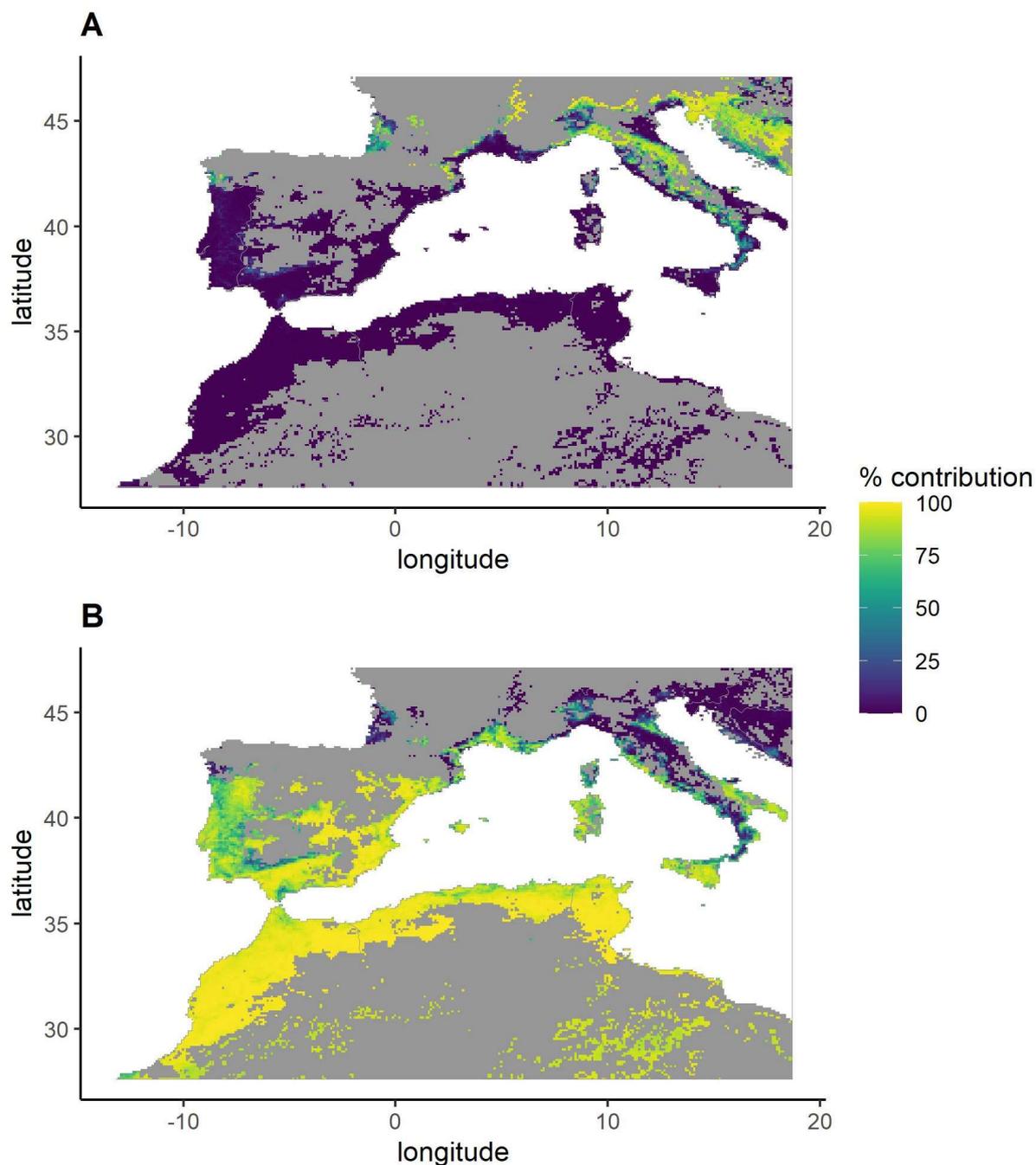


Figure 24. Contribution des espèces du genre *Culex* au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R_0 > 1$, durant la première semaine de juillet 2021.

A. *Cx. pipiens*. **B.** *Cx. theileri*.

3) Analyse de sensibilité

a) Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*

En considérant que tous les repas de sang de *Cx. pipiens* sont pris sur les hôtes réceptifs du modèle (c'est-à-dire avec $d_4 = 1$), le profil de la courbe d'évolution de la proportion de pixels ayant un $R_0 > 1$ au cours des années 2020 et 2021 était semblable au scénario

précédent, avec des valeurs proches pour le Maghreb. En revanche, jusqu'à 75 % des pixels avaient un $R_0 > 1$ en Europe, et jusqu'à plus de 50 % de la population humaine et presque 30 % de la population de ruminants étaient exposées au virus (Fig. A21, en annexe). Les périodes les plus à risque de circulation étaient similaires. Les régions concernées étaient dans l'ensemble les mêmes, mais étaient plus étendues, notamment en France, dans le centre de l'Italie et dans les Balkans, et une partie de l'extrême nord de l'Espagne était à risque de transmission dans ce scénario, de juin à août (Fig. A22, en annexe).

Les zones dans lesquelles les *Aedes* étaient les espèces les plus contributrices étaient identiques (Fig. A23, en annexe). La contribution relative de *Cx. theileri* était moins importante en Europe (Fig. A24 et A26, en annexe), *Culex pipiens* étant la principale espèce contributrice du genre *Culex* en France (sauf dans le Golfe du Lion), dans le nord de l'Espagne, en Italie centrale et dans les Balkans, alors que les pixels ayant un $R_0 > 1$ étaient majoritairement liés à *Cx. theileri* en Afrique du Nord, dans le sud de l'Espagne, dans le Golfe du Lion et en Sardaigne.

b) Méthode FAST

Les paramètres du modèle ayant la plus grande influence sur le nombre maximal de pixels avec un $R_0 > 1$ étaient le taux de piqûre de *Cx. theileri* (a_5) et la mortalité de cette même espèce (m_{A_5}), représentant respectivement 26 % et 15 % de la variance observée dans les résultats (Fig. 25).

Les prédictions du modèle étaient également sensibles au nombre de petits ruminants N_7 et de *Cx. theileri* N_5 , au taux de guérison des petits ruminants g_7 et à la probabilité de transmission du virus des petits ruminants aux femelles *Cx. theileri* $\alpha_{7,5}$, avec entre 5 et 10 % de la variance expliquée par leurs variations. Les autres paramètres, dont la proportion de repas sanguin pris sur les hôtes réceptifs par *Cx. pipiens* (d_4), expliquaient moins de 5 % de cette variance. Parmi les 12 paramètres ayant un indice de sensibilité supérieur à 1 % de la variance expliquée, seuls les paramètres relatifs à *Cx. theileri*, aux petits ruminants et aux contacts entre ces espèces ($A_5, m_{A_{to_5}}, N_7, N_5, g_7, \alpha_{7,5}, \alpha_{5,7}, \epsilon_5$) et certains relatifs à *Cx. pipiens* ($d_4, a_4, m_{A_{tot_4}}, N_4$) étaient représentés (Fig. 25), mais aucun de ceux relatifs aux *Aedes* ou aux bovins. Enfin, les effets d'interaction entre les paramètres restaient très marginaux, pour l'ensemble des paramètres inclus (expliquant moins de 0,2 % de la variance).

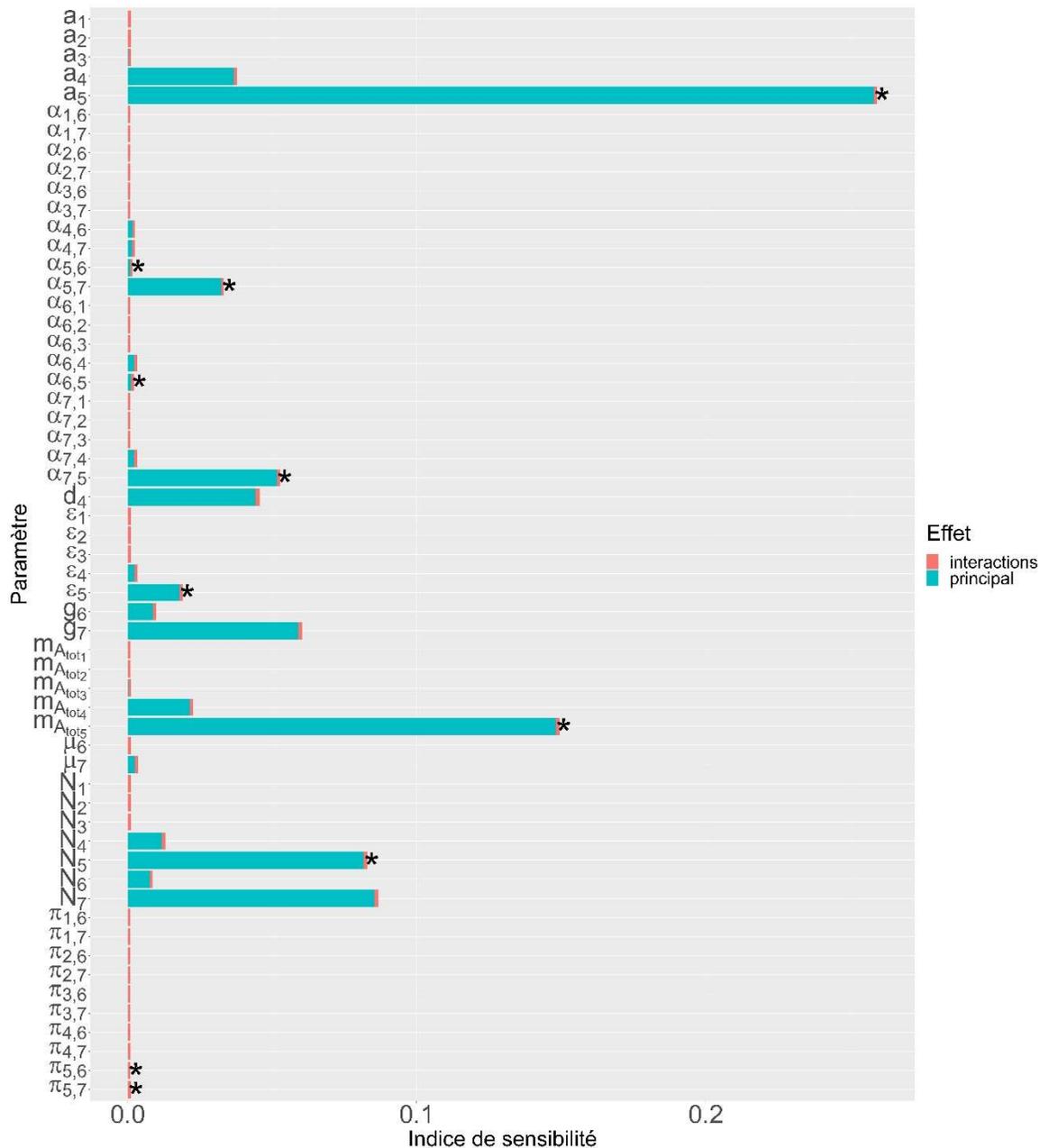


Figure 25. Indices de sensibilité des paramètres du modèle. Les paramètres variaient dans un intervalle compris entre $\pm 10\%$ leur valeur initiale, et la variable de sortie étudiée était le nombre maximal de pixels ayant simultanément un $R_0 > 1$ sur l'ensemble de la période 1990-2021. L'indice de sensibilité désigne la proportion de variance dans les simulations qui est expliquée par les variations du paramètre. a_i : taux de piqûre de l'espèce de moustique i ; $\alpha_{i,j}$ et $\alpha_{j,i}$: probabilité de transmission du virus du vecteur i à l'hôte j et de l'hôte j au vecteur i , respectivement ; d_4 : proportion des repas sanguin de Cx. pipiens pris sur les hôtes sensibles ; $\frac{1}{\varepsilon_i}$: période d'incubation extrinsèque des moustiques ; $\frac{1}{g_j}$: durée de la période infectieuse chez les hôtes ; $m_{A_{toti}}$: taux global de mortalité des moustiques adultes ; μ_j : taux de mortalité induite par la maladie chez les hôtes ; N_i et N_j : taille des populations de vecteurs et d'hôtes, respectivement ; $\pi_{i,j}$: préférence relative du vecteur i pour l'hôte j , avec $i = 1$ pour Ae. caspius, $i = 2$ pour Ae. detritus, $i = 3$ pour Ae. vexans, $i = 4$ pour Cx. pipiens, $i = 5$ pour Cx. theileri, $j = 6$ pour les bovins et $j = 7$ pour les petits ruminants. Les paramètres relatifs à Cx. theileri sont identifiés par un astérisque. Le paramètre $\frac{1}{\varepsilon_j}$ (période d'incubation chez l'hôte vertébré j) n'intervenant pas dans le calcul de R_0 , il n'a pas été considéré dans l'analyse de sensibilité.

D) Discussion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux variations spatio-temporelles du risque de circulation du VFVR en cas d'introduction de celui-ci dans l'ouest du bassin méditerranéen. Pour cela, nous avons calculé le taux de reproduction de base R_0 , à partir des données entomologiques simulées dans la seconde partie de ce travail de thèse, de données de température [306] et de densité animales [359–362]. Cela nous a permis de montrer d'une part que certaines régions étaient particulièrement à risque de circulation du virus, comme le Maroc, le nord de l'Algérie et de la Tunisie, le Portugal, le sud de l'Espagne, le sud-ouest de la France, le Golfe du Lion, et la quasi-totalité du territoire italien. D'autre part, nous avons mis en évidence une variabilité saisonnière de ce risque, avec une quasi-absence de territoires concernés entre décembre et février, et au contraire plus de 10 % de la population animale située dans des territoires à risque d'avril à octobre en Afrique du Nord.

Dans la zone incluse dans notre analyse, seule la Libye a été le théâtre d'une circulation connue du virus, découverte à la faveur d'une surveillance active, menée dans le sud-est du pays (hors de notre zone d'étude), au sein de troupeaux comportant certains animaux symptomatiques (avortements, mortalité, diarrhées hémorragiques) [66]. En comparant les dates et lieux d'observation d'animaux positifs dans la partie méditerranéenne de la Lybie (trois foyers ont été identifiés autour de Tripoli en 2021), deux des foyers positifs ont été observés dans des pixels avec un $R_0 > 1$ à la date déclarée du prélèvement (Qasr al Qarabulli, le 07/06/2021 et Zliten le 08/06/2021), mais pas le troisième (Riqdalin, le 08/06/2021). Il faut en revanche noter que les diagnostics ont été réalisés par des tests sérologiques, et que, bien que la présence d'animaux symptomatiques soit en faveur d'une transmission locale du virus, on ne dispose pas d'informations permettant de savoir si les animaux se sont infectés localement ou s'ils ont été déplacés postérieurement à leur infection.

Les MCDA réalisées auparavant ont montré qu'en Espagne les régions les plus à risque d'apparition de foyers sont les régions ouest (centre et sud) et le nord durant la majorité des mois de l'année (excepté juillet et août pour le centre-ouest), et la côte continentale de la mer des Baléares de septembre à octobre [296]. Les résultats de notre modèle ont également permis de mettre en évidence le sud-ouest de l'Espagne comme zone à risque de circulation du virus, en particulier la vallée du Guadalquivir, ainsi que la côte est, et dans une moindre mesure le centre-ouest, mais pas la partie nord de l'Espagne, tout du moins avec le scénario prenant en compte l'ornithophilie de *Cx. pipiens*. En revanche, les auteurs ont mis en évidence un risque d'apparition de foyers tout au long de l'année sur le territoire espagnol, alors que nos prédictions ont montré une très faible proportion de territoires à risque de circulation de novembre à mars. Ces disparités sont probablement liées au fait que notre modèle mécaniste

prend en compte l'impact de la température sur la biologie des moustiques et la dynamique de transmission de façon précise. Ainsi, dans notre travail, les mois d'hiver étaient associés avec une plus faible présence de moustiques et une augmentation du temps d'incubation extrinsèque et donc une diminution du risque de transmission du virus. Les auteurs de l'étude espagnole ont par ailleurs souligné que leurs prédictions réalisées pour les mois d'hiver devaient être considérées avec précaution pour ces raisons. Dans la même étude, les mois d'avril et d'octobre étaient ceux avec une plus grande surface prédite comme à risque d'apparition de foyers et juillet et août ceux avec la plus faible, au contraire de nos résultats dans lesquels les mois d'été étaient ceux pendant lesquels les territoires à risque étaient les plus étendus. Dans l'étude espagnole, la pluviométrie était prise en compte pour calculer le risque de circulation, et les faibles valeurs observées durant l'été, associées aux fortes températures, expliquent en partie le faible risque de circulation du virus durant ces mois. Dans notre cas en revanche, les précipitations n'intervenaient pas dans les dynamiques de population des moustiques du genre *Culex*, principales contributrices du risque de circulation en territoire espagnol selon nos résultats, puisque nous avons supposé que les zones en eau nécessaires à la reproduction des *Culex* étaient permanentes. Cette hypothèse est par ailleurs cohérente avec les données espagnoles utilisées dans le chapitre III, dans lesquelles des populations de *Cx. pipiens* sont présentes en été. Dans les données issues de la surveillance de la FCO sur tout le territoire espagnol (SP1), le mois de juillet était celui avec la moyenne du nombre de moustiques capturés la plus élevée, et avec le plus haut pic d'abondance observé.

En Italie, une autre étude de MCDA a montré que les territoires à haut risque de survenue de foyers étaient restreints, et principalement situés en Sardaigne, dans le nord de l'Italie (dont une partie dans la plaine du Pô), en Toscane, dans le Latium et en Sicile, et les zones à risque modéré étaient disséminées dans toutes les régions italiennes [295]. Les probabilités de présence de moustiques utilisées dans le cadre de cette étude, en revanche, ne considéraient pas la plaine du Pô comme particulièrement propice au développement de populations de vecteurs, alors que c'était le cas dans celles de Wint *et al.* [78] que nous avons utilisé pour représenter les variations géographiques de la capacité de portage du milieu. Nos prédictions ont identifié comme à risque les territoires qui l'avaient été par l'étude de MCDA menée en Italie, mais suggèrent également un risque de circulation du virus dans la quasi-totalité du territoire italien, de mai à octobre, ce qui peut s'expliquer par une importante abondance prédite des moustiques du genre *Culex* durant ces mois. Ces prédictions concernant les populations de *Culex* sont par ailleurs cohérentes avec les données italiennes dont nous disposons [311], mais celles-ci avaient une couverture géographique limitée aux régions d'Abruzzo et Molise.

Au Maghreb, ce sont les régions du nord du Maroc, de l'Algérie et de la Tunisie qui ont été identifiées comme à risque de circulation du virus dans une étude antérieure, en particulier durant les mois d'été [37]. Les prédictions de notre étude sont en accord avec ces résultats, bien que les régions définies comme à risque par notre modèle soient plus étendues, et que nos résultats mettent également en évidence l'existence d'un risque de circulation dans certaines régions focales du Sahara. En Tunisie, une analyse qualitative de risque a été menée à l'échelle de l'imada [356]. Les territoires qualifiés comme étant à risque élevé ou très élevé étaient principalement situés dans le nord-est du pays, ainsi que dans les régions de Tunis et de Monastir, également mises en évidence par nos prédictions. En revanche, le centre-ouest, et certaines imadas du sud étaient considérés comme étant à risque par cette analyse, ce qui diffère de nos prédictions. Il est probable que les divergences observées soient liées à l'incorporation de données de mobilité animale dans l'étude menée en Tunisie (le temps de voyage moyen entre deux imadas et la fréquence d'échanges transfrontaliers), ce qui n'était pas le cas dans notre étude.

Enfin, les régions identifiées par les travaux de l'EFSA [72] comme étant à haut risque de diffusion du virus en cas d'introduction de celui-ci durant le mois d'août sont similaires à celles que nous avons mises en évidence, en particulier le pourtour méditerranéen des pays du Maghreb, de l'Espagne et de la France, la quasi-totalité des territoires portugais et italiens, le sud-ouest de la France.

La transmission verticale du virus chez les *Aedes* est souvent incriminée dans la persistance inter-épidémique de la FVR [18], bien qu'il existe peu de preuves de l'existence d'un tel mécanisme, en particulier chez les *Aedes* inclus dans notre étude. En revanche, si une telle transmission verticale était mise en évidence chez les espèces du bassin méditerranéen, les vallées du Guadalquivir et du Pô, le Golfe du Lion, certaines régions côtières d'Espagne, d'Italie et de Tunisie, ainsi que la région frontalière entre Croatie et Hongrie seraient alors à risque de persistance inter-épidémique du virus.

Dans notre travail, nous avons mis en évidence la contribution majoritaire des moustiques du genre *Culex* au risque de circulation du virus, excepté pour certaines régions limitées (Golfe du Lion, vallée du Pô), ou à certaines périodes de l'année (vallée du Guadalquivir durant les premiers mois de l'année). Ces résultats sont cohérents avec le cycle épidémiologique classiquement décrit en Afrique subsaharienne pour la FVR, avec une implication des *Aedes* en début d'épizootie seulement, lors des premières inondations, puis un cycle entretenu par les *Culex* [18]. En revanche, si l'on s'intéresse à la contribution des moustiques à l'échelle de l'espèce, nos résultats suggèrent que *Cx. theileri* était de loin le plus contributeur, dans tout le Maghreb, dans la péninsule ibérique, dans le Golfe du Lion et sur une grande partie des

côtes italiennes. Or, les prédictions présentées ici sont fondées sur les sorties du modèle de dynamique de population de vecteurs, et nous avons précédemment émis l'hypothèse que ce modèle avait probablement tendance à surestimer l'abondance des moustiques du genre *Culex*, et en particulier de *Cx. theileri*. Par ailleurs, l'analyse de sensibilité montre que les résultats du modèle étaient sensibles aux paramètres relatifs à cette espèce de moustique, dont le nombre total d'individus. Il est donc possible que nos prédictions surestiment le risque de circulation du virus, notamment dans les régions où de fortes abondances de *Cx. theileri* sont prédites. Le modèle de dynamique de populations de moustiques pourrait être amélioré en le calibrant à l'aide de plus de données entomologiques, ainsi que par de meilleures connaissances sur la répartition géographique de *Cx. theileri*, afin d'accroître la confiance que l'on peut avoir dans les résultats présentés ici.

Culex pipiens est un moustique ornithophile, se nourrissant donc principalement sur les oiseaux qui sont non réceptifs au VFVR. Nous avons intégré cet effet dans le modèle en considérant dans l'un des scénarios que seuls 29 % des repas sanguins des moustiques de cette espèce étaient réalisés sur les hôtes du modèle réceptifs au VFVR, les autres étant pris sur des hôtes alternatifs. Néanmoins, les préférences trophiques de *Cx. pipiens* sont difficiles à estimer, d'une part parce que cette estimation dépend des protocoles expérimentaux utilisés (tests d'affinité à l'aide d'appâts vivants [364] ou analyses de repas de sang [365] par exemple), d'autre part parce que la préférence trophique de *Cx. pipiens* est décrite comme variant en fonction de la forme de l'espèce, *Culex pipiens pipiens* étant principalement ornithophile et *Culex pipiens molestus* plutôt anthropophile [371]. Plus encore, ces deux formes ne présentent pas de populations génétiquement séparées dans le bassin méditerranéen, et peuvent donner naissance à des moustiques opportunistes, se nourrissant sur les mammifères et les oiseaux [372]. Les valeurs assignées au paramètre d_4 dans notre modèle sont donc très incertaines et varient certainement géographiquement en fonction des sources de nourriture disponibles et de l'ornithophilie de la population locale. De plus amples travaux sur les préférences trophiques de *Cx. pipiens* permettraient d'améliorer les prédictions de notre modèle.

Enfin, bien que l'implication des camélidés dans le cycle épidémiologique de la FVR soit encore mal connue, ceux-ci sont réceptifs au virus. Ils sont également sensible et peuvent donc présenter des signes cliniques, et ont été affectés par les foyers ayant eu lieu en Mauritanie [62,373]. L'inclusion des camélidés domestiques comme hôtes réceptifs dans notre modèle aurait permis de prendre en compte le risque de circulation du virus lié à ces animaux. Cela n'a pas été réalisé ici en l'absence de données de densité de camélidés qui soient homogènes sur l'ensemble de notre région d'étude.

On peut légitimement s'interroger sur l'avantage de la méthode déployée ici par rapport aux MCDA auxquelles nous avons comparé nos résultats. En effet, l'analyse spatio-temporelle du R_0 est complexe à mettre en place, étant fondée sur des modèles de dynamique de population et de transmission, alors que les MCDA sont réalisées en superposant des couches d'informations utilisées pour le calcul d'une métrique du risque. Nous pensons que, en utilisant des hypothèses équivalentes, l'approche que nous proposons est biologiquement plus pertinente, puisque le R_0 est un véritable indicateur quantifiant le risque épidémique, calculé à partir d'un modèle représentant directement les processus biologiques et épidémiologiques qui sont en jeu. Au contraire, les méthodes MCDA sont des approches phénoménologiques qui combinent des indicateurs indirects de ces processus. Il serait nécessaire de réaliser les deux méthodes de façon simultanées sur un même territoire, idéalement dans une région endémique de FVR, pour en comparer précisément les prédictions.

Malgré les limites détaillées ici, notre travail a permis de mettre en évidence les zones et périodes à risque de transmission du VFVR dans le bassin méditerranéen. Nos résultats pourraient permettre d'identifier les fenêtres spatio-temporelles à cibler en priorité pour la surveillance de la maladie, comme cela a été réalisé en Tunisie [356].

Nous avons identifié les mois de mai à octobre comme étant particulièrement à risque de circulation du virus dans l'ensemble du bassin méditerranéen. Cet intervalle de temps inclut les périodes durant lesquelles certains foyers récents ont été enregistrés dans des pays proche de notre zone d'étude, comme en Libye en juin 2021, ou en Mauritanie, de septembre à novembre en 2020 [62], en septembre 2021 [374] puis de fin août à mi-octobre en 2022 [63]. La survenue de foyers dans ces pays voisins durant la période à risque épidémique pourrait alors être favorable à une diffusion du virus dans le bassin méditerranéen. Par la suite, si le virus venait à se propager dans le bassin méditerranéen, la synchronicité du risque de circulation entre Europe et Afrique du Nord pourrait rendre possible la diffusion du virus d'un continent à l'autre.

Discussion générale

A) Bilan

La situation épidémiologique de la FVR est caractérisée par une circulation du virus aux portes de l'ouest du bassin méditerranéen, marquée par la déclaration de foyers au Sénégal, en Mauritanie, au Niger ou au Soudan durant les 10 dernières années. Par ailleurs, des traces sérologiques de contact avec le virus ont été observées dans l'ouest du Sahara, en Tunisie (chez le bétail et chez l'espèce humaine) et plus récemment en Libye, dans des troupeaux présentant des signes cliniques. Il était donc légitime, dans ce contexte, de s'intéresser au potentiel épidémique du virus s'il venait à être introduit dans cette partie ouest du bassin méditerranéen. Une approche de modélisation semblait pertinente dans ce cas, permettant d'évaluer le risque de circulation de façon homogène dans une région étendue.

Nous avons tout d'abord réalisé un état de l'art sur les études de modélisation concernant la FVR. Nous avons conduit, en partenariat avec Hélène Cécilia, une revue systématique des modèles mécanistes, mesuré l'apport de ces études aux connaissances générales sur l'épidémiologie de la maladie et comparé les modèles entre eux, sur le plan des hypothèses et des choix méthodologiques réalisés par les auteurs.

Puis, nous avons fait la synthèse des connaissances sur les moustiques potentiellement vecteurs du virus dans cette région. Nous avons sélectionné les principales espèces à partir d'une revue de la littérature, ce qui nous a conduit à nous intéresser à *Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et à *Cx. theileri*.

Nous avons analysé leur implication potentielle dans la transmission du VFVR en quantifiant leur compétence vectorielle. Pour cela, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et conduit des méta-analyses nous ayant permis de calculer des valeurs pour cinq paramètres caractérisant les taux d'infection, de dissémination et de transmission au sein de ces moustiques. Nous avons mis en évidence un effet significatif de l'espèce de moustique sur quatre des cinq paramètres et ainsi pu identifier *Ae. caspius* comme étant l'espèce la plus compétente parmi celles considérées. Nous avons souhaité approfondir l'analyse de ces résultats, en cherchant à mettre en évidence les causes de variabilité des valeurs numériques dans les différentes études incluses, à l'aide de méta-régressions. Nous avons identifié le titre infectieux du repas sanguin auquel sont exposés les moustiques, la température d'élevage, l'origine géographique de la souche de moustique et l'âge de la colonie de moustiques comme potentielles sources de variabilité. Nous avons ainsi émis des recommandations quant à l'harmonisation des protocoles expérimentaux en vue d'obtenir une meilleure comparabilité des résultats.

Par la suite, dans le but de connaître la répartition géographique de ces espèces vectrices, nous avons simulé leurs dynamiques de population dans notre zone d'étude. Pour cela, nous avons adapté un modèle mécaniste existant à nos cinq espèces d'intérêt. Nous avons paramétré le modèle grâce à la littérature, et utilisé des données météorologiques (de température et de précipitations) issues d'observations satellites en tant que variables d'entrée. L'enjeu majeur de l'adaptation de ce modèle était sa spatialisation, et notamment la caractérisation des capacités de portage des différentes entités géographiques pour chacune des espèces de moustiques. La répartition spatiale des gîtes larvaires adaptés à chacune des cinq espèces de moustique n'étant pas connue à l'échelle de notre zone d'étude, nous avons choisi d'utiliser des probabilités de présence publiées comme indicateur indirect de la présence de ces gîtes. Nous avons calibré la relation mathématique entre ces probabilités de présence et la capacité de portage du milieu à l'aide de données de suivi de populations de moustiques obtenues auprès de partenaires entomologistes des pays du bassin méditerranéen. Nous nous sommes également appuyés sur leur expertise et sur ces données pour évaluer les prédictions du modèle.

Enfin, nous avons étudié le risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen. À l'aide des prédictions de dynamiques de populations de moustiques, ainsi que de données de densité animales (bovins et petits ruminants), nous avons construit un modèle compartimental de transmission du virus, et nous avons utilisé ce modèle pour calculer les variations spatio-temporelles du taux de reproduction de base R_0 sur l'ensemble de la zone d'étude, de 1990 à 2021. Nos prédictions ont permis d'identifier une proportion importante de l'ouest du bassin méditerranéen comme étant à risque de circulation du virus de mai à octobre. Nous nous sommes intéressés aux contributions relatives des genres et espèces de moustique au risque de circulation du VFVR. Nous avons conclu que, selon nos prédictions, les espèces du genre *Culex* seraient les principales contributrices au risque de circulation du virus dans le bassin méditerranéen, les *Aedes* ayant un rôle plus limité dans le temps et dans l'espace (vallée du Pô de mai à septembre, vallée du Guadalquivir durant les premiers mois de l'année). Malgré les précautions à prendre dans l'interprétation de ces résultats, ils peuvent s'avérer utiles quant à la définition des priorités de surveillance à mettre en place dans le bassin méditerranéen.

B) Limites

Les principales limites des travaux présentés ici s'articulent autour de l'incertitude majeure existante pour l'une des cinq espèces considérées : *Cx. theileri*. Bien que ce moustique ait été retrouvé naturellement infecté dans la nature [72] et que sa compétence ait été démontrée en laboratoire [282,283], la littérature à son sujet est peu abondante. Ainsi,

dans notre méta-analyse, nous n'avons pas pu estimer quatre des cinq paramètres étudiés, notamment le taux de dissémination total DR et de transmission parmi les moustiques ayant une infection disséminée TR/D. Or l'estimation de ces valeurs était nécessaire au paramétrage du modèle de transmission du VFVR, pour déterminer les probabilités de transmission du virus d'un hôte vertébré infecté au moustique et du moustique infecté à l'hôte, respectivement. En l'absence de ces informations, nous avons dû extrapoler leurs valeurs à partir de celles de *Cx. pipiens*, en faisant l'hypothèse que la compétence de *Cx. theileri* serait plus proche de celle d'un moustique du même genre que de celles des *Aedes*. Les valeurs extrapolées étaient cohérentes avec celles de la littérature, obtenues parmi les moustiques infectés mais sans information sur la dissémination [282,283].

Le manque d'informations sur cette espèce a également été une difficulté dans la réalisation du modèle de dynamique de populations de moustiques. Bien que plusieurs études conduites en Afrique du Sud [329,331,334,340,346] nous aient permis d'attribuer des valeurs à un certain nombre de paramètres du modèle, et de calibrer les fonctions dépendantes de la température, il persistait un manque d'information pour d'autres paramètres, qui ici encore ont été extrapolés à partir de ceux de *Cx. pipiens* (taux de développement des adultes émergents γ_{Aem} , taux de transition des adultes en recherche de repas sanguin en adultes gorgés γ_{Ah} , taux de transition des adultes durant la ponte en adulte en recherche d'hôte γ_{Ao} , taux minimal de mortalité des adultes μ_A). A ces problématiques s'ajoutait la faible quantité de données de terrain que l'on a pu récolter sur *Cx. theileri*. En effet, si les cinq espèces étaient recherchées dans la majorité des jeux de données utilisés, nous permettant ainsi de reconstruire des données d'absence pour *Cx. theileri*, seuls quelques individus ont été capturés en Italie, en France et en Espagne dans la région de Barcelone. Les données espagnoles issues du programme de surveillance de la fièvre catarrhale ovine étaient les seules à contenir des observations plus nombreuses d'adultes *Cx. theileri*, et l'un des jeux de données marocains décrivait des suivis larvaires de cette espèce dans la région de Rabat. Ce manque de données d'observations a conduit à réaliser la calibration du modèle pour les *Culex* à l'aide d'une très large majorité de données de *Cx. pipiens*. La valeur obtenue du paramètre α a ensuite été responsable d'un faible contraste d'abondances prédites entre les zones avec une faible ou une forte probabilité de présence de ces moustiques. Les prédictions du modèle pour *Cx. theileri* étaient alors probablement surestimées, au moins pour certaines régions comme en France, en Italie ou en Tunisie. Dans le dernier chapitre, nous avons conclu que ce sont les moustiques du genre *Culex* qui sont les contributeurs les plus importants du risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, et principalement *Cx. theileri*. La prudence s'impose donc dans l'analyse des prévisions du risque de circulation, en raison des incertitudes sur nous venons de détailler sur cette espèce.

Culex theileri est un moustique ubiquiste dans le bassin méditerranéen, en particulier au Maghreb [83] et dans la péninsule ibérique, compétent pour le VFVR et qui pourrait être un important contributeur au risque de circulation du virus si celui-ci venait à être introduit dans l'ouest du bassin méditerranéen. Il est donc fondamental de poursuivre l'acquisition de connaissances sur cette espèce, sur ses caractéristiques biologiques, sa répartition géographique, ses dynamiques de population et sa compétence vectorielle, en particulier celle des populations présentes dans le bassin méditerranéen.

Dans un second temps, c'est l'incertitude autour d'*Ae. detritus* qui est une limite de ce travail. En effet, même si des données étaient disponibles pour évaluer les cinq paramètres de compétence, elles étaient peu nombreuses et ont conduit à des intervalles de confiance larges. Or les valeurs estimées sont en faveur d'une compétence importante de ce moustique pour le VFVR, et mériteraient donc d'être affinées. Par ailleurs, les travaux de Wint *et al.* n'ont pas permis de créer de carte de probabilité de présence pour *Ae. detritus*, nous obligeant à utiliser celle d'*Ae. caspius* en faisant l'hypothèse d'une répartition géographique équivalente pour les deux espèces. Nous avons vu que cette espèce ne connaît pas de réelle période de diapause en hiver, ni dans le sud de l'Europe, ni au Maghreb, mais qu'au contraire les abondances ont tendance à diminuer en été. *Aedes detritus* pourrait alors avoir un rôle singulier dans le cycle épidémiologique de la FVR si le virus venait à circuler dans le bassin méditerranéen, notamment dans la persistance du virus durant l'hiver. Il est donc nécessaire de mieux connaître cette espèce pour préciser sa contribution dans le risque de circulation du virus.

C) Perspectives

Le travail réalisé ici nous a permis d'améliorer les connaissances sur les vecteurs potentiels du VFVR dans le bassin méditerranéen, ainsi que sur les fenêtres spatiotemporelles à risque de circulation du virus. En revanche, s'il a permis d'apporter des éléments de réponse à la question du risque épidémique local en cas d'introduction du virus, il a également fait naître de nouvelles questions.

Les premières pistes de prolongement de notre travail naissent de la volonté d'améliorer ce qui a été réalisé. En complément des propositions que nous avons détaillées en discussion de chaque partie, nous souhaitons insister sur le fait qu'il serait nécessaire de savoir si d'autres sources de données de suivi entomologique existent dans les pays du bassin méditerranéen, et en particulier au Maghreb, et seraient disponibles pour être utilisées dans le cadre de notre projet. Des données plus nombreuses et notamment des données d'absence de moustiques permettraient dans un premier temps d'augmenter la précision des cartes de probabilité de présence de Wint *et al.* [78] et d'en créer une spécifique pour *Ae. detritus*. Il serait également

possible de réaliser à nouveau le processus de calibration de notre modèle afin d'affiner la calibration de la relation mathématique entre probabilité de présence et capacité de portage. Si les données entomologiques à notre disposition étaient assez nombreuses, on pourrait également envisager de représenter la capacité de portage du milieu comme une fonction de variables paysagères (occupation des sols, présence de surfaces en eau), qui serait calibrée grâce aux données entomologiques, plutôt que d'utiliser les cartes préexistantes de probabilités de présence.

Le modèle de dynamique de population développé ici a été adapté à partir d'un modèle général publié par Cailly *et al.* [294]. Il a été construit dans l'optique de simuler des populations de vecteurs de la FVR, mais les résultats pourraient être directement utilisables dans l'étude d'autres arboviroses présentes dans le bassin méditerranéen, comme la fièvre du Nil occidental ou l'infection par le virus Usutu, principalement transmises par *Cx. pipiens*. Le modèle pourrait aussi être paramétré et/ou calibré pour travailler sur les vecteurs de la dengue ou du Chikungunya dans cette même région, et notamment sur *Ae. albopictus*, comme cela a déjà été fait à l'échelle locale [300].

Nous nous sommes intéressés aux pays de l'ouest du bassin méditerranéen encore indemnes de circulation du virus, mais il serait pertinent d'étendre ce travail à l'ensemble de la région, et notamment à la Libye, où le virus a récemment émergé. La mise en place d'une étude sérologique des troupeaux présents dans des zones avec des risques épidémiques différents permettrait de valider les prédictions de notre modèle. Néanmoins, les données épidémiologiques pourraient être difficiles à obtenir, en raison du contexte politique du pays [65].

En plus d'étendre l'échelle spatiale de notre projet, nous pourrions chercher à en étendre l'échelle temporelle. Nous avons utilisé ici des données météorologiques passées pour « prédire » un risque épidémique. Une question qui émerge alors de nos résultats serait : « quelles évolutions sont à prévoir dans le futur ? ». Dans un premier temps, il serait pertinent de s'intéresser aux scénarios de changements climatiques, et aux conséquences directes que ces scénarios pourraient avoir sur le risque de circulation du virus. Cela pourrait être réalisé en utilisant des données de projections climatiques, comme il en existe accessibles sur le C3S Climate Data Store [375,376]. Mais, nous l'avons vu en introduction, plus encore que les changements climatiques, ce sont les changements globaux qui sont à prendre en compte lorsque l'on s'intéresse à l'avenir des maladies infectieuses, et notamment celles à transmission vectorielles. Il serait donc nécessaire de considérer d'autres facteurs de changements dans ces prévisions, comme l'évolution des répartitions et densités de populations humaines et animales, de l'occupation des sols ou de la gestion de l'eau [377].

Le VFVR circule dans un système épidémiologique complexe, affectant les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins, camélidés) et sauvages, ainsi que l'espèce humaine. Le virus est transmis biologiquement par de nombreuses espèces de moustiques appartenant à différents genres (*Aedes* et *Culex* étant les principaux), et pourrait même être transmis par voie mécanique par d'autres arthropodes piqueurs. Lors de la construction du modèle de transmission dans le bassin méditerranéen, nous avons tenu compte des spécificités de chaque espèce de moustique, par l'utilisation de modèles de dynamiques de population différents et paramétrés, dans la mesure du possible, par des informations spécifiques. Nous nous sommes également appuyés sur les résultats de notre méta-analyse pour estimer les probabilités d'infection et de transmission de ces vecteurs.

En revanche, les spécificités du système-multi hôte chez les vertébrés ont été peu abordées. Nous avons réuni ovins et caprins sous la même dénomination de « petits ruminants », avec des valeurs de paramètres uniques. Nous avons pris en compte une différence de mortalité induite par la maladie chez les bovins et les petits ruminants, mais nous avons en revanche considéré une même période d'incubation et une même période infectieuse. Il est intéressant de remarquer qu'en l'absence de données suffisantes, aucun des modèles inclus dans notre revue systématique n'avaient pris en compte de différences de durée de ces périodes entre espèces de ruminants. Nous avons également considéré que les probabilités d'infection et de transmission entre hôtes et vecteurs étaient les mêmes pour les bovins et les petits ruminants. En revanche, il a été montré que la dynamique virale variait probablement d'une espèce de ruminant à une autre (date du pic virémique, charge virale), tout comme la probabilité d'infection pour une même espèce de moustique [212]. Il serait alors intéressant de poursuivre l'acquisition de données sur les différences de profils virémiques entre espèces de ruminants, et sur les probabilités de transmission pour chaque couple moustique-hôte, par exemple par le biais d'infections expérimentales, afin de pouvoir inclure cette hétérogénéité dans les modèles de transmission. La modélisation intra-hôte pourrait dans ce cas être un outil utile pour faire la synthèse des données d'infection, pour estimer des paramètres moyens [212], tout comme les modèles intra-vecteurs peuvent aider à mieux prendre en compte la variabilité inter-espèces de compétence vectorielle.

Les pixels des modèles produits dans ce travail de thèse avaient une surface élevée (10 km²), occasionnant une potentielle hétérogénéité importante dans les distributions réelles des moustiques et des ruminants dans ces pixels, à l'échelle des paysages. Par conséquent, l'hypothèse de contact homogène entre vecteurs et hôtes, considérée ici, pourrait entraîner une sous-estimation ou au contraire une surestimation des valeurs calculées de R_0 , en fonction des milieux. Pour mieux prendre en compte ces contacts hétérogènes, il faudrait alors travailler avec une granulométrie plus fine, ou alors utiliser des données réelles de localisation

des milieux de vie des hôtes vertébrés et des vecteurs, à conditions que de telles données existent.

Il pourrait également être pertinent d'intégrer l'espèce humaine dans le modèle, pour mieux évaluer l'impact zoonotique de la circulation du virus dans le bassin méditerranéen, ou son éventuelle implication dans la transmission du virus. On pourrait également s'intéresser aux conséquences de la présence d'autres espèces domestiques (volaille, porcs, camélidés) ou sauvages. En effet, bien que le rôle de ces dernières soit encore peu connu, la prise en compte d'espèces sauvages réceptives serait utile à l'évaluation de leur rôle éventuel dans la transmission ou la persistance inter-épidémique du virus, à condition que les données nécessaires soient disponibles. Pour les espèces non réceptives comme les oiseaux, leur inclusion dans le modèle (comme cela a été réalisé aux États-Unis [137]) permettrait de moduler plus finement l'impact des préférences trophiques de *Cx. pipiens* sur la valeur du R_0 mais aussi d'évaluer les variations spatio-temporelles de risque dues aux phénomènes migratoires, induisant de fortes variations de densités locales dans certaines régions et à certaines périodes de l'année.

Enfin, étant donné le peu d'informations à notre disposition sur l'existence d'une transmission verticale chez les *Aedes*, il serait pertinent de comparer des scénarios avec et sans ce mécanisme, pour évaluer les conséquences qu'il pourrait avoir, tant sur le risque de circulation sur la persistance interannuelle.

Une autre question soulevée par les résultats décrits dans ce travail serait : « si le virus était effectivement introduit dans le bassin méditerranéen, comment pourrait-il se diffuser ? ». Pour y répondre, il serait intéressant de réemployer le modèle du chapitre IV pour simuler les dynamiques d'infection au sein de chaque pixel, et de le coupler à des données de mouvements de bétail, par exemple sous forme d'un réseau, pour construire un modèle de métapopulation permettant de lier les entités géographiques entre elles.

Cet outil pourrait être utilisé en identifiant les points et dates d'entrée potentiels du virus à l'aide des fenêtres spatio-temporelle mises en évidence comme étant les plus à risque dans notre analyse du R_0 , recoupées à des informations sur les zones à risque d'introduction du virus via les mouvements d'animaux ou de vecteurs. Il serait également possible d'étudier la diffusion du virus à travers la Méditerranée en cas de circulation de celui-ci en Europe ou au Maghreb. Les dates et lieux d'introduction du virus pourraient dans ce cas être sélectionnées en déterminant les zones qui sont à risque de circulation du virus de façon synchrone sur les deux continents, et liées entre elles par des axes de transports aériens ou maritimes, rendant ainsi possible les mouvements de moustiques ou d'animaux infectés. Le modèle permettrait alors d'étudier des scénarios épidémiques, d'anticiper les propagations à l'échelle nationale

ou internationale, d'évaluer les conséquences d'une éventuelle persistance interannuelle et de comparer différents scénarios de lutte contre la maladie.

En revanche, la difficulté majeure serait d'obtenir des données de mobilité animale homogènes, avec un même degré de précision pour l'ensemble du Maghreb ou de l'Europe, ainsi que des données exhaustives sur les échanges internationaux de ruminants. Une approche intéressante pourrait consister à réaliser dans un premier temps une étude pilote dans une région restreinte, comme en France, pays pour lequel la mobilité animale est bien caractérisée, reportée dans la Base de Données Nationale d'Identification (BDNI), et pour lequel certaines analyses de réseaux de mouvements ont déjà été réalisées [378,379].

Les modèles sont utiles à l'amélioration de la surveillance et de la lutte contre les maladies vectorielles, comme cela a été démontré par le développement de l'outil cartographique ALBORUN. Ce modèle prédictif s'appuie sur des données météorologiques et est utilisé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de la Réunion pour anticiper les variations d'abondance d'*Aedes albopictus* et le risque de survenue de foyers de dengue ou de chikungunya [348]. Le modèle d'analyse du R_0 présenté dans cette thèse pourrait être utilisé dans le cadre d'une surveillance de la FVR basée sur le risque dans le bassin méditerranéen. Le modèle pourrait être intégré aux dispositifs existant dans les organismes internationaux, comme la FAO dont les outils d'alerte précoce sont basés sur la détection d'anomalies climatiques et paysagères [57,58], ou le REMESA, dont l'un des objectifs fondateurs est d'améliorer la surveillance épidémiologique en zone méditerranéenne. S'il était actualisé régulièrement (à l'aide de données météorologiques), il pourrait permettre de déclencher une alerte précoce pour identifier en temps réel les zones à risque de circulation du virus. Finalement, son couplage avec des données de mouvements de personnes, d'animaux, ou de transports de marchandise, permettrait d'affiner l'étendue spatiale des zones à mettre en alerte.

Références

1. WHO (World Health Organization). Vector-borne diseases. (2020). at <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>>
2. Jones, K. E. *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* **451**, 990–993 (2008).
3. Baylis, M. Potential impact of climate change on emerging vector-borne and other infections in the UK. *Environmental Health* **16**, 112 (2017).
4. Jaenson, T. G., Jaenson, D. G., Eisen, L., Petersson, E. & Lindgren, E. Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasites & Vectors* **5**, 8 (2012).
5. Franklino, L. H. V., Jones, K. E., Redding, D. W. & Abubakar, I. The effect of global change on mosquito-borne disease. *Lancet Infect Dis* **19**, e302–e312 (2019).
6. Rogers, D. J. & Randolph, S. E. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* **289**, 1763–1766 (2000).
7. Jacquet, S. *et al.* Range expansion of the Bluetongue vector, *Culicoides imicola*, in continental France likely due to rare wind-transport events. *Sci Rep* **6**, 27247 (2016).
8. Huestis, D. L. *et al.* Windborne long-distance migration of malaria mosquitoes in the Sahel. *Nature* **574**, 404–408 (2019).
9. Madder, M. & Pascucci, I. in *Ticks and tick-borne diseases: geographical distribution and control strategies in the Euro-Asia region* 27–32 (CABI, 2013). doi:10.1079/9781845938536.0000
10. Danis, K. *et al.* Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. *Eurosurveillance* **16**, 19993 (2011).
11. Danis, K. *et al.* Malaria in Greece: Historical and current reflections on a re-emerging vector borne disease. *Travel Medicine and Infectious Disease* **11**, 8–14 (2013).
12. Roche, B. *et al.* 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 (2015).
13. Collantes, F. *et al.* Review of ten-years presence of *Aedes albopictus* in Spain 2004–2014: known distribution and public health concerns. *Parasites & Vectors* **8**, 655 (2015).

14. Keesing, F. *et al.* Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature* **468**, 647–652 (2010).
15. Guégan, J.-F. Changement climatique ou changement global, il faut choisir pour la santé ! *Annales des Mines - Responsabilité et environnement* **104**, 42–46 (2021).
16. Martin, V. *et al.* The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. *Rev. - Off. Int. Epizoot.* **27**, 413–426 (2008).
17. Abudurexiti, A. *et al.* Taxonomy of the order *Bunyavirales*: update 2019. *Arch Virol* **164**, 1949–1965 (2019).
18. Linthicum, K. J., Britch, S. C. & Anyamba, A. Rift Valley fever: an emerging mosquito-borne disease. *Annu. Rev. Entomol.* **61**, 395–415 (2016).
19. Fernández, P. J. & White, W. R. *Atlas of transboundary animal diseases*. (OIE, 2010).
20. Hartman, A. Rift Valley Fever. *Clin. Lab. Med.* **37**, 285–301 (2017).
21. Javelle, E. *et al.* The challenging management of Rift Valley Fever in humans: literature review of the clinical disease and algorithm proposal. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **19**, 4:1-4:18 (2020).
22. McMillen, C. M. & Hartman, A. L. Rift Valley fever in animals and humans: Current perspectives. *Antiviral Research* **156**, 29–37 (2018).
23. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Fièvre de la vallée du Rift. *who.int* (2018). at <<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever>>
24. Madani, T. A. *et al.* Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clinical Infectious Diseases* **37**, 1084–1092 (2003).
25. Davies, F. G. The historical and recent impact of Rift Valley fever in Africa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **83**, 73–74 (2010).
26. Rich, K. M. & Wanyoike, F. An assessment of the regional and national socio-economic impacts of the 2007 Rift Valley fever outbreak in Kenya. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **83**, 52–57 (2010).
27. Chevalier, V., Pépin, M., Plée, L. & Lancelot, R. Rift Valley fever - a threat for Europe? *Eurosurveillance* **15**, 19506 (2010).
28. Gerdes, G. H. Rift Valley fever. *Rev. - Off. Int. Epizoot.* **23**, 613–623 (2004).
29. Muga, G. O., Onyango-Ouma, W., Sang, R. & Affognon, H. Sociocultural and economic dimensions of Rift Valley fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **92**, 730–738 (2015).

30. Chevalier, V., de la Rocque, S., Baldet, T., Vial, L. & Roger, F. Epidemiological processes involved in the emergence of vector-borne diseases: West Nile fever, Rift Valley fever, Japanese encephalitis and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Rev. - Off. Int. Epizoot.* **23**, 535–555 (2004).
31. Chevalier, V. Relevance of Rift Valley fever to public health in the European Union. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**, 705–708 (2013).
32. Tantely, L. M., Boyer, S. & Fontenille, D. A review of mosquitoes associated with Rift Valley fever virus in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg* **92**, 722–729 (2015).
33. Lumley, S. *et al.* Rift Valley fever virus: strategies for maintenance, survival and vertical transmission in mosquitoes. *J. Gen. Virol.* **98**, 875–887 (2017).
34. Pépin, M., Bouloy, M., Bird, B. H., Kemp, A. & Paweska, J. Rift Valley fever virus (*Bunyaviridae: Phlebovirus*): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet. Res.* **41**, 61:1-61:40 (2010).
35. Olive, M.-M. *et al.* Integrated analysis of environment, cattle and human serological data: risks and mechanisms of transmission of Rift Valley fever in Madagascar. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **10**, (2016).
36. Grossi-Soyster, E. N., Lee, J., King, C. H. & LaBeaud, A. D. The influence of raw milk exposures on Rift Valley fever virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* **13**, e0007258 (2019).
37. Arsevka, E. *et al.* Identifying areas suitable for the occurrence of Rift Valley fever in North Africa: implications for surveillance. *Transbound Emerg Dis* **63**, 658–674 (2016).
38. Paweska, J. T. & Jansen van Vuren, P. in *The Role of Animals in Emerging Viral Diseases* (ed. Johnson, N.) 169–200 (Academic Press, 2014). doi:10.1016/B978-0-12-405191-1.00008-9
39. Nielsen, S. S. *et al.* Rift Valley fever - epidemiological update and risk of introduction into Europe. *EFSA Journal* **18**, e06041 (2020).
40. Anyamba, A., Linthicum, K. J. & Tucker, C. J. Climate-disease connections: Rift Valley fever in Kenya. *Cad Saude Publica* **17 Suppl**, 133–140 (2001).
41. Linthicum, K. J. *et al.* Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science* **285**, 397–400 (1999).

42. Arsevska, E., Lancelot, R., El Mamy, B. & Cêtre-Sossah, C. Situation épidémiologique de la fièvre de la Vallée du Rift en Afrique de l’Ouest et du Nord. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* **25–29** (2016).
43. Bergren, N. A., Borland, E. M., Hartman, D. A. & Kading, R. C. Laboratory demonstration of the vertical transmission of Rift Valley fever virus by *Culex tarsalis* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* **15**, e0009273 (2021).
44. Rolin, A. I., Berrang-Ford, L. & Kulkarni, M. A. The risk of Rift Valley fever virus introduction and establishment in the United States and European Union. *Emerging Microbes & Infections* **2**, 1–8 (2013).
45. Durand, B. *et al.* Rift Valley fever in northern Senegal: a modelling approach to analyse the processes underlying virus circulation recurrence. *PLoS Negl Trop Dis* **14**, (2020).
46. Gora, D. *et al.* The potential role of rodents in the enzootic cycle of Rift Valley fever virus in Senegal. *Microbes and Infection* **2**, 343–346 (2000).
47. Tennant, W. S. D. *et al.* Modelling the persistence and control of Rift Valley fever virus in a spatially heterogeneous landscape. *Nat Commun* **12**, 5593 (2021).
48. Lancelot, R. *et al.* Drivers of Rift Valley fever epidemics in Madagascar. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**, 938–943 (2017).
49. Nicolas, G., Chevalier, V., Tantely, L. M., Fontenille, D. & Durand, B. A spatially explicit metapopulation model and cattle trade analysis suggests key determinants for the recurrent circulation of Rift Valley fever virus in a pilot area of Madagascar highlands. *PLoS Negl Trop Dis* **8**, e3346 (2014).
50. WHO (World Health Organization). December 2015 - First list of top emerging diseases likely to cause major epidemics. (2015). at <<https://www.who.int/news-room/events/detail/2015/12/08/default-calendar/december-2015---first-list-of-top-emerging-diseases-likely-to-cause-major-epidemics>>
51. Mehand, M. S., Al-Shorbaji, F., Millett, P. & Murgue, B. The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts. *Antiviral Res.* **159**, 63–67 (2018).
52. OMSA. Fièvre de la Vallée du Rift. *Site de l’Organisation mondiale de la santé animale* at <<https://www.woah.org/fr/maladie/fievre-de-la-vallee-du-rift/>>
53. Mansfield, K. L. *et al.* Rift Valley fever virus: a review of diagnosis and vaccination, and implications for emergence in Europe. *Vaccine* **33**, 5520–5531 (2015).

54. Faburay, B., LaBeaud, A. D., McVey, D. S., Wilson, W. C. & Richt, J. A. Current status of Rift Valley fever vaccine development. *Vaccines (Basel)* **5**, (2017).
55. USDA-ARS. Rift Valley fever Monitor. *USDA-ARS website* (2019). at <https://www.ars.usda.gov/southeast-area/gainesville-fl/center-for-medical-agricultural-and-veterinary-entomology/docs/rvf_monthlyupdates/>
56. Anyamba, A. *et al.* Prediction, assessment of the Rift Valley fever activity in East and Southern Africa 2006-2008 and possible vector control strategies. *Am J Trop Med Hyg* **83**, 43–51 (2010).
57. FAO. *Driving preparedness and anticipatory actions through innovation: A web-based Rift Valley fever Early Warning Decision Support Tool (July 2021)*. (FAO, 2021). at <<https://www.fao.org/documents/card/fr/c/cb5875en/>>
58. FAO. *Real-time monitoring and forecasting of Rift Valley fever in Africa*. (FAO, 2019). at <<https://www.fao.org/publications/card/en/c/CA5511EN/>>
59. Kenawy, M. A., Abdel-Hamid, Y. M. & Beier, J. C. Rift Valley Fever in Egypt and other African countries: Historical review, recent outbreaks and possibility of disease occurrence in Egypt. *Acta Trop.* **181**, 40–49 (2018).
60. Youssouf, H. *et al.* Rift Valley fever outbreak, Mayotte, France, 2018–2019. *Emerg Infect Dis* **26**, 769–772 (2020).
61. WHO (World Health Organization). Outbreak update – Rift Valley fever in Sudan, 21 December 2019. (2019). at <<http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/rift-valley-fever/outbreak-update-rift-valley-fever-in-sudan-21-december-2019.html>>
62. Barry, Y. *et al.* Rift Valley fever, Mauritania, 2020: Lessons from a one health approach. *One Health* **15**, 100413 (2022).
63. World Health Organization. Rift Valley fever - Mauritania. *Disease Outbreak News* (2022). at <<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON417>>
64. International Society for Infectious Diseases. Rift Valley fever - Libya: (KU) 1st report, serology, small ruminants, OIE. *Promed-Mail* (2020). at <<https://promedmail.org/promed-post/?id=6891516>>
65. Mahmoud, A. S., Sawesi, O. K., El-Waer, O. R. & Bennour, E. M. Rift valley fever in Africa with the emerging interest in Libya. *Int J One Health* 237–245 (2021). doi:10.14202/IJOH.2021.237-245

66. WOAAH. EVENT 3099 - Libya - Rift Valley fever virus (Inf. with). *WAHIS* (2022). at <https://wahis.woah.org/#/in-event/3099/dashboard>
67. Di Nardo, A. *et al.* Evidence of rift valley fever seroprevalence in the Sahrawi semi-nomadic pastoralist system, Western Sahara. *BMC Veterinary Research* **10**, 92:1-92:9 (2014).
68. Zouaghi, K. *et al.* First serological evidence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Rift Valley fever virus in ruminants in Tunisia. *Pathogens* **10**, 769:1-769:19 (2021).
69. Bosworth, A. *et al.* Serologic evidence of exposure to Rift Valley fever virus detected in Tunisia. *New Microbes and New Infections* **9**, 1–7 (2016).
70. Hellal, J. *et al.* Serological evidence of Rift Valley fever in domestic ruminants in Tunisia underlines the need for effective surveillance. *Open Vet J* **11**, 337–341 (2021).
71. EFSA. Geographical distribution. *Disease profile - Rift Valley fever* (2023). at <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/RVFFV/>
72. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific Opinion on Rift Valley fever. *EFSA Journal* **11**, 3180:1-3180:48 (2013).
73. Napp, S. *et al.* Understanding the legal trade of cattle and camels and the derived risk of Rift Valley fever introduction into and transmission within Egypt. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **12**, e0006143 (2018).
74. El-Harrak, M. *et al.* Rift Valley and West Nile Virus Antibodies in Camels, North Africa. *Emerg Infect Dis* **17**, 2372–2374 (2011).
75. Nielsen, S. S. *et al.* Rift Valley fever: risk of persistence, spread and impact in Mayotte (France). *EFSA Journal* **18**, e06093 (2020).
76. Ducheyne, E., Versteirt, V. & Hendrickx, G. Abundance of Rift Valley fever vectors in Europe and the Mediterranean Basin. *EFSA Supporting Publications* **10**, 420E:1-420E:25 (2013).
77. Moutailler, S., Krida, G., Schaffner, F., Vazeille, M. & Failloux, A.-B. Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **8**, 749–753 (2008).
78. Wint, W., Van Bortel, W. & Schaffner, F. RVF vector spatial distribution models: Probability of presence. *EFSA Supporting Publications* **17**, 1800E:1-1800E:30 (2020).
79. Versteirt, V., Ducheyne, E., Schaffner, F. & Hendrickx, G. Systematic literature review on the geographic distribution of Rift Valley fever vectors in Europe and the neighbouring

- countries of the Mediterranean Basin. *EFSA Supporting Publications* **10**, 412E:1-412E:59 (2013).
80. de Waele, V. Vmerge project - WP.5 “Data management, sampling and modelling tools, modelling” / D.5.6. ‘Upscaled RVF models’. unpublished work (2016).
 81. Wint, W., Petric, D., Bortel, W., Alexander, N. & Schaffner, F. RVF vector spatial distribution models: vector abundance. *EFSA Supporting Publications* **17**, 1847E:1-1847E:35 (2020).
 82. Schaffner, F. *et al.* VBORNET gap analysis: Mosquito vector distribution models utilised to identify areas of potential species distribution in areas lacking records. *Open Health Data* **4**, e6:1-e6:8 (2016).
 83. Trari, B. Les moustiques (Insectes, Diptères) du Maroc : atlas de répartition et études épidémiologiques. (2017).
 84. Rodhain, F. & Pérez-Eid, C. *Précis d’entomologie médicale et vétérinaire : notions d’épidémiologie des maladies à vecteurs*. (Maloine, DL 1985, 1985).
 85. Agoulon, A. Ecologie de deux *Aedes* halophiles du littoral atlantique français : *Aedes (Ochlerotatus) detritus* (Haliday, 1833) et *Aedes (Ochlerotatus) caspius* (Pallas, 1771) (Ciptera, Culicidae) : identification génétique des populations. Recherche d’autogénèse. (1996). at <<http://www.theses.fr/1996NANT06VS>>
 86. Boussès, P., Granouillac, B. & Dayde, F. Identiciel ‘Les moustiques d’Europe’. (2011). at <<https://www.mivegec.ird.fr/fr/identiciels>>
 87. Boussès, P. & Granouillac, B. Identiciel ‘Les moustiques de l’Afrique méditerranéenne’. (2011). at <<https://www.mivegec.ird.fr/fr/identiciels>>
 88. Krida, G. *et al.* Relation entre facteurs environnementaux et densités larvaires d’*Ochlerotatus caspius* Pallas 1771 et *Ochlerotatus detritus* Haliday 1833 (Diptera: Culicidae) en Tunisie. *Ann. soc. entomol. Fr. (n.s.)* **48**, 18–28 (2012).
 89. Martens, W. J. M., Jetten, T. H., Rotmans, J. & Niessen, L. W. Climate change and vector-borne diseases. A global modelling perspective. *Global environmental change : human and policy dimensions* **5**, 195–209 (1995).
 90. Colizza, V., Barrat, A., Barthélemy, M. & Vespignani, A. Predictability and epidemic pathways in global outbreaks of infectious diseases: the SARS case study. *BMC Medicine* **5**, 34 (2007).

91. Endo, A., van Leeuwen, E. & Baguelin, M. Introduction to particle Markov-chain Monte Carlo for disease dynamics modellers. *Epidemics* **29**, 100363 (2019).
92. Hartig, F., Calabrese, J. M., Reineking, B., Wiegand, T. & Huth, A. Statistical inference for stochastic simulation models – theory and application. *Ecology Letters* **14**, 816–827 (2011).
93. Marino, S., Hogue, I. B., Ray, C. J. & Kirschner, D. E. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of Theoretical Biology* **254**, 178–196 (2008).
94. Handel, A., La Gruta, N. L. & Thomas, P. G. Simulation modelling for immunologists. *Nat Rev Immunol* **20**, 186–195 (2020).
95. Cabral, J. S., Valente, L. & Hartig, F. Mechanistic simulation models in macroecology and biogeography: state-of-art and prospects. *Ecography* **40**, 267–280 (2017).
96. Radchuk, V., Kramer-Schadt, S. & Grimm, V. Transferability of mechanistic ecological models is about emergence. *Trends in Ecology & Evolution* **34**, 487–488 (2019).
97. Métras, R. *et al.* Rift Valley fever epidemiology, surveillance, and control: what have models contributed? *Vector Borne Zoonotic Dis.* **11**, 761–771 (2011).
98. Danzetta, M. L., Bruno, R., Sauro, F., Savini, L. & Calistri, P. Rift Valley fever transmission dynamics described by compartmental models. *Preventive Veterinary Medicine* **134**, 197–210 (2016).
99. Reiner, R. C. *et al.* A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. *Journal of The Royal Society Interface* **10**, 20120921 (2013).
100. Cecilia, H. *et al.* Mechanistic models of Rift Valley fever virus transmission: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **16**, e0010339 (2022).
101. Kimani, T. *et al.* Public health benefits from livestock Rift Valley fever control: a simulation of two epidemics in Kenya. *Ecohealth* **13**, 729–742 (2016).
102. Favier, C. *et al.* Rift Valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Trop Med Int Health* **11**, 1878–1888 (2006).
103. Mweya, C. N., Holst, N., Mboera, L. E. G. & Kimera, S. I. Simulation modelling of population dynamics of mosquito vectors for Rift Valley fever virus in a disease epidemic setting. *PLoS ONE* **9**, e108430 (2014).

104. Fister, K. R., McCarthy, M. L. & Oppenheimer, S. F. Diffusing wild type and sterile mosquitoes in an optimal control setting. *Math Biosci* **302**, 100–115 (2018).
105. Hammami, P. *et al.* Rift Valley fever vector diversity and impact of meteorological and environmental factors on *Culex pipiens* dynamics in the Okavango Delta, Botswana. *Parasites & Vectors* **9**, 434 (2016).
106. Shocket, M. S. *et al.* Transmission of West Nile and five other temperate mosquito-borne viruses peaks at temperatures between 23°C and 26°C. *Elife* **9**, (2020).
107. Manore, C. A. *et al.* A network-patch methodology for adapting agent-based models for directly transmitted disease to mosquito-borne disease. *J Biol Dyn* **9**, 52–72 (2015).
108. Konrad, S. K. & Miller, S. N. A temperature-limited assessment of the risk of Rift Valley fever transmission and establishment in the continental United States of America. *Geospat Health* **6**, 161–170 (2012).
109. Williams, R., Malherbe, J., Weepener, H., Majiwa, P. & Swanepoel, R. Anomalous high rainfall and soil saturation as combined risk indicator of Rift Valley fever outbreaks, South Africa, 2008–2011. *Emerging Infectious Diseases* **22**, 2054–2062 (2016).
110. Bouba, F. *et al.* Decision making environment on Rift Valley fever in Ferlo (Senegal). *Acta Biotheor* **62**, 405–415 (2014).
111. Wielgus, E. *et al.* Inter-group social behavior, contact patterns and risk for pathogen transmission in Cape buffalo populations. *The Journal of Wildlife Management* **85**, 1574–1590 (2021).
112. Walsh, M. G. & Mor, S. M. Interspecific network centrality, host range and early-life development are associated with wildlife hosts of Rift Valley fever virus. *Transbound Emerg Dis* **65**, 1568–1575 (2018).
113. Golnar, A. J., Kading, R. C. & Hamer, G. L. Quantifying the potential pathways and locations of Rift Valley fever virus entry into the United States. *Transboundary and Emerging Diseases* **65**, 85–95 (2018).
114. Marechal, F., Ribeiro, N., Lafaye, M. & Güell, A. Satellite imaging and vector-borne diseases: the approach of the French National Space Agency (CNES). *Geospat Health* **3**, 1–5 (2008).
115. Kim, Y. *et al.* The role of livestock movements in the spread of Rift Valley fever virus in animals and humans in Mayotte, 2018–19. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **15**, e0009202 (2021).

116. Simons, R. R. L. *et al.* Using species distribution models to predict potential hot-spots for Rift Valley fever establishment in the United Kingdom. *PLoS ONE* **14**, e0225250 (2019).
117. Buczak, A. L., Babin, S. M., Feighner, B. H., Koshute, P. T. & Lewis, S. H. in *Viral Infections and Global Change* 233–254 (2013). doi:10.1002/9781118297469.ch13
118. Anyamba, A., Linthicum, K. J., Small, J., Britch, S. C. & Tucker, C. J. Remote sensing contributions to prediction and risk assessment of natural disasters caused by large-scale Rift Valley fever outbreaks. *Proceedings of the IEEE* **100**, 2824–2834 (2012).
119. Lafaye, M. *et al.* Rift Valley fever dynamics in Senegal: a project for pro-active adaptation and improvement of livestock raising management. *Geospat Health* **8**, 279–288 (2013).
120. Bolzoni, L., Pugliese, A. & Rosà, R. The role of heterogeneity on the invasion probability of mosquito-borne diseases in multi-host models. *J Theor Biol* **377**, 25–35 (2015).
121. Gulbudak, H., Cannataro, V. L., Tuncer, N. & Martcheva, M. Vector-borne pathogen and host evolution in a structured immuno-epidemiological system. *Bulletin of Mathematical Biology* **79**, 325–355 (2017).
122. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**, n71 (2021).
123. EFSA AHAW Panel *et al.* Rift Valley fever – assessment of effectiveness of surveillance and control measures in the EU. *EFSA Journal* **18**, e06292 (2020).
124. Gaff, H., Hartley, D. M. & Leahy, N. P. An epidemiological model of Rift Valley fever. *Electronic Journal of Differential Equations (EJDE)* **2007**, 12 (2007).
125. Gaff, H. *et al.* Mathematical model to assess the relative effectiveness of Rift Valley fever countermeasures. *International Journal of Artificial Life Research* **2**, 1–18 (2011).
126. Adongo, D., Fister, K. R., Gaff, H. & Hartley, D. Optimal control applied to Rift Valley fever. *Natural Resource Modeling* **26**, 385–402 (2013).
127. Niu, T., Gaff, H. D., Papelis, Y. E. & Hartley, D. M. An epidemiological model of Rift Valley fever with spatial dynamics. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* **2012**, 138757 (2012).
128. Pedro, S. A., Tonnang, H. E. Z. & Abelman, S. Uncertainty and sensitivity analysis of a Rift Valley fever model. *Applied Mathematics and Computation* **279**, 170–186 (2016).
129. Xue, L., Cohnstaedt, L. W., Scott, H. M. & Scoglio, C. A hierarchical network approach for modeling Rift Valley fever epidemics with applications in North America. *PLoS ONE* **8**, e62049 (2013).

130. Mpeshe, S. C., Haario, H. & Tchuente, J. M. A mathematical model of Rift Valley fever with human host. *Acta Biotheor* **59**, 231–250 (2011).
131. Chitnis, N., Hyman, J. M. & Manore, C. A. Modelling vertical transmission in vector-borne diseases with applications to Rift Valley fever. *Journal of Biological Dynamics* **7**, 11–40 (2013).
132. Miron, R. E., Giordano, G. A., Kealey, A. D. & Smith, R. J. Multiseason transmission for Rift Valley fever in North America. *Mathematical Population Studies* **23**, 71–94 (2016).
133. Cavalerie, L. *et al.* A stochastic model to study Rift Valley fever persistence with different seasonal patterns of vector abundance: new insights on the endemicity in the tropical island of Mayotte. *PLoS ONE* **10**, e0130838 (2015).
134. Mpeshe, S. C., Luboobi, L. S. & Nkansah-Gyekye, Y. Modeling the impact of climate change on the dynamics of Rift Valley fever. *Comput Math Methods Med* **2014**, 627586 (2014).
135. Manore, C. A. & Beechler, B. R. Inter-epidemic and between-season persistence of Rift Valley fever: vertical transmission or cryptic cycling? *Transboundary and Emerging Diseases* **62**, 13–23 (2015).
136. Beechler, B. R. *et al.* Enemies and turncoats: bovine tuberculosis exposes pathogenic potential of Rift Valley fever virus in a common host, African buffalo (*Syncerus caffer*). *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **282**, 20142942 (2015).
137. Barker, C. M., Niu, T., Reisen, W. K. & Hartley, D. M. Data-driven modeling to assess receptivity for Rift Valley fever virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **7**, e2515 (2013).
138. Xue, L., Scott, H. M., Cohnstaedt, L. W. & Scoglio, C. A network-based meta-population approach to model Rift Valley fever epidemics. *J Theor Biol* **306**, 129–144 (2012).
139. Métras, R. *et al.* Estimation of Rift Valley fever virus spillover to humans during the Mayotte 2018-2019 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 24567–24574 (2020).
140. Métras, R. *et al.* Drivers for Rift Valley fever emergence in Mayotte: a Bayesian modelling approach. *PLoS Negl Trop Dis* **11**, e0005767 (2017).
141. Taylor, D. *et al.* Environmental change and Rift Valley fever in eastern Africa: projecting beyond HEALTHY FUTURES. *Geospat Health* **11**, 387 (2016).
142. Leedale, J., Jones, A. E., Caminade, C. & Morse, A. P. A dynamic, climate-driven model of Rift Valley fever. *Geospat Health* **11**, 394 (2016).

143. Xiao, Y. *et al.* Modelling the effects of seasonality and socioeconomic impact on the transmission of Rift Valley fever virus. *PLoS Negl Trop Dis* **9**, e3388 (2015).
144. Gao, D., Cosner, C., Cantrell, R. S., Beier, J. C. & Ruan, S. Modeling the spatial spread of Rift Valley fever in Egypt. *Bull Math Biol* **75**, 523–542 (2013).
145. Bicout, D. J. & Sabatier, P. Mapping Rift Valley fever vectors and prevalence using rainfall variations. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **4**, 33–42 (2004).
146. Scoglio, C. M. *et al.* Biologically informed individual-based network model for Rift Valley fever in the US and evaluation of mitigation strategies. *PLoS ONE* **11**, e0162759 (2016).
147. Sekamatte, M. *et al.* Individual-based network model for Rift Valley fever in Kabale District, Uganda. *PLoS ONE* **14**, e0202721 (2019).
148. Python Ndekou Tandong, P., Ndiaye, P. I., Bah, A., Dione, D. & Ndione, J. A. Coupling an agent-based model with a mathematical model of Rift Valley fever for studying the impact of animal migrations on the Rift Valley fever transmission. in *Computational Science and Its Applications – ICCSA 2020* (eds. Gervasi, O. *et al.*) 471–485 (Springer International Publishing, 2020).
149. Cecilia, H. *et al.* It's risky to wander in September: Modelling the epidemic potential of Rift Valley fever in a Sahelian setting. *Epidemics* **33**, 2020.02.25.20027821 (2020).
150. Fischer, E. A. J., Boender, G.-J., Nodelijk, G., de Koeijer, A. A. & van Roermund, H. J. W. The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Vet. Res.* **44**, 58 (2013).
151. Lo Iacono, G. *et al.* Environmental limits of Rift Valley fever revealed using ecoepidemiological mechanistic models. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **115**, E7448–E7456 (2018).
152. Sumaye, R. *et al.* Rift Valley fever: An open-source transmission dynamics simulation model. *PLoS ONE* **14**, e0209929 (2019).
153. McMahon, B. H., Manore, C. A., Hyman, J. M., LaBute, M. X. & Fair, J. M. Coupling vector-host dynamics with weather geography and mitigation measures to model Rift Valley fever in Africa. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* **9**, 161–177 (2014).
154. Gil, H. *et al.* A model for the coupling of the Greater Bairam and local environmental factors in promoting Rift Valley fever epizootics in Egypt. *Public Health* **130**, 64–71 (2016).

155. Tuncer, N., Gulbudak, H., Cannataro, V. L. & Martcheva, M. Structural and practical identifiability issues of immuno-epidemiological vector–host models with application to Rift Valley fever. *Bulletin of Mathematical Biology* **78**, 1796–1827 (2016).
156. Pedro, S. A., Abelman, S. & Tonnang, H. E. Z. Predicting Rift Valley fever inter-epidemic activities and outbreak patterns: insights from a stochastic host-vector model. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **10**, e0005167 (2016).
157. Gachohi, J. M., Njenga, M. K., Kitala, P. & Bett, B. Modelling vaccination strategies against Rift Valley fever in livestock in Kenya. *PLoS Negl Trop Dis* **10**, e0005049 (2016).
158. Chamchod, F. *et al.* A modeling approach to investigate epizootic outbreaks and enzootic maintenance of Rift Valley fever virus. *Bull. Math. Biol.* **76**, 2052–2072 (2014).
159. Pedro, S. A. Basic properties and qualitative dynamics of a vector-borne disease model with vector stages and vertical transmission. *Journal of Applied Mathematics* **2018**, 1–16 (2018).
160. Wen, B., Teng, Z. & Liu, W. Threshold dynamics in a periodic three-patch Rift Valley fever virus transmission model. *Complexity* **2019**, 1–18 (2019).
161. Mpeshe, S. C. Fractional-order derivative model of Rift Valley fever in urban peridomestic cycle. *Discrete Dynamics in Nature and Society* **2021**, e2941961 (2021).
162. Xue, L. & Scoglio, C. Network-level reproduction number and extinction threshold for vector-borne diseases. *Mathematical Biosciences and Engineering* **12**, 565–584 (2015).
163. Xue, L. & Scoglio, C. The network level reproduction number for infectious diseases with both vertical and horizontal transmission. *Mathematical Biosciences* **243**, 67–80 (2013).
164. Pedro, S. A., Abelman, S. & Tonnang, H. E. Z. The role of *Hyalomma truncatum* on the dynamics of Rift Valley fever: insights from a mathematical epidemic model. *Acta Biotheor.* **65**, 1–36 (2017).
165. Pedro, S. A., Abelman, S., Ndjomatchoua, F. T., Sang, R. & Tonnang, H. E. Z. Stability, bifurcation and chaos analysis of vector-borne disease model with application to Rift Valley fever. *PLoS ONE* **9**, e108172 (2014).
166. Chamchod, F., Cosner, C., Cantrell, R. S., Beier, J. C. & Ruan, S. Transmission dynamics of Rift Valley fever virus: effects of live and killed vaccines on epizootic outbreaks and enzootic maintenance. *Front. Microbiol.* **6**, (2016).
167. Yang, C.-X. & Nie, L.-F. Modelling the use of impulsive vaccination to control Rift Valley fever virus transmission. *Advances in Difference Equations* **2016**, 134 (2016).

168. Boden, L. A. & McKendrick, I. J. Model-based policymaking: a framework to promote ethical “good practice” in mathematical modeling for public health policymaking. *Frontiers in Public Health* **5**, 68 (2017).
169. Boender, G. J., de Koeijer, A. A. & Fischer, E. a. J. Derivation of a Floquet formalism within a natural framework. *Acta Biotheor* **60**, 303–317 (2012).
170. Romoser, W. S. *et al.* Rift Valley fever virus-infected mosquito ova and associated pathology: possible implications for endemic maintenance. *RRTM* **2**, 121–127 (2011).
171. Linthicum, K. J., Davies, F. G., Kairo, A. & Bailey, C. L. Rift Valley fever virus (family *Bunyaviridae*, genus *Phlebovirus*). Isolations from Diptera collected during an inter-epizootic period in Kenya. *Journal of Hygiene* **95**, 197–209 (1985).
172. Turell, M. J., Hardy, J. L. & Reeves, W. C. Stabilized infection of California encephalitis virus in *Aedes dorsalis*, and its implications for viral maintenance in nature. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **31**, 1252–1259 (1982).
173. Linthicum, K., Logan, T., Bailey, C., Dohm, D. & Moulton, J. Transstadial and horizontal transmission of Rift Valley fever virus in *Hyalomma truncatum*. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **41**, 491–6 (1989).
174. Dohm, D. J., Rowton, E. D., Lawyer, P. G., O’Guinn, M. & Turell, M. J. Laboratory transmission of Rift Valley fever virus by *Phlebotomus duboscqi*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti*, and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Psychodidae). *Journal of Medical Entomology* **37**, 435–438 (2000).
175. Turell, M. J. & Perkins, P. V. Transmission of Rift Valley fever virus by the sand fly, *Phlebotomus duboscqi* (Diptera: Psychodidae). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **42**, 185–188 (1990).
176. Hoch, A. L., Gargan, T. P. & Bailey, C. L. Mechanical transmission of Rift Valley fever virus by hematophagous diptera. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **34**, 188–193 (1985).
177. Anyamba, A. *et al.* Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 955–959 (2009).
178. Anyamba, A. *et al.* Climate teleconnections and recent patterns of human and animal disease outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1465 (2012).
179. Caminade, C. *et al.* Mapping Rift Valley fever and malaria risk over West Africa using climatic indicators. *Atmospheric Science Letters* **12**, 96–103 (2011).

180. Caminade, C. *et al.* Rift Valley fever outbreaks in Mauritania and related environmental conditions. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **11**, 903–918 (2014).
181. Cianci, D., Hartemink, N. & Ibáñez-Justicia, A. Modelling the potential spatial distribution of mosquito species using three different techniques. *International Journal of Health Geographics* **14**, 10 (2015).
182. Pigott, D. M. *et al.* Mapping the zoonotic niche of Marburg virus disease in Africa. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **109**, 366–378 (2015).
183. Sindato, C. *et al.* Spatial heterogeneity of habitat suitability for Rift Valley fever occurrence in Tanzania: an ecological niche modelling approach. *PLoS Negl Trop Dis* **10**, e0005002 (2016).
184. Bartlow, A. W. *et al.* Forecasting zoonotic infectious disease response to climate change: mosquito vectors and a changing environment. *Vet Sci* **6**, 40 (2019).
185. Balkhy, H. H. & Memish, Z. A. Rift Valley fever: an uninvited zoonosis in the Arabian peninsula. *International Journal of Antimicrobial Agents* **21**, 153–157 (2003).
186. Tigoi, C. *et al.* High risk for human exposure to Rift Valley fever virus in communities living along livestock movement routes: a cross-sectional survey in Kenya. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **14**, e0007979 (2020).
187. Bron, G. M. *et al.* Over 100 years of Rift Valley fever: a patchwork of data on pathogen spread and spillover. *Pathogens* **10**, 708 (2021).
188. Clark, M. H. A., Warimwe, G. M., Nardo, A. D., Lyons, N. A. & Gubbins, S. Systematic literature review of Rift Valley fever virus seroprevalence in livestock, wildlife and humans in Africa from 1968 to 2016. *PLoS Negl Trop Dis* **12**, e0006627 (2018).
189. De Angelis, D., Presanis, A. M., Birrell, P. J., Tomba, G. S. & House, T. Four key challenges in infectious disease modelling using data from multiple sources. *Epidemics* **10**, 83–87 (2015).
190. Lessler, J., Edmunds, W. J., Halloran, M. E., Hollingsworth, T. D. & Lloyd, A. L. Seven challenges for model-driven data collection in experimental and observational studies. *Epidemics* **10**, 78–82 (2015).
191. Cavalerie, L. *et al.* One hundred years of zoonoses research in the Horn of Africa: A scoping review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **15**, e0009607 (2021).

192. Harvey, B., Huang, Y.-S., Araujo, J., Vincent, K. & Sabiiti, G. Breaking vicious cycles? A systems perspective on Southern leadership in climate and development research programmes. *Climate and Development* **0**, 1–12 (2022).
193. Sibai, A. M. *et al.* North–South inequities in research collaboration in humanitarian and conflict contexts. *The Lancet* **394**, 1597–1600 (2019).
194. Bird, B. H. & McElroy, A. K. Rift Valley fever virus: unanswered questions. *Antiviral Res* **132**, 274–280 (2016).
195. Rostal, M. K. *et al.* Rift Valley fever: does wildlife play a role? *ILAR Journal* **58**, 359–370 (2017).
196. Britch, S. C. *et al.* Rift Valley fever risk map model and seroprevalence in selected wild ungulates and camels from Kenya. *PLoS ONE* **8**, e66626 (2013).
197. Evans, A. *et al.* Prevalence of antibodies against Rift Valley fever virus in Kenyan wildlife. *Epidemiology & Infection* **136**, 1261–1269 (2008).
198. Huyvaert, K. P. *et al.* Challenges and opportunities developing mathematical models of shared pathogens of domestic and wild animals. *Veterinary Sciences* **5**, 92 (2018).
199. Olive, M.-M., Goodman, S. M. & Reynes, J.-M. The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J. Wildl. Dis.* **48**, 241–266 (2012).
200. Njenga, M. K. *et al.* Using a field quantitative real-time PCR test to rapidly identify highly viremic Rift Valley fever cases. *Journal of Clinical Microbiology* **47**, 1166–1171 (2009).
201. de St Maurice, A. *et al.* Rift Valley fever viral load correlates with the human inflammatory response and coagulation pathway abnormalities in humans with hemorrhagic manifestations. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **12**, e0006460 (2018).
202. Meegan, J. M. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–1978 1. Description of the epizootic and virological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **73**, 618–623 (1979).
203. Gibson, S., Linthicum, K. J., Turell, M. J. & Anyamba, A. Rift Valley fever virus: Movement of infected humans threatens global public health and agriculture. *CABI Reviews* (2022). doi:10.1079/cabireviews202217029
204. Tran, A. *et al.* Spatial modeling of mosquito vectors for Rift Valley fever virus in Northern Senegal: integrating satellite-derived meteorological estimates in population dynamics models. *Remote Sensing* **11**, 1024 (2019).

205. Anyamba, A., Linthicum, K. J., Mahoney, R., Tucker, C. J. & Kelley, P. W. Mapping potential risk of Rift Valley fever outbreaks in African savannas using vegetation index time series data. *Photogrammetric Engineering and Remote Sensing* **68**, 137–145 (2002).
206. Cozzarolo, C.-S., Glaizot, O., Christe, P. & Pigeault, R. Enhanced attraction of arthropod vectors to infected vertebrates: a review of empirical evidence. *Frontiers in Ecology and Evolution* **8**, 568140 (2020).
207. Zhang, H. *et al.* A volatile from the skin microbiota of flavivirus-infected hosts promotes mosquito attractiveness. *Cell* **185**, 2510-2522.e16 (2022).
208. Turell, M. J., Bailey, C. L. & Rossi, C. A. Increased mosquito feeding on Rift Valley fever virus-infected lambs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **33**, 1232–1238 (1984).
209. Rossignol, P. A. *et al.* Enhanced mosquito blood-finding success on parasitemic hosts: evidence for vector-parasite mutualism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **82**, 7725–7727 (1985).
210. Roberts, M. G. & Heesterbeek, J. a. P. Quantifying the dilution effect for models in ecological epidemiology. *Journal of The Royal Society Interface* **15**, 20170791 (2018).
211. Roche, B. & Guégan, J.-F. Ecosystem dynamics, biological diversity and emerging infectious diseases. *Comptes Rendus Biologies* **334**, 385–392 (2011).
212. Cecilia, H. *et al.* Heterogeneity of Rift Valley fever virus transmission potential across livestock hosts, quantified through a model-based analysis of host viral load and vector infection. *PLoS Computational Biology* **18**, e1010314 (2022).
213. Keeling, M. J. & Rohani, P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. (Princeton University Press, 2008).
214. Wonham, M. J., Lewis, M. A., Rencławowicz, J. & van den Driessche, P. Transmission assumptions generate conflicting predictions in host-vector disease models: a case study in West Nile virus. *Ecol Lett* **9**, 706–725 (2006).
215. Begon, M. *et al.* A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas. *Epidemiology & Infection* **129**, 147–153 (2002).
216. Hoch, T., Touzeau, S., Viet, A.-F. & Ezanno, P. Between-group pathogen transmission: from processes to modeling. *Ecological Modelling* **383**, 138–149 (2018).
217. McCallum, H., Barlow, N. & Hone, J. How should pathogen transmission be modelled? *Trends Ecol Evol* **16**, 295–300 (2001).

218. Hopkins, S. R., Fleming-Davies, A. E., Belden, L. K. & Wojdak, J. M. Systematic review of modelling assumptions and empirical evidence: does parasite transmission increase nonlinearly with host density? *Methods in Ecology and Evolution* (2020). doi:10.1111/2041-210X.13361
219. Bornmann, L. & Mutz, R. Growth rates of modern science: a bibliometric analysis based on the number of publications and cited references. *Journal of the Association for Information Science and Technology* **66**, 2215–2222 (2015).
220. Larsen, P. O. & von Ins, M. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics* **84**, 575–603 (2010).
221. Lofgren, E. T. *et al.* Mathematical models: a key tool for outbreak response. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **111**, 18095–18096 (2014).
222. Ezanno, P. *et al.* How mechanistic modelling supports decision making for the control of enzootic infectious diseases. *Epidemics* **32**, 100398 (2020).
223. Webb, C. T. *et al.* Ensemble modelling and structured decision-making to support emergency disease management. *Preventive Veterinary Medicine* **138**, 124–133 (2017).
224. Probert, W. J. M. *et al.* Decision-making for foot-and-mouth disease control: Objectives matter. *Epidemics* **15**, 10–19 (2016).
225. Higgs, S. & Beaty, B. J. in *Biology of disease vectors* (ed. Marquardt, W. C.) 167–185 (Elsevier Academic Press, 2005). at <<http://site.ebrary.com/id/10180477>>
226. Bellone, R. & Failloux, A.-B. The role of temperature in shaping mosquito-borne viruses transmission. *Front. Microbiol.* **11**, 584846:1-584846:15 (2020).
227. Franz, A. W. E., Kantor, A. M., Passarelli, A. L. & Clem, R. J. Tissue barriers to arbovirus infection in mosquitoes. *Viruses* **7**, 3741–3767 (2015).
228. Kramer, L. D. & Ebel, G. D. Dynamics of flavivirus infection in mosquitoes. *Adv Virus Res* **60**, 187–232 (2003).
229. Samuel, G. H., Adelman, Z. N. & Myles, K. M. Temperature-dependent effects on the replication and transmission of arthropod-borne viruses in their insect hosts. *Current Opinion in Insect Science* **16**, 108–113 (2016).
230. Sim, S., Jupatanakul, N. & Dimopoulos, G. Mosquito immunity against arboviruses. *Viruses* **6**, 4479–4504 (2014).
231. Horne, K. M. & Vanlandingham, D. L. Bunyavirus-vector interactions. *Viruses* **6**, 4373–4397 (2014).

232. Turell, M. J. Reduced Rift Valley fever virus infection rates in mosquitoes associated with pledged feedings. *Am J Trop Med Hyg* **39**, 597–602 (1988).
233. Turell, M. J., Rossi, C. A. & Bailey, C. L. Effect of extrinsic incubation temperature on the ability of *Aedes taeniorhynchus* and *Culex pipiens* to transmit Rift Valley fever virus. *Am J Trop Med Hyg* **34**, 1211–1218 (1985).
234. Turell, M. J. *et al.* Potential for mosquitoes (Diptera: Culicidae) from Florida to transmit Rift Valley Fever virus. *J Med Entomol* **50**, 1111–1117 (2013).
235. Wang, N. How to conduct a meta-analysis of proportions in R: a comprehensive tutorial. (2018). doi:10.13140/RG.2.2.27199.00161 (unpublished work)
236. Harrer, M., Cuijpers, P., A, F. T. & Ebert, D. D. *Doing meta-analysis with R: A hands-on guide*. (Chapman & Hall/CRC Press, 2021). at <https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/>
237. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. & Rothstein, H. R. *Introduction to Meta-Analysis*. (Wiley, 2009). doi:10.1002/9780470743386
238. Drouin, A., Chevalier, V., Durand, B. & Balenghien, T. Vector competence of Mediterranean mosquitoes for Rift Valley fever virus: A meta-analysis. *Pathogens* **11**, 503 (2022).
239. Page, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**, n160 (2021).
240. Rohatgi, A. Webplotdigitizer: Version 4.4. *WebPlotDigitizer* (2020). at <<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>>
241. Lumley, S. *et al.* Competence of mosquitoes native to the United Kingdom to support replication and transmission of Rift Valley fever virus. *Parasit Vectors* **11**, 308:1-308:11 (2018).
242. Turell, M. J. & Rossi, C. A. Potential for mosquito transmission of attenuated strains of Rift Valley fever virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **44**, 278–282 (1991).
243. Golnar, A. J., Turell, M. J., LaBeaud, A. D., Kading, R. C. & Hamer, G. L. Predicting the mosquito species and vertebrate species involved in the theoretical transmission of Rift Valley fever virus in the United States. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **8**, e3163:1-e3163:11 (2014).

244. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. (R Foundation for Statistical Computing, 2020). at <<https://www.R-project.org/>>
245. Freeman, M. F. & Tukey, J. W. Transformations related to the angular and the square root. *The Annals of Mathematical Statistics* **21**, 607–611 (1950).
246. Viechtbauer, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software* **36**, 1–48 (2010).
247. Miller, J. J. The Inverse of the Freeman – Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician* **32**, 138–138 (1978).
248. Hox, J. J., Moerbeek, M. & Schoot, R. van de. *Multilevel analysis: techniques and applications*. (Routledge, Taylor & Francis Group, 2018).
249. Le Coupanec, A. *et al.* *Aedes* mosquito saliva modulates Rift Valley fever virus pathogenicity. *PLoS Negl Trop Dis* **7**, e2237 (2013).
250. Lerdthusnee, K., Romoser, W. S., Faran, M. E. & Dohm, D. J. Rift Valley fever virus in the cardia of *Culex pipiens*: An immunocytochemical and ultrastructural study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **53**, 331–337 (1995).
251. Jupp, P. G. *et al.* The 2000 epidemic of Rift Valley fever in Saudi Arabia: mosquito vector studies. *Med Vet Entomol* **16**, 245–252 (2002).
252. Hoogstraal, H., Meegan, J. M., Khalil, G. M. & Adham, F. K. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–1978 2. Ecological and entomological studies. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **73**, 624–629 (1979).
253. Krida, G. *et al.* Estimation du risque d'introduction du virus de la fièvre de la vallée du Rift en Tunisie par le moustique *Culex pipiens*. *Bull Soc Pathol Exot* **104**, 250–259 (2011).
254. Turell, M. J., Linthicum, K. J. & Beaman, J. R. Transmission of Rift Valley fever virus by adult mosquitoes after ingestion of virus as larvae. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **43**, 677–680 (1990).
255. Turell, M. J., Saluzzo, J.-F., Tammariello, R. F. & Smith, J. F. Generation and transmission of Rift Valley fever viral reassortants by the mosquito *Culex pipiens*. *Journal of General Virology* **71**, 2307–2312 (1990).
256. Patrican, L. A. & Bailey, C. L. Ingestion of immune bloodmeals and infection of *Aedes fowleri*, *Aedes mcintoshi*, and *Culex pipiens* with Rift Valley fever virus. *Am J Trop Med Hyg* **40**, 534–540 (1989).

257. Talavera, S. *et al.* *Culex* flavivirus infection in a *Culex pipiens* mosquito colony and its effects on vector competence for Rift Valley fever phlebovirus. *Parasit Vectors* **11**, 310:1-310:9 (2018).
258. Turell, M. J. *et al.* Vector competence of Egyptian mosquitoes for Rift Valley fever virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **54**, 136–139 (1996).
259. Gad, A. M., Hassan, M. M., El Said, S., Moussa, M. I. & Wood, O. L. Rift Valley fever virus transmission by different Egyptian mosquito species. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **81**, 694–698 (1987).
260. Birnberg, L. *et al.* Field-captured *Aedes vexans* (Meigen, 1830) is a competent vector for Rift Valley fever phlebovirus in Europe. *Parasit Vectors* **12**, 484 (2019).
261. Iranpour, M., Turell, M. J. & Lindsay, L. R. Potential for Canadian mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc* **27**, 363–369 (2011).
262. Ndiaye, E. H. *et al.* Vector competence of *Aedes vexans* (Meigen), *Culex poicilipes* (Theobald) and *Cx. quinquefasciatus* Say from Senegal for West and East African lineages of Rift Valley fever virus. *Parasites & Vectors* **9**, 94:1-94:9 (2016).
263. Turell, M. J. *et al.* Potential for North American mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus. *moco* **24**, 502–507 (2008).
264. Turell, M. J., Wilson, W. C. & Bennett, K. E. Potential for North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Rift Valley fever virus. *Journal of Medical Entomology* **47**, 884–889 (2010).
265. Hartman, D. A. *et al.* Susceptibility and barriers to infection of Colorado mosquitoes with Rift Valley fever virus. *PLoS Negl Trop Dis* **15**, e0009837 (2021).
266. Moutailler, S., Krida, G., Madec, Y., Bouloy, M. & Failloux, A.-B. Replication of Clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift Valley fever virus, in *Aedes* and *Culex* mosquitoes. *Vector Borne Zoonotic Dis* **10**, 681–688 (2010).
267. Brustolin, M. *et al.* Rift Valley fever virus and European mosquitoes: vector competence of *Culex pipiens* and *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus*). *Medical and Veterinary Entomology* **31**, 365–372 (2017).
268. Faran, M. E., Romoser, W. S., Routier, R. G. & Bailey, C. L. The distribution of Rift Valley fever virus in the mosquito *Culex pipiens* as revealed by viral titration of dissected organs and tissues. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **39**, 206–213 (1988).

269. Gad, A. M., Hassan, A. N. & Merdan, A. I. Transmission of Rift Valley fever virus by different geographic strains of *Culex pipiens* in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc* **64**, 363–379 (1989).
270. Gargan, T. P. G., Bailey, C. L., Higbee, G. A., Gad, A. & Said, S. E. The effect of laboratory colonization on the vector-pathogen interactions of Egyptian *Culex pipiens* and Rift Valley fever virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **32**, 1154–1163 (1983).
271. Meegan, J. M., Khalil, G. M., Hoogstraal, H. & Adham, F. K. Experimental transmission and field isolation studies implicating *Culex pipiens* as a vector of Rift Valley fever virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* **29**, 1405–1410 (1980).
272. Romoser, W. S., Faran, M. E., Lerdthusnee, K. & Bailey, C. L. An immunocytochemical study of the distribution of Rift Valley fever virus in the mosquito *Culex pipiens*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **46**, 489–501 (1992).
273. Turell, M. J. *et al.* Vector competence of selected African mosquito (Diptera: Culicidae) species for Rift Valley fever virus. *J Med Entomol* **45**, 102–108 (2008).
274. Turell, M. J., Gargan, T. P. & Bailey, C. L. Replication and dissemination of Rift Valley fever virus in *Culex pipiens*. *Am J Trop Med Hyg* **33**, 176–181 (1984).
275. Turell, M. J., Dohm, D. J. & Fonseca, D. M. Comparison of the potential for different genetic forms in the *Culex pipiens* complex in North America to transmit Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc* **30**, 253–259 (2014).
276. Vloet, R. P. M. *et al.* Transmission of Rift Valley fever virus from European-breed lambs to *Culex pipiens* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* **11**, e0006145:1-e0006145:17 (2017).
277. Zakhia, R., Mousson, L., Vazeille, M., Haddad, N. & Failloux, A.-B. Experimental transmission of West Nile Virus and Rift Valley Fever Virus by *Culex pipiens* from Lebanon. *PLoS Negl Trop Dis* **12**, e0005983:1-e0005983:10 (2018).
278. Amraoui, F. *et al.* *Culex pipiens*, an experimental efficient vector of West Nile and Rift Valley fever viruses in the Maghreb region. *PLoS ONE* **7**, e36757:1-e36757:8 (2012).
279. Faran, M. E. *et al.* Reduced survival of adult *Culex pipiens* infected with Rift Valley fever virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **37**, 403–409 (1987).
280. Turell, M. J. & Bailey, C. L. Transmission studies in mosquitoes (Diptera: Culicidae) with disseminated Rift Valley fever virus infections. *J Med Entomol* **24**, 11–18 (1987).

281. Niklasson, B. S. & Gargan, T. P. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Rift Valley fever virus antigen in mosquitoes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **34**, 400–405 (1985).
282. McIntosh, B. M., Jupp, P. G., Anderson, D. & Dickinson, D. B. Rift Valley fever. 2. Attempts to transmit virus with seven species of mosquito. *J S Afr Vet Med Assoc* **44**, 57–60 (1973).
283. McIntosh, B. M., Jupp, P. G., dos Santos, I. & Barnard, B. J. Vector studies on Rift Valley Fever virus in South Africa. *S Afr Med J* **58**, 127–132 (1980).
284. Lambrechts, L., Scott, T. W. & Gubler, D. J. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* **4**, e646:1-e646:9 (2010).
285. Oliveira, A. R. S. *et al.* Meta-analyses of Japanese encephalitis virus infection, dissemination, and transmission rates in vectors. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **98**, 883–890 (2018).
286. McKenzie, B. A., Wilson, A. E. & Zohdy, S. *Aedes albopictus* is a competent vector of Zika virus: A meta-analysis. *PLoS ONE* **14**, e0216794:1-e0216794:16 (2019).
287. Turell, M. J., Faran, M. E., Cornet, M. & Bailey, C. L. Vector competence of Senegalese *Aedes fowleri* (Diptera: Culicidae) for Rift Valley fever virus. *Journal of Medical Entomology* **25**, 262–266 (1988).
288. Turell, M. J., Cohnstaedt, L. W. & Wilson, W. C. Effect of environmental temperature on the ability of *Culex tarsalis* and *Aedes taeniorhynchus* (Diptera: Culicidae) to transmit Rift Valley fever virus. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* **20**, 454–460 (2020).
289. Beerntsen, B. T., James, A. A. & Christensen, B. M. Genetics of mosquito vector competence. *Microbiol Mol Biol Rev* **64**, 115–137 (2000).
290. Vazeille, M., Rosen, L., Mousson, L. & Failloux, A.-B. Low oral receptivity for dengue type 2 viruses of *Aedes albopictus* from Southeast Asia compared with that of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* **68**, 203–208 (2003).
291. Lorenz, L., Beaty, B. J., Aitken, T. H. G., Wallis, G. P. & Tabachnick, W. J. The effect of colonization upon *Aedes aegypti* susceptibility to oral infection with yellow fever Virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **33**, 690–694 (1984).
292. Azar, S. R. & Weaver, S. C. Vector competence: What has Zika virus taught us? *Viruses* **11**, 867:1-867:24 (2019).

293. Richards, S. L., Pesko, K., Alto, B. W. & Mores, C. N. Reduced infection in mosquitoes exposed to blood meals containing previously frozen flaviviruses. *Virus Res* **129**, 224–227 (2007).
294. Cailly, P. *et al.* A climate-driven abundance model to assess mosquito control strategies. *Ecological Modelling* **227**, 7–17 (2012).
295. Tran, A. *et al.* A geographical information system-based multicriteria evaluation to map areas at risk for Rift Valley fever vector-borne transmission in Italy. *Transbound Emerg Dis* **60 Suppl 2**, 14–23 (2013).
296. Sánchez-Vizcaíno, F., Martínez-López, B. & Sánchez-Vizcaíno, J. M. Identification of suitable areas for the occurrence of Rift Valley fever outbreaks in Spain using a multiple criteria decision framework. *Veterinary Microbiology* **165**, 71–78 (2013).
297. Balenghien, T., Carron, A., Sinègre, G. & Bicout, D. J. Mosquito density forecast from flooding: population dynamics model for *Aedes caspius* (Pallas). *Bull Entomol Res* **100**, 247–254 (2010).
298. Ezanno, P. *et al.* A generic weather-driven model to predict mosquito population dynamics applied to species of *Anopheles*, *Culex* and *Aedes* genera of southern France. *Prev. Vet. Med.* **120**, 39–50 (2015).
299. Groen, T. A. *et al.* Ecology of West Nile virus across four European countries: empirical modelling of the *Culex pipiens* abundance dynamics as a function of weather. *Parasites & Vectors* **10**, 524 (2017).
300. Tran, A. *et al.* A rainfall- and temperature-driven abundance model for *Aedes albopictus* populations. *Int J Environ Res Public Health* **10**, 1698–1719 (2013).
301. Amdouni, J. *et al.* *Culex pipiens* distribution in Tunisia: Identification of suitable areas through Random Forest and MaxEnt approaches. *Vet Med Sci* **8**, 2703–2715 (2022).
302. Gangoso, L. *et al.* Determinants of the current and future distribution of the West Nile virus mosquito vector *Culex pipiens* in Spain. *Environ Res* **188**, 109837 (2020).
303. Mughini-Gras, L. *et al.* Ecological niche modelling of potential West Nile virus vector mosquito species and their geographical association with equine epizootics in Italy. *Ecohealth* **11**, 120–132 (2014).
304. Outammassine, A., Boussaa, S., Zouhair, S. & Loqman, S. Modeling and mapping the habitat suitability and the potential distribution of Arboviruses vectors in Morocco. *Parasite* **28**, 37 (2021).

305. Outammassine, A., Zouhair, S. & Loqman, S. Global potential distribution of three underappreciated arboviruses vectors (*Aedes japonicus*, *Aedes vexans* and *Aedes vittatus*) under current and future climate conditions. *Transboundary and emerging diseases* **69**, (2022).
306. Muñoz Sabater, J. ERA5-Land hourly data from 1981 to present. *Copernicus Climate Change Service Climate Data Store* (2019). at <<https://cds.climate.copernicus.eu/cdsapp#!/dataset/reanalysis-era5-land?tab=overview>>
307. ESRI. World Countries. (2022). at <<https://www.arcgis.com/home/item.html?id=ac80670eb213440ea5899bbf92a04998#overview>>
308. Balenghien, T., Fouque, F., Sabatier, P. & Bicout, D. J. Horse-, bird-, and human-seeking behavior and seasonal abundance of mosquitoes in a West Nile virus focus of southern France. *Journal of Medical Entomology* **43**, 936–946 (2006).
309. Ponçon, N. *et al.* Population dynamics of pest mosquitoes and potential malaria and West Nile virus vectors in relation to climatic factors and human activities in the Camargue, France. *Medical and Veterinary Entomology* **21**, 350–357 (2007).
310. L'Ambert, G., Ferré, J.-B., Schaffner, F. & Fontenille, D. Comparison of different trapping methods for surveillance of mosquito vectors of West Nile virus in Rhône Delta, France. *Journal of Vector Ecology* **37**, 269–275 (2012).
311. De Ascentis, M. *et al.* Species of mosquitoes present in Abruzzo and Molise and their possible role as vector of Usutu and West Nile viruses. *Vet Ital* (2022). doi:10.12834/VetIt.3046.20276.1
312. Himmi, O. Les culicides (Insectes, Diptères) au Maroc : Systématique, écologique et études épidémiologiques pilotes. (2007). at <<http://thesesnafrique.imist.ma/handle/123456789/164>>
313. Bennouna, A. *et al.* Identification of Eilat virus and prevalence of infection among *Culex pipiens* L. populations, Morocco, 2016. *Virology* **530**, 85–88 (2019).
314. Faraj, C. *et al.* Enquête entomologique sur les vecteurs des arbovirus : Zika, Dengue et Chikungunya au Maroc. *Bulletin d'Epidémiologie et de Santé Publique* **76**, (2018).
315. Wint, G. R. W. *et al.* VectorNet: collaborative mapping of arthropod disease vectors in Europe and surrounding areas since 2010. *Eurosurveillance* **28**, 2200666 (2023).

316. Berchi, S., Aouati, A. & Louadi, K. Typologie des gîtes propices au développement larvaire de *Culex pipiens* L. 1758 (Diptera-Culicidae), source de nuisance à Constantine (Algérie). *Ecologia Mediterranea* **38**, 5–16 (2012).
317. El Ouali Lalami, A. *et al.* Inventaire et répartition saisonnière des Culicidae dans le centre du Maroc. *Entomologie Faunistique* **62**, 131–138 (2009).
318. Jetten, T. H. & Takken, W. *Anophelism without malaria in Europe: a review of the ecology and distribution of the genus Anopheles in Europe*. (Wageningen Agricultural University, 1994).
319. Logan, J. A., Wollkind, D. J., Hoyt, S. C. & Tanigoshi, L. K. An analytic model for description of temperature dependent rate phenomena in arthropods. *Environmental Entomology* **5**, 1133–1140 (1976).
320. Rebaudo, F. & Rabhi, V.-B. Modeling temperature-dependent development rate and phenology in insects: review of major developments, challenges, and future directions. *Entomologia Experimentalis et Applicata* **166**, 607–617 (2018).
321. Becker, N. *et al.* *Mosquitoes: Identification, Ecology and Control*. (Springer International Publishing, 2020). doi:10.1007/978-3-030-11623-1
322. Bogojević, M. S., Merdić, E. & Bogdanović, T. The flight distances of floodwater mosquitoes (*Aedes vexans*, *Ochlerotatus sticticus* and *Ochlerotatus caspius*) in Osijek, Eastern Croatia. *Biologia* **66**, 678–683 (2011).
323. Hixon, M. A. in *Encyclopedia of Ecology* (eds. Jørgensen, S. E. & Fath, B. D.) 528–530 (Academic Press, 2008). doi:10.1016/B978-008045405-4.00468-7
324. Campolongo, F., Cariboni, J. & Saltelli, A. An effective screening design for sensitivity analysis of large models. *Environmental Modelling & Software* **22**, 1509–1518 (2007).
325. Morris, M. D. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics* **33**, 161–174 (1991).
326. Iooss, B. *et al.* sensitivity: Global sensitivity analysis of model outputs. (2022). at <<https://CRAN.R-project.org/package=sensitivity>>
327. Carron, A. Traits d’histoire de vie et démographie du moustique *Aedes caspius* (Pallas, 1771) (Diptera : Culicidae) : impact des traitements larvicides. (2007). at <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00202734>>

328. Loftin, K. M., Byford, R. L., Craig, M. E. & Steiner, R. L. Evaluation of cattle insecticide treatments on attraction, mortality, and fecundity of mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc* **12**, 17–22 (1996).
329. Van der Linde, T. C. de K. Aspekte van die algemene biologie van *Culex (Culex) theileri* Theobald (Diptera: Culicidae). (1984).
330. Gabinaud, A. Écologie de deux *Aedes* halophiles du littoral méditerranéen français : *Aedes (Ochlerotatus) caspius* (Pallas, 1771) : *Aedes (Ochlerotatus) detritus* (Haliday, 1833), Nematocera-Culicidae : Utilisation de la végétation comme indicateur biotique pour l'établissement d'une carte écologique : application en dynamique des populations. (1975).
331. Van der Linde, T. C. de K., Hewitt, P. H., Nel, A. & Van der Westhuizen, M. C. Development rates and percentage hatching of *Culex (Culex) theileri* Theobald (Diptera: Culicidae) eggs at various constant temperatures. *Journal of the Entomological Society of Southern Africa* **53**, 17–26 (1990).
332. Read, N. R. & Moon, R. D. Simulation of development and survival of *Aedes vexans* (Diptera: Culicidae) larvae and pupae. *Environmental Entomology* **25**, 9 (1996).
333. Loetti, V., Schweigmann, N. & Burrioni, N. Development rates, larval survivorship and wing length of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) at constant temperatures. *Journal of Natural History* **45**, 2203–2213 (2011).
334. Van der Linde, T. C. de K., Mitchell, J. & Nel, A. The influence of constant temperature on the development and survival of the immature stages of *Culex (Culex) theileri* Theobald (Diptera: Culicidae). *Journal of the Entomological Society of Southern Africa* **54**, 141–153 (1991).
335. Clements, A. N. *The biology of mosquitoes. Volume 1. Development, nutrition and reproduction*. **1**, (CABI Publishing, 2000).
336. Ndiaye, P. I., Bicout, D. J., Mondet, B. & Sabatier, P. Rainfall triggered dynamics of *Aedes* mosquito aggressiveness. *J Theor Biol* **243**, 222–229 (2006).
337. O'Malley, C. M. *Aedes vexans* (Meigen): An old foe. *Proc. N. J. Mosquito Control Assoc* 90–95 (1990).
338. Vinogradova, E. B. *Culex pipiens pipiens mosquitoes: taxonomy, distribution, ecology, physiology, genetic, applied importance and control*. (Pensoft, 2000).

339. Faraj, C. *et al.* Entomological investigations in the region of the last malaria focus in Morocco. *Acta Tropica* **109**, 70–73 (2009).
340. Van der Linde, T. C. de K., Hewitt, P. H., Van Pletzen, R., Nel, A. & Van der Westhuizen, M. C. Oogenesis and oviposition in *Culex theileri* Theobald (Diptera: Culicidae) at various constant temperatures. *Journal of the Entomological Society of Southern Africa* **50**, 323–329 (1987).
341. Subra, R. Etudes écologiques sur *Culex pipiens fatigans* Wiedemann, 1828 (Diptera, Culicidae) dans une zone urbaine de savane soudanienne ouest-africaine : longévité et déplacements d'adultes marqués avec des poudres fluorescentes. *Cah. O.R.S.T.O.M. Serie Entomol. Med. Parasit.* **10**, 3–36 (1972).
342. Guilvard, E. Le complexe *Aedes (Ochlerotatus) detritus* (Haliday, 1833) en Camargue. Contribution à l'étude écophysiological de l'autogenèse dans l'espèce A. (1983).
343. Fouque, F. & Baumgärtner, J. Simulating development and survival of *Aedes vexans* (Diptera: Culicidae) preimaginal stages under field conditions. *Journal of Medical Entomology* **33**, 32–38 (1996).
344. Costello, R. A. & Brust, R. A. Longevity of *Aedes vexans* under different temperatures and relative humidities in the laboratory. *Journal of Economic Entomology* **64**, 324–325 (1971).
345. Andreadis, S. S., Dimotsiou, O. C. & Savopoulou-Soultani, M. Variation in adult longevity of *Culex pipiens f. pipiens*, vector of the West Nile Virus. *Parasitol Res* **113**, 4315–4319 (2014).
346. Van der Linde, T. C. de K., Hewitt, P. H., Nel, A. & Van der Westhuizen, M. C. The influence of different constant temperatures and saturation deficits on the survival of adult *Culex (Culex) theileri* Theobald (Diptera: Culicidae) in the laboratory. *Journal of the Entomological Society of Southern Africa* **53**, 57–63 (1990).
347. Sinègre, G. Contribution à l'étude physiologique d'*Aedes (Ochlerotatus) caspius* (Pallas, 1771) (Nematocera-Culicidae). Eclosion-Dormance-Développement-Fertilité. (1974).
348. Tran, A. *et al.* Complementarity of empirical and process-based approaches to modelling mosquito population dynamics with *Aedes albopictus* as an example—Application to the development of an operational mapping tool of vector populations. *PLoS ONE* **15**, e0227407 (2020).

349. Iyaloo, D. P. *et al.* ALBOMAUURICE: A predictive model for mapping *Aedes albopictus* mosquito populations in Mauritius. *SoftwareX* **13**, 100638 (2021).
350. Clarkson, M. & Enevoldson, T. The factors which influence the breeding and number of *Aedes detritus* in the Neston area of Cheshire, UK, the production of a local mosquito forecast and public bite reporting. *Journal of the European Mosquito Control Association* **38**, 17–32 (2020).
351. Veronesi, R. *et al.* Seasonal pattern of daily activity of *Aedes caspius*, *Aedes detritus*, *Culex modestus*, and *Culex pipiens* in the Po Delta of northern Italy and significance for vector-borne disease risk assessment. *Journal of Vector Ecology* **37**, 49–61 (2012).
352. Ben Ayed, W. *et al.* A survey of *Aedes* (Diptera: Culicidae) mosquitoes in Tunisia and the potential role of *Aedes detritus* and *Aedes caspius* in the transmission of Zika virus. *J Med Entomol* **56**, 1377–1383 (2019).
353. Hammadi, D. *et al.* Le paludisme au Sahara algérien. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* **102**, 185–192 (2009).
354. Soti, V. *et al.* Combining hydrology and mosquito population models to identify the drivers of Rift Valley fever emergence in semi-arid regions of West Africa. *PLoS Negl Trop Dis* **6**, e1795 (2012).
355. Amara Korba, R. *et al.* Ecological differentiation of members of the *Culex pipiens* complex, potential vectors of West Nile virus and Rift Valley fever virus in Algeria. *Parasites & Vectors* **9**, 455 (2016).
356. Kalthoum, S. *et al.* Risk based serological survey of Rift Valley fever in Tunisia (2017–2018). *Heliyon* **7**, e07932 (2021).
357. Vynnycky, E. & White, R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. (Oxford University Press, 2010).
358. Hartemink, N. A. *et al.* Mapping the basic reproduction number (R0) for vector-borne diseases: A case study on bluetongue virus. *Epidemics* **1**, 153–161 (2009).
359. Gilbert, M. *et al.* Global cattle distribution in 2015 (5 minutes of arc). (2022). doi:10.7910/DVN/LHBICE
360. Gilbert, M. *et al.* Global buffaloes distribution in 2015 (5 minutes of arc). (2022). doi:10.7910/DVN/I1WCAB
361. Gilbert, M. *et al.* Global sheep distribution in 2015 (5 minutes of arc). (2022). doi:10.7910/DVN/VZOYHM

362. Gilbert, M. *et al.* Global goats distribution in 2015 (5 minutes of arc). (2022). doi:10.7910/DVN/YYG6ET
363. WorldPop. The spatial distribution of population in 2020. *WorldPop Hub* (2018). at <<https://hub.worldpop.org/geodata/summary?id=24777>>
364. Jupp, P. G., McIntosh, B. M. & Nevill, E. M. A survey of the mosquito and Culicoides faunas at two localities in the Karoo region of South Africa with some observations of bionomics. *Onderstepoort J Vet Res* **47**, 1–6 (1980).
365. Osório, H. C., Zé-Zé, L. & Alves, M. J. Host-feeding patterns of *Culex pipiens* and other potential mosquito vectors (Diptera: Culicidae) of West Nile virus (Flaviviridae) collected in Portugal. *J Med Entomol* **49**, 717–721 (2012).
366. Bird, B. H., Ksiazek, T. G., Nichol, S. T. & Maclachlan, N. J. Rift Valley fever virus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **234**, 883–893 (2009).
367. van den Driessche, P. & Watmough, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences* **180**, 29–48 (2002).
368. Turner, J., Bowers, R. G. & Baylis, M. Two-host, two-vector basic reproduction ratio (R₀) for Bluetongue. *PLOS ONE* **8**, e53128 (2013).
369. Maxima. Maxima, a computer algebra system. Version 5.46.0. (2022). at <<https://maxima.sourceforge.io/>>
370. Monod, H. in *Analyse de sensibilité et exploration de modèles : application aux sciences de la nature et de l'environnement* (eds. Faivre, R., Loos, B., Mahévas, S., Makowski, D. & Monod, H.) 125–158 (Editions Quae, 2013).
371. Becker, N., Jöst, A. & Weitzel, T. The *Culex pipiens* complex in Europe. *moco* **28**, 53–67 (2012).
372. Fonseca, D. M. *et al.* Emerging vectors in the *Culex pipiens* complex. *Science* **303**, 1535–1538 (2004).
373. El Mamy, A. B. O. *et al.* Unexpected Rift Valley fever outbreak, northern Mauritania. *Emerg Infect Dis* **17**, 1894–1896 (2011).
374. WOAHA. EVENT 3990 - Mauritania - Rift Valley fever virus (Inf. with). (2022). at <<https://wahis.woah.org/#/in-event/3990/dashboard>>
375. Lopez, A. Essential climate variables for water sector applications derived from climate projections. (2018). doi:10.24381/CDS.201321F6

376. Berg, P. *et al.* Temperature and precipitation climate impact indicators from 1971 to 2100 derived from European climate projections. (2019). doi:10.24381/CDS.9EED87D5
377. MedECC. in *Climate and Environmental Change in the Mediterranean Basin – Current Situation and Risks for the Future. First Mediterranean Assessment Report* (eds. Cramer, W., Guiot, J. & Marini, K.) 11–40 (Union for the Mediterranean, Plan Bleu, UNEP/MAP, 2020).
378. Palisson, A., Courcoul, A. & Durand, B. Role of cattle movements in Bovine Tuberculosis spread in France between 2005 and 2014. *PLoS One* **11**, e0152578 (2016).
379. Dutta, B. L., Ezanno, P. & Vergu, E. Characteristics of the spatio-temporal network of cattle movements in France over a 5-year period. *Preventive veterinary medicine* **117**, (2014).
380. Chitnis, N., Cushing, J. M. & Hyman, J. M. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM J. Appl. Math.* **67**, 24–45 (2006).

Annexes

Texte A1. Grille de lecture utilisée pour la revue systématique des modèles mécanistes étudiant la FVR.

Question de recherche, contexte, principales analyses et résultats

Objectif principal (primaire et secondaire) : comprendre ; anticiper ; contrôler

Catégorie de modèle : théorique ; appliqué ; gris

Zone géographique : préciser si la zone étudiée avait un historique de circulation du virus ou non

Contexte de l'étude : introduction hypothétique du virus ou contexte réel ; scénario épidémique ou endémique ; autre

Échelle spatiale : internationale ; nationale ; subnationale ; locale

Un modèle parent est-il explicitement désigné ?

Quels sont les points communs ou les différences avec le modèle parent ?

Métrique étudiée : R (nombre de reproduction, quel qu'il soit, préciser dans ce cas s'il était estimé analytiquement, à partir des données, ou à partir de simulations) ; nombre d'individus dans un état donné ; métrique globale ; autre

Sorties du modèle : résultats spatialisés ; avec une dimension temporelle ; sensibilité du modèle à un paramètre ou à une hypothèse ; estimation d'un paramètre ; autre

Mesures de contrôle de la FVR étudiées

Est-ce qu'il y a eu un processus de sélection de modèle ?

Est-ce qu'une analyse de sensibilité a été réalisée ? Si oui, de quel type : one-at-a-time, globale ?

Résultats principaux de l'étude

Limite du modèle présentée dans l'article

Données

Si l'étude utilisait des données :

Type de données : expérimentales ; environnementales ; épidémiologiques ; cliniques ; démographiques ; mouvements d'animaux ; autres

Est-ce que les données étaient spatialisées, et utilisées en tant que telles dans le modèle ?

Est-ce que les données avaient une dimension temporelle, et utilisées en tant que telles dans le modèle ?

Utilisation des données : calibration ; sélection de modèle ; entrée du modèle ; inférence ou évaluation du modèle

Origine des données : publiées ou en accès libre ; publiées pour la première fois dans l'étude

Hôtes vertébrés

Combien de taxons étaient considérés ?

Lesquels ?

Quels états de santé étaient considérés ?

Est-ce qu'il y avait un renouvellement de la population ?

Est-ce que les hôtes étaient séparés en classes d'âge ? Si oui, lesquelles ?

Est-ce qu'il y avait d'autres informations sur le troupeau ou la population humaine ? Sexe ; statut physiologique (gestation) ; activité professionnelle ; autre ?

S'il y avait plusieurs taxons d'hôtes : quelles différences étaient prises en compte ? Densités de population ; dynamiques de populations ; mobilité ; préférence trophique des moustiques ; infectiosité ou sensibilité ; manifestations cliniques ; durée de la phase latente ou de la période infectieuse ; cul-de-sac épidémiologique ; autre

Signes cliniques décrits : asymptomatique vs. symptomatique ; symptômes modérés ou sévères ; mortalité induite par la maladie ; avortements ; aucun ; autre

Vecteurs

Comment était modélisé le compartiment vecteur dans le modèle ? Implicitement (pas de variable d'état) ; explicitement (au moins une variable d'état)

Combien de taxons étaient considérés ? Lesquels ?

Principales caractéristiques des populations de vecteurs, et différences considérées entre les taxons. Préciser lorsqu'un facteur abiotique a une influence sur un paramètre : cycle de vie (émergence, comportement alimentaire) ; infection (probabilité, période d'incubation extrinsèque) ; transmission (probabilité, transmission verticale)

Comment étaient modélisés les stades aquatiques ? Non modélisés ; implicitement (taux d'émergence des adultes décrit par un paramètre ou une fonction) ; explicitement (au moins une variable d'état) ; autre (dynamiques de population de moustiques provenant d'un autre modèle)

Dans le cas d'une modélisation implicite des stades aquatiques, quel type de paramètre ou de fonction ? constant ; forcé (par exemple : fonction sinusoidale, modulée ou non par des données) ; dépendant d'un facteur externe (par exemple variable abiotique) ; autre

Dans le cas d'une modélisation explicite des stades aquatiques : caractéristiques (états, influence de facteurs abiotiques, dormance etc.)

Fréquence des repas sanguins : constant ; variable (préciser en fonction de quel facteur) ; pas de paramètre explicite

Répartition des repas sanguins parmi les hôtes : homogène ; hétérogène ; pas de paramètre explicite

Est-ce qu'il y avait un autre paramètre déterminant une répartition hétérogène des repas sanguins parmi les hôtes ? (taille de l'hôte, comportement, statut infectieux etc.)

Dynamiques spatio-temporelles

Combien d'entités spatiales différentes ? Une sans mouvements d'hôtes, ou alors la localisation n'était pas définie, ou définie de façon peu précise (modèle sans dimension spatiale) ; plus d'une entité spatiale, ou alors le modèle prenait en compte des termes d'entrée ou de sortie d'individus de l'entité spatiale

Type de spatialisation : nombre discret d'entités spatiales ou de pixels ; espace continu ; réseau liant les hôtes entre eux ; autre

Résolution spatiale

Quels mouvements sont considérés ? aucun ; mouvements des hôtes vertébrés ; mouvements des vecteurs ; les deux

Dans le cas d'une mobilité des hôtes : quels types de mouvements ? commerciaux ; nomades ; autre

Dans le cas d'une mobilité des vecteurs : quels types de mouvements ? Dépendants du mouvement des hôtes ; aléatoires ; autre (transport passif par le vent par exemple

Durée des simulations, et période

Pas de temps utilisé

Caractéristiques du modèle : déterministe ou stochastique ; modèle basé agent ou compartimental

Dans le cas d'un modèle stochastique : quel processus est stochastique ; nombre de simulations etc.

Infection et transmission du virus

Forme fonctionnelle de la force d'infection (FOI, pour la transmission vectorielle uniquement) ? Est-ce que le choix de la forme fonctionnelle est justifié ?

Paramètre de transmission : agrégé et constant ; agrégé et variable (fonction sans signification biologique explicite) ; décomposé (différents paramètres représentant des processus biologiques, comme le taux de piqûre, la probabilité de transmission du virus, les préférences trophiques etc.)

Autres voies de transmission considérées (préciser la force d'infection dans ce cas) : transmission verticale chez le moustique ; transmission directe entre ruminants ; transmission des moustiques aux humains et inversement ; transmission des ruminants aux humains

Hypothèse sur le temps passé dans les stades E, I et R, pour les hôtes et les vecteurs : exponentiel ; autre (précisé si modulé par un facteur abiotique)

Tableau A1. Stratégies vaccinales considérées dans les modèles inclus dans la revue systématique.

Modèle	Catégorie	État de santé lié au statut vaccinal	Temps nécessaire à l'immunisation	Efficacité	Couverture vaccinale	Vaccination d'hôte spécifiques	Schéma vaccinal
Gaff <i>et al.</i> [125]	Théorique	Compartiment explicite : vaccination des <i>S</i> uniquement	Oui	Oui	Oui	Non	Vaccination périodique vs dose-unique vs vaccination constante
Résultats principaux : la stratégie la plus efficace était une vaccination préventive de 100 % du bétail, avec un vaccin efficace à 85 % et une campagne de vaccination continue de 28 jours							
Adongo <i>et al.</i> [126]	Théorique	Compartiment explicite : vaccination des <i>S</i> uniquement	Non	Non	Oui (optimisée par la définition d'un objectif fonctionnel)	Non	Optimal (objectif fonctionnel, pas de délai)
Résultats principaux : la stratégie optimale varie avec le poids attribué à la minimisation des coûts (nombre d'animaux vaccinés) et à la minimisation du nombre d'animaux infectés							
Chamchod <i>et al.</i> [158]	Théorique	Transition $S \rightarrow R$	Non	Non	Oui (optimisée par la définition d'un objectif fonctionnel)	Non	Optimal (objectif fonctionnel, pas de délai)
Résultats principaux : i) la stratégie la plus efficace consiste à vacciner avec un taux élevé avant l'apparition du foyer ; ii) si la vaccination survient à plus de deux mois après le début du foyer, il n'y a pas de réduction du nombre d'animaux atteints							
Chamchod <i>et al.</i> [166]	Théorique	Compartiment explicite ; vaccin vivant ayant une probabilité de réversion de virulence et provoquant des avortements ; vaccin inactivé, nécessitant un rappel pour obtenir une immunité à vie	Oui	Oui	Oui	Non	Périodique (début de la vaccination avec un délai)
Résultats principaux : i) l'introduction de ruminants immunisés par un vaccin vivant atténué dans des zones indemnes de FVR provoquer l'apparition d'un foyer. Le VFVR peut devenir endémique en cas d'utilisation prolongée de ce vaccin vivant. ii) s'il y a un délai de plus de 3 mois entre l'apparition des cas et la vaccination, elle ne permet pas de diminuer le nombre de cas.							

Tableau A1. Suite

Modèle	Catégorie	État de santé lié au statut vaccinal	Temps nécessaire à l'immunisation	Efficacité	Couverture vaccinale	Vaccination d'hôte spécifiques	Schéma vaccinal
Yang et Nie [167]	Théorique	Compartiment explicite : vaccination des <i>S</i> uniquement	Non	Non	Oui	Non	Discontinue et cyclique (« <i>impulsive</i> »)
<p>Résultats principaux : i) une courte période inter campagnes de vaccinations, ou un taux de vaccination élevé durant les campagnes sont suffisants pour éradiquer le VFVR ii) A l'inverse, le VFVR est persistant si le taux de vaccination est trop faible ou si la période entre deux campagnes est trop longue</p>							
Gachohi <i>et al.</i> [157]	Gris	Non précisé	Oui	Oui	Oui (atteinte progressivement)	Oui (bovins vs petits ruminants)	Périodique vs en réaction à l'apparition d'un foyer
<p>Résultats principaux : i) Une couverture vaccinale similaire induit une plus grande réduction de l'incidence chez les petits ruminants que chez les bovins ii) La vaccination des bovins protège à la fois les bovins et les petits ruminants, tandis que la vaccination des petits ruminants protège seulement cette dernière population</p>							
McMahon <i>et al.</i> [153]	Gris	Compartiment explicite	Oui	Oui	Non	Non	En réaction à l'apparition d'un foyer, avec un délai
<p>Résultats principaux : Durant une saison humide de 45 jours, il y a une fenêtre d'opportunité de 3 semaines pour que la vaccination puisse avoir un effet bénéfique sur l'épidémie suivante. Sinon, les bénéfices de la vaccination seront observés les années suivantes.</p>							
Métras <i>et al.</i> [139]	Appliqué	Compartiment explicite	Oui	Oui	Oui	Oui (bétail ou humains)	En réaction à l'apparition d'un foyer, vaccination de masse, avec un délai
<p>Résultats principaux : i) vaccine 20 % des ruminants immédiatement après le premier cas humain déclaré réduit les cas humains de 30 % ii) s'il y a un délai d'un mois entre le premier cas humain et la vaccination des ruminants, il faudra 50 % de doses de vaccin en plus pour obtenir le même impact.</p>							

Tableau A1. Suite

Modèle	Catégorie	État de santé lié au statut vaccinal	Temps nécessaire à l'immunisation	Efficacité	Couverture vaccinale	Vaccination d'hôte spécifiques	Schéma vaccinal
EFSA AHAW Panel (Modèle 1) [123 - Modèle 1]	Appliqué	Compartiment explicite	Non	Oui	Non (un certain nombre d'animaux est vaccine par jour jusqu'à une couverture vaccinale de 100 %)	Non	Vaccination continue, débutée avant ou après l'introduction du VFVR
<p><u>Résultats principaux</u> : i) la vaccination est plus efficace lorsqu'elle est réalisée en amont du début de l'épidémie, et mise en place rapidement dans la population ii) l'efficacité du vaccin a un effet mineur sur la réduction de l'infection iii) Vacciner 200 à 2000 animaux par jours permet d'endiguer l'épidémie en un an, peu importe si la vaccination a été débutée en amont ou de l'introduction du virus ou non. En vaccinant 20 animaux par jour, l'épidémie est susceptible de perdurer plus de 2 ans, et l'intégralité de la population sera infectée au final.</p>							
EFSA AHAW Panel (Modèle 2) [123 - Modèle 2]	Appliqué	Probabilité réduite de transmission du virus des vecteurs aux hôtes	Oui	Oui	Non (les animaux des fermes infectées sont au final tous vaccinés)	Non	En réaction à l'apparition d'un foyer, sans retard
<p><u>Résultats principaux</u> : la vaccination dans un rayon de 50 km autour des fermes détectées comme infectées est une des stratégies les plus efficaces (en comparaison d'autres moyens de contrôle, sans vaccination).</p>							

Tableau A2. Caractéristiques des modèles inclus dans la revue systématique : modèles spatialisés et non-spatialisés mais prenant en compte des mouvements d'hôtes et de vecteurs.

Références	Catégorie	Contexte géographique	Échelle	Connections	Données de mouvements (ou indicateurs indirects)
Modèles spatialisés					
Niu <i>et al.</i> [127]	Théorique			Vecteurs et hôtes se déplacent	Aucune
Xue et Scoglio [163]	Théorique			Les hôtes se déplacent	Aucune
Xue et Scoglio [162]	Théorique			Indirecte (à travers la force d'infection)	Aucune
Wen <i>et al.</i> [160]	Théorique			Les hôtes se déplacent	Aucune
Python Ndekou Tandong <i>et al.</i> [148]	Théorique			Les hôtes se déplacent	Aucune
Gao <i>et al.</i> [144]	Gris	Égypte et Soudan	Internationale	Les hôtes se déplacent	Aucune
McMahon <i>et al.</i> [153]	Gris	Afrique de l'Est	Internationale	Indirecte (à travers la force d'infection)	Aucune
Mpeshe <i>et al.</i> [134]	Gris	Tanzanie	Subnationale	Entités spatiales non connectées	Aucune
Xiao <i>et al.</i> [143]	Gris	Égypte et Soudan	Internationale	Les hôtes se déplacent	Aucune
Sumaye <i>et al.</i> [152]	Gris	Tanzanie	Subnationale	Les hôtes se déplacent	Aucune
Xue <i>et al.</i> [138]	Appliqué	Afrique du Sud	Subnationale	Vecteurs et hôtes se déplacent	Mouvements des vecteurs : vent Mouvements des ruminants : animaux vendus, nombre d'animaux à l'engraissement Mouvements humains : distance, population, trajet domicile-travail, taux de retour
Xue <i>et al.</i> [129]	Appliqué	US	Subnationale	Vecteurs et hôtes se déplacent	Proportion maximale d'animaux se déplaçant dans un contexte d'agriculture extensive
Barker <i>et al.</i> [137]	Appliqué	US	Subnationale	Entités spatiales non connectées	Aucune

Sans information sur le contexte géographique des modèles théoriques, nous avons fait le choix de ne pas leur attribuer d'échelle.

Tableau A2. Suite

Références	Catégorie	Contexte géographique	Échelle	Connections	Données de mouvements (ou indicateurs indirects)
Fischer <i>et al.</i> [150]	Appliqué	Pays-Bas	Nationale	Entités spatiales non connectées	Aucune
Nicolas <i>et al.</i> [49]	Appliqué	Madagascar	Subnationale	Les hôtes se déplacent	Pratiques de renouvellement de troupeau des éleveurs : commerce, troc, nombre d'animaux, origine
Leedale <i>et al.</i> [142]	Appliqué	Kenya et Tanzanie	Internationale	Entités spatiales non connectées	Aucune
Taylor <i>et al.</i> [141]	Appliqué	Communauté d'Afrique de l'Est	Internationale	Entités spatiales non connectées	Aucune
Scoglio <i>et al.</i> [146]	Appliqué	États-Unis	Subnationale	Les hôtes se déplacent	Aucune
Sekamatte <i>et al.</i> [147]	Appliqué	Uganda	Subnationale	Indirecte (à travers la force d'infection)	Aucune
Cecilia <i>et al.</i> [149]	Appliqué	Sénégal	Subnationale	Entités spatiales non connectées	Aucune
EFSA AHAW Panel <i>et al.</i> (Modèle 2) [123 - Model 2]	Appliqué	Pays-Bas	Nationale	Indirecte (à travers la force d'infection)	Aucune
Tennant <i>et al.</i> [47]	Appliqué	Archipel des Comores (dont Mayotte)	Internationale	Les hôtes se déplacent	Avis d'expert des services vétérinaires locaux pour définir les distributions <i>a priori</i> des paramètres de mouvements (date de début, durée, volume des échanges, importation d'animaux infectés)
Modèles non spatialisés mais ouverts					
Gil <i>et al.</i> [154]	Gris	Égypte	Nationale	Entrée d'hôtes (importations)	Aucune
Métras <i>et al.</i> [140]	Appliqué	Mayotte	Subnationale	Entrée d'hôtes	Échanges non-officiels
Durand <i>et al.</i> [45]	Appliqué	Sénégal	Locale	Entrée et sortie d'hôtes	Enquête auprès des éleveurs nomades : principales étapes du trajet, dates

Tableau A3. Catégories de jeux de données et leur utilisation

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Métrás <i>et al.</i> [140]	Environnementales - Végétation (1) Épidémiologiques - Sérologiques (bétail) (2) Démographiques - bétail + structure d'âge (3) Mouvements - Importations (4) - Date de début d'importation + durée (5)		1, 2	3, 4	1	2, 5
Métrás <i>et al.</i> [139]	Environnementales - Précipitations (1) Épidémiologiques - Sérologiques (bétail) (2) - Sérologiques (humains) (3) - Incidence (humains) (4)		1, 4	2,3	1	2, 4
Cecilia <i>et al.</i> [149]	Environnementales - Température (indirect) (1) Démographique - Bétail (2) - Vecteurs (3) Autre - Préférences trophiques des vecteurs (4)	1, 2, 3	1, 3	4	1, 2, 3	

Un numéro est attribué à chaque jeu de données dans la colonne "type de données" (entre parenthèses), et est ensuite utilisé dans les autres colonnes.

Tableau A3. Suite

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Durand <i>et al.</i> [45]	Environnementales - Température (indirect) (1) Épidémiologiques - Sérologiques (bétail, structure d'âge) (2) Démographiques - Bétail (3) - Vecteurs (4) Mouvements - Mouvements nomades (5)		1, 2, 4	3, 4, 5	1, 4	2
Leedale <i>et al.</i> [142]	Environnementales - Température (1) - Précipitations (2) Épidémiologiques - Dates des foyers (3) - Surveillance entomologique (infection) (4) Démographiques - Bétail (5) - Vecteurs (6)	1, 2, 3, 4, 6	1, 2, 3, 4, 6		1, 2, 5	3, 4, 6
Taylor <i>et al.</i> [141]	Environnementales - Température (1) - Précipitations (2) Autre - Vulnérabilité sociale (3)	1, 2, 3	1, 2		1, 2, 3	
McMahon <i>et al.</i> [153]	Environnementales - Utilisation des sols (1) - Précipitations (2) Démographiques - Bétail (3) - Humains (4)	1, 2, 3, 4	2	1, 2	3, 4	

Tableau A3. Suite

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Mpeshe <i>et al.</i> [134]	Expérimentales - Taux de survie dépendant de la température (1) Environnementales - Température (2) - Précipitations (3)	2, 3	2, 3	1	2, 3	
Fischer <i>et al.</i> [150]	Environnementales - Température (1) Démographiques - Bétail (2) - Vecteurs (abondance) (3) - Vecteurs (dynamiques) (4)	2, 3	1, 4	4	1, 2, 3	
Nicolas <i>et al.</i> [49]	Environnementales - Utilisation des sols (1) Épidémiologiques - Sérologiques (bétail) (2) Démographiques - Bétail (densité) (3) - Bétail (mise bas et mortalité) (4) - Vecteurs (5) Mouvements - Commerce et troc (6) Géographiques - Localisation des villages (7)	1, 2, 3, 6, 7	5	4, 5	1, 3, 6	2

Tableau A3. Suite

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Barker <i>et al.</i> [137]	<p>Expérimentales - changement de la durée de l'EIP en fonction de la température (1)</p> <p>Environnementales - Température (2) - Utilisation des sols (3)</p> <p>Démographiques - Bétail (4) - Vecteurs (5) - Oiseaux (6)</p>	2, 3, 4, 6	2, 5	1, 5	2, 3, 4, 6	
Gachohi <i>et al.</i> [157]	<p>Environnementales - Précipitations (1)</p> <p>Épidémiologiques - Données de vaccination (2) - Date des foyers (3)</p> <p>Démographiques - Bétail + structure d'âge (4)</p>	1	1	1, 2, 3, 4	1	
Pedro <i>et al.</i> [156]	<p>Épidémiologiques - Prévalence (bétail) (1) - Années des foyers (2)</p>		1, 2			1, 2
Cavalerie <i>et al.</i> [133]	<p>Épidémiologiques - Date de début des foyers (1) - Durée de la présence du virus (2) - Sérologiques (animaux) (3)</p> <p>Démographiques - Vecteurs (4)</p>		3	1, 4		2, 3

Tableau A3. Suite

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Bicout et Sabatier [145]	Environnementales - Précipitations (1) Épidémiologiques - Taux de décroissance du nombre d'individus séropositifs (IgG, bétail) (2) Démographiques - Vecteurs (3)		1, 3	1, 2, 3		
Tuncer <i>et al.</i> [155]	Expérimentales - TCID50, IgM, IgG chez le mouton (1) Épidémiologiques - Incidence (humains) (2)		1, 2			1, 2
Scoglio <i>et al.</i> [146]	Démographiques - Bétail (1) - Vecteurs (2) Géographiques - Localisation des fermes (3)	1, 3		2	1, 3	
Xue <i>et al.</i> [138]	Environnementales - Température (1) - Précipitations (2) - Vent (3) Épidémiologiques - Incidence (bétail) (4) - Incidence (humains) (5) Démographiques - Bétail (6) - Humains (7) Mouvements - Commerce (8) - trajet domicile-travail /taux de retour (humains) (9) Géographiques - Distance entre les centres des patchs (10)	3, 4, 5, 10	(1, 2 : supposé), 4, 5		1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10	4, 5

Tableau A3. Suite

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Xue <i>et al.</i> [129]	Environnementales - Température (1) - Précipitations (2) Démographiques - Bétail (3) Mouvement - Mouvements agrégés (bétail) (4) Géographiques - Distance entre les centres des nœuds (5)	3, 5	1, 2	4	1, 2, 3, 5	
Beechler <i>et al.</i> [136]	Épidémiologiques - Sérologiques (animaux) (1) - Statut BTB (2)		1			1, 2
Sekamatte <i>et al.</i> [147]	Démographiques - Bétail (1) Géographiques - Centroides (longitude et latitude) (2)	1, 2			1, 2	
EFSA AHAW Panel <i>et al.</i> (Modèle 1) [123 - Model 1]	Environnementales - Précipitations (1) Épidémiologiques - Sérologiques (bétail) (2) Démographiques - Bétail (3)		1, 2	2	1, 3	
EFSA AHAW Panel <i>et al.</i> (Modèle 2) [123 - Model 2]	Environnementales - Température (1) Démographiques - Bétail (2) Géographiques - Localisation des fermes (3)	1, 2, 3	1		1, 2, 3	

Tableau A3. Suite

Modèle	Type de données utilisées	Données spatialisées	Données avec une dimension temporelle	Utilisation des données		
				Calibration	Entrée du modèle	Inférence / évaluation du modèle
Tennant <i>et al.</i> [47]	Environnementales - Végétation (1) Épidémiologiques - Sérologiques (bétail) (2) Démographiques - Bétail (3) Mouvements - Commerce (4)	1, 2, 3	1, 2	4	1, 3	2
Lo Iacono <i>et al.</i> [151]	Expérimentales - Mortalité des larves et des nymphes dépendantes de la température (1) Environnementales - Température (2) - Température de la surface de l'eau (3) Épidémiologiques - Durée des périodes inter-épidémiques (4)		2, 3	1	2, 3	4

Texte A2. *Diversité des hypothèses et des formes fonctionnelles des forces d'infection des modèles de transmission dynamique du VFVR.*

Dans les modèles réceptif-infecté-rétabli (SIR) classiques, la force d'infection (FOI) est le taux auquel les individus passent de l'état réceptif (S) à l'état infectieux (I) ou infecté latent (E). Biologiquement, la FOI peut se décomposer comme $p_{contact} \cdot p_{inf} \cdot p_{transm}$. Dans le cas d'une transmission vectorielle, $p_{contact}$ est le taux de contact entre les vecteurs (indice v) et les hôtes (indice h), p_{inf} est la probabilité qu'un contact donné soit réalisé avec un individu infecté et p_{transm} celle qu'un contact avec un individu infecté entraîne une transmission de l'agent pathogène. Ces termes peuvent se décliner dans les deux sens de transmission, du vecteur à l'hôte, et de l'hôte au vecteur, en adaptant les valeurs des paramètres. Pour p_{inf} , nous avons :

$$p_{inf,v \rightarrow h} = \frac{I_v}{N_v}$$

$$p_{inf,h \rightarrow v} = \frac{I_h}{N_h}$$

La valeur de p_{transm} peut varier en fonction de la source d'infection et de sa cible. Elle n'est pas liée aux densités d'hôtes et de vecteurs, mais plutôt à leurs caractéristiques individuelles, comme l'espèce, la virémie, la réponse immunitaire de l'espèce etc. Les différentes formes fonctionnelles (FF) observables dans les modèles de maladie à transmission vectorielle dépendent donc des hypothèses réalisées sur $p_{contact}$ [215].

Fréquence-dépendance du réservoir

La FF fréquence-dépendante du réservoir (FR, $n = 13$, Équation 1) suppose que le taux auquel un vecteur pique un hôte n'est pas dépendant de la densité des hôtes (réservoirs), c'est-à-dire que même si la disponibilité des hôtes augmente, le vecteur ne se nourrit pas plus. En revanche, le nombre de piqûres reçues par un hôte donné est proportionnel au ratio vecteur/hôte, c'est-à-dire qu'un hôte recevra plus de piqûres de la part des vecteurs si leur population augmente mais que celle des hôtes reste stable. Par conséquent, nous avons :

- $p_{contact,h \rightarrow v} = a$, avec a le taux de piqûre, habituellement défini comme le taux maximal de piqûre permis par le cycle gonotrophique du moustique (c'est à dire le temps minimum requis entre deux repas sanguins pour produire les œufs et les pondre). Cela nous donne donc :

$$FR_{h \rightarrow v} = a \cdot \left(\frac{I_h}{N_h} \right) \cdot p_{transm,h \rightarrow v}$$

- $p_{contact,v \rightarrow h} = a \cdot \frac{N_v}{N_h}$, qui se simplifie avec la valeur de $p_{inf,v \rightarrow h}$ et donne :

$$FR_{v \rightarrow h} = a \cdot \left(\frac{I_v}{N_h} \right) \cdot p_{transm,v \rightarrow h}.$$

Nous pouvons aussi écrire cette FF en utilisant les paramètres agrégées β_{hv} et β_{vh} , parfois appelés « taux de contact adéquat », comme dans Gaff *et al.* [124]:

$$\begin{aligned} FR_{h \rightarrow v} &= \beta_{hv} \cdot \frac{I_h}{N_h} \\ FR_{v \rightarrow h} &= \beta_{vh} \cdot \frac{I_v}{N_h} \end{aligned} \quad (1)$$

Cette FF est donc appelée fréquence-dépendante du réservoir puisque le nombre total d'hôtes est le dénominateur des deux termes de transmission ($v \rightarrow h$ et $h \rightarrow v$). Avec cette FF, le taux de transmission des vecteurs aux hôtes augmente linéairement avec le ratio vecteur/hôte, et peut atteindre des valeurs irréalistes. En effet, en réalité, les hôtes peuvent utiliser des mécanismes de défense contre les piqûres des vecteurs, empêchant les populations de vecteurs de réaliser l'ensemble des repas sanguin attendus.

Action de masse

La FF d'action de masse (MA, n = 8, Équation 2), parfois appelée pseudo action de masse, est densité-dépendante. Elle fait l'hypothèse que les vecteurs piquent les hôtes à un taux proportionnel à celui du nombre d'hôtes, et que les hôtes sont piqués à un taux proportionnel au nombre de vecteurs. Par conséquent, nous avons :

- $p_{contact,h \rightarrow v} \propto N_h$, sans prendre en compte une possible constante provenant du taux de piqûre précédemment défini a , qui se simplifie avec le terme de $p_{inf,h \rightarrow v}$ et donne donc $MA_{h \rightarrow v} \propto I_h \cdot p_{transm,h \rightarrow v}$.
- $p_{contact,v \rightarrow h} \propto N_v$, qui par la même construction donne $MA_{v \rightarrow h} \propto I_v \cdot p_{transm,v \rightarrow h}$.

La FF s'écrit alors

$$\begin{aligned} MA_{h \rightarrow v} &= \beta_{hv} \cdot I_h \\ MA_{v \rightarrow h} &= \beta_{vh} \cdot I_v \end{aligned} \quad (2)$$

Avec cette forme et à partir d'une certaine densité d'hôtes, le taux de piqûre par unité de temps des vecteurs peut dépasser leurs capacités biologiques et devenir irréaliste.

Fréquence-dépendance des infectés

En suivant la nomenclature proposée par Wonham *et al.* [214], qui ont introduit la FF fréquence-dépendante des réceptifs, nous décrivons ici la FF fréquence-dépendante des infectés (FI, n = 12, Équation 3). Cette forme fait l'hypothèse que le taux auquel les vecteurs

se nourrissent sur les hôtes ne varie pas avec la densité des hôtes réservoir, et que le nombre de piqûres reçues par un hôte ne varie pas non plus avec la densité des vecteurs. Les taux de transmission sont donc corrélés aux proportions d'individus infectés dans les populations d'hôtes et de vecteurs :

$$\begin{aligned} FI_{h \rightarrow v} &= \beta_{hv} \cdot \frac{I_h}{N_h} \\ FI_{v \rightarrow h} &= \beta_{vh} \cdot \frac{I_v}{N_v} \end{aligned} \quad (3)$$

La seule situation induisant un taux de contact constant dans les deux directions de la transmission serait avec un ratio vecteur/hôte constant au cours du temps. En effet, si nous faisons l'hypothèse qu'un vecteur est systématiquement capable de prendre le repas sanguin dont il a physiologiquement besoin, et que les hôtes inclus dans le modèle sont les seules sources de sang, alors une diminution du nombre d'hôtes devrait conduire à l'augmentation du nombre de piqûres par hôte (FF de type FR). De même, si le nombre de piqûres reçues par un hôte est saturé et constant, prenant en compte leurs mécanismes de défense, alors le taux de piqûre devrait varier avec les fluctuations de densité d'hôtes, selon que ce système contraint lui permet ou non de se nourrir selon ses besoins.

Formes fonctionnelles alternatives

Les formes fonctionnelles FR, MA et FI peuvent uniquement être appliquées pour certaines densité de populations des hôtes et des vecteurs, sinon elles peuvent produire des valeurs aberrantes et conduire à des prédictions faussées [214]. Trois formes alternatives de FF ont été relevées dans les modèles de FVR pour tenter de palier à ces problèmes (Fig. 9). Ces FF nécessitent des paramètres additionnels pour restreindre le taux de contact entre les populations d'hôte et de vecteurs.

La première forme alternative (Équation 4, Hybride1 dans le Tableau 1 et Fig. 9, n = 8) a été utilisé dans le modèle de Chitnis *et al.* [131], et a été auparavant employée pour un modèle de transmission du paludisme [380].

$$\begin{aligned} Hyb_{1,h \rightarrow v} &= \frac{\sigma_v \sigma_h N_h}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \cdot \alpha_{vh} \frac{I_h}{N_h} \\ Hyb_{1,v \rightarrow h} &= \frac{\sigma_v \sigma_h N_v}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \cdot \alpha_{hv} \frac{I_v}{N_v} \end{aligned} \quad (4)$$

Dans ces équations, α_{hv} et α_{vh} désignent les probabilités de transmission en cas de contact. σ_v est défini comme le nombre maximal de fois qu'un moustique peut piquer un hôte par unité de temps, en considérant que l'hôte est toujours disponible. Ce paramètre est une fonction du cycle gonotrophique du moustique et de sa préférence trophique pour une espèce

donnée. σ_h est un paramètre utilisé pour éviter les taux de contacts anormalement élevés et représente le nombre maximal de piqûres que peut subir un hôte par unité de temps. Bien que la valeur de σ_h semble impossible à estimer, cette FF alternative peut s'avérer efficace pour empêcher l'apparition de prédictions erronées et a donc été souvent réutilisées dans les modèles de transmissions du VFVR. Il s'agit également de la FF pour laquelle le choix est le plus souvent justifié (5/8, Fig. 9). Quelques variations de formulations sont observées dans le modèle de Sumaye *et al.* [152].

La seconde forme alternative est celle utilisée par McMahon *et al.* [153] (Équation 5, Hybride2 dans le Tableau 1 et Fig. 9, n = 1).

$$\begin{aligned} Hyb_{2,h \rightarrow v} &= inf_h \cdot sus_v \cdot e^{-\frac{r}{a}} \cdot I_h \\ Hyb_{2,v \rightarrow h} &= inf_v \cdot sus_h \cdot e^{-\frac{r}{a}} \cdot I_v \\ r &= -\sqrt{\frac{N_v + N_h}{A}} \end{aligned} \quad (5)$$

Ici, *inf* et *sus* désignent l'infectivité et la sensibilité des hôtes et des vecteurs, respectivement. Le taux de contact est formulé par $e^{-\frac{r}{a}}$, avec *a* étant la distance caractéristique de la propagation locale du virus. Dans l'expression de *r*, *A* représente l'aire d'un patch.

La dernière FF alternative est celle utilisée par Lo Iacono *et al.* [151] (Équation 6, Hybride3 dans le Tableau 1 et Fig. 9, n = 1).

$$\begin{aligned} Hyb_{3,h \rightarrow v} &= \alpha_{hv} \cdot \tilde{\theta} \frac{I_h}{N_h} \\ Hyb_{3,v \rightarrow h} &= \alpha_{vh} \cdot m \cdot \tilde{\theta} \frac{I_v}{N_v} \\ \tilde{\theta} &= \frac{\theta}{1 + \frac{m}{q}} \\ m &= p_f \cdot \frac{N_v}{N_h} \end{aligned} \quad (6)$$

Ici, p_f désigne la proportion de la population de moustiques capable de détecter et de se nourrir sur les hôtes considérés, et m est donc un ratio vecteur-hôte « effectif ». $\tilde{\theta}$ représente le taux de piqûre, et est fonction de m , du taux de complétion du cycle gonotrophique θ , et de q , le ratio vecteur-hôte pour lequel la fécondité des vecteurs est divisée par 2. Ce processus est représenté pour tenir compte de la diminution de la fécondité des vecteurs en l'absence d'hôtes présents en quantité suffisante pour assurer tous les repas sanguins de la population.

Tableau A4. Résumé des données intégrées dans la méta-analyse

Le tableau A4 est disponible au téléchargement sur le répertoire GitHub suivant :

<https://github.com/drouinalex/riftvalleyfever>

Tableau A5. Données brutes utilisées dans la méta-analyse

Le tableau A5 est disponible au téléchargement sur le répertoire GitHub suivant :

<https://github.com/drouinalex/riftvalleyfever>

Texte A3. Paramétrage des capacités de portage

Matériel et méthodes

Pour la méthode M_3 , nous avons calibré α à l'aide des données entomologiques disponibles, en cherchant la valeur qui minimisait le carré des distances entre les données observées et prédites, aux mêmes dates et aux mêmes localisations. Puisque les abondances prédites représentent l'intégralité de la population de moustiques considérée, et que les données observées sont un nombre d'individus capturés durant une session de piégeage, les valeurs observées et prédites ne sont pas directement comparables. Nous avons dans un premier temps, pour chaque jeu de données, remis à l'échelle les valeurs prédites dans un intervalle entre zéro et le maximum de données observées. Nous avons ensuite calculé la somme des carrés des distances entre données observées et prédites corrigées, pour chaque jeu de données, afin de calculer un score final. Nous avons évalué des valeurs de $\log(\alpha)$ comprises dans l'intervalle $[-9 ; 3]$, correspondant à des comportements extrêmes de la relation entre les capacités de portage $\kappa_{L_{x,y}}$ et $\kappa_{P_{x,y}}$ du pixel (x, y) et la probabilité de présence $p_{x,y}$ associée (Figure Texte A3-1.). Nous avons également calculé le pourcentage de séries temporelles des données observées ayant une valeur maximale supérieure à la valeur maximale des données prédites correspondantes. En effet, comme nous avons considéré que les valeurs observées représentaient une fraction de la population totale que nous cherchions à simuler, nous nous attendions à avoir des valeurs observées inférieures aux valeurs prédites. Par conséquent, des valeurs élevées de ce pourcentage indiquaient que la valeur de α était trop élevée, empêchant les capacités de portage d'atteindre une valeur suffisante pour que le modèle puisse simuler une population de moustiques importante dans les pixels avec des données effectivement observées. Nous avons sélectionné la meilleure valeur de α comme étant celle pour laquelle $\log(\alpha)$ minimisait la somme des carrés des distances entre valeurs observées et prédites corrigées, et pour laquelle la valeur de ce pourcentage était faible.

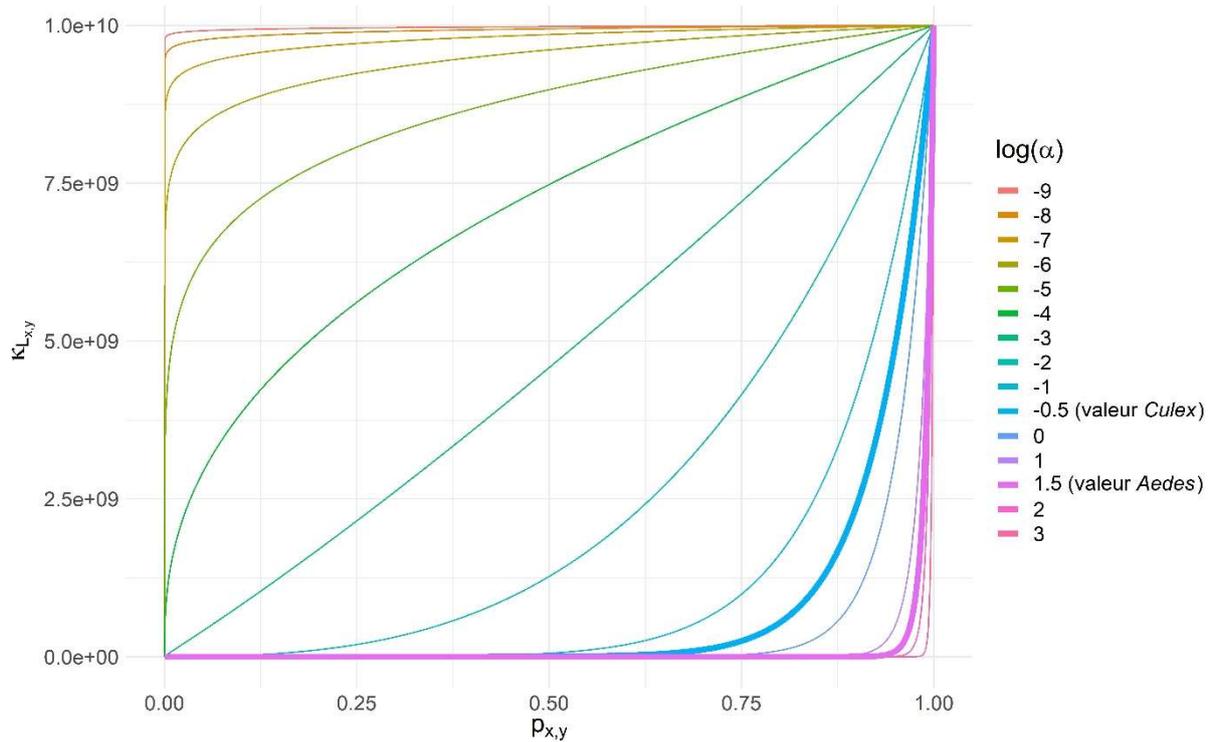


Figure Texte A3-1. Forme de la relation entre la capacité de portage $\kappa_{x,y}$ et la probabilité de présence $p_{x,y}$, en fonction de la valeur choisie pour α . Exemple de $\kappa_{L,x,y}$, avec $\kappa_{L,max} = 10^{10}$ (valeur utilisée dans le modèle pour les Aedes). Les valeurs de $\log(\alpha) = -0,5$ et $\log(\alpha) = 1,5$ (trait épais) illustrent les valeurs optimales choisies pour les Culex et Aedes, respectivement.

Résultats

La valeur de la somme des carrés des distances entre données observées et prédites corrigées diminuait lorsqu'on augmentait la valeur de $\log(\alpha)$, et présentait un minimum local pour la valeur des Aedes et deux pour les Culex (Figure Texte A3-2). Le pourcentage de séries temporelles des données observées ayant une valeur maximale supérieure à la valeur maximale des données prédites correspondantes augmentait avec $\log(\alpha)$. Cela s'explique par le fait que la capacité de portage diminue lorsque α augmente, en particulier dans les pixels avec une faible probabilité de présence. Pour les Aedes, nous avons choisi la valeur du minimum local ($\log(\alpha) = 1,5$) comme étant la meilleure valeur. En effet, choisir une valeur supérieure aurait conduit à une augmentation du pourcentage de séries temporelles des données observées ayant une valeur maximale supérieure à la valeur maximale des données prédites correspondantes. Nous avons choisi la valeur du premier minimum local pour les Culex ($\log(\alpha) = -0,5$) en suivant le même raisonnement.

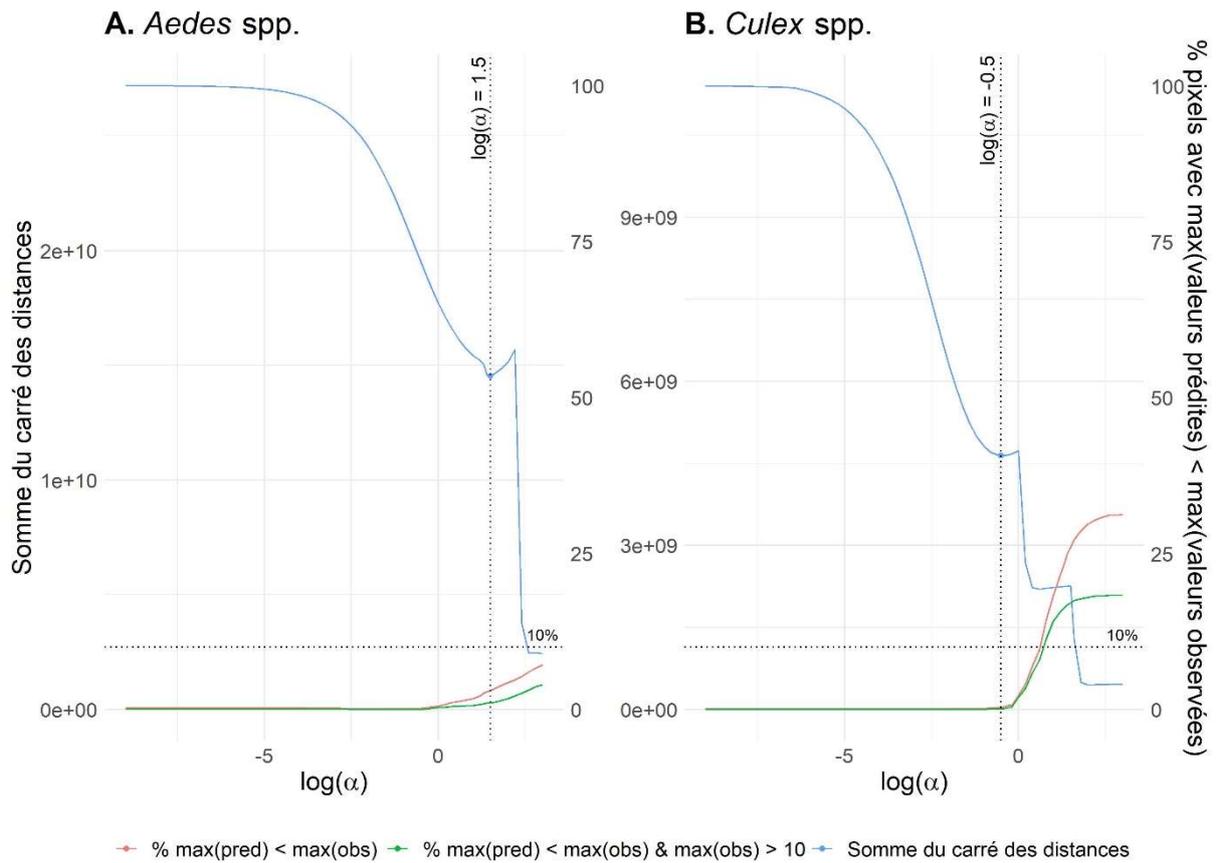


Figure Texte A3-2. Somme du carré des distances entre les valeurs observées et les valeurs prédites corrigées, pour les Aedes (A), et les Culex (B). '%max(pred) < max(obs)' désigne le pourcentage de séries temporelles des données observées ayant une valeur maximale supérieure à la valeur maximale des données prédites correspondantes, parmi tous les jeux de données ; '%max(pred) < max(obs) & max(obs) > 10' désigne le même pourcentage, mais calculé pour les séries temporelles observées avec une valeur maximale supérieure à 10 moustiques uniquement.

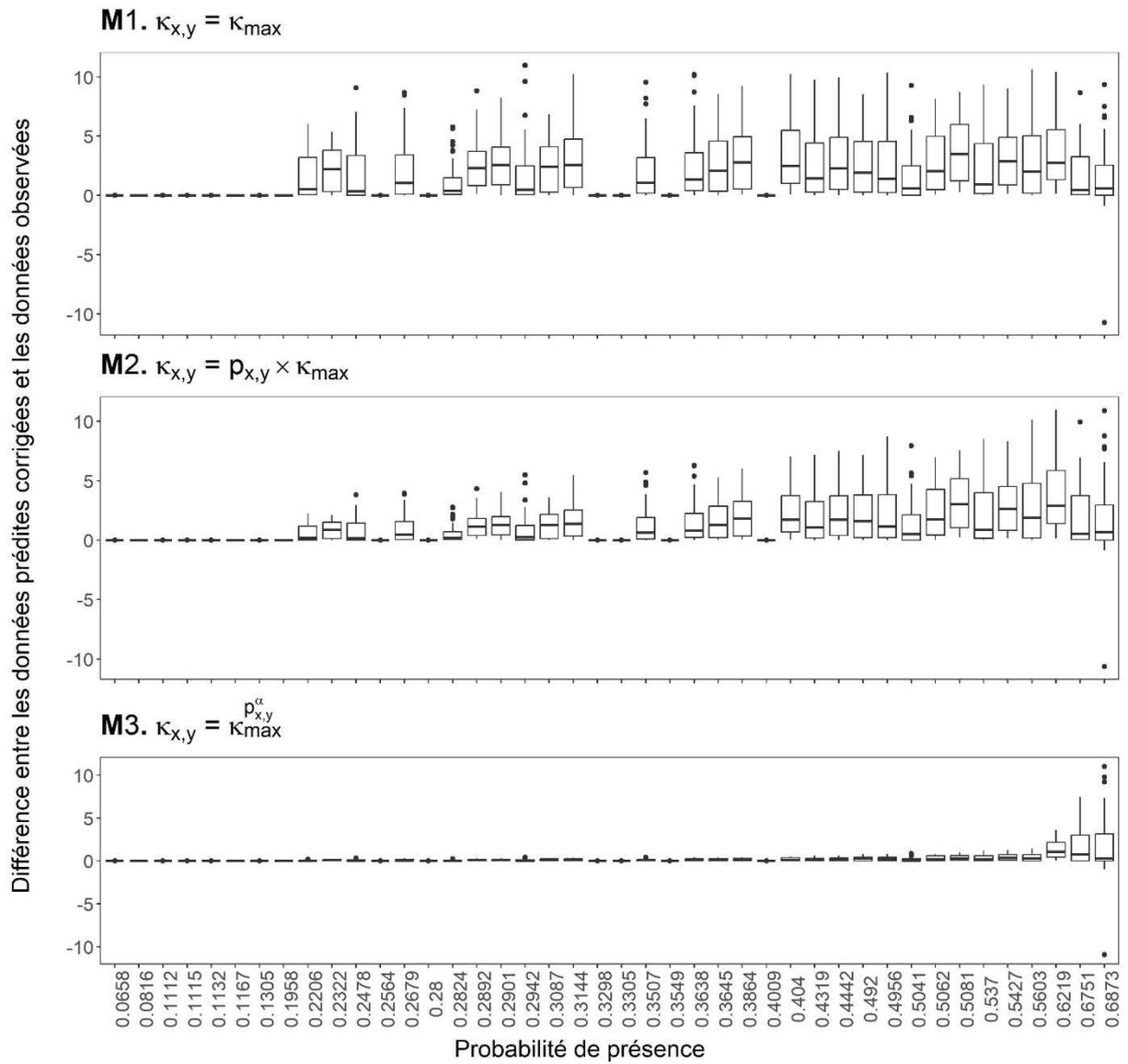


Figure A1. Ae. detritus, données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 42 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,07 à 0,69. Maximum des données observées : 11 moustiques.

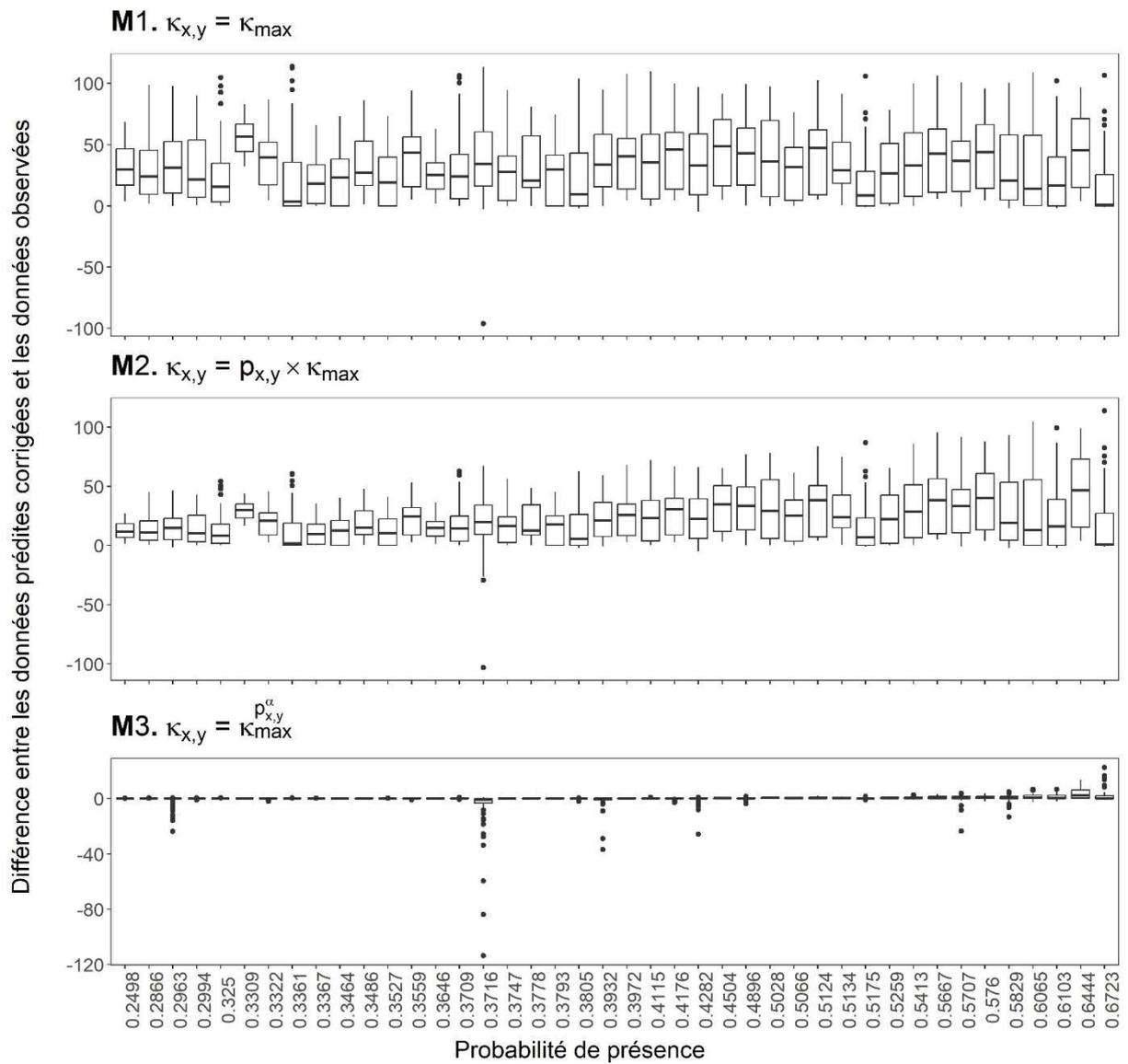


Figure A2. Ae. vexans, données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 42 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,25 à 0,67. Maximum des données observées : 114 moustiques.

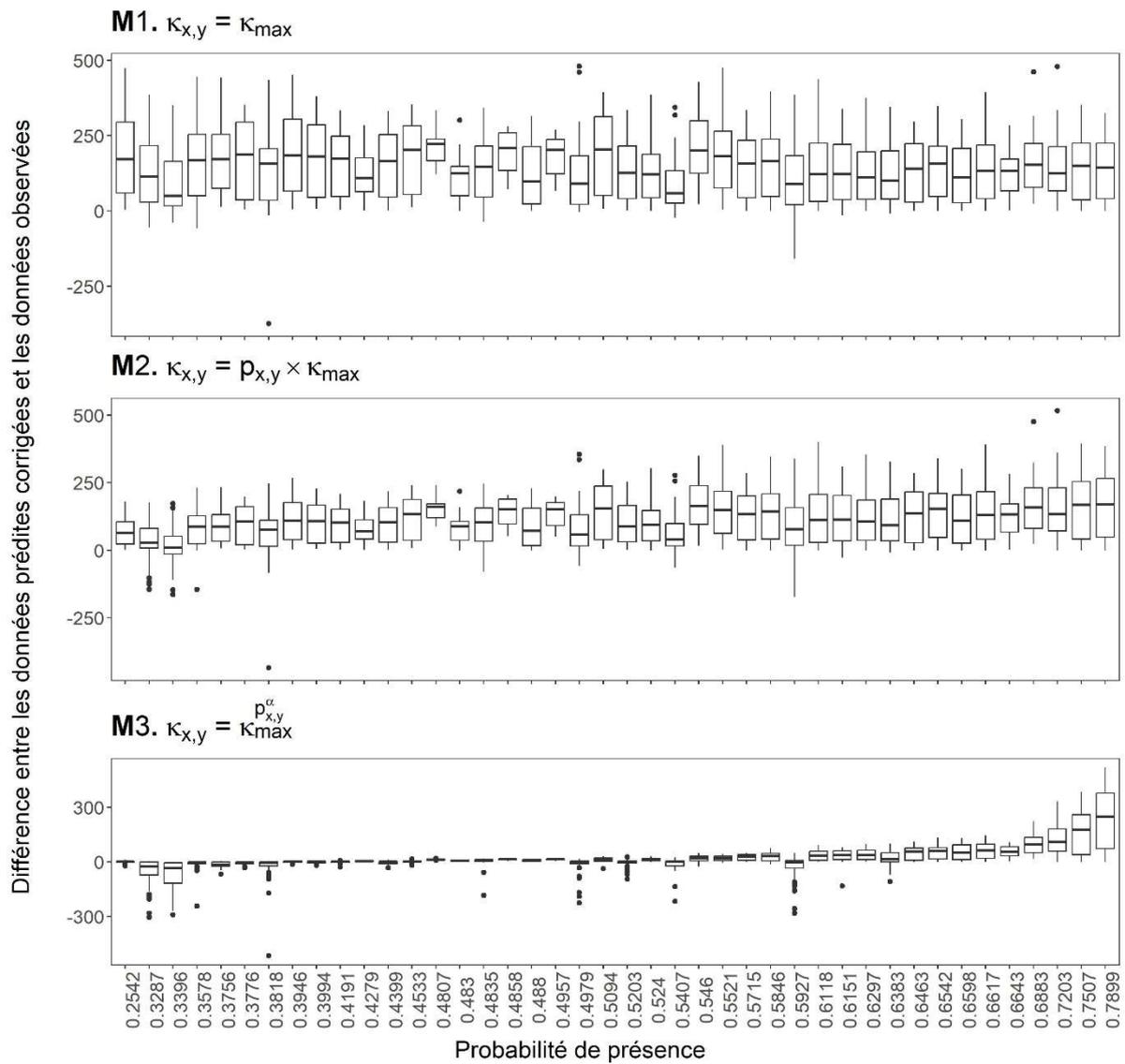


Figure A3. Cx. pipiens, données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 42 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,25 à 0,79. Maximum des données observées : 517 moustiques.

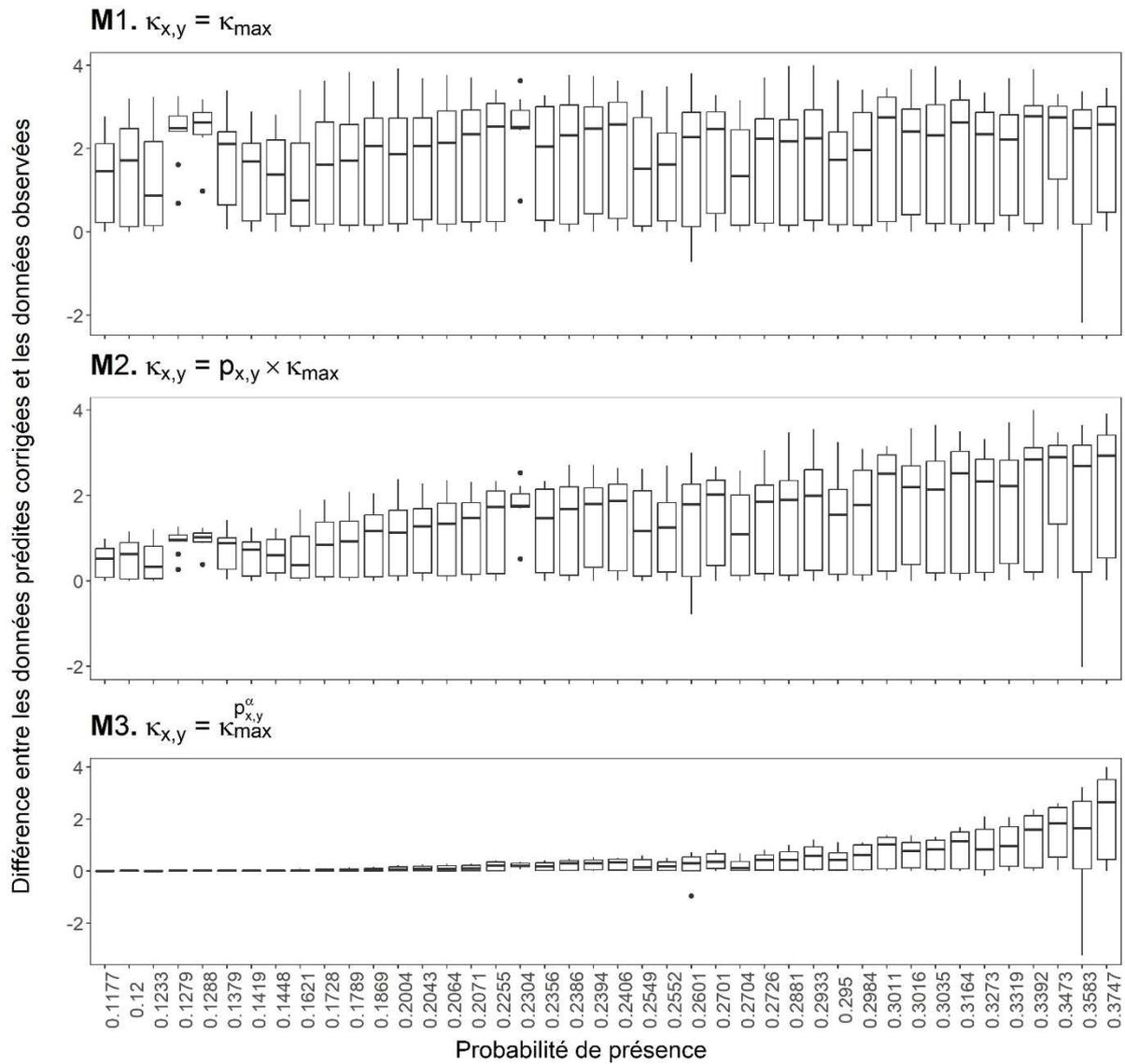


Figure A4. *Cx. theileri*, données IT1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 42 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,12 à 0,37. Maximum des données observées : 4 moustiques.

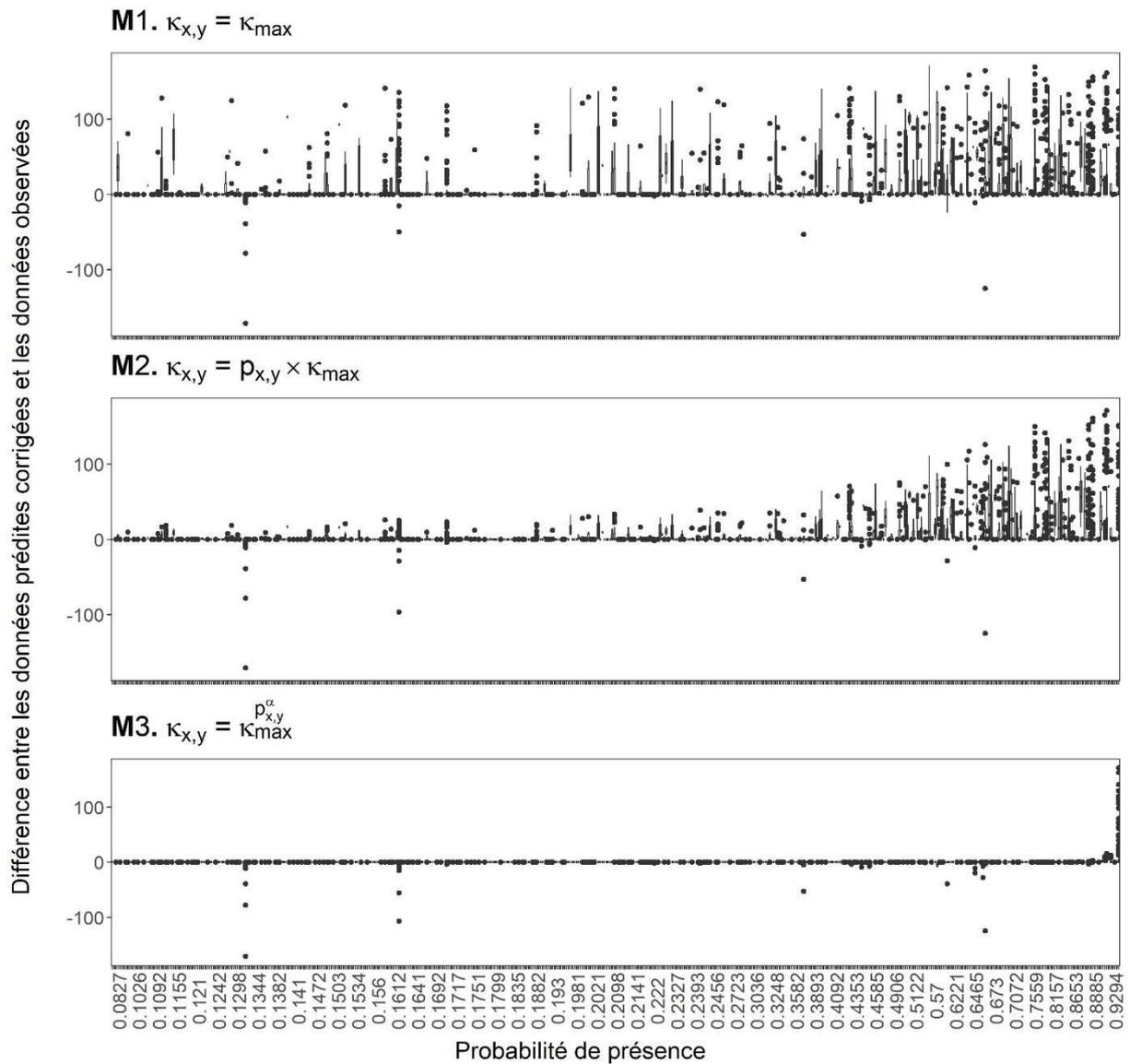


Figure A5. *Ae. caspius*, données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 506 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,08 à 0,97. Maximum des données observées : 171 moustiques.

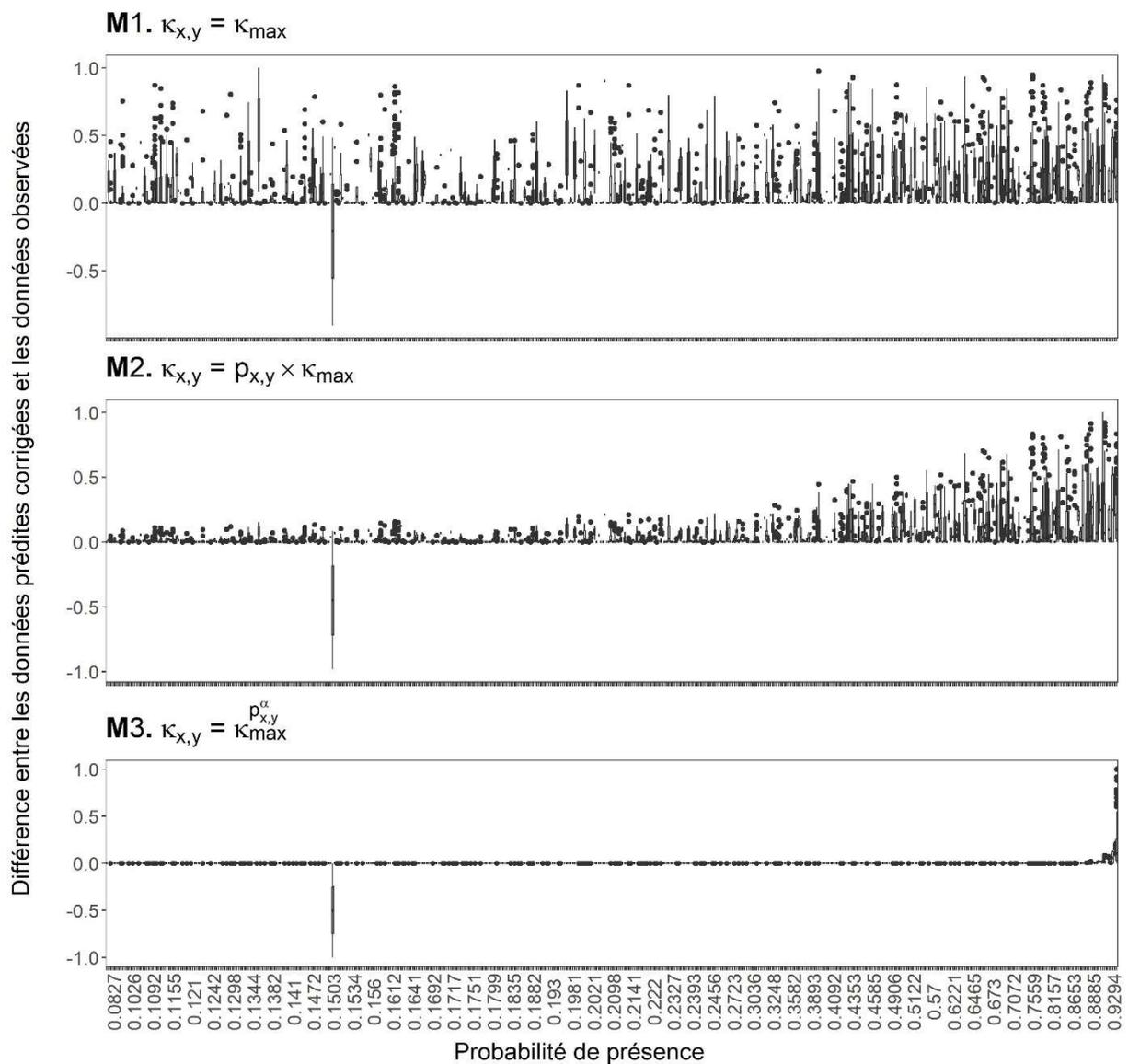


Figure A6. Ae. detritus, données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 506 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,08 à 0,97. Maximum des données observées : 1 moustique.

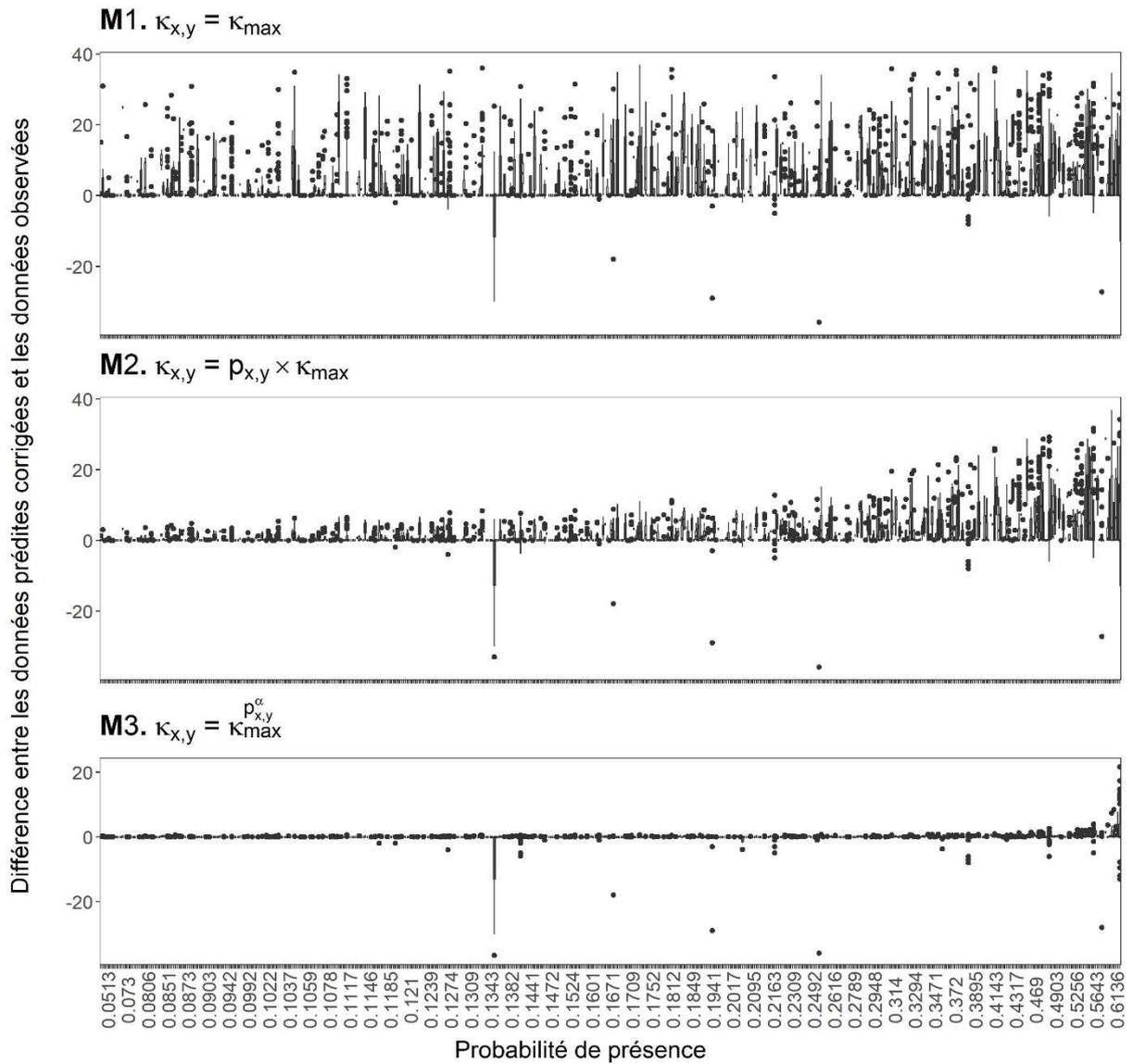


Figure A7. *Ae. vexans*, données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 506 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,05 à 0,69. Maximum des données observées : 37 moustiques.

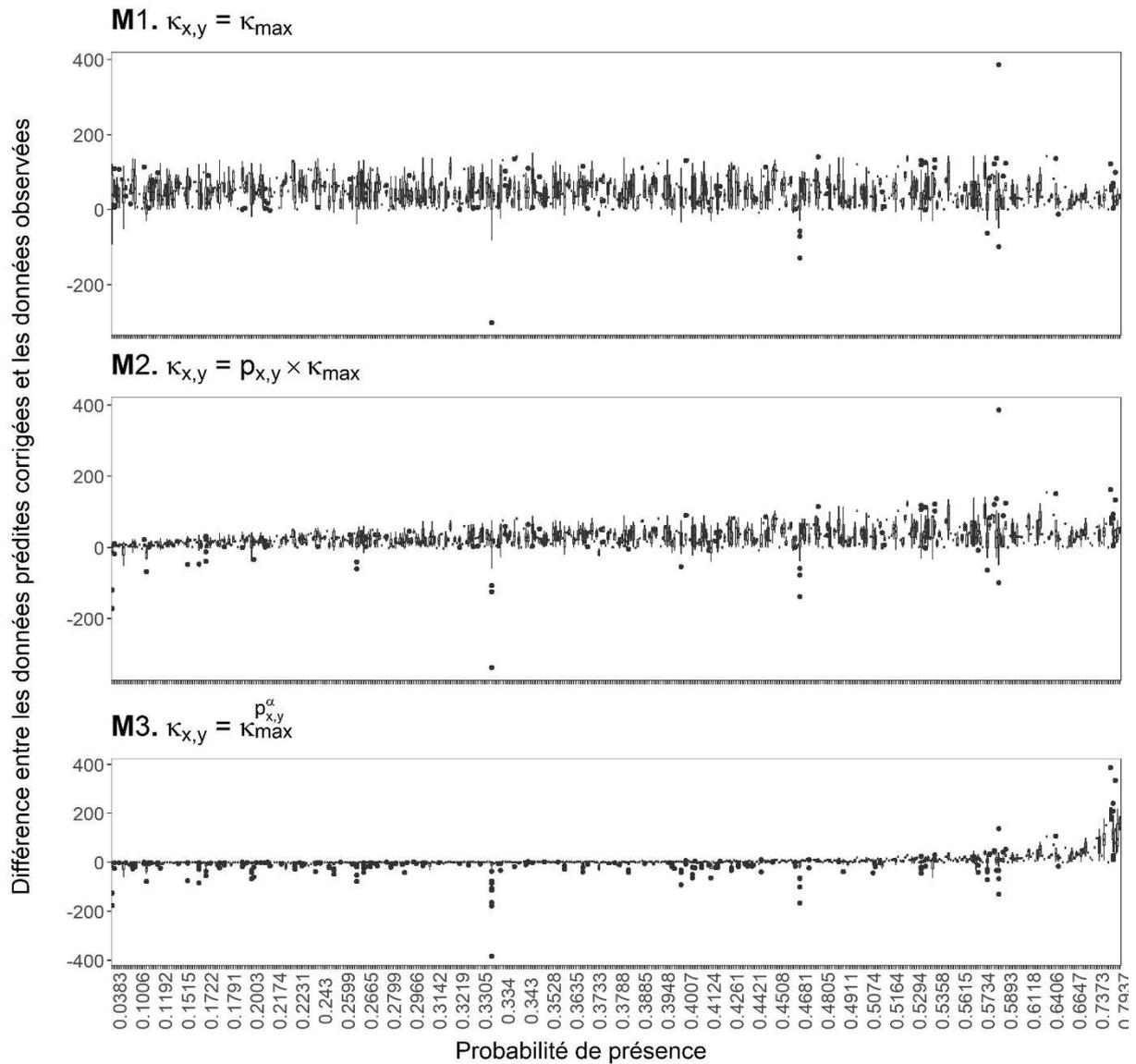


Figure A8. *Cx. pipiens*, données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 442 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,04 à 0,80. Maximum des données observées : 386 moustiques.

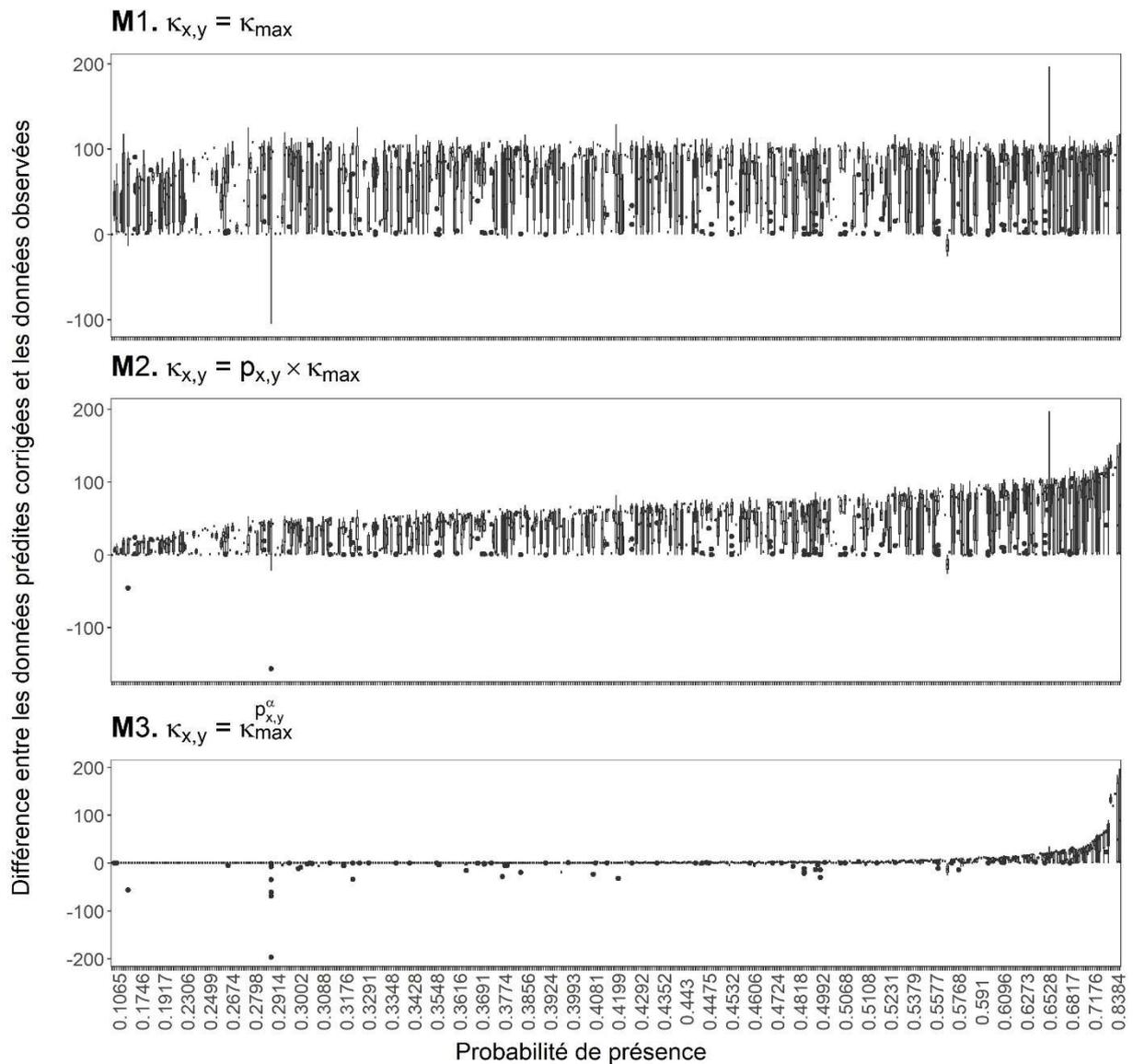


Figure A9. *Cx. theileri*, données SP1 - Distribution des différences entre les données prédites corrigées et les données observées en fonction de la probabilité de présence des pixels. Il y avait 445 valeurs différentes de probabilité de présence, allant de 0,11 à 0,86. Maximum des données observées : 197 moustiques.

Texte A4. Initialisation du modèle de dynamique de population de moustiques.

Dans l'objectif de s'affranchir d'une dépendance des prédictions aux conditions initiales, avant chaque utilisation du modèle, nous avons simulé de façon répétée les résultats obtenus à partir des données météorologiques de la première année (1990), jusqu'à ce que les différences entre deux simulations successives de cette même année soient négligeables. Pour cela, nous avons défini dans chaque pixel une population initiale de 10^4 individus du stade de résistance (c'est-à-dire des œufs pour les *Aedes* et des adultes émergents pour les *Culex*). Puis, nous avons simulé les dynamiques de population sur une année entière, en utilisant les données météorologiques de 1990. Nous avons gardé en mémoire le nombre

d'individus de chaque stade et de chaque pixel au 31 décembre. Nous avons ensuite de nouveau simulé les dynamiques de population sur la même année, en utilisant à nouveau les données météorologiques de 1990, et les valeurs obtenues au 31 décembre comme état initial. Cette opération a été répétée jusqu'à ce que la moyenne par pixel des différences entre deux simulations successives soit inférieure à 0,1 %, pour tous les stades biologiques, et avons enfin conservé les valeurs du 31 décembre de la dernière simulation comme situation initiale de la simulation sur l'ensemble de la période.

Vidéos A1 à A5. *Dynamiques de populations d'Ae. caspius, Ae. detritus, Ae. vexans, Cx. pipiens et Cx. theileri (respectivement), dans l'ensemble de la zone d'étude, de janvier 2020 à décembre 2021.*

Les vidéos A1 à A5 sont disponibles au téléchargement sur le répertoire GitHub suivant :

<https://github.com/drouinalex/riftvalleyfever>

Tableau A4. *Médianes des corrélations temporelles entre données observées et prédites, en fonction du pas de temps considéré.*

	Espèces	<i>Ae. caspius</i>	<i>Ae. detritus</i>	<i>Ae. vexans</i>	<i>Cx. pipiens</i>	<i>Cx. theileri</i>
Pas de temps	Journalier	0.13 (38 %) N = 45	0.30 (0.8 3%) N = 18	0.13 (36 %) N = 22	0.32 (65 %) N = 170	0.07 (29 %) N = 7
	Hebdomadaire	0.15 (42 %) N = 45	0.32 (78 %) N = 18	0.13 (26 %) N = 19	0.31 (69 %) N = 166	0.05 (29 %) N = 7
	Bimensuel	0.15 (31 %) N = 45	0.30 (78 %) N = 18	0.22 (53 %) N = 19	0.34 (71 %) N = 162	0.05 (29 %) N = 7
	Mensuel	0.20 (50 %) N = 20	0.34 (100 %) N = 5	0.24 (55 %) N = 11	0.31 (68 %) N = 100	-0.07 (0 %) N = 4

Le nombre entre parenthèses représente le pourcentage de séries temporelles pour lesquelles la corrélation avec les valeurs prédites est supérieure à 0,2. N est le nombre de séries temporelles incluses dans le calcul.

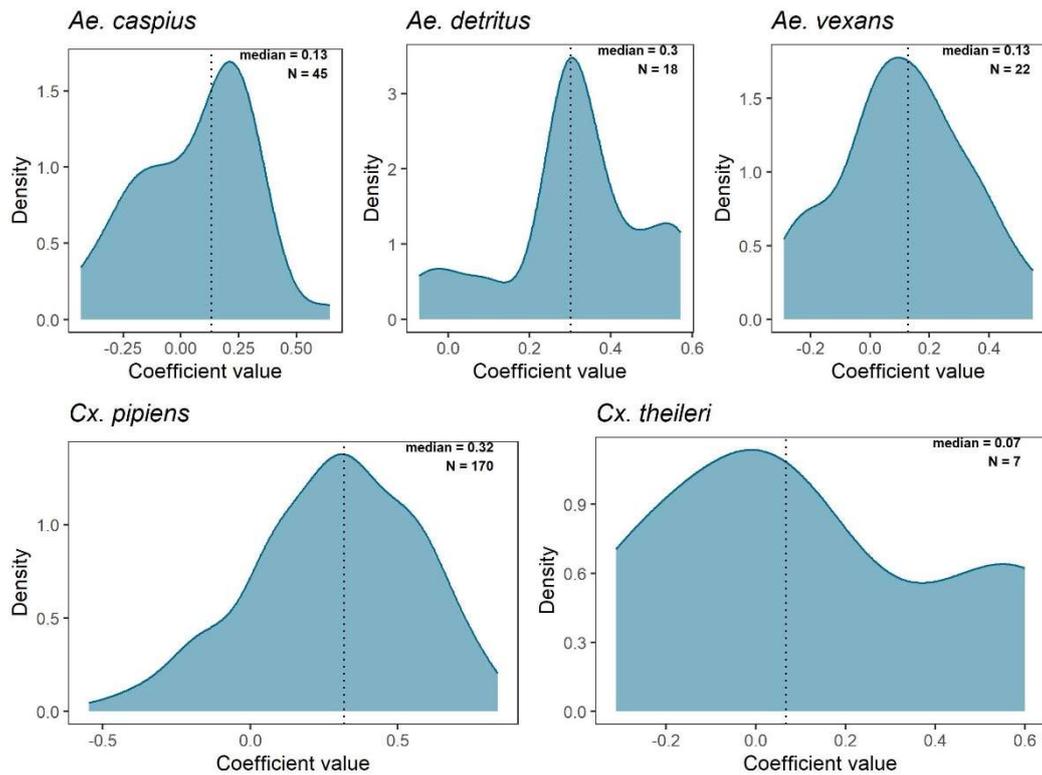


Figure A10. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps journalier). Seules les séries temporelles avec au moins 10 observations et au moins 5 valeurs supérieures à zéro ont été incluses dans l'analyse. La ligne en pointillés représente la valeur médiane des coefficients.

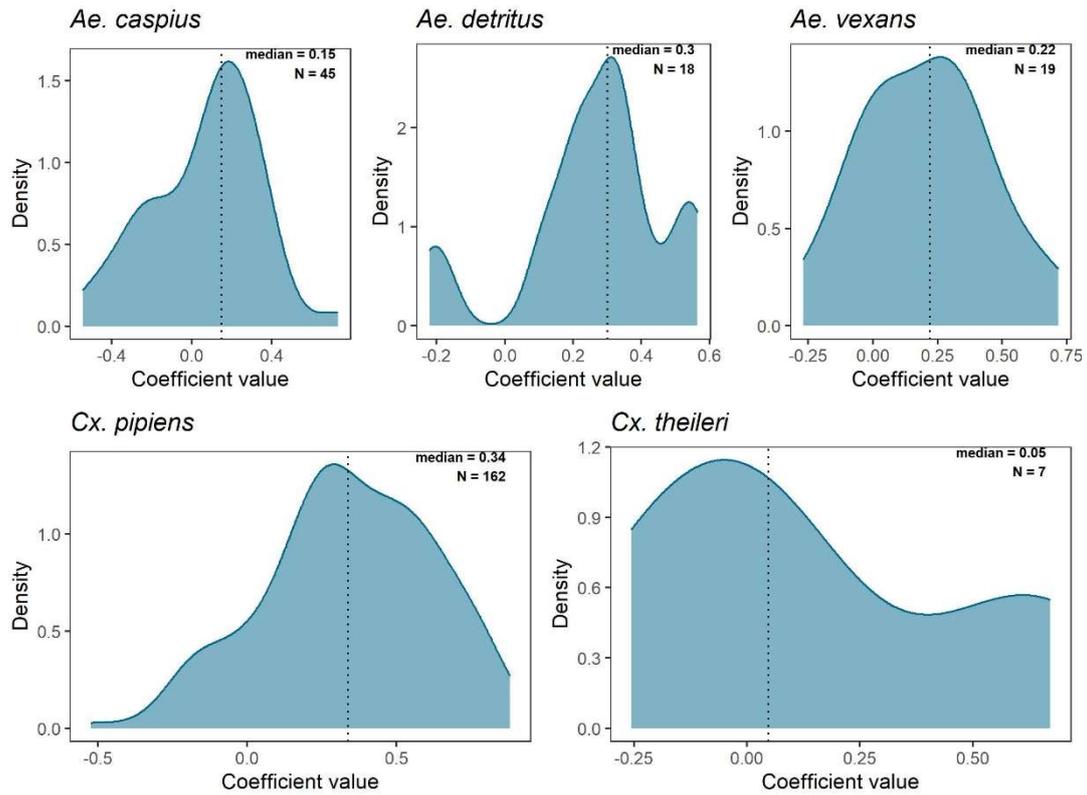


Figure A11. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps bimensuel). Seules les séries temporelles avec au moins 10 observations et au moins 5 valeurs supérieures à zéro ont été incluses dans l'analyse. La ligne en pointillés représente la valeur médiane des coefficients.

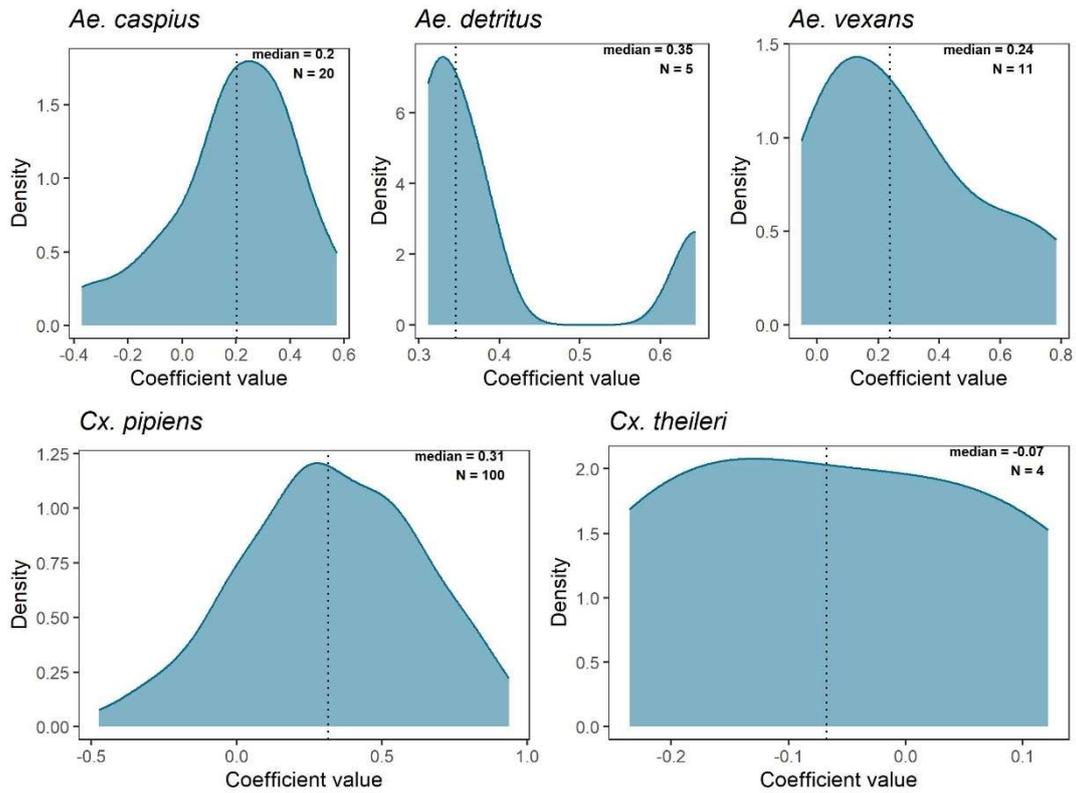


Figure A12. Distribution des coefficients de corrélation de Spearman entre les données observées et prédites (corrélation temporelle – pas de temps mensuel). Seules les séries temporelles avec au moins 10 observations et au moins 5 valeurs supérieures à zéro ont été incluses dans l’analyse. La ligne en pointillés représente la valeur médiane des coefficients.

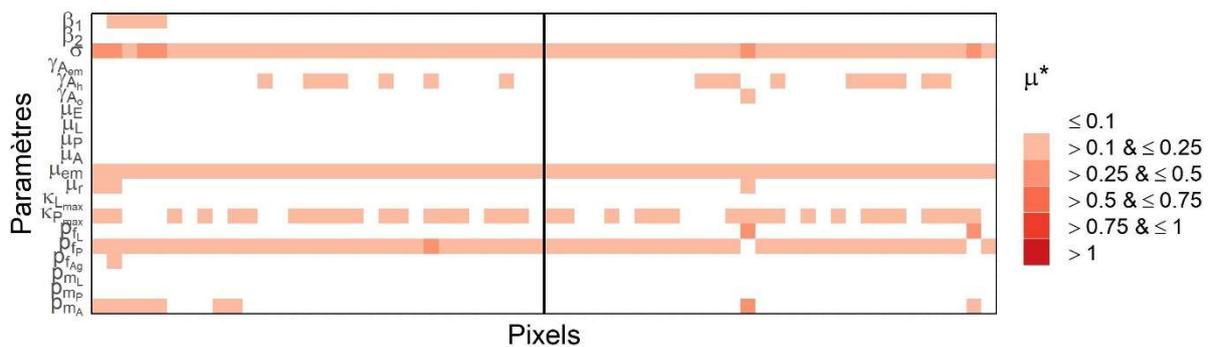


Figure A13. Heatmaps représentant l’influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Ae. detritus*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de μ^* pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d’Afrique du Nord.

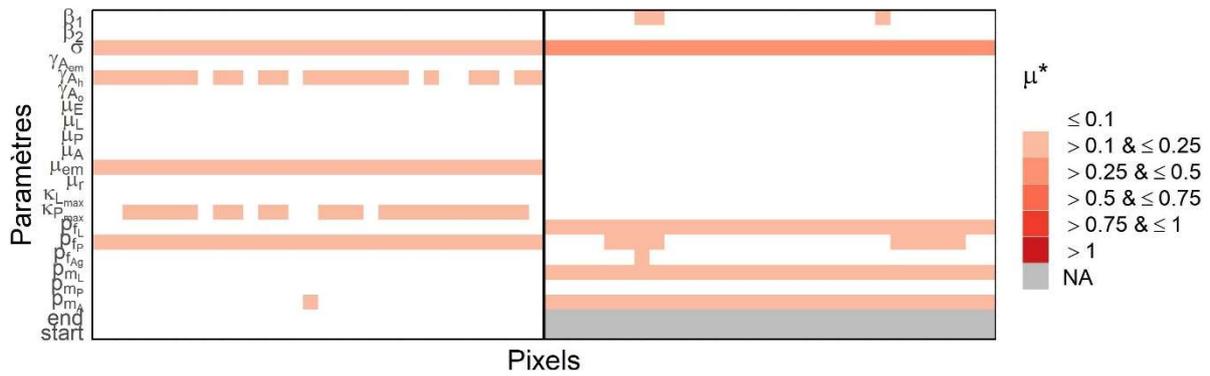


Figure A14. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Ae. vexans*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de μ^* pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

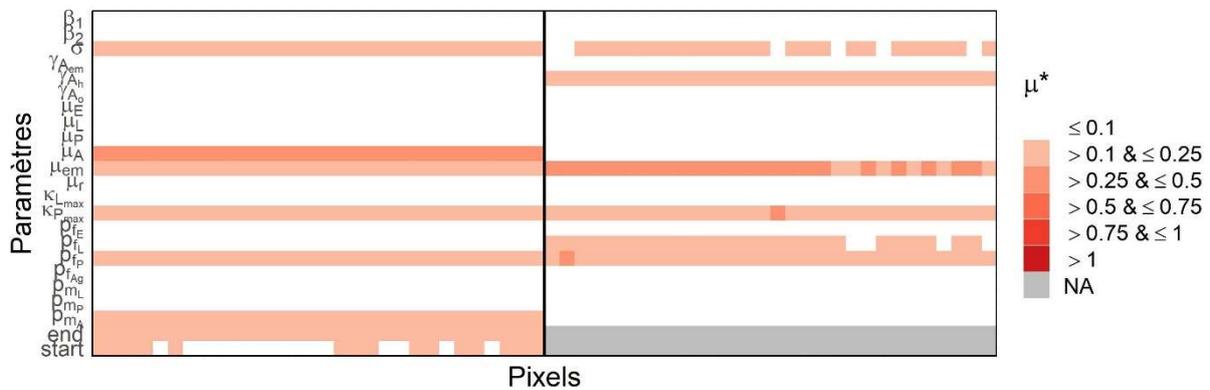


Figure A15. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Cx. theileri*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de μ^* pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

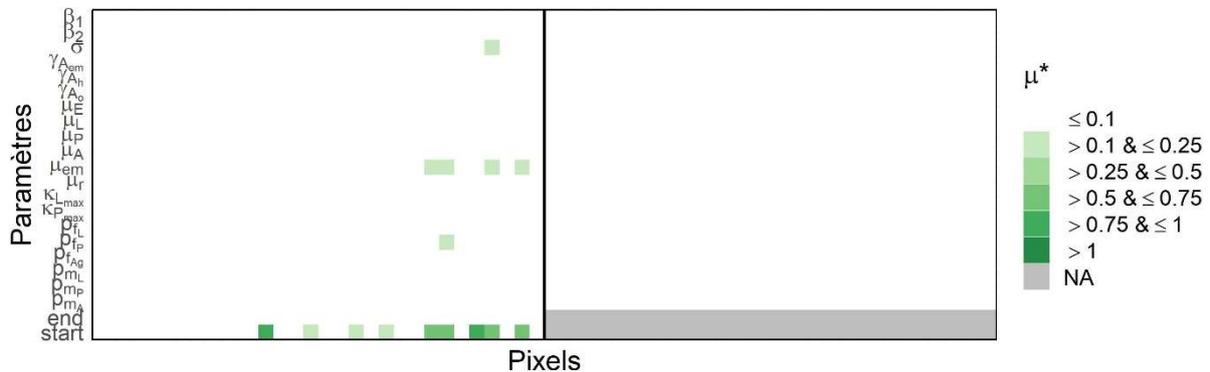


Figure A16. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Ae. caspius*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de σ pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

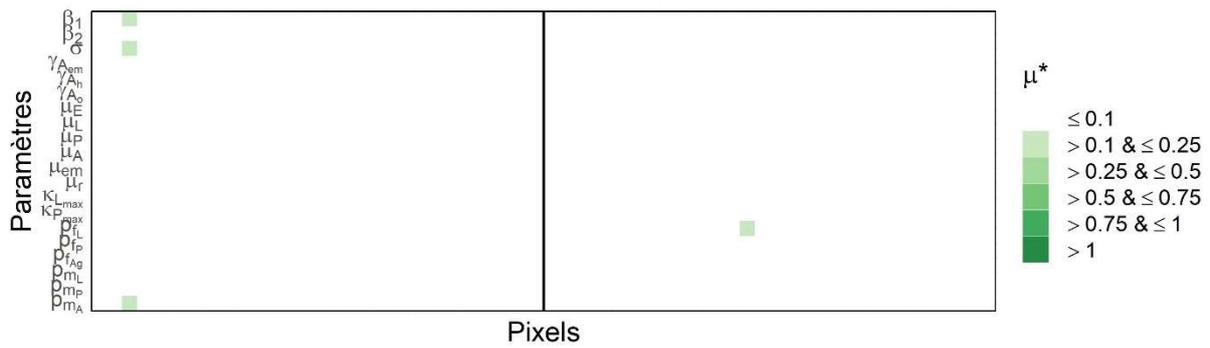


Figure A17. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Ae. detritus*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de σ pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

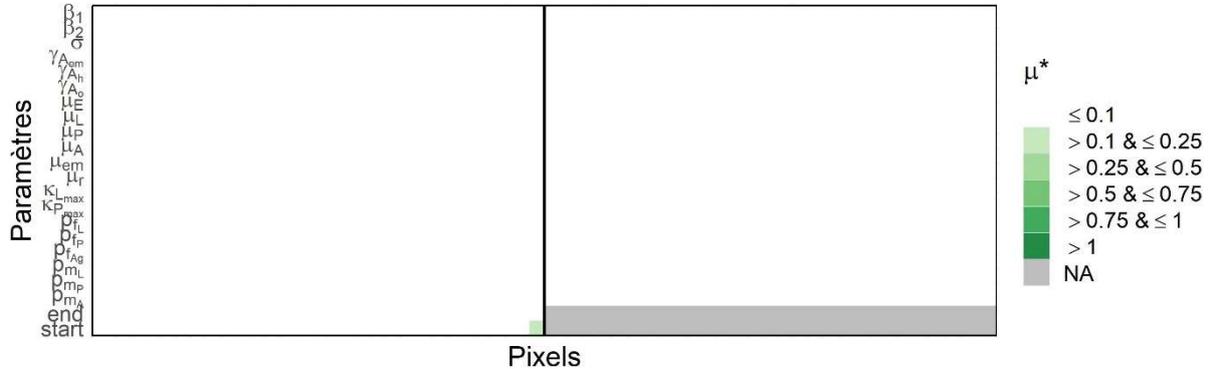


Figure A18. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Ae. vexans*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de σ pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

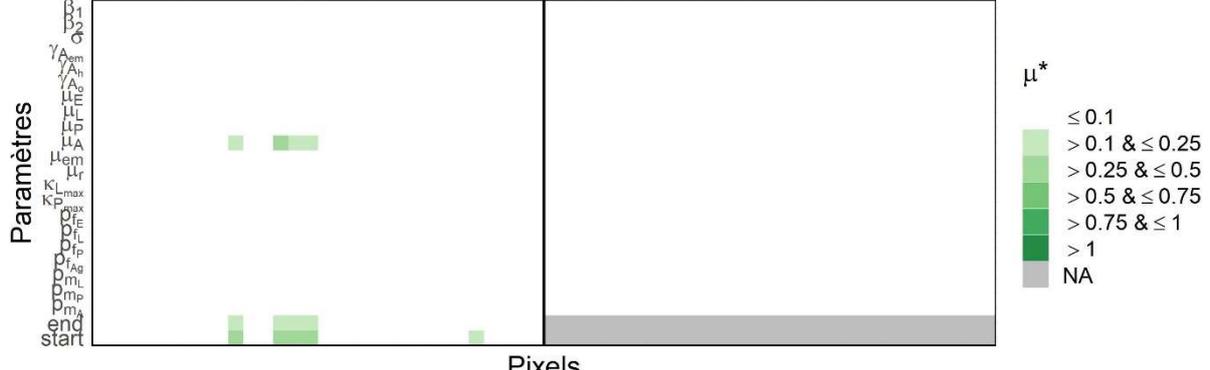


Figure A19. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Cx. pipiens*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de σ pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

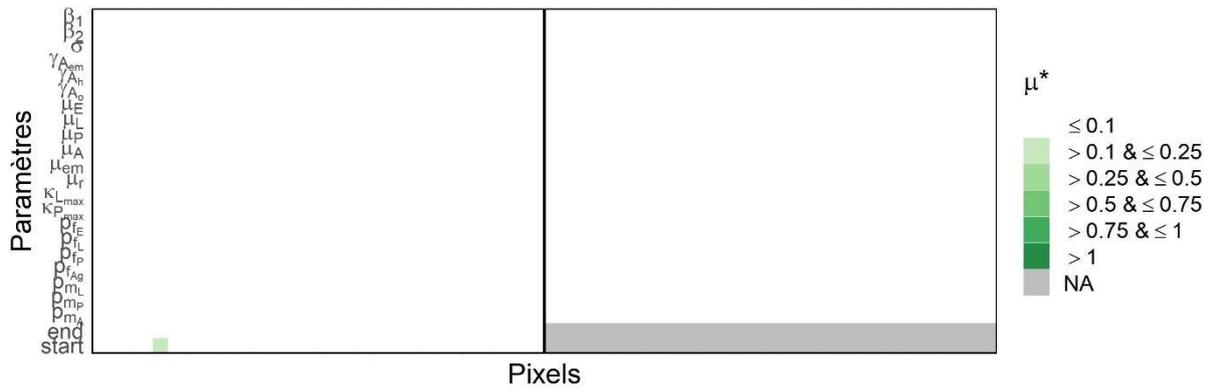


Figure A20. Heatmaps représentant l'influence des paramètres du modèle sur les prédictions de celui-ci, pour *Cx. theileri*. La partie située à gauche du trait central représente les valeurs de σ pour les pixels européens, et ceux de la partie droite les valeurs pour les pixels d'Afrique du Nord.

Texte A5. Solution analytique du taux de reproduction de base R_0

Solution analytique de R_0

On définit $x = (x_1, \dots, x_n)$, avec $x_k \geq 0$, comme le nombre d'individus dans chaque compartiments n du modèle.

On réarrange l'ordre des équations du système, pour que les m premiers compartiments correspondent aux individus infectés (E_i, I_i, E_j, I_j). On peut alors écrire le système pour $1 \geq k \geq m$ en introduisant $\mathcal{F}_k(x)$, le taux d'apparition de nouveaux individus infectés dans le compartiment k et $\mathcal{V}_k(x)$ le taux auquel les individus entrent ou sortent du compartiment k par tous les autres processus. On a alors :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E_1 \\ I_1 \\ E_2 \\ I_2 \\ E_3 \\ I_3 \\ E_4 \\ I_4 \\ E_5 \\ I_5 \\ E_6 \\ I_6 \\ E_7 \\ I_7 \end{pmatrix} = \mathcal{F}_k - \mathcal{V}_k(x) = \begin{pmatrix} \sum_{j=6}^7 d_1 a_1 \phi_{1,j} \frac{I_j}{N_j} \alpha_{j,1} S_1 \\ 0 \\ \sum_{j=6}^7 d_2 a_2 \phi_{2,j} \frac{I_j}{N_j} \alpha_{j,2} S_2 \\ 0 \\ \sum_{j=6}^7 d_3 a_3 \phi_{3,j} \frac{I_j}{N_j} \alpha_{j,3} S_3 \\ 0 \\ \sum_{j=6}^7 d_4 a_4 \phi_{4,j} \frac{I_j}{N_j} \alpha_{j,4} S_4 \\ 0 \\ \sum_{j=6}^7 d_5 a_5 \phi_{5,j} \frac{I_j}{N_j} \alpha_{j,5} S_5 \\ 0 \\ \sum_{i=1}^5 d_i a_i \phi_{i,6} \frac{I_i}{N_6} \alpha_{i,6} S_6 \\ 0 \\ \sum_{i=1}^5 d_i a_i \phi_{i,7} \frac{I_i}{N_7} \alpha_{i,7} S_7 \\ 0 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} m_{A_1} E_1 + \epsilon_1 E_1 \\ m_{A_1} I_1 - \epsilon_1 E_1 \\ m_{A_2} E_2 + \epsilon_2 E_2 \\ m_{A_2} I_2 - \epsilon_2 E_2 \\ m_{A_3} E_3 + \epsilon_3 E_3 \\ m_{A_3} I_3 - \epsilon_3 E_3 \\ m_{A_4} E_4 + \epsilon_4 E_4 \\ m_{A_4} I_4 - \epsilon_4 E_4 \\ m_{A_5} E_5 + \epsilon_5 E_5 \\ m_{A_5} I_5 - \epsilon_5 E_5 \\ \epsilon_6 E_6 \\ \mu_6 I_6 + g_6 I_6 - \epsilon_6 E_6 \\ \epsilon_7 E_7 \\ \mu_7 I_7 + g_7 I_7 - \epsilon_7 E_7 \end{pmatrix} \quad (1)$$

On définit l'équilibre indemne (DFE pour "*disease-free equilibrium*") x_0 , sans individu immunisé, par $E_i = I_i = R_i = E_j = I_j = R_j = 0$, pour $i \in [1, 5]$ et $j \in \{6, 7\}$.

On calcule alors les matrices jacobiennes à l'équilibre indemne, $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_k(x_0)}{\partial x_l} \right]$ et $V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_k(x_0)}{\partial x_l} \right]$, avec $1 \geq k, l \geq m$ et pour $i \in [1, 5]$ and $j \in \{6, 7\}$.

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & d_1 a_1 \phi_{1,6} \alpha_{6,1} \frac{N_1}{N_6} & 0 & d_1 a_1 \phi_{1,7} \alpha_{7,1} \frac{N_1}{N_7} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & d_2 a_2 \phi_{2,6} \alpha_{6,2} \frac{N_2}{N_6} & 0 & d_2 a_2 \phi_{2,7} \alpha_{7,2} \frac{N_2}{N_7} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & d_3 a_3 \phi_{3,6} \alpha_{6,3} \frac{N_3}{N_6} & 0 & d_3 a_3 \phi_{3,7} \alpha_{7,3} \frac{N_3}{N_7} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & d_4 a_4 \phi_{4,6} \alpha_{6,4} \frac{N_4}{N_6} & 0 & d_4 a_4 \phi_{4,7} \alpha_{7,4} \frac{N_4}{N_7} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & d_5 a_5 \phi_{5,6} \alpha_{6,5} \frac{N_5}{N_6} & 0 & d_5 a_5 \phi_{5,7} \alpha_{7,5} \frac{N_5}{N_7} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & d_1 a_1 \phi_{1,6} \alpha_{1,6} & 0 & d_2 a_2 \phi_{2,6} \alpha_{2,6} & 0 & d_3 a_3 \phi_{3,6} \alpha_{3,6} & 0 & d_4 a_4 \phi_{4,6} \alpha_{4,6} & 0 & d_5 a_5 \phi_{5,6} \alpha_{5,6} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & d_1 a_1 \phi_{1,7} \alpha_{1,7} & 0 & d_2 a_2 \phi_{2,7} \alpha_{2,7} & 0 & d_3 a_3 \phi_{3,7} \alpha_{3,7} & 0 & d_4 a_4 \phi_{4,7} \alpha_{4,7} & 0 & d_5 a_5 \phi_{5,7} \alpha_{5,7} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (2)$$

$$V = \begin{pmatrix} m_{A_1} + \epsilon_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\epsilon_1 & m_{A_1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & m_{A_2} + \epsilon_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\epsilon_2 & m_{A_2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & m_{A_3} + \epsilon_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\epsilon_3 & m_{A_3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & m_{A_4} + \epsilon_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\epsilon_4 & m_{A_4} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & m_{A_5} + \epsilon_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\epsilon_5 & m_{A_5} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\epsilon_6 & \mu_6 + g_6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon_7 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\epsilon_7 & \mu_7 + g_7 \end{pmatrix} \quad (3)$$

R_0 est la racine carrée de la valeur propre dominante de BA ou de AB .
Pour simplifier, on réécrit :

$$A = \begin{pmatrix} k_{1,11} & k_{1,12} & k_{1,13} & k_{1,14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{3,11} & k_{3,12} & k_{3,13} & k_{3,14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{5,11} & k_{5,12} & k_{5,13} & k_{5,14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{7,11} & k_{7,12} & k_{7,13} & k_{7,14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{9,11} & k_{9,12} & k_{9,13} & k_{9,14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (7)$$

$$B = \begin{pmatrix} k_{11,1} & k_{11,2} & k_{11,3} & k_{11,4} & k_{11,5} & k_{11,6} & k_{11,7} & k_{11,8} & k_{11,9} & k_{11,10} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_{13,1} & k_{13,2} & k_{13,3} & k_{13,4} & k_{13,5} & k_{13,6} & k_{13,7} & k_{13,8} & k_{13,9} & k_{13,10} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (8)$$

avec :

$$\begin{aligned} k_{1,11} &= \frac{N_1 d_1 a_1 \phi_{1,6} \alpha_{6,1}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} & k_{1,12} &= \frac{N_1 d_1 a_1 \phi_{1,6} \alpha_{6,1}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} \\ k_{1,13} &= \frac{N_1 d_1 a_1 \phi_{1,7} \alpha_{7,1}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} & k_{1,14} &= \frac{N_1 d_1 a_1 \phi_{1,7} \alpha_{7,1}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} \\ k_{3,11} &= \frac{N_2 d_2 a_2 \phi_{2,6} \alpha_{6,2}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} & k_{3,12} &= \frac{N_2 d_2 a_2 \phi_{2,6} \alpha_{6,2}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} \\ k_{3,13} &= \frac{N_2 d_2 a_2 \phi_{2,7} \alpha_{7,2}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} & k_{3,14} &= \frac{N_2 d_2 a_2 \phi_{2,7} \alpha_{7,2}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} \\ k_{5,11} &= \frac{N_3 d_3 a_3 \phi_{3,6} \alpha_{6,3}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} & k_{5,12} &= \frac{N_3 d_3 a_3 \phi_{3,6} \alpha_{6,3}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} \\ k_{5,13} &= \frac{N_3 d_3 a_3 \phi_{3,7} \alpha_{7,3}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} & k_{5,14} &= \frac{N_3 d_3 a_3 \phi_{3,7} \alpha_{7,3}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} \\ k_{7,11} &= \frac{N_4 d_4 a_4 \phi_{4,6} \alpha_{6,4}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} & k_{7,12} &= \frac{N_4 d_4 a_4 \phi_{4,6} \alpha_{6,4}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} \\ k_{7,13} &= \frac{N_4 d_4 a_4 \phi_{4,7} \alpha_{7,4}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} & k_{7,14} &= \frac{N_4 d_4 a_4 \phi_{4,7} \alpha_{7,4}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} \\ k_{9,11} &= \frac{N_5 d_5 a_5 \phi_{5,6} \alpha_{6,5}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} & k_{9,12} &= \frac{N_5 d_5 a_5 \phi_{5,6} \alpha_{6,5}}{N_6 (\mu_6 + g_6)} \\ k_{9,13} &= \frac{N_5 d_5 a_5 \phi_{5,7} \alpha_{7,5}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} & k_{9,14} &= \frac{N_5 d_5 a_5 \phi_{5,7} \alpha_{7,5}}{N_7 (\mu_7 + g_7)} \end{aligned} \quad (9)$$

et

$$\begin{aligned} k_{11,1} &= \frac{d_1 a_1 \epsilon_1 \alpha_{1,6} \phi_{1,6}}{m_{A_1}^2 + \epsilon_1 m_{A_1}} & k_{11,2} &= \frac{d_1 a_1 \alpha_{1,6} \phi_{1,6}}{m_{A_1}} \\ k_{11,3} &= \frac{d_2 a_2 \epsilon_2 \alpha_{2,6} \phi_{2,6}}{m_{A_2}^2 + \epsilon_2 m_{A_2}} & k_{11,4} &= \frac{d_2 a_2 \alpha_{2,6} \phi_{2,6}}{m_{A_2}} \\ k_{11,5} &= \frac{d_3 a_3 \epsilon_3 \alpha_{3,6} \phi_{3,6}}{m_{A_3}^2 + \epsilon_3 m_{A_3}} & k_{11,6} &= \frac{d_3 a_3 \alpha_{3,6} \phi_{3,6}}{m_{A_3}} \\ k_{11,7} &= \frac{d_4 a_4 \epsilon_4 \alpha_{4,6} \phi_{4,6}}{m_{A_4}^2 + \epsilon_4 m_{A_4}} & k_{11,8} &= \frac{d_4 a_4 \alpha_{4,6} \phi_{4,6}}{m_{A_4}} \\ k_{11,9} &= \frac{d_5 a_5 \epsilon_5 \alpha_{5,6} \phi_{5,6}}{m_{A_5}^2 + \epsilon_5 m_{A_5}} & k_{11,10} &= \frac{d_5 a_5 \alpha_{5,6} \phi_{5,6}}{m_{A_5}} \\ k_{13,1} &= \frac{d_1 a_1 \epsilon_1 \alpha_{1,7} \phi_{1,7}}{m_{A_1}^2 + \epsilon_1 m_{A_1}} & k_{13,2} &= \frac{d_1 a_1 \alpha_{1,7} \phi_{1,7}}{m_{A_1}} \\ k_{13,3} &= \frac{d_2 a_2 \epsilon_2 \alpha_{2,7} \phi_{2,7}}{m_{A_2}^2 + \epsilon_2 m_{A_2}} & k_{13,4} &= \frac{d_2 a_2 \alpha_{2,7} \phi_{2,7}}{m_{A_2}} \\ k_{13,5} &= \frac{d_3 a_3 \epsilon_3 \alpha_{3,7} \phi_{3,7}}{m_{A_3}^2 + \epsilon_3 m_{A_3}} & k_{13,6} &= \frac{d_3 a_3 \alpha_{3,7} \phi_{3,7}}{m_{A_3}} \\ k_{13,7} &= \frac{d_4 a_4 \epsilon_4 \alpha_{4,7} \phi_{4,7}}{m_{A_4}^2 + \epsilon_4 m_{A_4}} & k_{13,8} &= \frac{d_4 a_4 \alpha_{4,7} \phi_{4,7}}{m_{A_4}} \\ k_{13,9} &= \frac{d_5 a_5 \epsilon_5 \alpha_{5,7} \phi_{5,7}}{m_{A_5}^2 + \epsilon_5 m_{A_5}} & k_{13,10} &= \frac{d_5 a_5 \alpha_{5,7} \phi_{5,7}}{m_{A_5}} \end{aligned} \quad (10)$$

Nous avons donc :

$$BA = \begin{pmatrix} R_{1,1} & R_{1,2} & R_{1,3} & R_{1,4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ R_{3,1} & R_{3,2} & R_{3,3} & R_{3,4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (11)$$

avec

$$\begin{aligned} R_{1,1} &= k_{9,11} k_{11,9} + k_{7,11} k_{11,7} + k_{5,11} k_{11,5} + k_{3,11} k_{11,3} + k_{1,11} k_{11,1} \\ R_{1,2} &= k_{9,12} k_{11,9} + k_{7,12} k_{11,7} + k_{5,12} k_{11,5} + k_{3,12} k_{11,3} + k_{1,12} k_{11,1} \\ R_{1,3} &= k_{9,13} k_{11,9} + k_{7,13} k_{11,7} + k_{5,13} k_{11,5} + k_{3,13} k_{11,3} + k_{1,13} k_{11,1} \\ R_{1,4} &= k_{9,14} k_{11,9} + k_{7,14} k_{11,7} + k_{5,14} k_{11,5} + k_{3,14} k_{11,3} + k_{1,14} k_{11,1} \\ R_{3,1} &= k_{9,11} k_{13,9} + k_{7,11} k_{13,7} + k_{5,11} k_{13,5} + k_{3,11} k_{13,3} + k_{1,11} k_{13,1} \\ R_{3,2} &= k_{9,12} k_{13,9} + k_{7,12} k_{13,7} + k_{5,12} k_{13,5} + k_{3,12} k_{13,3} + k_{1,12} k_{13,1} \\ R_{3,3} &= k_{9,13} k_{13,9} + k_{7,13} k_{13,7} + k_{5,13} k_{13,5} + k_{3,13} k_{13,3} + k_{1,13} k_{13,1} \\ R_{3,4} &= k_{9,14} k_{13,9} + k_{7,14} k_{13,7} + k_{5,14} k_{13,5} + k_{3,14} k_{13,3} + k_{1,14} k_{13,1} \end{aligned} \quad (12)$$

La valeur propre dominante de BA est :

$$\frac{1}{2} \left(R_{3,3} + R_{1,1} + \sqrt{R_{3,3}^2 - 2 R_{1,1} R_{3,3} + 4 R_{1,3} R_{3,1} + R_{1,1}^2} \right) \quad (13)$$

Et par conséquent :

$$R_0 = \sqrt{\frac{1}{2} \left(R_{3,3} + R_{1,1} + \sqrt{R_{3,3}^2 - 2 R_{1,1} R_{3,3} + 4 R_{1,3} R_{3,1} + R_{1,1}^2} \right)} \quad (14)$$

Vidéo A6. *Évolution hebdomadaire de la répartition des territoires à risque de circulation du virus au cours des années 2020 à 2021. Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par Cx. pipiens.*

La vidéo A6 est disponible au téléchargement sur le répertoire GitHub suivant :

<https://github.com/drouinalex/riftvalleyfever>

Vidéos A7 et A8. *Évolution hebdomadaire de la contribution au R_0 des Aedes et des Culex, respectivement, au cours des années 2020 à 2021. Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par Cx. pipiens.*

Les vidéos A7 à A11 sont disponibles au téléchargement sur le répertoire GitHub suivant :

<https://github.com/drouinalex/riftvalleyfever>

Vidéos A9 à A13. Évolution hebdomadaire de la contribution au R_0 d'*Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* et *Cx. theileri*, respectivement, au cours des années 2020 à 2021. Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*.

Les vidéos A7 à A11 sont disponibles au téléchargement sur le répertoire GitHub suivant :

<https://github.com/drouinalex/riftvalleyfever>

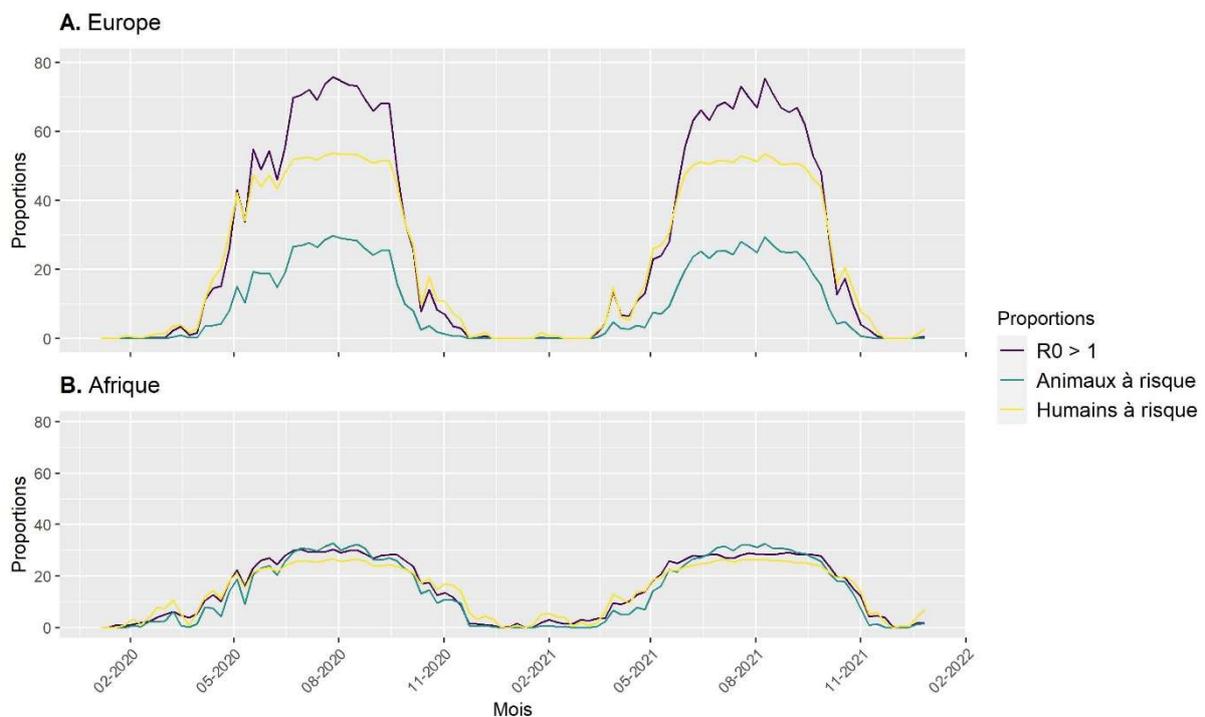


Figure A21. Évolution de la proportion de pixels ayant un $R_0 > 1$ au cours des années 2020 et 2021, ainsi que des populations humaines et animales exposées au risque de circulation du virus (c'est-à-dire présents dans un pixel avec un $R_0 > 1$) – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*.

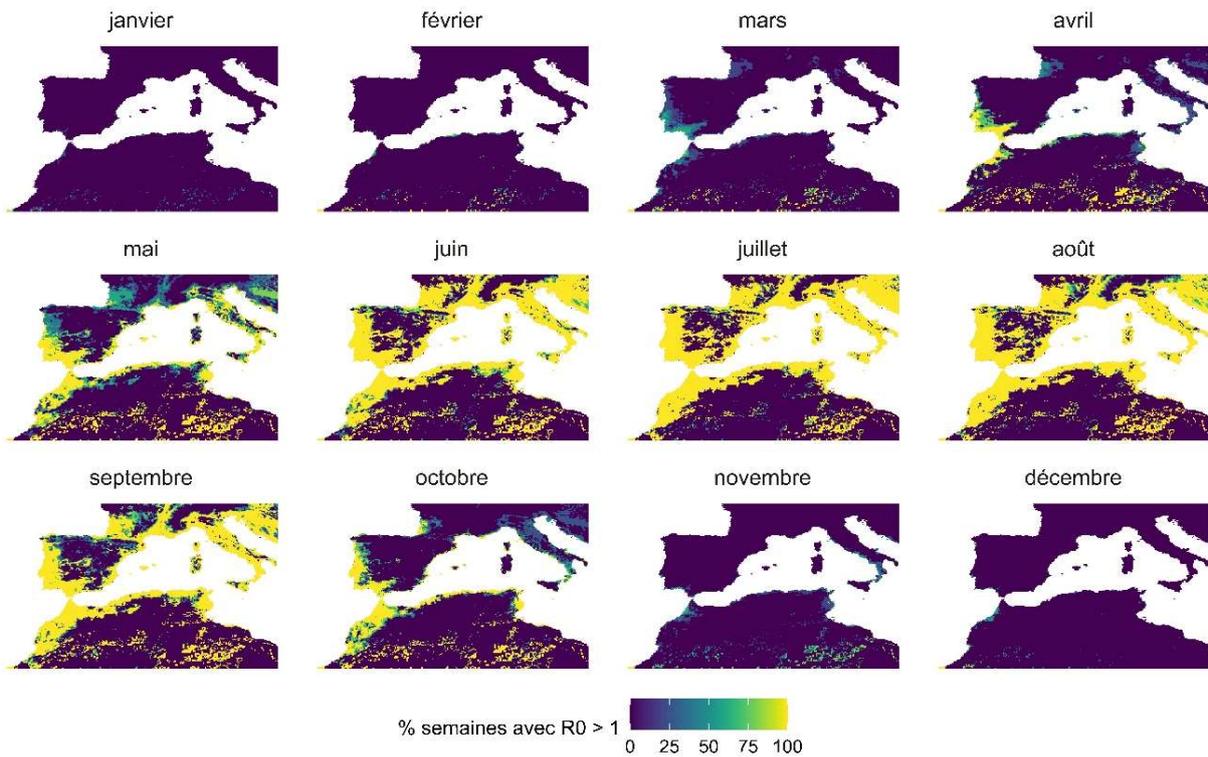


Figure A22. Évolution de la répartition des territoires à risque de circulation du virus au cours de l'année 2021. La couleur de chaque pixel représente le pourcentage de semaines avec $R_0 > 1$ au cours du mois – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par Cx. pipiens.

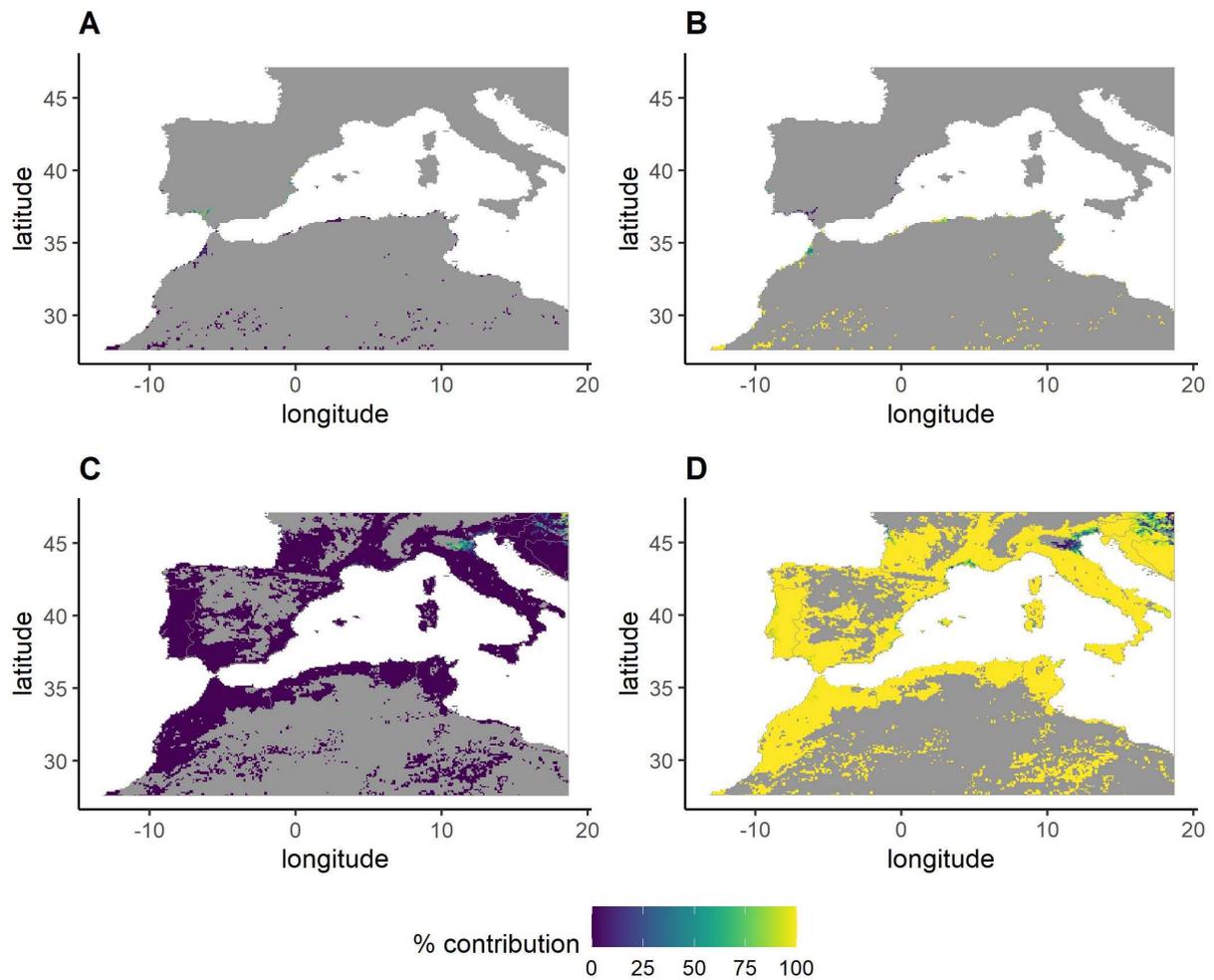


Figure A23. Contribution des genres *Aedes* et *Culex* au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R_0 > 1$. **A.** et **B.** Contribution des *Aedes*, et des *Culex*, respectivement, durant la quatrième semaine de janvier 2021. **C.** et **D.** Contribution des *Aedes*, et des *Culex*, respectivement, durant la première semaine de juillet 2021 – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*.

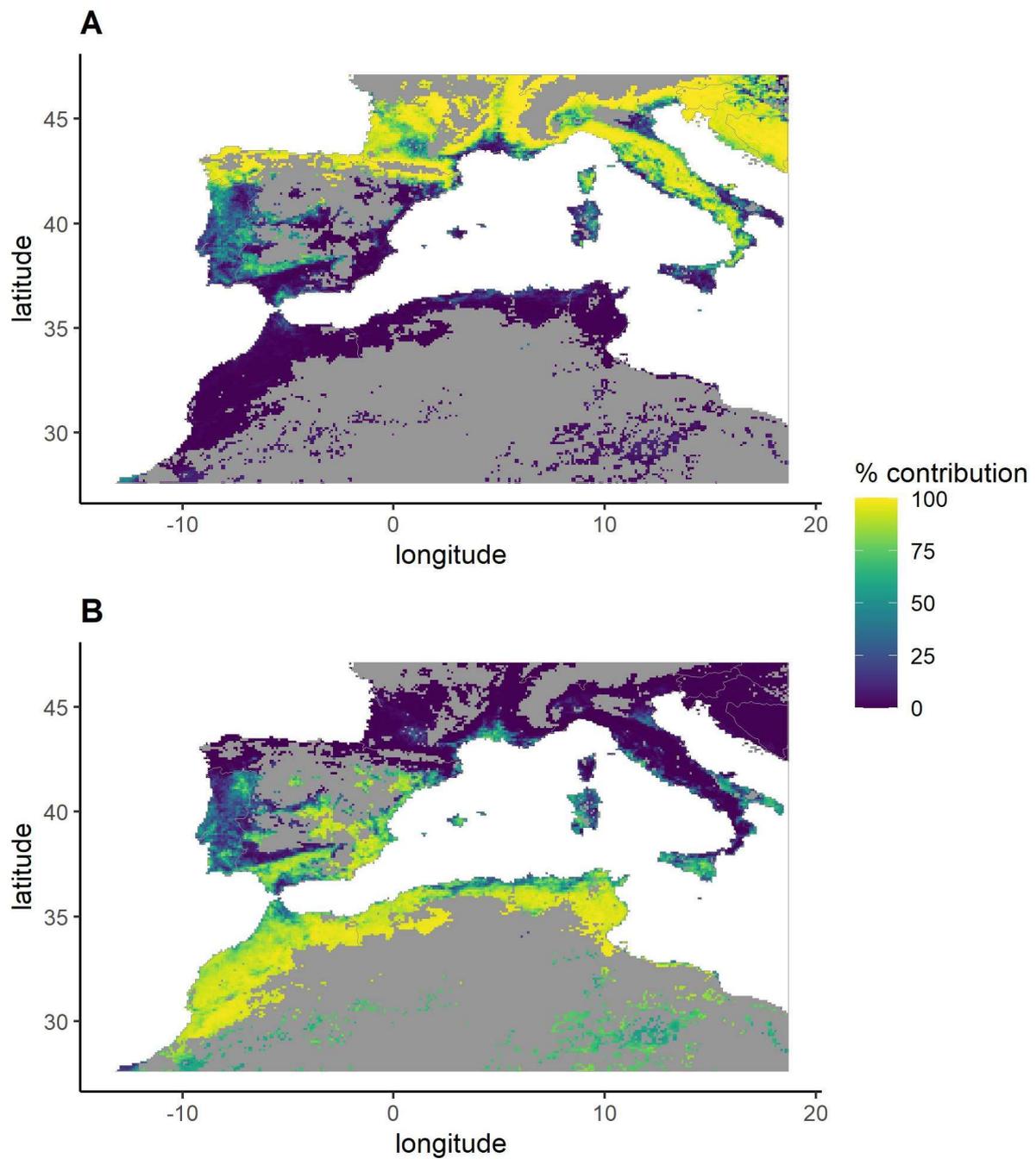


Figure A24. Contribution des espèces du genre *Culex* au risque de circulation du VFVR dans le bassin méditerranéen, pour les pixels avec un $R_0 > 1$, durant la première semaine de juillet 2021. **A.** *Cx. pipiens*. **B.** *Cx. theileri* – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*.

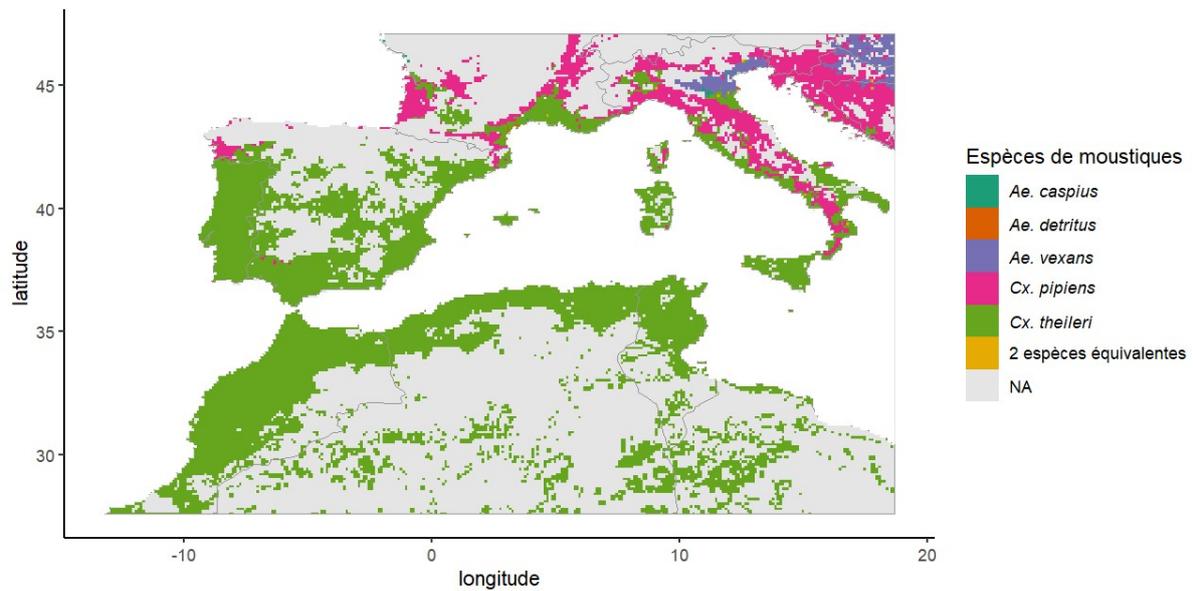


Figure A25. Principale espèce contributrice sur l'année 2021 (c'est-à-dire étant l'espèce la plus contributrice durant la majorité des semaines avec $R_0 > 1$) – Scénario avec une proportion des repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*.

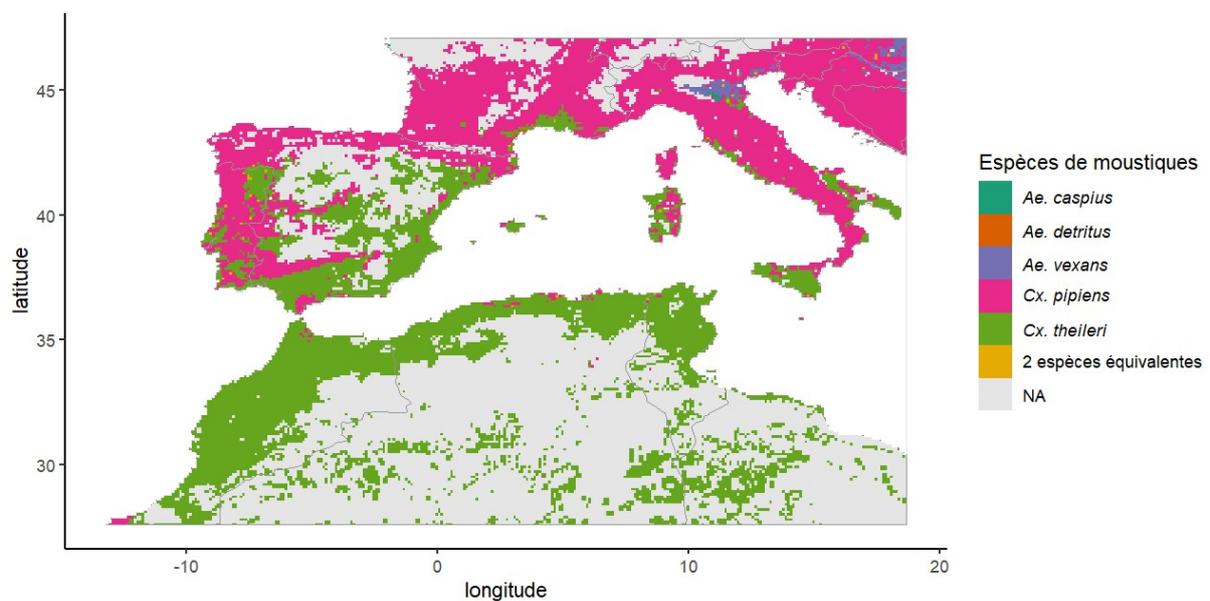


Figure A26. Principale espèce contributrice sur l'année 2021 (c'est-à-dire étant l'espèce la plus contributrice durant la majorité des semaines avec $R_0 > 1$) – Scénario sans repas de sang pris sur les oiseaux par *Cx. pipiens*.

Texte A6 et A7. Articles issus des chapitres III et IV de la thèse.

Articles publiés respectivement dans *Pathogens* (2022) et *PLoS Neglected Tropical Diseases* (2022).

Vector Competence of Mediterranean Mosquitoes for Rift Valley Fever Virus: A Meta-Analysis

Alex Drouin ^{1,2}, Véronique Chevalier ^{2,3,4,*}, Benoit Durand ¹  and Thomas Balenghien ^{2,5,6}

¹ Epidemiology Unit, Laboratory for Animal Health, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), University Paris-Est, 94701 Maisons-Alfort, France; alex.drouin@anses.fr (A.D.); benoit.durand@anses.fr (B.D.)

² ASTRE, University of Montpellier, CIRAD, INRAE, 34398 Montpellier, France; thomas.balenghien@cirad.fr

³ CIRAD, UMR ASTRE, Antananarivo 101, Madagascar

⁴ Epidemiology and Clinical Research Unit, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo 101, Madagascar

⁵ CIRAD, UMR ASTRE, Rabat 10101, Morocco

⁶ IAV Hassan II, UR MIMC, Rabat 10101, Morocco

* Correspondence: veronique.chevalier@cirad.fr

Abstract: Rift Valley fever (RVF) is a zoonotic disease caused by a virus mainly transmitted by *Aedes* and *Culex* mosquitoes. Infection leads to high abortion rates and considerable mortality in domestic livestock. The combination of viral circulation in Egypt and Libya and the existence of unregulated live animal trade routes through endemic areas raise concerns that the virus may spread to other Mediterranean countries, where there are mosquitoes potentially competent for RVF virus (RVFV) transmission. The competence of vectors for a given pathogen can be assessed through laboratory experiments, but results may vary greatly with the study design. This research aims to quantify the competence of five major potential RVFV vectors in the Mediterranean Basin, namely *Aedes detritus*, *Ae. caspius*, *Ae. vexans*, *Culex pipiens* and *Cx. theileri*, through a systematic literature review and meta-analysis. We first computed the infection rate, the dissemination rate among infected mosquitoes, the overall dissemination rate, the transmission rate among mosquitoes with a disseminated infection and the overall transmission rate for these five mosquito species. We next assessed the influence of laboratory study designs on the variability of these five parameters. According to experimental results and our analysis, *Aedes caspius* may be the most competent vector among the five species considered.

Keywords: Rift Valley fever virus; mosquito; competence; meta-analysis; Mediterranean Basin



Citation: Drouin, A.; Chevalier, V.; Durand, B.; Balenghien, T. Vector Competence of Mediterranean Mosquitoes for Rift Valley Fever Virus: A Meta-Analysis. *Pathogens* **2022**, *11*, 503. <https://doi.org/10.3390/pathogens11050503>

Academic Editor: Natasha N. Gaudreault

Received: 22 March 2022

Accepted: 20 April 2022

Published: 23 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Rift Valley fever (RVF) is an arbovirosis caused by a *Phlebovirus* of the *Phenuiviridae* family (*Bunyavirales* order) [1]. RVF virus (RVFV) affects domestic ruminants such as cattle, sheep, goats or camels, and has major consequences in terms of health and economics. It is also able to infect wild animals [2]. In livestock, the clinical form of RVF depends on the age and physiological status of the animal. It is often asymptomatic in adults, but may cause a high abortion rate in pregnant females [3]. Mortality in young animals is high: between 10 and 70% for calves and up to 100% for lambs [4]. The disease also affects humans, giving rise to asymptomatic or non-specific flu-like symptoms in most cases, but complications may occur with ocular, neurologic and hemorrhagic symptoms [5,6]. RVFV is transmitted among ruminants by mosquitoes, mainly from the *Aedes* and *Culex* genera. However, direct transmission between animals can probably occur [7,8]. Humans are mostly infected through direct contact with infected livestock or with their tissues and fluids, but infections from mosquito bites are possible [7,9].

RVF was first described in Kenya in 1930 [10], and has been reported in southern Africa since the 1950s. The virus was then detected in Egypt in 1977 and in western Africa since the 1980s—outbreaks are regularly reported in Senegal and Mauritania, but concern

the whole Sahel region. The first RVF outbreak reported outside Africa occurred in the Arabian Peninsula in 2000 [11]. RVFV was probably introduced into Egypt in 1977 and in 2003, and into Yemen in 2000 through ruminant trading [11]. Even though the livestock trade is strictly regulated between RVF endemic regions and most of the Mediterranean countries, uncontrolled live animal trade routes exist from sub-Saharan to North African countries [12,13]. It has been suggested that the movements of camels across the Sahara Desert could carry RVFV to northern Africa [14]. Illegal animal movements have been incriminated in the emergence of RVF in Libya, in southern Cyrenaica in 2019 [15]; the disease was then reported in the Fezzan region in 2020 and on the Mediterranean coast of Tripolitania in 2021 [16]. Moreover, serological evidence of RVF in ruminants has been found in western regions of the Sahara [17] and in Tunisia [18–20], where competent mosquito vectors are present [21–24]. This may suggest past or current RVFV circulation in these regions, or indicate that animals may have been introduced there after being infected in endemic areas.

The vector competence of an arthropod for a given pathogen relies on its ability to get infected by the pathogen, to support its replication and to transmit it to a vertebrate host [25]. The competence of mosquitoes for arboviruses varies between species and between populations of the same species. It may be influenced by intrinsic factors such as the genetics of both the virus and the vector, the innate immune response or the microbiota of the mosquito [26–30], but also by extrinsic factors, such as temperature or the viremia of the host [28]. After taking an infectious blood meal from a viremic animal, biological barriers can limit the viral course of the infection into the body of the mosquito. In competent vectors, the virus first infects the mesenteron and then disseminates in the tissues of the arthropod, including the salivary glands. The virus can then be transmitted to another host by bite. However, the existence of a midgut infection barrier (MIB) can prevent or limit the infection of the epithelial cells of the mesenteron. In addition, the midgut escape barrier (MEB) affects the dissemination of the virus to other organs from these cells. Finally, the salivary gland infection and escape barriers (hereinafter referred to as ‘salivary gland barriers’, SBs) can prevent the transmission of the virus into the saliva of the mosquito [27,28,31,32]. Biological barriers rely on complex virus–mosquito interactions and involve several mechanisms such as physical barriers, molecular interactions between the virus and the mosquito cells, enzymatic reactions or the immune system [27]. In the context of laboratory experiments on vector competence, the infection rate (IR) represents the proportion of mosquitoes exposed to an infected blood meal in which the virus has at least crossed the MIB. The dissemination rate among infected mosquitoes (DR/I) and the overall dissemination rate (DR) are the proportions of mosquitoes in which the virus has passed through the midgut and crossed the MEB, spreading through different tissues, such as in the wings, legs or head. The values are calculated among infected mosquitoes only or among all exposed mosquitoes, respectively. The transmission rate among mosquitoes having a disseminated infection (TR/D) represents the proportion of mosquitoes transmitting the virus, i.e., the proportion of mosquitoes in which the virus has crossed the SBs out of all the mosquitoes with a disseminated infection. The overall transmission rate (TR) represents the proportion of mosquitoes in which the virus has crossed all biological barriers, and thus quantifies the overall mosquito competence.

Laboratory experiments are of prime importance as part of the process of demonstrating the vector status of a given species for a given pathogen. In addition, a quantitative estimation of vector competence means that this parameter may be included in the calculation of vector capacity, defined as the ability of a vector population to transmit a pathogen in a given spatiotemporal context [25,28]. Nevertheless, the experimental design of laboratory experiments may affect the estimation of vector competence. It has been shown that estimated competence for RVFV may vary at least with the mosquito species, the viral strain, the viral titer of the infectious blood meal, the rearing temperature or the feeding method [33–35], leading to limitations when using estimates computed in a given context.

Meta-analysis is a statistical synthesis used to summarize data obtained from different studies by computing a weighted average of their results. Meta-regressions, which are part of the meta-analysis process, may also be used to quantify variability among these results and attempt to explain it [36–38]. This methodology is thus very useful in a context of multiplicity and variability of results, such as with experimental vector infections.

The aim of this study was to quantify the vector competence of the five main potential mosquito vectors of RVFV in the Mediterranean Basin using a meta-analysis methodology applied to published laboratory data, and to assess the variability of the five components of this competence, i.e., IR, DR/I, DR, TR/D and TR.

2. Materials and Methods

RVFV may be able to infect more than 50 species of mosquitoes, an assumption based on the presence (isolation or genome detection) of the virus in field-collected individuals [2,32]. The ability to transmit the virus by bite after oral exposure or intrathoracic inoculation has been demonstrated in the laboratory for at least 47 species [32], of which more than 10 are present in the Mediterranean Basin. Based on current entomological knowledge and data on observed/predicted presences [21–23,36–41], we selected *Aedes caspius*, *Ae. detritus sensu lato* (pooling together the sibling species *Ae. coluzzii* and *Ae. detritus sensu stricto*, hereinafter named '*Ae. detritus*'), *Ae. vexans*, *Culex pipiens* (pooling together the forms *Cx. pipiens pipiens* and *Cx. pipiens molestus*, hereinafter named '*Cx. pipiens*') and *Cx. theileri* as the five mosquito species most likely to be vectors of RVFV should it spread across the Mediterranean Basin.

2.1. Article Search Strategy and Selection Process

To select articles of interest, a systematic review of the scientific literature was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [42,43]. Searches were performed in Scopus and PubMed databases using the 'title, abstract, and keywords' or 'title and abstract' fields, respectively. The Boolean query used was: (*mosquito** OR *aedes* OR *culex* OR *caspius* OR *detritus* OR *coluzzii* OR *vexans* OR *pipiens* OR *theileri*) AND (*competen** OR *disseminat** OR *transmi**) AND (*rift* AND *valley* AND *fever*).

After removing duplicates, all the articles were considered, without any date or language restriction. The inclusion was performed by the same author in three steps: title screening, abstract screening and full-text reading. In the first two steps, articles were included only when they concerned at least one part of mosquito competence (infection, dissemination or transmission) tested in a laboratory context, and at least one of the five selected mosquito species. In the last step, exclusion criteria were: review articles, no competence measure extractable, data already used in another article or study design leading to results not comparable with other articles, even for the control group.

2.2. Data Extraction

Data concerning the five following parameters, subsequently named 'outcomes', were extracted from the selected articles: IR, DR/I, DR, TR/D and TR (Table 1). Even if these outcomes are not actual rates but proportions (as there is no time dependency), we chose to keep the commonly used term 'rate'. Raw numerators and denominators of the five outcomes were extracted and used directly when they were available, or computed from the given percentages and size of the mosquito batches (i.e., groups of mosquitoes subjected to the same experimental conditions). When raw data were not available in the text or in tables, we estimated the proportions from bar charts provided in the articles using Webplotdigitizer 4.4, an online software program used to measure distances on images [44]. Outcomes that were not directly estimated by the authors in the article were calculated if the corresponding numerators and denominators were available. From the same article, data related to some batches may have been included, whereas other data were excluded because the associated experimental design was too specific to be compared with the other studies

that had been included. Transmission rates that were provided for ‘infected’ mosquitoes without any information on dissemination were excluded from the pool of TR/D data. Mosquitoes that had been inoculated intrathoracically with RVFV were considered to have a disseminated infection, and were therefore included for the TR/D outcome.

Table 1. Outcomes of interest studied in the meta-analyses.

Outcome	Definitions	
	Numerator	Denominator
Infection rate (IR)	Number of infected mosquitoes (virus detected in the whole mosquito, or in the body without including legs and wings)	Number of mosquitoes fed
Dissemination rate among infected mosquitoes (DR/I)	Number of mosquitoes with a disseminated infection (virus detected in legs, wings or head squashes)	Number of infected mosquitoes
Overall dissemination rate (DR)	Number of mosquitoes with a disseminated infection (virus detected in legs, wings or head squashes)	Number of mosquitoes fed
Transmission rate among mosquitoes having a disseminated infection (TR/D)	Number of mosquitoes that transmit the virus to another host (or contain virus in saliva or salivary glands)	Number of mosquitoes with a disseminated infection or Number of mosquitoes that had been inoculated intrathoracically with RVFV
Overall transmission rate (TR)	Number of mosquitoes that transmit the virus (or contain the virus in saliva or salivary glands)	Number of mosquitoes fed

Information on the experimental design was also collected, i.e., the mosquito species, viral titer of the blood meal, rearing generation of the mosquitoes, rearing temperature, viral strain used, number of days between exposure and outcome assays and the country of origin of the mosquito strain (Table 2). We did not consider the methods used for viral detection (immunological assays, plaque assays on Vero cells, reverse transcription polymerase chain reactions (RT-PCR), histological methods, or inoculation in mice). Data were transformed into categorical variables when relevant. For the viral titer of an infectious blood meal, data given in plaque forming units per milliliter (PFU/mL) were log-transformed and classified into a ‘low’, ‘low to medium’, ‘medium’, ‘medium to high’ or ‘high’ viral dose, using thresholds suggested in Lumley et al., 2018 [45]. If information was only given about the virus titrated in mosquitoes after a blood meal, we computed the viral titer of exposure assuming that a mosquito ingests 0.003 mL of blood (titer of blood meal = $\log(\text{titer ingested}/0.003)$), as suggested by Turell and Rossi [46]. Data measured in 50% tissue culture infective dose per milliliter (TCID₅₀/mL) were converted using the formula $\text{PFU/mL} = \text{TCID}_{50}/\text{mL} \times 0.69$, as in Golnar et al. [47]. As there is no universal conversion between (suckling) mouse intracerebral 50% lethal dose ((S) MICLD₅₀/mL) and PFU/mL, data using this unit were classified into a ‘high’, ‘medium’ and ‘low’ viral dose according to expert opinion. For intrathoracically inoculated mosquitoes, the infectious dose was not taken into account. The rearing temperature was classified using 20 °C and 25 °C as thresholds. When the rearing temperature was provided as a range, a new corresponding class was created. Concerning the time period between the exposure and assays, we transformed all durations provided in a number of days post-exposure into weeks, and a new class was created if the information was given as a range (Table 2).

Table 2. Moderating variables studied in the meta-analyses.

Moderating Variable	Definition		Classes *
Mosquito species	Taxon to which the tested individuals belong	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aedes caspius</i> • <i>Aedes detritus</i> • <i>Aedes vexans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Culex pipiens</i> • <i>Culex theileri</i>
Viral titer of the blood meal	Titer of virus in the blood on which the mosquitoes took their blood meal, i.e., host viremia in the case of a live host or titer of virus in the artificial feeder	<ul style="list-style-type: none"> • Low • Low to medium • Medium 	<ul style="list-style-type: none"> • Medium to high • High
Rearing generation of mosquitoes	Field-collected or colonized lines of mosquitoes	<ul style="list-style-type: none"> • F0/F1 (field-collected mosquitoes or first generation) • F2/F5 (colonized mosquitoes between second and fifth generation) • >F5 (mosquitoes over five generations of laboratory colonization) 	
Rearing temperature	Temperature at which mosquitoes were kept during incubation	<ul style="list-style-type: none"> • <20 °C • 20–25 °C • >25 °C • 13 then 26 °C 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 then 28 °C • 22–26 °C • 26 °C (day)/22 °C (night)
Viral strain	Viral strain used to infect mosquitoes	<ul style="list-style-type: none"> • AN 1830 • AnD133719 • ArD141967 • Clone 13 • Kenya-128B-15 • Lunyo • RVF MP-12 • SH172805 	<ul style="list-style-type: none"> • strain 35/74 • strain 56/74 • T1 • unknown ('wild type') • ZH501 • ZH501 or Dak ArB 1976 † • ZH501 or Egypt93 † • ZH548
Time period between exposure and assays	Time between infectious blood meal and assay for mosquito infection (or dissemination or transmission)	<i>Period known precisely</i> <ul style="list-style-type: none"> • ≤1 week • >1 to ≤2 weeks • >2 to ≤3 weeks • >3 to ≤4 weeks • >4 weeks 	<i>Period provided as a range</i> <ul style="list-style-type: none"> • <1 to ≤2 weeks • <1 to ≤3 weeks • <1 to ≤4 weeks • >1 to ≤3 weeks • >1 to ≤4 weeks • >1 to >4 weeks • >2 to 4 weeks
Country	Country of origin of the mosquito strain	<ul style="list-style-type: none"> • Algeria • Canada • Cyprus • Egypt • UK • France • Germany • Lebanon 	<ul style="list-style-type: none"> • Morocco • Netherlands • Senegal • South Africa • Spain • Tunisia • USA

* See text for class definitions. † Both viral strains are used in the same study without distinction.

2.3. Statistical Analyses

The primary goal of our statistical analyses was to compute for each species a summary value (called a 'summary effect size') for each of the five outcomes (IR, DR/I, DR, TR/D and TR), and secondarily to assess the effect on this value of parameters describing the experimental design, also called 'moderators'. For each outcome, the analysis was performed in three steps: (i) model selection, with the models using random effects and the

outcome values as response variables; (ii) subgroup analyses to assess the species effect, then (iii) meta-regressions. All these analyses were implemented in R 4.0.3 [48] using restricted maximum likelihood (REML) estimation.

(i) Model selection: as there could be several effect sizes originating from the same article, we considered three nested levels of variability (also called ‘heterogeneity’): the sampling error, the within-study variability and the between-study variability. Based on likelihood ratio tests (LRT), we tested the significance of the within-study variability by comparing models having the outcome value as the response variable, no fixed effect, and either two levels of random effects (i.e., sampling error and between-study heterogeneity) or three levels of random effects (i.e., sampling error, between-study and within-study heterogeneity) [49]. The effect sizes were transformed to obtain a normal distribution using the Freeman–Tukey double-arcsine transformation, as several outcome values were equal to 0 or 100% [50,51].

The presence of significant residual heterogeneity was then assessed using the Q-test and I^2 statistic (the percentage of heterogeneity among the total variance). If there was no residual heterogeneity after accounting for random effects, we used the model based on random effects alone to calculate the summary effect size, as there was no statistical evidence of an effect of the mosquito species on the outcome. Otherwise, we proceeded to step (ii).

(ii) Subgroup analysis: we studied the influence of the mosquito species on the outcome by including the species as a fixed effect in the statistical model selected in step (i), and we assessed its effect using a test of moderators (omnibus test of coefficients [52]). In case of a significant effect, we next used the species-specific model to compute the summary effect size of that outcome for each species of mosquito and the corresponding 95% confidence intervals. Otherwise, we computed a single summary value for all species. Proportions were obtained from model coefficients using the inverse of the Freeman–Tukey double-arcsine transformation and the harmonic mean of the sample sizes [53].

Once random effects (step (i)) and possibly the species effect (step (ii)) had been accounted for, and if there was still residual heterogeneity, we proceeded to step (iii).

(iii) Meta-regression: we analyzed the influence of the study designs on the response variable by including the corresponding variables (called ‘moderators’) as fixed effects in the meta-analytic model. The moderators were the viral titer of the blood meal, viral strain, temperature of rearing, number of days post-exposure, generation of colonization of mosquitoes and the country of origin of the mosquito strain (Table 2). The moderators were first evaluated sequentially [51,54] by adding a variable as a fixed effect in the model resulting from step (i) or (ii). As no classical model selection methods are available for comparing models with different fixed effects estimated by REML, significant variables were selected through tests of moderators on the variable coefficients. All significant moderating variables were then added into one final multivariate model.

As a last step, we assessed whether the resulting model fully captured the heterogeneity of each outcome, or whether residual heterogeneity still existed.

3. Results

3.1. Article Inclusion and Data Extraction

Our initial query returned 953 results. After removing duplicates, 601 articles were considered at the title screening level, then 76 at the abstract screening level. Finally, 43 articles were fully read, and 34 were included in the meta-analysis (Figure 1). Nine articles were excluded during full-text reading. Two were review articles [47,55]. No competence measure was extractable from four articles (no quantitative results [56,57], or data were only available for pooled mosquitoes [58,59]). For two articles, the reported data were already used in another included study [60,61]. For one article, the study design led to results not comparable with other papers (co-infection experiments [62]). Only the control batch was included in the study for two articles (other batches concerned interrupted meals or immunized hosts [63], and RVFV coinfection with Flaviviruses [64]). Data extraction

provided 182 batches of mosquitoes tested for IR, ranging from 0 to 100%, 95 for DR/I (0 to 100%), 171 for DR (0 to 90%), 65 for TR/D (0 to 100%) and 119 for TR (0 to 66.7%) (Table 3).

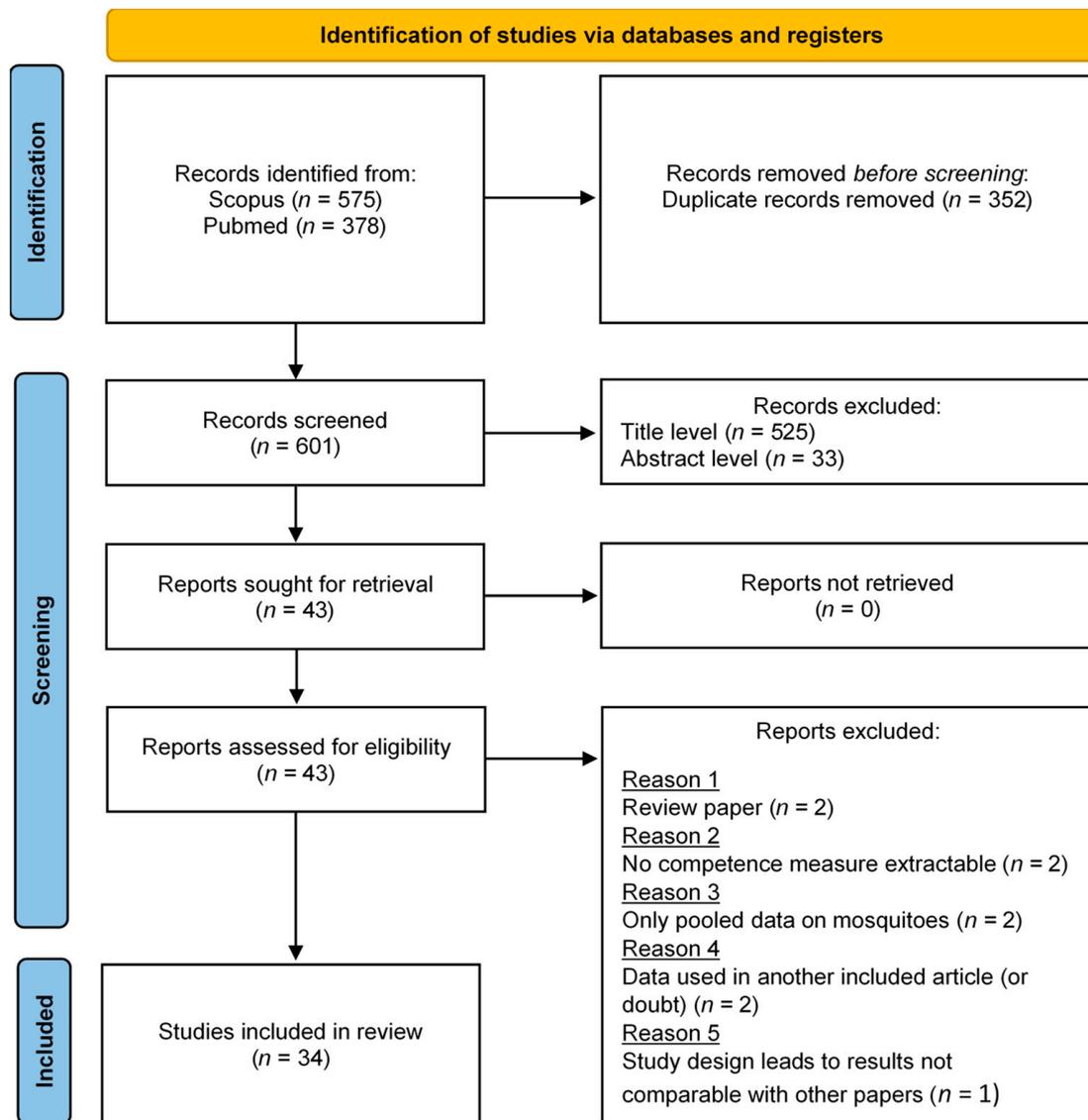


Figure 1. PRISMA flow diagram representing the article selection process (from [42]).

Table 3. Number of mosquitoes (n) and batches (N) included in the study for each outcome and each species.

Species	IR	DR/I	DR	TR/D	TR
<i>Ae. caspius</i>	$n = 130$ ($N = 6$) [45,65,66]	$n = 31$ ($N = 4$) [45,66]	$n = 102$ ($N = 5$) [22,45,66]	$n = 8$ ($N = 3$) [45,66]	$n = 11$ ($N = 2$) [45,66]
<i>Ae. detritus</i>	$n = 118$ ($N = 8$) [45]	$n = 25$ ($N = 4$) [45]	$n = 121$ ($N = 10$) [22,45]	$n = 2$ ($N = 2$) [45]	$n = 112$ ($N = 8$) [45]
<i>Ae. vexans</i>	$n = 911$ ($N = 29$) [35,67–72]	$n = 436$ ($N = 25$) [35,67–72]	$n = 1843$ ($N = 31$) [22,35,67–73]	$n = 129$ ($N = 19$) [35,67,69–72]	$n = 655$ ($N = 20$) [67,69–72]

Table 3. Cont.

Species	IR	DR/I	DR	TR/D	TR
<i>Cx. pipiens</i>	$n = 6221$ ($N = 131$) [24,33,34,45,46,63, 64,66,68,71,74–83]	$n = 1593$ ($N = 62$) [24,34,45,46,63,64, 66,68,71,74,78,79, 81,83]	$n = 4832$ ($N = 125$) [22,24,34,45,46,63, 64,66,68,71,74,78– 81,83–85]	$n = 497$ ($N = 41$) [24,34,45,46,64,66,68, 71,74,79,83,85,86]	$n = 2453$ ($N = 89$) [24,45,46,64,66,68,71, 74,75,77,80,82–85,87]
<i>Cx. theileri</i>	$n = 359$ ($N = 8$) [88,89]	$n = 0$ ($N = 0$)	$n = 0$ ($N = 0$)	$n = 0$ ($N = 0$)	$n = 0$ ($N = 0$)

Details on data extracted for each outcome and each mosquito species, and a list of references included, are given in Table S1 of the Supplementary Material.

3.2. Statistical Analyses

3.2.1. Model Selection

The three-level model, which takes into account sampling error, within-study and between-study heterogeneity, was the best model (LRT: $p < 0.05$) for all of the outcomes. There was still a considerable amount of residual heterogeneity as assessed by Q-tests ($p < 0.05$) and I^2 ($>75\%$) for all computed outcomes. A subgroup analysis was therefore performed to assess the influence of the mosquito species and to compute a summary effect size for each outcome.

3.2.2. Subgroup Analysis: Influence of the Mosquito Species on Outcomes

We found an effect of the mosquito species on IR, DR/I, DR and TR/D ($p < 0.05$ for all tests of moderators in subgroup analyses). The effect size and 95% confidence intervals were estimated for these four outcomes and for each species if data were available (Table 4). *Aedes caspius* and *Ae. detritus* had a high IR, moderate DR/I and DR, and high TR/D with large confidence intervals for *Ae. detritus*. *Culex pipiens* and *Ae. vexans* had a moderate IR and low DR/I and DR. The TR/D was high for *Cx. pipiens* and moderate for *Ae. vexans*, with a large confidence interval. The IR of *Cx. theileri*, the only outcome computable for this species, was high with a large confidence interval. Finally, considering the absence of a significant effect of the mosquito species on TR, the overall computed summary value of this outcome was 9.8% [7.1; 12.9].

Table 4. Summary values of IR, DR/I, DR, TR/D and TR for each mosquito species using subgroup analysis.

Species	IR (%)	DR/I (%)	DR (%)	TR/D (%)	TR (%)
<i>Ae. caspius</i>	96.7 [77.9; 100]	53.7 [20.5; 85.4]	34.3 [15.3; 56.1]	96.1 [50.9; 100]	
<i>Ae. detritus</i>	82.4 [61.2; 97.0]	65.4 [29.3; 94.6]	33.0 [17.4; 50.5]	78.3 [4.5; 100]	
<i>Ae. vexans</i>	40.7 [22.4; 60.2]	24.1 [9.4; 42.0]	13.6 [6.0; 23.2]	38.3 [14.4; 64.7]	9.8 [7.1; 12.9]
<i>Cx. pipiens</i>	68.0 [56.7; 78.3]	22.2 [12.5; 33.3]	13.5 [8.0; 20.0]	93.6 [80.4; 100]	
<i>Cx. theileri</i>	88.6 [56.9; 100]	NA	NA	NA	NA

95% confidence intervals are given in square brackets. An overall summary value has been computed for TR as there was no significant effect of the mosquito species on this outcome.

3.2.3. Meta-Regression: Influence of Study Designs on Outcome Values

A significant amount of residual heterogeneity was present for all outcomes after taking into account the mosquito species effect, and meta-regressions have thus been conducted. Results of the final meta-regression models are provided in Table 5. The viral titer of the blood meal was a significant moderator for IR, with higher titers leading to higher rates of infection: the ‘low’, ‘low to medium’ and ‘medium’ classes had a significantly lower effect size than the ‘high’ class. The same effect was observed for DR, with the ‘medium’ class having a lower rate than the ‘high’ class. The rearing temperature was a significant moderator for IR, with higher temperatures leading to a higher IR: the ‘ >25 °C’,

'13 then 26 °C' and '20 then 28 °C' classes had a higher effect size than '<20 °C'. There was a significant difference between the countries of origin of the mosquitoes for TR/D. The rearing generation of mosquitoes was a significant moderator for DR/I and DR, with '>F5' classes having significantly higher rates than 'F0/F1'. We did not find any effect of the moderators on TR.

Table 5. Effect of study design moderators on the five outcomes evaluated by the final meta-regression models.

Outcome	Moderator	Moderator Class	Coefficient	IC 95% (Lower Bound)	IC 95% (Upper Bound)	p-Value
IR	Species	<i>Ae. caspius</i>	Reference [†]			
		<i>Ae. detritus</i>	−0.216	−0.488	0.056	0.12
		<i>Ae. vexans</i>	−0.635	−1.014	−0.256	0.001 *
		<i>Cx. pipiens</i>	−0.382	−0.609	−0.154	0.001 *
		<i>Cx. theileri</i>	−0.164	−0.683	0.355	0.536
Viral titer of blood meal		High	Reference			
		Low	−0.711	−0.96	−0.462	<0.001 *
		Low to medium	−0.698	−1.102	−0.295	0.001 *
		Medium	−0.272	−0.355	−0.189	<0.001 *
Rearing temperature		Medium to high	−0.053	−0.571	0.465	0.84
		<20 °C	Reference			
		>25 °C	0.467	0.191	0.743	0.001 *
		13 then 26 °C	0.587	0.267	0.908	<0.001 *
		20–25 °C	0.039	−0.484	0.562	0.884
		20 then 28 °C	0.644	0.158	1.129	0.009 *
Viral strain		22–26 °C	0.068	−0.56	0.696	0.832
		26 °C (day)/22 °C (night)	0.097	−0.357	0.552	0.675
		ZH501	Reference			
		AN 1830	−0.001	−0.634	0.633	0.998
		AnD133719	0.1	−0.458	0.658	0.725
		ArD141967	0.063	−0.499	0.625	0.826
		Clone 13	−0.295	−0.755	0.164	0.207
		Kenya-128B-15	0.146	−0.431	0.722	0.62
		Lunyo	−0.058	−0.218	0.103	0.481
		RVF MP-12	−0.047	−0.439	0.345	0.814
		SH172805	0.457	−0.102	1.016	0.109
		Strain 35/74	−0.253	−0.813	0.308	0.377
T1	−0.187	−0.585	0.211	0.358		
ZH501 or Egypt93	−0.061	−0.524	0.402	0.797		
Country		Egypt	Reference			
		Canada	−0.373	−0.974	0.228	0.223
		Lebanon	0.015	−0.612	0.641	0.964
		USA	−0.045	−0.348	0.258	0.772
DR/I	Species	<i>Ae. caspius</i>	Reference			
		<i>Ae. detritus</i>	0.238	−0.191	0.667	0.278
		<i>Ae. vexans</i>	−0.176	−0.523	0.171	0.32
		<i>Cx. pipiens</i>	−0.401	−0.719	−0.083	0.014 *
		Rearing generation of mosquitoes	>F5	Reference		
F0/F1	−0.259	−0.504	−0.013	0.039 *		

Table 5. Cont.

Outcome	Moderator	Moderator Class	Coefficient	IC 95% (Lower Bound)	IC 95% (Upper Bound)	p-Value
DR	Species	<i>Ae. caspius</i>	Reference			
		<i>Ae. detritus</i>	0.059	−0.175	0.292	0.623
		<i>Ae. vexans</i>	−0.239	−0.45	−0.028	0.027 *
		<i>Cx. pipiens</i>	−0.296	−0.485	−0.108	0.002 *
Rearing generation of mosquitoes		>F5	Reference			
		F0/F1	−0.167	−0.266	−0.069	0.001 *
		F2/F5	−0.148	−0.373	0.078	0.199
Viral titer of blood meal		High	Reference			
		Low to medium	−0.37	−0.749	0.01	0.057
		Medium	−0.186	−0.274	−0.099	<0.001 *
		Medium to high	0.106	−0.257	0.468	0.568
TR/D	Species	<i>Ae. caspius</i>	Reference			
		<i>Ae. detritus</i>	0.006	−0.73	0.742	0.987
		<i>Ae. vexans</i>	−0.364	−0.975	0.247	0.243
		<i>Cx. pipiens</i>	0.027	−0.343	0.397	0.885
Rearing temperature		<20 °C	Reference			
		>25 °C	0.122	−0.113	0.356	0.309
		13 then 26 °C	0.283	−0.015	0.58	0.063
		20–25 °C	0.215	−0.24	0.67	0.354
		22–26 °C	0.338	−0.25	0.925	0.26
		26 °C (day)/22 °C (night)	−0.259	−0.661	0.142	0.205
Country		Egypt	Reference			
		UK	−0.579	−1.108	−0.051	0.032 *
		Lebanon	−0.638	−1.226	−0.05	0.034 *
		Senegal	−0.509	−1.042	0.025	0.062
		USA	−0.243	−0.697	0.211	0.294

Redundant moderator classes were dropped from the models. † ‘Reference’ refers to the class with which the others were compared in the model. * *p*-value < 0.05.

Finally, the Q-test was significant ($p < 0.05$) for models including all significant moderators, for all outcomes. These results suggest that a significant part of heterogeneity has not been explained by either the subgroup analysis or the meta-regressions.

4. Discussion

Very few articles have used the meta-analysis methodology to summarize data on experimental vector competence studies; they are related to Flaviviruses, namely dengue virus [90], Japanese encephalitis virus [91] or Zika virus [92]. Our study focused on five potential RVFV vector species in the Mediterranean Basin, namely *Ae. caspius*, *Ae. detritus*, *Ae. vexans*, *Cx. pipiens* and *Cx. theileri*, and summarized data from 34 laboratory studies on vector competence. For each vector, we computed summary values for the infection rate (IR), the dissemination rate among infected mosquitoes (DR/I), the overall dissemination rate (DR), the transmission rate among mosquitoes having a disseminated infection (TR/D) and the overall transmission rate (TR). Once infected by RVFV, the five mosquito species were able to transmit the virus to another host. *Ae. caspius* appeared to be the most competent vector, as it had the highest values for IR, DR and TR/D. Even though few data were available for *Cx. theileri*, published studies showed that 13 to 71% of the infected mosquitoes (without any information on their dissemination status) transmitted the virus to various mammals [88,89].

To our knowledge, only two studies have summarized data about vector competence of mosquitoes for RVFV. In Madagascar, Tantely et al. [55] focused on the 32 species present

in the country and compiled data on IR and TR, but did not calculate a summary statistic of these values. Golnar et al. [47] used linear regression methods to compute the DR and TR/D of 26 mosquito species present in the USA, including only experiments conducted at 26 °C and for individuals exposed to 7.5 log PFU/mL of RVFV. Their results are consistent with ours. For *Cx. pipiens*, they obtained a DR of 13% and a TR/D of 90% (versus 13.5% [8.0; 20.0] and 93.6% [80.4; 100] in our study, respectively). For *Ae. vexans*, the estimated TR/D was 41% (versus 38.3% [14.4; 64.7] in our study). They computed a higher DR (26% versus 13.6% in our study), but this value was calculated from two publications rather than eight in our study.

Several biological barriers limit the viral spread in the body of the mosquito. Previous work hypothesized the existence of a midgut infection barrier (MIB) in *Cx. pipiens* because the value of IR was lower than 100% [78]. Similarly, the existence of mosquitoes with or without a disseminated infection has been pointed out as proof of the existence of a midgut escape barrier (MEB), preventing viral escape from the mesenteron in some individuals or perhaps only delaying it for up to a few weeks [80]. In this study, we found a moderate IR and relatively low DR/I and DR for *Cx. pipiens*, supporting the hypothesis that the MIB and MEB exist for this species, with the MEB playing a major role: only 22.3% of the *Cx. pipiens* mosquitoes with an infection of their mesenteron finally had a disseminated infection. Midgut barriers appear to be the most important determinants of vector competence in *Cx. pipiens* and other *Culex* species [66,79,80,84]. We furthermore calculated a high TR/D for *Cx. pipiens*, with 93.6% of the mosquitoes with a disseminated infection being able to transmit the virus, leading to the hypothesis of quasi-inexistent salivary gland barriers (SBs). This is supported by previous findings [24,66,79,80,84], except one experimental infection carried out with field-collected mosquitoes from Lebanon [83]. For *Ae. vexans*, the MIB and MEB have been demonstrated to be moderate to severe, and SBs were qualified as inexistent to moderate depending on the study [35,67,70]. This is consistent with our results, showing that this species is probably a moderately competent vector.

In addition to estimating vector competence, we tried to explain the variability of its estimation between published studies using meta-regressions. First, we highlighted that IR was dependent on the viral titer of the blood meal, as previously demonstrated [24,35,45,66,82]. Surprisingly, a higher viral titer led to higher values of DR but not of DR/I. In fact, this relation between the viral dose and dissemination has been demonstrated experimentally [24,35,45,66] and linked to the existence of a dose-dependent midgut escape barrier in some species [45]. As IR and DR are dose-dependent, it was expected that TR (measuring the overall cycle of infection, dissemination and transmission of the virus) would increase with the viral titer of the blood meal, as observed for some species in [45,66,93]. However, there was no significant effect of any of the moderators tested in our analysis on TR (mosquito species, viral titer of the blood meal, rearing generation of mosquitoes, rearing temperature, viral strain used, number of days between exposure and outcome assays and the country of origin of the mosquito strain). This could be explained either by a lack of statistical power and/or to different, opposite and species-specific barrier effects. The absence of effects of any moderator on TR was also observed by Oliveira et al. for Japanese encephalitis virus [91].

We did not find any effect on infection, dissemination or transmission of the period between the exposure of the mosquitoes to the virus and experimental assays. These results are again surprising because dissemination has been demonstrated to be time-dependent [93], with the midgut barrier delaying viral dissemination into the body of the mosquito [84]. Moreover, the virus can pass through the midgut barriers at various times after infection [74,84,85]: a mosquito that does not have a disseminated infection at a given point in time after infection may develop it later [74]. Our results may be due to the poor precision of data concerning the time between exposure and assays that are often provided as a range rather than a time point, especially for transmission experiments (TR/D and TR). More precise reporting of this delay in further competence studies would be beneficial in assessing the effect of the time parameter.

As mosquitoes are ectotherm organisms, temperature is one of the most important abiotic factors influencing both their biology and virus transmission (reviewed in [26,29]). It notably affects the extrinsic incubation period (EIP), i.e., the time between the infection of a mosquito and its ability to transmit the pathogen: a higher temperature is associated with a shorter EIP and increased transmissibility of the virus [26,29]. Nevertheless, temperature also affects the viral replication and immune response of the mosquito, and the relationship between competence and this parameter is complex: higher rates of infection or transmission have been demonstrated for lower temperatures, with increased mosquito mortality and enhanced barriers at higher temperatures [26,29,32]. In our study, this variable had a significant effect on IR, with a higher temperature leading to higher rates, but not on either DR or DR/I. This is consistent with the conclusions of Turell et al. in their study on *Cx. pipiens* [34]: EIP was inversely related to the rearing temperature, with higher values leading to an increase in IR, but only leading to a decrease in the duration of dissemination without affecting the rate (DR/I). However, the results for *Cx. pipiens* cannot be extrapolated to other species. In the same study, the authors did not find any effect of temperature on IR in *Ae. taeniorhynchus* but found a positive one on DR/I, as further confirmed in [94]. In our study, we found no significant effect of temperature on either TR/D or TR. Again, this may be linked to a lack of statistical power due to the multiplicity of the variable classes.

Some of the variability in vector competence among the studies included in our meta-analysis could be explained by the diversity of origins of the mosquito strains. We combined data obtained from mosquitoes originating from all geographic regions and highlighted significant differences in the TR/D between mosquitoes from Egypt and those from Lebanon and the UK. This is consistent with results for *Ae. vexans*, which was considered a moderate experimental vector of RVFV in the southeastern part of the USA and in Senegal, but almost incompetent in the northern and western part of the USA and in Canada [35,68,69,71,72]. As the vector competence of mosquitoes is at least partly under genetic control, the disparities observed are probably related to the genetic diversity of mosquito populations and to their specific relations to viral strains [28,95]. In particular, these variations may concern the efficiency of the MIB and MEB [71]. Geographic differences in vector competence have also been shown for other viruses of the *Bunyavirales* order, such as the La Crosse virus [31], or of the *Flaviviridae* family, such as dengue virus [28].

The effect of laboratory colonization on vector competence for RVFV has been studied by Gargan et al. [76]. The authors showed a correlation between colonization and IR, with the rate increasing with the number of rearing generations. However, they showed the opposite correlation with the percentage of infected mosquitoes (regardless of dissemination status) transmitting the virus. These results are supplemented by those of Moutailler et al. [22], who observed a higher DR in long-term established colonies compared to field-collected mosquitoes, and by unpublished data describing a decrease in TR among mosquitoes reared in laboratory conditions for several generations, reported in [77]. An increase in IR with laboratory colonization has been observed in *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* for dengue virus [96], whereas a decrease has been reported in *Ae. aegypti* for Yellow Fever virus [97]. The effect of colonization is probably linked to genetic selection or to mosquito microbiome changes [98]. In our study, we observed a significant effect of laboratory colonization on the DR/I and DR, as observed by Moutailler et al. [22], but not on any other outcomes.

Mosquito competence may vary with the viral genotype [28]. In this work, we included studies using attenuated strains of RVFV [22,46,73,82–84] even though a lower dissemination rate has been evidenced for Clone 13 [22]. However, we took this potential effect into account by including a specific viral strain moderator in the meta-regressions. Our results showed no differences between this strain and ZH501, which was the most used one. No significant differences between ZH501 and any other strains were found either. In the literature, authors have not found any significant difference in infection, dissemination

or transmission between the strains ZH501 and Lunyo [45], but transmission only occurs for SH172805 and not for either AnD 133719 or ArD 141967 [69].

Diversity in the experimental designs, in the viral strains used and in the origin of the mosquitoes tested all lead to great variability in parameter estimations, making the experimental results difficult to extrapolate. Our study explained only part of the heterogeneity observed in the data, and there are potential sources of heterogeneity other than those integrated in this analysis, such as feeding methods (live animals or artificial feeding systems) [33,99], methods used to measure the transmission rate (feeding on hamsters, PCR with saliva) or viral assay techniques (immunofluorescence, complement fixation reaction, plaque assay on Vero cells, PCR). The quantification of vector competence is crucial to gain insight into the ability of mosquitoes to transmit RVFV and their role in the circulation of the virus. It is also needed to parametrize mathematical models of transmission that will be further used to perform risk assessment, unravel epidemiological mechanisms or anticipate the consequences of the virus being introduced into a disease-free region. A standardization of experimental designs is therefore important to improve the comparability of results and to better estimate the parameters. Besides, more data are needed to estimate the five studied outcomes with a higher precision, especially for DR, TR/D and TR, which are of major importance to assess the effect of biological barriers and the whole competence of the mosquito species. Moreover, we highlighted a lack of data concerning *Cx. theileri*. This species, which appeared to be an efficient RVFV vector in South Africa [88,89], is present throughout the Mediterranean Basin, and is particularly abundant in northern Africa. Further studies should investigate its potential for transmission.

As a whole, our analysis confirms that the five species of concern could be involved in RVFV transmission in the Mediterranean Basin, and should prompt both further investigation into the risk of RVFV being introduced into what was previously an RVFV-free region, and reinforced surveillance in high-risk areas.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/pathogens11050503/s1>, Table S1: Summary of included data; Table S2: Raw data used in analysis; Text S1: R script used for analysis.

Author Contributions: Conceptualization, A.D., V.C., B.D. and T.B.; methodology, A.D., V.C., B.D. and T.B.; validation, A.D., V.C., B.D. and T.B.; formal analysis, A.D.; investigation, A.D.; resources, V.C., B.D. and T.B.; data curation, A.D.; writing—original draft preparation, A.D.; writing—review and editing, V.C., B.D. and T.B.; visualization, A.D.; supervision, V.C., B.D. and T.B.; project administration, V.C., B.D. and T.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: We would like to acknowledge the support of the French Ministry of Agriculture, which funded this research.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data used for this meta-analysis were collected from published studies and are available in Table S2 of the Supplementary Materials.

Acknowledgments: We are grateful to Sara Moutailler for her help classifying the viral titer of the blood meal, and to Maud Marsot, Clémence Nadal, Anna-Bella Failloux, and Catherine Cêtre-Sossah for their pertinent advice.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Abudurexiti, A.; Adkins, S.; Alioto, D.; Alkhovsky, S.V.; Avšič-Županc, T.; Ballinger, M.J.; Bente, D.A.; Beer, M.; Bergeron, É.; Blair, C.D.; et al. Taxonomy of the order *Bunyavirales*: Update 2019. *Arch. Virol.* **2019**, *164*, 1949–1965. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Linthicum, K.J.; Britch, S.C.; Anyamba, A. Rift Valley Fever: An Emerging Mosquito-Borne Disease. *Annu. Rev. Entomol.* **2016**, *61*, 395–415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Fernández, P.J.; White, W.R. *Atlas of Transboundary Animal Diseases*; OIE: Paris, France, 2010; ISBN 978-92-9044-804-4.
4. Bird, B.H.; Ksiazek, T.G.; Nichol, S.T.; MacLachlan, N.J. Rift Valley fever virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2009**, *234*, 883–893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Hartman, A. Rift Valley Fever. *Clin. Lab. Med.* **2017**, *37*, 285–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Javelle, E.; Lesueur, A.; Pommier de Santi, V.; de Laval, F.; Lefebvre, T.; Holweck, G.; Durand, G.A.; Leparac-Goffart, I.; Texier, G.; Simon, F. The challenging management of Rift Valley Fever in humans: Literature review of the clinical disease and algorithm proposal. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2020**, *19*, 4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Pépin, M.; Bouloy, M.; Bird, B.H.; Kemp, A.; Paweska, J. Rift Valley fever virus (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*): An update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet. Res.* **2010**, *41*, 61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Olive, M.-M.; Chevalier, V.; Grosbois, V.; Tran, A.; Andriamandimby, S.-F.; Durand, B.; Ravalohery, J.-P.; Andriamamonjy, S.; Rakotomanana, F.; Rogier, C.; et al. Integrated Analysis of Environment, Cattle and Human Serological Data: Risks and Mechanisms of Transmission of Rift Valley Fever in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2016**, *10*, 103–112. [[CrossRef](#)]
9. McMillen, C.M.; Hartman, A.L. Rift Valley fever in animals and humans: Current perspectives. *Antivir. Res.* **2018**, *156*, 29–37. [[CrossRef](#)]
10. Daubney, R.; Hudson, J.R.; Garnham, P.C. Enzootic hepatitis or rift valley fever. An undescribed virus disease of sheep cattle and man from East Africa. *J. Pathol. Bacteriol.* **1931**, *34*, 545–579. [[CrossRef](#)]
11. Kenawy, M.A.; Abdel-Hamid, Y.M.; Beier, J.C. Rift Valley Fever in Egypt and other African countries: Historical review, recent outbreaks and possibility of disease occurrence in Egypt. *Acta Trop.* **2018**, *181*, 40–49. [[CrossRef](#)]
12. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific Opinion on Rift Valley fever. *EFSA J.* **2013**, *11*, 3180. [[CrossRef](#)]
13. Nielsen, S.S.; Alvarez, J.; Bicout, D.J.; Calistri, P.; Depner, K.; Drewe, J.A.; Garin-Bastuji, B.; Rojas, J.L.G.; Schmidt, C.G.; Michel, V.; et al. Rift Valley Fever—Epidemiological update and risk of introduction into Europe. *EFSA J.* **2020**, *18*, e06041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. El-Harrak, M.; Martín-Folgar, R.; Llorente, F.; Fernández-Pacheco, P.; Brun, A.; Figuerola, J.; Jiménez-Clavero, M.Á. Rift Valley and West Nile Virus Antibodies in Camels, North Africa. *Emerg. Infect. Dis.* **2011**, *17*, 2372–2374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. International Society for Infectious Diseases. Rift Valley Fever—Libya: (KU) 1st Report, Serology, Small Ruminants, OIE. Available online: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6891516> (accessed on 25 November 2019).
16. OIE-World Organisation for Animal Health Follow-Up Report 10. Rift Valley Fever Virus (Inf. with), Libya. Available online: <https://wahis.oie.int/#/report-info?reportId=43917> (accessed on 27 December 2021).
17. Di Nardo, A.; Rossi, D.; Saleh, S.M.L.; Lejlifa, S.M.; Hamdi, S.J.; Di Gennaro, A.; Savini, G.; Thrusfield, M.V. Evidence of rift valley fever seroprevalence in the Sahrawi semi-nomadic pastoralist system, Western Sahara. *BMC Vet. Res.* **2014**, *10*, 92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Zouaghi, K.; Bouattour, A.; Aounallah, H.; Surtees, R.; Krause, E.; Michel, J.; Mamlouk, A.; Nitsche, A.; M'ghirbi, Y. First Serological Evidence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus and Rift Valley Fever Virus in Ruminants in Tunisia. *Pathogens* **2021**, *10*, 769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Bosworth, A.; Ghabbari, T.; Dowall, S.; Varghese, A.; Fares, W.; Hewson, R.; Zhioua, E.; Chakroun, M.; Tiouiri, H.; Ben Jemaa, M.; et al. Serologic evidence of exposure to Rift Valley fever virus detected in Tunisia. *New Microbes New Infect.* **2016**, *9*, 1–7. [[CrossRef](#)]
20. Hellal, J.; Mejri, S.; Lacote, S.; Sghaier, S.; Dkhil, A.; Arsevska, E.; Calavas, D.; Hénaux, V.; Marianneau, P.; Hammami, S. Serological evidence of Rift Valley fever in domestic ruminants in Tunisia underlines the need for effective surveillance. *Open Vet. J.* **2021**, *11*, 337–341. [[CrossRef](#)]
21. Ducheyne, E.; Versteirt, V.; Hendrickx, G. Abundance of Rift Valley Fever vectors in Europe and the Mediterranean Basin. *EFSA Support. Publ.* **2013**, *10*, 420E. [[CrossRef](#)]
22. Moutailler, S.; Krida, G.; Schaffner, F.; Vazeille, M.; Failloux, A.-B. Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **2008**, *8*, 749–753. [[CrossRef](#)]
23. Wint, W.; Van Bortel, W.; Schaffner, F. RVF vector spatial distribution models: Probability of presence. *EFSA Support. Publ.* **2020**, *17*, 1800E. [[CrossRef](#)]
24. Brustolin, M.; Talavera, S.; Nuñez, A.; Santamaría, C.; Rivas, R.; Pujol, N.; Valle, M.; Verdún, M.; Brun, A.; Pagès, N.; et al. Rift Valley fever virus and European mosquitoes: Vector competence of *Culex pipiens* and *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus*). *Med. Vet. Entomol.* **2017**, *31*, 365–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Higgs, S.; Beaty, B.J. Natural cycles of vector-borne pathogens. In *Biology of Disease Vectors*; Marquardt, W.C., Ed.; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, USA, 2005; pp. 167–185, ISBN 978-0-08-049406-7.
26. Bellone, R.; Failloux, A.-B. The Role of Temperature in Shaping Mosquito-Borne Viruses Transmission. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 584846. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Franz, A.W.E.; Kantor, A.M.; Passarelli, A.L.; Clem, R.J. Tissue Barriers to Arbovirus Infection in Mosquitoes. *Viruses* **2015**, *7*, 3741–3767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Kramer, L.D.; Ebel, G.D. Dynamics of flavivirus infection in mosquitoes. *Adv. Virus Res.* **2003**, *60*, 187–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Samuel, G.H.; Adelman, Z.N.; Myles, K.M. Temperature-dependent effects on the replication and transmission of arthropod-borne viruses in their insect hosts. *Curr. Opin. Insect Sci.* **2016**, *16*, 108–113. [[CrossRef](#)]
30. Sim, S.; Jupatanakul, N.; Dimopoulos, G. Mosquito Immunity against Arboviruses. *Viruses* **2014**, *6*, 4479–4504. [[CrossRef](#)]

31. Horne, K.M.; Vanlandingham, D.L. Bunyavirus-Vector Interactions. *Viruses* **2014**, *6*, 4373–4397. [CrossRef]
32. Lumley, S.; Horton, D.L.; Hernandez-Triana, L.L.M.; Johnson, N.; Fooks, A.R.; Hewson, R. Rift Valley fever virus: Strategies for maintenance, survival and vertical transmission in mosquitoes. *J. Gen. Virol.* **2017**, *98*, 875–887. [CrossRef]
33. Turell, M.J. Reduced Rift Valley fever virus infection rates in mosquitoes associated with plegget feedings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1988**, *39*, 597–602. [CrossRef]
34. Turell, M.J.; Rossi, C.A.; Bailey, C.L. Effect of extrinsic incubation temperature on the ability of *Aedes taeniorhynchus* and *Culex pipiens* to transmit Rift Valley fever virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1985**, *34*, 1211–1218. [CrossRef]
35. Turell, M.J.; Britch, S.C.; Aldridge, R.L.; Kline, D.L.; Boohene, C.; Linthicum, K.J. Potential for Mosquitoes (Diptera: Culicidae) From Florida to Transmit Rift Valley Fever Virus. *J. Med. Entomol.* **2013**, *50*, 1111–1117. [CrossRef] [PubMed]
36. Arsevska, E.; Hellal, J.; Mejri, S.; Hammami, S.; Marianneau, P.; Calavas, D.; Hénaux, V. Identifying Areas Suitable for the Occurrence of Rift Valley Fever in North Africa: Implications for Surveillance. *Transbound. Emerg. Dis.* **2016**, *63*, 658–674. [CrossRef] [PubMed]
37. Versteirt, V.; Ducheyne, E.; Schaffner, F.; Hendrickx, G. Systematic literature review on the geographic distribution of rift valley fever vectors in Europe and the neighbouring countries of the Mediterranean Basin. *EFSA Support. Publ.* **2013**, *10*, 412E. [CrossRef]
38. De Waele, V. Vmerge project-WP5 “Data management, sampling and modelling tools, modelling”/D.5.6. “Upscaled RVF models”. 2016; *unpublished work*.
39. Wint, W.; Petric, D.; Bortel, W.; Alexander, N.; Schaffner, F. RVF vector spatial distribution models: Vector abundance. *EFSA Support. Publ.* **2020**, *17*, 1847E. [CrossRef]
40. Schaffner, F.; Versteirt, V.; Bortel, W.V.; Zeller, H.; Wint, W.; Alexander, N. VBORNET gap analysis: Mosquito vector distribution models utilised to identify areas of potential species distribution in areas lacking records. *Open Health Data* **2016**, *4*, e6. [CrossRef]
41. Trari, B. Les Moustiques (Insectes, Diptères) du Maroc: Atlas de Répartition et Études Épidémiologiques. Ph.D. Thesis, Mohammed V University, Rabat, Morocco, 2017.
42. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [CrossRef]
43. Page, M.J.; Moher, D.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n160. [CrossRef]
44. Rohatgi, A. Webplotdigitizer: Version 4.4. Available online: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> (accessed on 20 July 2021).
45. Lumley, S.; Hernández-Triana, L.M.; Horton, D.L.; Fernández de Marco, M.D.M.; Medlock, J.M.; Hewson, R.; Fooks, A.R.; Johnson, N. Competence of mosquitoes native to the United Kingdom to support replication and transmission of Rift Valley fever virus. *Parasit. Vectors* **2018**, *11*, 308. [CrossRef]
46. Turell, M.J.; Rossi, C.A. Potential for Mosquito Transmission of Attenuated Strains of Rift Valley Fever Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1991**, *44*, 278–282. [CrossRef]
47. Golnar, A.J.; Turell, M.J.; LaBeaud, A.D.; Kading, R.C.; Hamer, G.L. Predicting the Mosquito Species and Vertebrate Species Involved in the Theoretical Transmission of Rift Valley Fever Virus in the United States. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e3163. [CrossRef]
48. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020.
49. Harrer, M.; Cuijpers, P.; Furukawa, T.A.; Ebert, D.D. *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*, 1st ed.; Chapman & Hall/CRC Press: Boca Raton, FL, USA; London, UK, 2021; ISBN 978-0-367-61007-4.
50. Freeman, M.F.; Tukey, J.W. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *Ann. Math. Stat.* **1950**, *21*, 607–611. [CrossRef]
51. Wang, N. How to Conduct a Meta-Analysis of Proportions in R: A Comprehensive Tutorial. 2018; *unpublished work*. [CrossRef]
52. Viechtbauer, W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J. Stat. Softw.* **2010**, *36*, 153–160. [CrossRef]
53. Miller, J.J. The Inverse of the Freeman—Tukey Double Arcsine Transformation. *Am. Stat.* **1978**, *32*, 138. [CrossRef]
54. Hox, J.J.; Moerbeek, M.; van de Schoot, R. *Multilevel Analysis: Techniques and Applications*, 3rd ed.; Quantitative Methodology Series; Routledge, Taylor & Francis Group: New York, NY, USA; London, UK, 2018; ISBN 978-1-315-65098-2.
55. Tantely, L.M.; Boyer, S.; Fontenille, D. A Review of Mosquitoes Associated with Rift Valley Fever Virus in Madagascar. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2015**, *92*, 722–729. [CrossRef]
56. Le Coupance, A.; Babin, D.; Fiette, L.; Jouvion, G.; Ave, P.; Misse, D.; Bouloy, M.; Choumet, V. *Aedes* Mosquito Saliva Modulates Rift Valley Fever Virus Pathogenicity. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2237. [CrossRef]
57. Lerdtusnee, K.; Romoser, W.S.; Faran, M.E.; Dohm, D.J. Rift Valley Fever Virus in the Cardia of *Culex pipiens*: An Immunocytochemical and Ultrastructural Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1995**, *53*, 331–337. [CrossRef]
58. Jupp, P.G.; Kemp, A.; Grobbelaar, A.; Lema, P.; Burt, F.J.; Alahmed, A.M.; Al Mujalli, D.; Al Khamees, M.; Swanepoel, R. The 2000 epidemic of Rift Valley fever in Saudi Arabia: Mosquito vector studies. *Med. Vet. Entomol.* **2002**, *16*, 245–252. [CrossRef]
59. Hoogstraal, H.; Meegan, J.M.; Khalil, G.M.; Adham, F.K. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–1978 2. Ecological and entomological studies. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1979**, *73*, 624–629. [CrossRef]

60. Krida, G.; Diancourt, L.; Bouattour, A.; Rhim, A.; Chermiti, B.; Failloux, A.-B. Assessment of the risk of introduction to Tunisia of the Rift Valley fever virus by the mosquito *Culex pipiens*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1990**, *104*, 250–259. [[CrossRef](#)]
61. Turell, M.J.; Linthicum, K.J.; Beaman, J.R. Transmission of Rift Valley Fever Virus by Adult Mosquitoes after Ingestion of Virus as Larvae. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1990**, *43*, 677–680. [[CrossRef](#)]
62. Turell, M.J.; Saluzzo, J.-F.; Tammariello, R.F.; Smith, J.F. Generation and transmission of Rift Valley fever viral reassortants by the mosquito *Culex pipiens*. *J. Gen. Virol.* **1990**, *71*, 2307–2312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Patrican, L.A.; Bailey, C.L. Ingestion of immune bloodmeals and infection of *Aedes fowleri*, *Aedes mcintoshi*, and *Culex pipiens* with Rift Valley fever virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1989**, *40*, 534–540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Talavera, S.; Birnberg, L.; Nuñez, A.I.; Muñoz-Muñoz, F.; Vázquez, A.; Busquets, N. *Culex flavivirus* infection in a *Culex pipiens* mosquito colony and its effects on vector competence for Rift Valley fever phlebovirus. *Parasit. Vectors* **2018**, *11*, 310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Gad, A.M.; Hassan, M.M.; El Said, S.; Moussa, M.I.; Wood, O.L. Rift Valley fever virus transmission by different Egyptian mosquito species. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1987**, *81*, 694–698. [[CrossRef](#)]
66. Turell, M.J.; Presley, S.M.; Gad, A.M.; Cope, S.E.; Dohm, D.J.; Morrill, J.C.; Arthur, R.R. Vector Competence of Egyptian Mosquitoes for Rift Valley Fever Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1996**, *54*, 136–139. [[CrossRef](#)]
67. Birnberg, L.; Talavera, S.; Aranda, C.; Nuñez, A.I.; Napp, S.; Busquets, N. Field-captured *Aedes vexans* (Meigen, 1830) is a competent vector for Rift Valley fever phlebovirus in Europe. *Parasit. Vectors* **2019**, *12*, 484. [[CrossRef](#)]
68. Iranpour, M.; Turell, M.J.; Lindsay, L.R. Potential for Canadian mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2011**, *27*, 363–369. [[CrossRef](#)]
69. Ndiaye, E.H.; Fall, G.; Gaye, A.; Bob, N.S.; Talla, C.; Diagne, C.T.; Diallo, D.; BA, Y.; Dia, I.; Kohl, A.; et al. Vector competence of *Aedes vexans* (Meigen), *Culex poicilipes* (Theobald) and *Cx. quinquefasciatus* Say from Senegal for West and East African lineages of Rift Valley fever virus. *Parasit. Vectors* **2016**, *9*, 94. [[CrossRef](#)]
70. Turell, M.J.; Dohm, D.J.; Mores, C.N.; Terracina, L.; Walette, D.L.; Hribar, L.J.; Pecor, J.E.; Blow, J.A. Potential for North American Mosquitoes to Transmit Rift Valley Fever Virus. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2008**, *24*, 502–507. [[CrossRef](#)]
71. Turell, M.J.; Wilson, W.C.; Bennett, K.E. Potential for North American Mosquitoes (Diptera: Culicidae) to Transmit Rift Valley Fever Virus. *J. Med. Entomol.* **2010**, *47*, 884–889. [[CrossRef](#)]
72. Hartman, D.A.; Bergren, N.A.; Kondash, T.; Schlatmann, W.; Webb, C.T.; Kading, R.C. Susceptibility and barriers to infection of Colorado mosquitoes with Rift Valley fever virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2021**, *15*, e0009837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Moutailler, S.; Krida, G.; Madec, Y.; Bouloy, M.; Failloux, A.-B. Replication of Clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift Valley fever virus, in *Aedes* and *Culex* mosquitoes. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **2010**, *10*, 681–688. [[CrossRef](#)]
74. Faran, M.E.; Romoser, W.S.; Routier, R.G.; Bailey, C.L. The Distribution of Rift Valley Fever Virus in the Mosquito *Culex pipiens* as Revealed by Viral Titration of Dissected Organs and Tissues. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1988**, *39*, 206–213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Gad, A.M.; Hassan, A.N.; Merdan, A.I. Transmission of Rift Valley fever virus by different geographic strains of *Culex pipiens* in Egypt. *J. Egypt. Public Health Assoc.* **1989**, *64*, 363–379. [[PubMed](#)]
76. Gargan, T.P.G.; Bailey, C.L.; Higbee, G.A.; Gad, A.; Said, S.E. The Effect of Laboratory Colonization on the Vector-Pathogen Interactions of Egyptian *Culex pipiens* and Rift Valley Fever Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1983**, *32*, 1154–1163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Meegan, J.M.; Khalil, G.M.; Hoogstraal, H.; Adham, F.K. Experimental transmission and field isolation studies implicating *Culex pipiens* as a vector of Rift Valley fever virus in Egypt. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1980**, *29*, 1405–1410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Romoser, W.S.; Faran, M.E.; Lerdthusnee, K.; Bailey, C.L. An Immunocytochemical Study of the Distribution of Rift Valley Fever Virus in the Mosquito *Culex pipiens*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1992**, *46*, 489–501. [[CrossRef](#)]
79. Turell, M.J.; Linthicum, K.J.; Patrican, L.A.; Davies, F.G.; Kairo, A.; Bailey, C.L. Vector competence of selected African mosquito (Diptera: Culicidae) species for Rift Valley fever virus. *J. Med. Entomol.* **2008**, *45*, 102–108. [[CrossRef](#)]
80. Turell, M.J.; Gargan, T.P.; Bailey, C.L. Replication and dissemination of Rift Valley fever virus in *Culex pipiens*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1984**, *33*, 176–181. [[CrossRef](#)]
81. Turell, M.J.; Dohm, D.J.; Fonseca, D.M. Comparison of the Potential for Different Genetic Forms in the *Culex pipiens* Complex in North America to Transmit Rift Valley Fever Virus. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2014**, *30*, 253–259. [[CrossRef](#)]
82. Vloet, R.P.M.; Vogels, C.B.F.; Koenraadt, C.J.M.; Pijlman, G.P.; Eiden, M.; Gonzales, J.L.; van Keulen, L.J.M.; Wichgers Schreur, P.J.; Kortekaas, J. Transmission of Rift Valley fever virus from European-breed lambs to *Culex pipiens* mosquitoes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0006145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Zakhia, R.; Mousson, L.; Vazeille, M.; Haddad, N.; Failloux, A.-B. Experimental transmission of West Nile Virus and Rift Valley Fever Virus by *Culex pipiens* from Lebanon. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0005983. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Amraoui, F.; Krida, G.; Bouattour, A.; Rhim, A.; Daaboub, J.; Harrat, Z.; Boubidi, S.-C.; Tijane, M.; Sarih, M.; Failloux, A.-B. *Culex pipiens*, an Experimental Efficient Vector of West Nile and Rift Valley Fever Viruses in the Maghreb Region. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e36757. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Faran, M.E.; Turell, M.J.; Romoser, W.S.; Routier, R.G.; Gibbs, P.H.; Cannon, T.L.; Bailey, C.L. Reduced Survival of Adult *Culex pipiens* Infected with Rift Valley Fever Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1987**, *37*, 403–409. [[CrossRef](#)]
86. Turell, M.J.; Bailey, C.L. Transmission studies in mosquitoes (Diptera: Culicidae) with disseminated Rift Valley fever virus infections. *J. Med. Entomol.* **1987**, *24*, 11–18. [[CrossRef](#)]

87. Niklasson, B.S.; Gargan, T.P. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Rift Valley Fever Virus Antigen in Mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1985**, *34*, 400–405. [[CrossRef](#)]
88. McIntosh, B.M.; Jupp, P.G.; Anderson, D.; Dickinson, D.B. Rift Valley fever. 2. Attempts to transmit virus with seven species of mosquito. *J. S. Afr. Vet. Med. Assoc.* **1973**, *44*, 57–60. [[CrossRef](#)]
89. McIntosh, B.M.; Jupp, P.G.; dos Santos, I.; Barnard, B.J. Vector studies on Rift Valley Fever virus in South Africa. *S. Afr. Med. J.* **1980**, *58*, 127–132. [[CrossRef](#)]
90. Lambrechts, L.; Scott, T.W.; Gubler, D.J. Consequences of the Expanding Global Distribution of *Aedes albopictus* for Dengue Virus Transmission. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e646. [[CrossRef](#)]
91. Oliveira, A.R.S.; Cohnstaedt, L.W.; Strathe, E.; Etcheverry, L.; McVey, D.S.; Piaggio, J.; Cernicchiaro, N. Meta-Analyses of Japanese Encephalitis Virus Infection, Dissemination, and Transmission Rates in Vectors. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2018**, *98*, 883–890. [[CrossRef](#)]
92. McKenzie, B.A.; Wilson, A.E.; Zohdy, S. *Aedes albopictus* is a competent vector of Zika virus: A meta-analysis. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0216794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Turell, M.J.; Faran, M.E.; Cornet, M.; Bailey, C.L. Vector Competence of Senegalese *Aedes fowleri* (Diptera: Culicidae) for Rift Valley Fever Virus. *J. Med. Entomol.* **1988**, *25*, 262–266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Turell, M.J.; Cohnstaedt, L.W.; Wilson, W.C. Effect of Environmental Temperature on the Ability of *Culex tarsalis* and *Aedes taeniorhynchus* (Diptera: Culicidae) to Transmit Rift Valley Fever Virus. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **2020**, *20*, 454–460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Beerntsen, B.T.; James, A.A.; Christensen, B.M. Genetics of Mosquito Vector Competence. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, *64*, 115–137. [[CrossRef](#)]
96. Vazeille, M.; Rosen, L.; Mousson, L.; Failloux, A.-B. Low oral receptivity for dengue type 2 viruses of *Aedes albopictus* from Southeast Asia compared with that of *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2003**, *68*, 203–208. [[CrossRef](#)]
97. Lorenz, L.; Beaty, B.J.; Aitken, T.H.G.; Wallis, G.P.; Tabachnick, W.J. The Effect of Colonization upon *Aedes aegypti* Susceptibility to Oral Infection with Yellow Fever Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1984**, *33*, 690–694. [[CrossRef](#)]
98. Azar, S.R.; Weaver, S.C. Vector Competence: What Has Zika Virus Taught Us? *Viruses* **2019**, *11*, 867. [[CrossRef](#)]
99. Richards, S.L.; Pesko, K.; Alto, B.W.; Mores, C.N. Reduced infection in mosquitoes exposed to blood meals containing previously frozen flaviviruses. *Virus Res.* **2007**, *129*, 224–227. [[CrossRef](#)]

RESEARCH ARTICLE

Mechanistic models of Rift Valley fever virus transmission: A systematic review

Hélène Cecilia¹✉*, Alex Drouin^{2,3}✉, Raphaëlle Métras^{4,5}, Thomas Balenghien^{2,6,7}, Benoit Durand^{3,*}, Véronique Chevalier^{2,8,9}, Pauline Ezanno¹

1 Oniris, INRAE, BIOEPAR, Nantes, France, **2** ASTRE, University of Montpellier, CIRAD, INRAE, Montpellier, France, **3** Université Paris-Est, Anses, Laboratory for Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France, **4** Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP, UMRS 1136), Paris, France, **5** Department of Infectious Disease Epidemiology, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom, **6** CIRAD, UMR ASTRE, Rabat, Morocco, **7** IAV Hassan II, UR MIMC, Rabat, Morocco, **8** CIRAD, UMR ASTRE, Antananarivo, Madagascar, **9** Institut Pasteur de Madagascar, Epidemiology and Clinical Research Unit, Antananarivo, Madagascar

✉ These authors contributed equally to this work.

✉ Current address: Department of Biology, New Mexico State University, Las Cruces, New Mexico, United States of America

* helene.cecilia3@gmail.com (HC); benoit.durand@anses.fr (BD)



OPEN ACCESS

Citation: Cecilia H, Drouin A, Métras R, Balenghien T, Durand B, Chevalier V, et al. (2022) Mechanistic models of Rift Valley fever virus transmission: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 16(11): e0010339. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339>

Editor: Michael J. Turell, INDEPENDENT RESEARCHER, UNITED STATES

Received: March 18, 2022

Accepted: October 31, 2022

Published: November 18, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339>

Copyright: © 2022 Cecilia et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting Information](#) files.

Abstract

Rift Valley fever (RVF) is a zoonotic arbovirosis which has been reported across Africa including the northernmost edge, South West Indian Ocean islands, and the Arabian Peninsula. The virus is responsible for high abortion rates and mortality in young ruminants, with economic impacts in affected countries. To date, RVF epidemiological mechanisms are not fully understood, due to the multiplicity of implicated vertebrate hosts, vectors, and ecosystems. In this context, mathematical models are useful tools to develop our understanding of complex systems, and mechanistic models are particularly suited to data-scarce settings. Here, we performed a systematic review of mechanistic models studying RVF, to explore their diversity and their contribution to the understanding of this disease epidemiology. Researching Pubmed and Scopus databases (October 2021), we eventually selected 48 papers, presenting overall 49 different models with numerical application to RVF. We categorized models as theoretical, applied, or grey, depending on whether they represented a specific geographical context or not, and whether they relied on an extensive use of data. We discussed their contributions to the understanding of RVF epidemiology, and highlighted that theoretical and applied models are used differently yet meet common objectives. Through the examination of model features, we identified research questions left unexplored across scales, such as the role of animal mobility, as well as the relative contributions of host and vector species to transmission. Importantly, we noted a substantial lack of justification when choosing a functional form for the force of infection. Overall, we showed a great diversity in RVF models, leading to important progress in our comprehension of epidemiological mechanisms. To go further, data gaps must be filled, and modelers need to improve their code accessibility.

Funding: This work was part of the FORESEE project funded by INRAE metaprogram GISA (Integrated Management of Animal Health). HC was funded by INRAE, Région Pays de la Loire, CIRAD. We also would like to acknowledge the support of the French Ministry of Agriculture, which funded this research (AD). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

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

Author summary

Rift Valley fever (RVF) affects humans and livestock across Africa, South West Indian Ocean islands, and the Arabian Peninsula. This disease is one of the World Health Organization priorities and is caused by a virus which is transmitted by mosquitoes (mainly of *Aedes* and *Culex* spp. genera), but also by direct contact from livestock to humans. Mathematical models have been used in the last 20 years to disentangle RVF virus transmission dynamics. These models can further improve our understanding of processes driving outbreaks, test the efficiency of control strategies, or even anticipate possible emergence. Provided with detailed datasets, models can tailor their conclusions to specific geographical contexts and aid in decision-making in the field. This review provides a general overview of mathematical models developed to study RVF virus transmission dynamics. We describe their main results and methodological choices, and identify hurdles to be lifted. To offer innovative animal and public health value, we recommend that future models focus on the relative contribution of host and vector species to transmission, and the role of animal mobility.

Introduction

Rift Valley fever (RVF) is a viral, vector-borne, zoonotic disease, first identified in Kenya in 1930 [1]. It has since then been reported across the African continent, in the South West Indian Ocean islands, and in the Arabian Peninsula. Transmission of Rift Valley fever virus (RVFV) mainly involves *Aedes* and *Culex* spp. mosquitoes [2], some of which are present in Europe and North America [3–10], but other genera may also be potential vectors [11–14]. In livestock, abortion storms and death can strongly impact the local economy [15,16]. Human infections arise mostly following contact with tissues of infected animals but is also vector-mediated. The clinical spectrum in humans is broad, with a minority of deadly cases [17,18].

About 100 years after its first description, RVF outbreaks are still difficult to anticipate and contain, and the drivers of RVF endemicity are not clearly understood. The multiplicity of vertebrate host and mosquito species involved, the diversity of affected ecosystems, each with their own environmental dynamics, as well as the impact of human activities, make this complex system hard to disentangle [19]. The limited use of available vaccines [20], coupled with the overall social vulnerability of affected regions [21,22], are also major obstacles. The pastoralist tradition, which constitutes the main production system in African drylands [23], can induce delayed access to health care and hinder the traceability of animal mobility. This, in turn, impacts the quality and the availability of epidemiological data, which can be quite heterogeneous [24–26]. As a result, it is often difficult to generalize local findings, unless a mechanistic understanding of epidemiological processes is acquired.

Mathematical models are useful to project epidemiological scenarios, including control strategies. This can be done at large scales (temporal [27], spatial [28], or demographic [28]). Powerful methods can now estimate the most likely drivers of observed outbreak patterns [29,30], or point out key processes needing further field or laboratory investigations [31]. Phenomenological models, be they mathematical or statistical, aim at extracting patterns and information from data, with no focus on underlying mechanisms responsible for such observed patterns [32]. By contrast, mechanistic (sometimes called dynamical) models explicitly include processes governing the system of interest [32]. Consequently, mechanistic models can adapt to data-scarce settings by exploring a complex system conceptually, in a hypothesis-driven fashion [33], e.g., to see what ranges of behavior can emerge from first principles, as is routinely done in ecology [34]. This flexibility gives rise to an interesting variability in the way

epidemiological mechanistic models are designed and used, spanning a broad spectrum from highly theoretical to closely mimicking field situations [35].

Two existing reviews have focused on models developed to study RVF. The first one, by Métras et al. (2011) [36], was a narrative review presenting modeling tools used to measure or model the risk of RVF occurrence in animals. At that time, only three mechanistic models were available and included in the study. The second one, by Danzetta et al. (2016) [37], was a systematic review constrained to compartmental models which included 24 articles. The authors used RVF as a case study to present how the use of compartmental models can be helpful to investigate various aspects of vector-borne disease transmission. A complementary paper, by Reiner et al. (2013) [38], reviewed 40 years of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission, with a thorough and comprehensive reading grid. It did however only include three models on RVF.

To update the state-of-the-art on mechanistic models of RVFV transmission, we conducted a systematic review. Our main goal was to identify knowledge gaps left unaddressed by models, and therefore identify future research avenues. To achieve this, we categorized models on a spectrum from theoretical to applied (the middle-ground category being called ‘grey’) and explored these categories throughout the paper to identify what they have in common and how they differ. First, we explored their inheritance connections and assessed whether these categories inspired each other. We then detailed their contribution to the understanding of RVF epidemiology. Lastly, we described the diversity of methodological choices and assumptions made in these models. In particular, we dedicated a whole section to present the different functional forms used by models for the force of infection. We detailed the underlying assumptions on host-vector interactions that these functional forms imply, as we noticed a lack of justification regarding this choice in reviewed papers, even though host-vector interactions represent a key factor in RVFV transmission. In that regard, we therefore insist that key results presented in this review should be interpreted with this methodological choice in mind.

Material and methods

Search strategy

This review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [39,40]. The research was performed in Scopus and Pubmed databases on 12 October 2021. No restriction on publication date was considered. The following Boolean query was applied in both databases: (*rift AND valley AND fever*) AND (*mathematical OR epidem* OR compartment* OR sir OR seir OR metapopulation OR deterministic OR stochastic OR mechanistic OR dynamic**) AND (*model**).

This query was used in the “title, abstract, and keywords”, and “title and abstract” fields for Scopus and PubMed, respectively.

Inclusion and exclusion criteria

After removal of duplicates, studies were included in three steps: title screening, abstract screening, and full text reading. In the first and second steps, records were selected if they appeared to present a RVF model using a mechanistic approach for at least one part of the model. Exclusion criteria were: irrelevant topic, reviews, case reports, serological studies, and statistical studies. Records selected in the first and second steps went to a full text screening of the corresponding report, using a combination of the first set of exclusion criteria along with the following additional ones: non-mechanistic models, models representing mosquitoes only, incomplete model description, and theoretical papers without any RVF numerical application. Discussion among authors occurred in case of doubt to reach a consensus on final inclusions.

Screening

We designed a reading grid ([S1 Text](#)), partially inspired by the one used in Reiner et al. (2013) [38], to collect information from the studies. The context of the study (e.g., location, presence of data), model components (e.g., host and vector species, infection states), and assumptions (e.g., vertical transmission in vectors), type of outputs (e.g., R_0 , parameter estimations, sensitivity analysis), and main results were all recorded. Two authors took charge of the systematic reading. To cross-validate the use of the grid, three studies were read by both authors and specific topics were regularly discussed to make sure a consensus was reached.

Model typology and inheritance connections

We defined three model categories: theoretical, applied, and grey models. Theoretical models do not use any data and are not intended to represent any specific geographical location. Applied models represent a specific geographical context and use relevant data to tailor model development to their case study or to validate model outputs. Such data can be of several types, as environmental or demographic data, and not necessarily epidemiological in the sense of seroprevalence or case reports. Grey models are those which do not fit into these well-defined categories. In some cases, authors do not use data but demonstrate a strong will to adapt their models to a specific geographical or epidemiological context. In other cases, despite the use of data, the model developed is still very conceptual and lacks realism in its key features. In such cases, the model analysis rarely deepens the epidemiological understanding of the pathosystem. We recorded inheritance connections between studies: if a model stated being adapted from another model, we defined the latter as a parent model.

Results and discussion

Study selection

A total of 372 records were identified from the two databases. After removal of duplicates, 248 records were screened at the title level, 146 at the abstract level, and 69 reports were fully read. Twenty-one reports were excluded during full-text reading: three were excluded due to incomplete model description [41–43], three modeled mosquito population only [44–46], ten were not mechanistic models [47–56], three were review papers [57–59] and two were theoretical without application to RVF [60,61]. Eventually, 49 studies were selected for the present review ([Fig 1](#)). Among those, 26 were not present in the review by Danzetta et al. (2016) [37].

Model typology and inheritance connections

We identified 18 applied models (37%), 18 theoretical models (37%), and 13 grey models (26%, [Table 1](#)). Twenty-one models (43%) had a parent model within the list of presently reviewed studies, for a total of twenty-seven models in the inspirational network ([Fig 2](#)). In 15 cases (71%), a model and its parent shared at least one author. In 14 cases, a model and its parent belonged to the same category (6 applied, 1 grey, 7 theoretical). The model by Gaff et al. (2007) [62] is a clear example of a model laying the groundwork for future model developments. It was first modified to explore several control strategies in Gaff et al. (2011) [63] (theoretical). Adongo et al. (2013) [64] (theoretical) then elaborated on Gaff et al. (2011) [63] to explore sophisticated vaccination schemes. Besides, Gaff et al. (2007) [62] model was spatialized in Niu et al. (2012) [65] (theoretical). In other cases, theoretical and grey studies provided a basis for the construction of more applied models in further work. One grey model [66] was the parent of an applied model [67]. In four cases, a theoretical model ([62] twice, [68], [69])

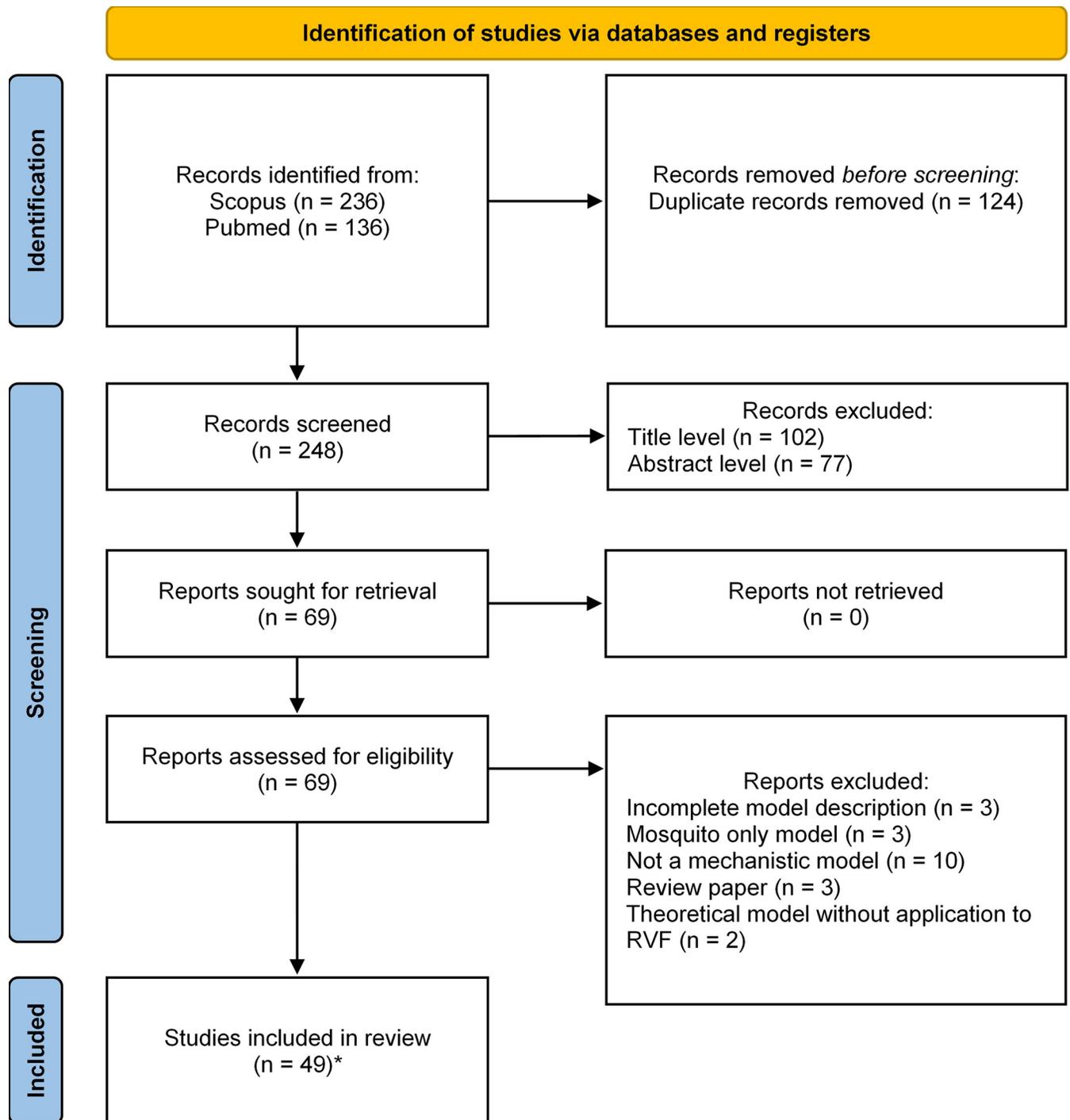


Fig 1. PRISMA flow diagram representing the selection process. Record: title and/or abstract of a report indexed in a database. Report: document supplying information about a study. Study: An experiment, corresponding here to models [39]. * One report included two studies.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339.g001>

was a parent of a grey model ([70], [71], [72], and [66] respectively). Lastly, Gaff et al. (2007) [62], a theoretical model, was the parent of two applied models [73,74].

Changes in model features can also give an overview of the continuity between a model and its parent. Métras et al. (2020) [77] added a human compartment to the model of

Table 1. Main characteristics of mechanistic models on Rift Valley fever virus transmission included in the review.

Study	Model category	Primary objective	Main output	Deterministic or stochastic?	Geographical zone	Scale	Number vertebrate hosts taxa	Taxa	Host infection states	Number vector taxa	Taxa	Vector infection states	FOI	Compartmental or ABM?	Code access
Beechler et al. (2015) [67]	Applied	Understand	Scenario comparison	Deterministic	South Africa	Local	1	Buffalo	SIR	1	<i>Aedes</i> (assumed)	SEI	Hybrid1	Compartmental	No
Bicout and Sabatier (2004) [85]	Applied	Understand	Scenario comparison	Deterministic with at least one stochastic process	Senegal	Local	1	Livestock	IR (other states not described)	2	<i>Aedes, Culex</i>	Not explicit	FR	Compartmental	No
Scoglio et al. (2016) [86]	Applied	Understand	Scenario comparison	Stochastic	United States of America	Sub-national	1	Cattle	SEIR	0			NA	ABM	Yes
Sekamatte et al. (2019) [87]	Applied	Understand	Scenario comparison	Stochastic	Uganda	Sub-national	1	Cattle	SEIR	0			NA	ABM	No
Leedale et al. (2016) [82]	Applied	Understand	Risk map	Deterministic	Kenya, Tanzania	International	1	Livestock	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartmental	No
Cocilia et al. (2020) [88]	Applied	Understand	Risk map	Deterministic	Senegal	Sub-national	2	Cattle, Small ruminants	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartmental	Yes
Xue et al. (2013) [76]	Applied	Understand	Risk map	Deterministic with at least one stochastic process	United States of America	Sub-national	2	Cattle, Human	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Xue et al. (2012) [74]	Applied	Understand	Parameter estimation	Deterministic	South Africa	Sub-national	2	Sheep, Human	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Nicolas et al. (2014) [90]	Applied	Understand	Parameter estimation	Deterministic	Madagascar	Sub-national	1	Cattle	SEIR	1	Not precised	SEI	FR	Compartmental	No (upon request)
Métras et al. (2017) [78]	Applied	Understand	Parameter estimation	Deterministic	Mayotte	Sub-national	1	Livestock	SEIR	0			NA	Compartmental	No
Métras et al. (2020) [77]	Applied	Understand	Parameter estimation	Deterministic	Mayotte	Sub-national	2	Livestock, Human	SEIR vs Vp	0			NA	Compartmental	Yes
Tennant et al. (2021) [80]	Applied	Understand	Parameter estimation	Deterministic	Comoros archipelago	International	1	Livestock	SEIR	0			NA	Compartmental	Yes
Durand et al. (2020) [91]	Applied	Understand	Parameter estimation	Deterministic with at least one stochastic process	Senegal	Local	2	Cattle, Small ruminants	SIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartmental	No
Barker et al. (2013) [73]	Applied	Anticipate	Risk map	Deterministic	United States of America	Sub-national	2	Cattle, Birds	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Fischer et al. (2013) [92]	Applied	Anticipate	Risk map	Deterministic	Netherlands	National	2	Cattle, Small ruminants	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartmental	No
Taylor et al. (2016) [81]	Applied	Anticipate	Risk map	Deterministic	East African Community	International	1	Livestock	R (other states not described)	2	<i>Aedes, Culex</i>	Not specified	FR	Compartmental	No
EFA AHAW Panel et al. (2020 – Model 1) [79]	Applied	Control	Scenario comparison	Stochastic	Mayotte	Sub-national	1	Livestock	SEIRV	1	<i>Culex</i>	SEI	NA	Compartmental	No

(Continued)

Table 1. (Continued)

Study	Model category	Primary objective	Main output	Deterministic or stochastic?	Geographical zone	Scale	Number vertebrate hosts taxa	Taxa	Host infection states	Number vector taxa	Taxa	Vector infection states	FOI	Compartmental or ABM?	Code access
EFSA AHAW Panel et al. (2020 – Model 2) [79]	Applied	Control	Risk map	Stochastic	Netherlands	National	1	Livestock	SIR	0			FR	Compartmental	No
Gao et al. (2013) [84]	Grey	Understand	Scenario comparison	Deterministic	Sudan, Egypt	International	1	Livestock	SIR	1	Not precised	SI	MA	Compartmental	No
Manore and Beechler (2015) [66]	Grey	Understand	Scenario comparison	Deterministic	South Africa	Local	1	Buffalo	SIR	1	<i>Aedes</i>	SEI	Hybrid1	Compartmental	No
Xiao et al. (2015) [83]	Grey	Understand	Scenario comparison	Deterministic	Sudan, Egypt	International	1	Livestock	SEIR	1	<i>Culex</i>	SEI	MA	Compartmental	No
Lo Iacono et al. (2018) [93]	Grey	Understand	Scenario comparison	Deterministic	Kenya	National	1	Livestock	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybrid3	Compartmental	No
Sumaye et al. (2019) [94]	Grey	Understand	Scenario comparison	Deterministic	Tanzania	Sub-national	2	Cattle, Human	SEIR	4	<i>Aedes, Culex</i>	SI	Hybrid1	Compartmental	Yes
McMahon et al. (2014) [95]	Grey	Understand	Scenario comparison	Deterministic with at least one stochastic process	East Africa	International	3	Cattle, Wildlife, Human	SEIRAV	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybrid2	Compartmental	No
Gil et al. (2016) [96]	Grey	Understand	Scenario comparison	Both tested	Egypt	National	1	Livestock	SIR	1	<i>Culex</i>	SI	MA	Both tested	No
Tuncer et al. (2016) [97]	Grey	Understand	Parameter estimation	Deterministic	Kenya	Sub-national	2	Livestock, Human	SI-R for livestock only	1	Not precised	SI	MA*	Compartmental	No
Cavalerie et al. (2015) [71]	Grey	Understand	Parameter estimation	Stochastic	Mayotte	Sub-national	1	Livestock	SEIR	1	Mean from several species	SEI	FR	Compartmental	Yes
Mpeshe et al. (2014) [72]	Grey	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic	Tanzania	Sub-national	2	Livestock, Human	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Pedro et al. (2016) [98]	Grey	Understand	Mathematical properties	Stochastic	East Africa, South Africa		1	Livestock	SIR	1	<i>Aedes</i>	SI	Hybrid1	ABM	No
Miron et al. (2016) [70]	Grey	Anticipate	Sensitivity analysis	Deterministic	North America	Local	2	Livestock, Human	SEIR	1	<i>Aedes</i>	SEI	MA	Compartmental	No
Gachohi et al. (2016) [99]	Grey	Control	Scenario comparison	Deterministic	Kenya	Local	2	Cattle, Small ruminants	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FR	Compartmental	Yes
Niu et al. (2012) [65]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Chamchod et al. (2014) [100]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SIR	1	Not precised	SI	FR	Compartmental	No
Pedro (2018) [101]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SIR	1	<i>Aedes</i>	SI	FR	Compartmental	No
Wen et al. (2019) [102]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SEIR	1	Not precised	SEI	MA	Compartmental	No
Pythou Ndekou Tandong et al. (2020) [89]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic			1	Animals	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Mixed*	No

(Continued)

Table 1. (Continued)

Study	Model category	Primary objective	Main output	Deterministic or stochastic?	Geographical zone	Scale	Number vertebrate hosts taxa	Taxa	Host infection states	Number vector taxa	Taxa	Vector infection states	FOI	Compartmental or ABM?	Code access
Mpeshe (2021) [103]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic			1	Human	SEIR	1	Not precised	SEI	FI	Compartmental	No
Xue and Scoglio (2015) [104]	Theoretical	Understand	Scenario comparison	Deterministic with at least one stochastic process			1	Livestock	SEIR	1	Not precised	SEI	FR	Compartmental	No
Gaiff et al. (2007) [62]	Theoretical	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic			1	Livestock	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Mpeshe et al. (2011) [68]	Theoretical	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic			2	Livestock, Human	SEIR	1	Not precised	SEI	FI	Compartmental	No
Chitnis et al. (2013) [69]	Theoretical	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic			1	Cattle	SIR	1	<i>Aedes</i>	SEI	Hybrid1	Compartmental	No
Xue and Scoglio (2013) [105]	Theoretical	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic			2	Livestock, Human	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Pedro et al. (2016) [75]	Theoretical	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic			1	Livestock	SIRA	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybrid1	Compartmental	No
Pedro et al. (2017) [106]	Theoretical	Understand	Sensitivity analysis	Deterministic			1	Livestock	SIR	3	<i>Aedes, Culex, Hyalomma</i> ticks	SE (Mosquitoes only) I	Hybrid1	Compartmental	No
Pedro et al. (2014) [107]	Theoretical	Understand	Mathematical properties	Deterministic			1	Livestock	SIRA	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	Hybrid1	Compartmental	No
Gaiff et al. (2011) [63]	Theoretical	Control	Scenario comparison	Deterministic			1	Cattle	SEIRV	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Adongo et al. (2013) [64]	Theoretical	Control	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SEIR	2	<i>Aedes, Culex</i>	SEI	FI	Compartmental	No
Chamchod et al. (2016) [108]	Theoretical	Control	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SIRVIV2	1	Not precised	SI	MA	Compartmental	No
Yang and Nie (2016) [109]	Theoretical	Control	Scenario comparison	Deterministic			1	Livestock	SIR	1	Not precised	SI	MA	Compartmental	No

We chose not to assign a scale to theoretical models, as well as those with a vaguely defined geographical context. Note that computations covered timespans from 2 months to tens of years. Meaning of abbreviated infection states: susceptible (S), exposed (E), infected (I), recovered (R), asymptomatic (A), Vaccinated but still susceptible (Vs), Vaccinated and protected (Vp), Vaccinated (V), vaccinated by live vaccines (V1), vaccinated by killed vaccines (V2). FOI: force of infection (functional form). FR: reservoir frequency-dependent, FI: infectious frequency-dependent. MA: mass action (*: mass action with transmission rate dependent on pathogen load; immuno-epidemiological model), NA: not applicable (models with no explicit vector compartments); see section on Force of infection and Box 1 for details. ABM: agent-based model. All ABM models used individual animals as agents, except for Python Ndekou Tandong et al. (2020) [89] (**: agent-based modeling for animal mobility, with cities and trucks as agents exchanging animals, compartment model for transmission within cities.)

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339.t001>

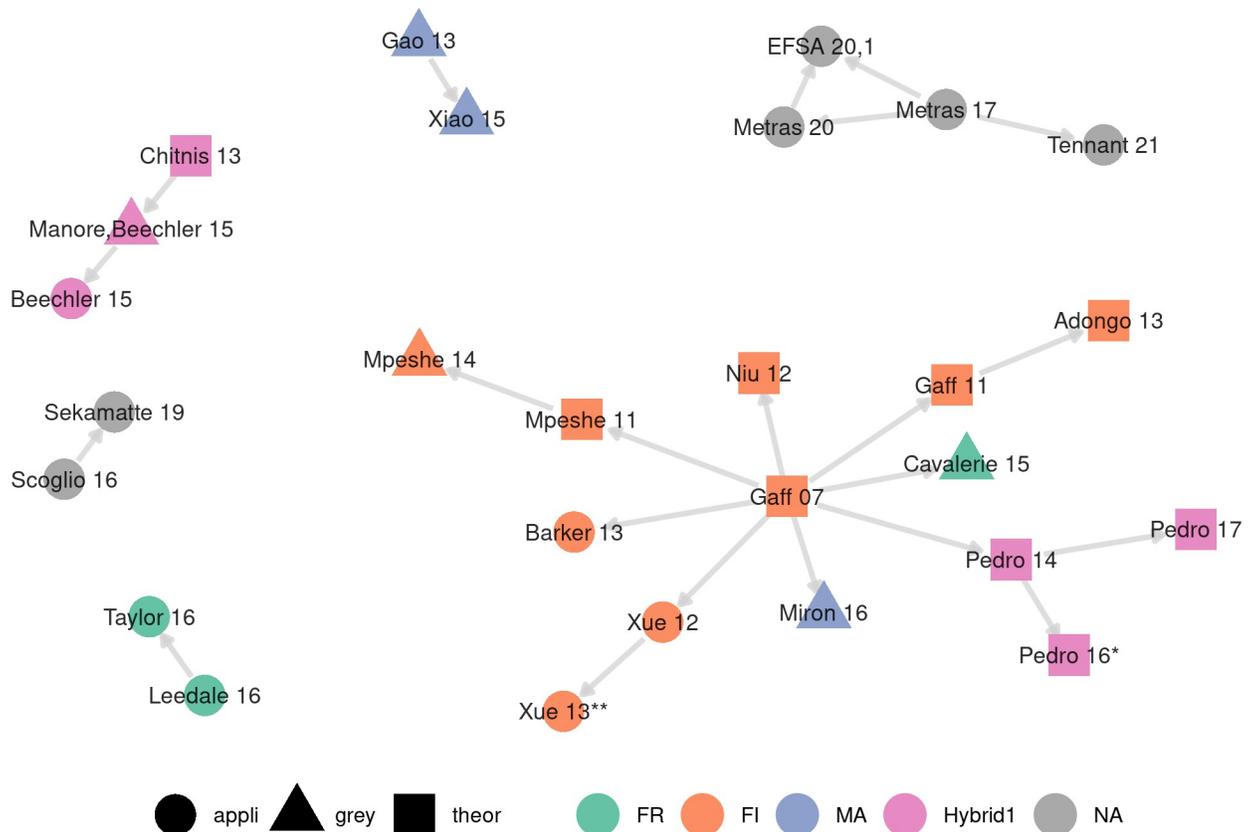


Fig 2. Inspirational network of models. Nodes are labeled with the reference of the associated studies (year abbreviated), shaped by model category, and colored by the functional form of the force of infection (FR: reservoir frequency-dependent, FI: infectious frequency-dependent, MA: mass action, NA: not applicable (models with no explicit vector compartments); see section on Force of infection and Box 1 for details). An edge between two nodes represents a model declaring the other as its parent model, as defined in the main text. Twenty-two models are not shown in this plot as they did not declare a parent model within the list of presently reviewed studies.*[75]. ** [76].

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339.g002>

Métrás et al. (2017) [78] and ran the parameter estimation algorithm on a new outbreak dataset. One of the two models described in EFSA AHAW Panel et al. (2020)[79] then made a stochastic model based on Métrás et al. (2017, 2020) [77,78]. Tennant et al. (2021) [80] transformed the single-patch model of Métrás et al. (2017) in Mayotte into a metapopulation model for the Comoros archipelago. Taylor et al. (2016) [81] used the model by Leedale et al. (2016) [82] set in Kenya and Tanzania to explore a new research question, i.e., to anticipate the effect of climate change in East African Community. Xiao et al. (2015) [83] modified the model by Gao et al. (2013) [84] to include seasonality through time-varying parameters.

Contribution to the understanding of RVF epidemiology

Objective of the modeling study. To broadly describe the contribution of models to the study of RVF epidemiology, three main scientific objectives were identified (Table 1): exploring epidemiological mechanisms (‘understand’, n = 38), examining consequences of hypothetical outbreaks (‘anticipate’, n = 4), and assessing control strategies (‘control’, n = 7). In the present section, we focus on key features identified per objective.

The most common primary scientific objective of models was to understand epidemiological processes, in all model categories (from 72% of applied models to 79% of grey models, Table 1, Fig 3). Although in 11 cases, those models also aimed to anticipate or control

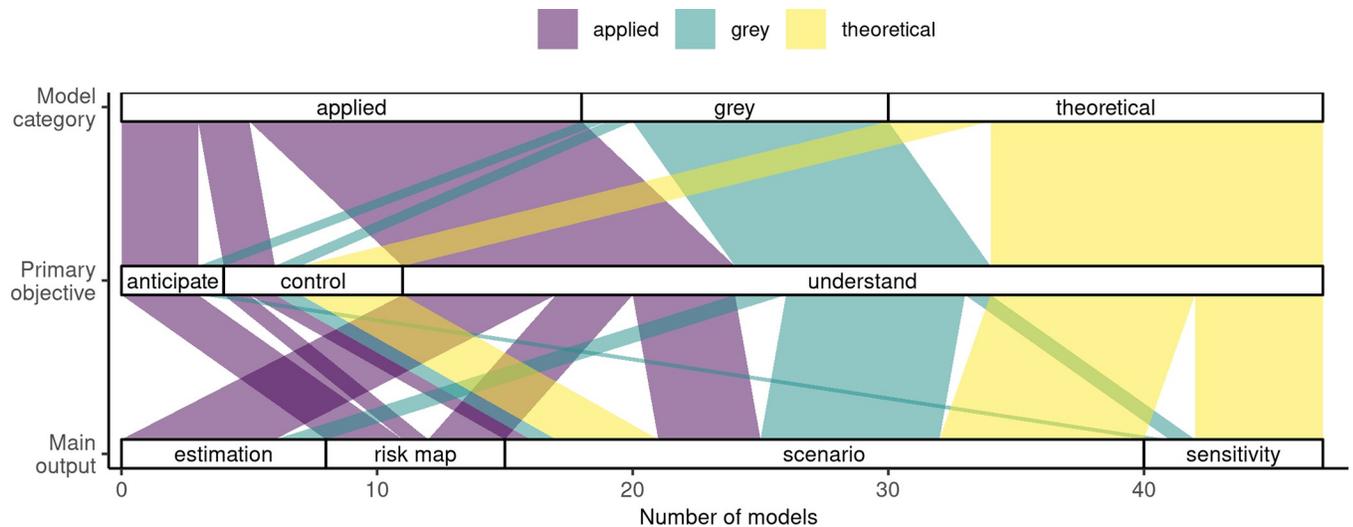


Fig 3. Association between the model category, the primary objective of the study, and the main type of output chosen to illustrate the results. This figure excludes two models for which the main output consisted of a deep analysis of the mathematical properties of the system (Table 1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339.g003>

outbreaks in a secondary part [62,77,78,80,86–89,95,98,100]. In addition, in 30% of cases, model development in itself seemed to be a leading objective of the study. In such cases, contributing to RVF epidemiology was as important as contributing methodologically to RVF mechanistic modeling, by including for the first time a given compartment, parameter, or by developing a method to integrate data.

An interesting trend is the evolution of the objectives of modeling papers over the years, which increasingly include the control and anticipation of RVF outbreaks (15/26 studies in 2016–present, 7/23 in 2004–2015). Research on RVF, through mathematical modeling and other methods, has deeply enhanced our understanding of underlying epidemiological mechanisms, which now allows models to focus more on operational aspects. However, some papers did not formulate a precise research question and consequently did not tailor their model to a specific set of hypotheses or scenarios to test. Theoretical models have helped to broadly explore the pathosystem behavior when dealing with a lot of uncertainty, but such papers often lack clarity. A difficulty for theoretical papers is to convey how mathematical analysis can be helpful to field practitioners down the line [110]. Regarding applied and grey models, their specificity often relied on the geographical application and the dataset they used, rather than on a focused research question.

Main outputs. The main output of a model, holding the key message of the studies, could pertain to one of four main categories (Table 1): i) parameter estimation ($n = 8$), ii) risk maps ($n = 7$), iii) comparison of scenarios, defined as a small set of simulations with specific parameters varied (or processes turned off) across a small set of values ($n = 25$), and iv) sensitivity analysis, where a large subset (if not all) of parameters are varied across a large set of values (e.g., using sampling design to generate them), usually to produce an index quantifying the impact of each parameter on selected model outputs ($n = 7$). In two additional cases, the main results relied on a deep analysis of the mathematical properties of the system (e.g., van Kampen system-size expansion [98], Lyapunov exponent, Poincaré map [107]). A given paper could have produced several of these outputs but we tried to identify, with an inevitable part of subjectivity, the one standing out as the main output.

The main model output varied according to the model category and their primary objective (Table 1, Fig 3). Scenario comparison was the only main output used by all model categories

(Fig 3). Indeed, this type of analysis is flexible and can focus on a specific hypothesis and its impact on the system's behavior. Risk maps were only produced as a main output by applied models, and was the most common output for models with the aim to anticipate (Fig 3). Sensitivity analyses were mostly used by theoretical models as a main output (5/7), and never as such by applied models (Fig 3, 3/10 by grey models). Parameter estimation was mostly performed by applied models (6/8), and not at all by theoretical models (Fig 3, 2/8 by grey models). By nature, sensitivity analyses and parameter estimation are primarily done to understand the system better. Here, we highlight that theoretical and applied models can use different tools to contribute to a common objective. In three cases, parameter estimations were used further in the same model to help anticipate [78] or control [77,80] outbreaks, as a secondary objective. Fifty-five percent of models provided an estimation of a type of reproduction number, e.g., the basic reproduction number R_0 , the effective reproduction number R_e , the seasonal reproduction number R_{st} (phenomenological relationship estimated between environmental parameters and transmission rate), or the Floquet ratio R_T (the expected number of cases caused by a primary case after one complete cycle of seasons [111]). Most of these reproduction numbers were obtained analytically (25/27). These estimates were highly variable and are therefore not reported here.

Key questions. Mechanistic models can help gauge the importance of hardly observable epidemiological processes, such as vertical transmission in vectors. This transmission route was included in around 50% of models, all having 'understand' as a main objective of the study. This seems representative of current knowledge on the importance of this process in the field. Indeed, evidence is limited regarding its potential role in the interepidemic maintenance of the virus [112]. Five models centered their research question on the quantification of this mechanism, in all categories (2 theoretical, 2 grey, 1 applied). Chitnis et al. (2013) [69] (theoretical) showed that while the vertical transmission rate does not impact R_0 , it can contribute significantly to inter-epidemic persistence. Pedro et al. (2016) [75] (theoretical) estimated a linear and significant effect of vertical transmission on R_0 and vector eradication effort, although this effect became substantial only when vertical transmission rate was above 20% (percentage of infected mosquitoes' progeny which are infected). Such a rate seems much higher than what has been observed experimentally [113,114]. Manore & Beechler (2015) [66] (grey) focused on inter-epidemic activity in Kruger National Park (South Africa) and estimated that realistic vertical transmission rates should be combined with the presence of alternate hosts to allow RVF persistence. Lo Iacono et al. (2018) [93] (grey) showed that vertical transmission of RVFV in *Aedes* spp. was not a prerequisite for RVF persistence over time in Kenya. Durand et al. (2020) [91] (applied) concluded that vertical transmission could not be ruled out but nomadic herd movements were sufficient to explain the enzootic circulation of RVFV in Senegal. The inconsistent conclusions from those models might indicate a spatially and temporally heterogeneous role of vertical transmission in RVFV maintenance. Moreover, most models have considered a uniform vertical transmission rate. However, it is more likely that the percentage of infected progeny may vary depending on individuals. For instance, it has been evidenced in *Aedes dorsalis* the possible existence of 'stabilized infections' for the California encephalitis virus [115], i.e., a very small percent of mosquitoes are able to infect virtually 100% of their progeny, so that infection in mosquitoes is able to persist over several generations. Models could be used to explore this scenario, as the same mechanism has been suggested for RVFV [113].

The importance of animal movements in RVFV spread and persistence is another key question explored by included studies. Theoretical models show that local and distant spread of the virus are positively correlated to animal movement speed and flow size [83,89], but complex relationships exist in case of heterogeneous movements and livestock death rates across the network [105]. Spatial spread can also be limited by physical barriers to livestock migration

[65]. The role of animal movements in RVFV spread is highlighted by applied models, especially with a low transmission probability [87] or in a low vectorial capacity [86] context. Métras et al. (2017) [78] suggested that import of infected livestock in 2007 was a major driver of RVF emergence in Mayotte in 2008–2010, and Gao et al. (2013) [84] that a transport of only a few infectious animals from Sudan to Egypt could be sufficient to start an outbreak. Across the Comoros archipelago, RVFV seems to be able to persist even in the absence of new introductions, with Grande Comore and Moheli more likely to sustain local transmission without new viral introductions [80].

Original research questions stood out from the rest. Beechler et al. (2015) [67] studied the impact of co-infections with the mycobacterium causing bovine tuberculosis (BTB). Their data highlighted that RVFV infection was twice as likely in BTB+ than BTB- individuals. Once this effect was incorporated in a model, an increase in BTB prevalence nonlinearly affected three RVF outbreak metrics: the outbreak size in both BTB-infected and BTB-free populations, the timing of the peak, and the outbreak duration. Pedro et al. (2017) [106] looked at the possible role of ticks as vectors in addition to mosquitoes. They concluded that if ticks were capable of carrying and transmitting RVFV, this would sensibly change the transmission dynamics. Specifically, the size of outbreaks was increased, with a higher peak, reached faster, and the outbreak duration was reduced, compared to a situation with only mosquito vectors. It should be noted, however, that there is currently no evidence of the ability of ticks to biologically transmit the virus [116]. By contrast, other species which have been experimentally demonstrated as competent, either as biological (such as sandflies [117,118]), or mechanical vector [119] have not been included so far in RVF models. Tuncer et al. (2016) [97] developed an immuno-epidemiological model in which pathogen load impacted transmission rate, and focused on the identifiability of parameters (i.e., the uniqueness of parameter values able to reproduce a given model trajectory) rather than the epidemiological impact of such a hypothesis.

A single model [81] has looked at the possible effect of climate change on RVF risk, in Eastern Africa. This likely does not reflect a lack of interest for this issue, but could rather indicate that mechanistic modeling is not the preferred method to study such trends, compared to phenomenological (i.e., statistical) models [120–123]. In their review, Métras et al. (2011) [36] had highlighted the widespread use of phenomenological models to assess RVF risk across spatio-temporal scales. Phenomenological models can play a key role in selecting relevant processes to include or characterize suitable habitats, by highlighting significant correlations in complex datasets [124–126]. Such phenomenological models can then be nested into mechanistic models for specific processes (e.g., temperature-dependency, density-dependency). Mechanistic and phenomenological approaches can be seen as complementary ways to build a comprehensive view of vector-borne and zoonotic pathosystems [127]. Still, how to prioritize research on livestock and human health in the context of climate change is up to debate [128,129].

Control measures. Currently, vaccination against RVFV is only available for livestock, using live attenuated virus or inactivated virus vaccines, with limitations in their use [130]. Ten models reflected on possible vaccination strategies (Table A in [S1 Text](#)), in all categories (3 applied, 5 theoretical, 2 grey). The main objectives of all of these studies were to ‘control’, except for Métras et al. (2020) [77] for which it was a secondary objective. Such strategies were shaped by parameters such as the time to build-up immunity, vaccine efficacy, coverage, and regimen (Table A in [S1 Text](#)). Most models confirmed quantitatively the intuitive need for vaccination to happen before outbreaks or quickly after the first cases are detected, to have a significant impact (Table A in [S1 Text](#)). EFSA AHAW Panel et al. (2020—Model 1), Gachohi et al. (2016) and Métras et al. (2020) [77,79—Model 1,99] incorporated constraints on the

number of individuals vaccinated per day, so that a given coverage is reached at a realistic pace. Regarding the choice of hosts to vaccinate, Gachohi et al. (2016) [99] highlighted that while small ruminants needed a smaller coverage than cattle to achieve a given reduction in incidence, the vaccination of cattle provided the benefit of protecting both ruminant populations. This important role of cattle in RVFV transmission was due to a higher vector-to-host ratio and a larger body surface area, attracting more mosquitoes. Métras et al. (2020) [77] was the only model evaluating a possible human vaccination campaign. They estimated that, in the context of Mayotte island, vaccination of livestock was the most efficient strategy to limit human cases, compared to human vaccination. It required fewer doses than human vaccination to achieve a similar reduction in cases, assuming a highly immunogenic, single dose, and safe vaccine were available in both populations. This model took into account human exposure to livestock in their risk of infection. Adongo et al. (2013) [64] showed that optimal strategies differed depending on whether one prioritized the minimization of costs (doses) or of infections, with no clear take-home message for policy makers. Chamchod et al. (2016) [108] explored differences between the use of live and killed vaccines, and showed that due to the associated reversion of virulence, the use of live vaccines could render RVFV enzootic in situations where R_0 is initially below one.

Vector control methods, using adulticides or larvicides, are expensive and difficult to implement, due to the diversity of potential vector species and of larval developmental sites to treat [17,20]. These mitigations methods have been tested in a few models, with ambiguous results. Miron et al. (2016) [70] concluded that reducing mosquito lifetime under 8.7 days would reduce R_0 below one. In one study [63], both adulticides and larvicides were efficient to reduce the number of cases, when compared to no-intervention in a context of high virus transmission. In Mayotte, mosquito abundance had to be decreased by more than 40% to reduce RVF incidence and epidemic length, and an increased duration of epidemics was observed with lower levels of control [79—Model 1]. In the same model, vector control showed efficiency when coupled with culling strategy.

Few models considered movement restriction as a control method. A reduction of movements led to a decrease in disease spatial spread [86] and in incidence [95], and can help eradicate the disease [89]. In Uganda, Sekamatte et al. (2019) [87] concluded that during periods of low mosquito abundance, movement restrictions led to a significant reduction in incidence. Movement restrictions had little impact in case of high vector abundance if used alone, and should therefore be combined with mosquito control. However, in some cases, mitigating measures could have unexpected consequences. In Comoros, scenarios of movement restriction between Grande Comore and other islands of the archipelago delayed the outbreak to a more suitable season, making it more severe overall [80]. By contrast, within-island control appeared to be more effective.

Testing and culling infected animals has been compared to other mitigations methods by three studies. This appeared to be one of the best strategies when conducted during 28 days after the detection of an outbreak in the theoretical model by Gaff et al. (2011) [63]. In the Netherlands, a RVFV-free area, a model concluded that stamping out in a 20 km radius around an outbreak could be the most effective strategy when comparing with scenarios of vaccination or other culling strategies [79—Model 2]. Nevertheless, in Mayotte, an effective strategy seemed hard to implement due to the high levels of animal testing and culling required [79—Model 1].

Overall, modeling studies often (6 applied, 6 theoretical, 3 grey) incorporate control-like scenarios, but the applicability of such simulations can be improved. Few models tried to assess RVF mitigation strategies in real endemic settings. Indeed, among six studies set in areas with history of RVFV circulation, only two had 'prevent' as a primary objective. Vaccination

($n = 10$) and vector control ($n = 5$) were the main strategies considered by models, although they currently present major on-field limitations [20]. In addition, simulated vector control scenarios are often simplistic, consisting of a variation of one parameter homogeneously, and only one model distinguished the use of larvicides and of adulticides [63]. Finally, only five models considered movement restrictions as a mitigation strategy, which has been highlighted as a key determinant of RVFV spread and persistence in some epidemiological contexts [91]. Future efforts should focus on incorporating field constraints into their scenarios, while keeping in mind the transboundary nature of RVFV transmission [131–133].

Model features

Geographical context. Locations of applied and grey models are mapped in Fig 4A. The scale of applied and grey models varied from local to international (Fig 4B). The sub-national scale was the most prevalent in both applied (10/18) and grey models (4/13) (Fig 4B). Regarding zones with known presence of RVF, several countries reporting numerous outbreaks in the last 15 years [20] have had at least one specific model developed (Burundi, Comoros, Kenya, Madagascar, Rwanda, Senegal, South Africa, Sudan, Tanzania, and Uganda). Besides, the Netherlands and the USA, both RVF-free, were also used as case studies for several models.

Spatial models, with at least two distinct locations, represented 45% ($n = 22$) of models (Table B in S1 Text). Among those, twelve were applied, five theoretical, and five grey models. All were discrete spatial models. Sixteen out of twenty-two (73%) spatial models incorporated connections between their spatial entities (Table B in S1 Text): vertebrate hosts moved in nine cases, vectors and hosts could move in three cases, and in four other cases, the connection was indirect, in the sense that the force of infection of one location was influenced by neighbors, taking into account distance, or prevalence. Three models were not spatialized but did include emigration and immigration of hosts (Table B in S1 Text).

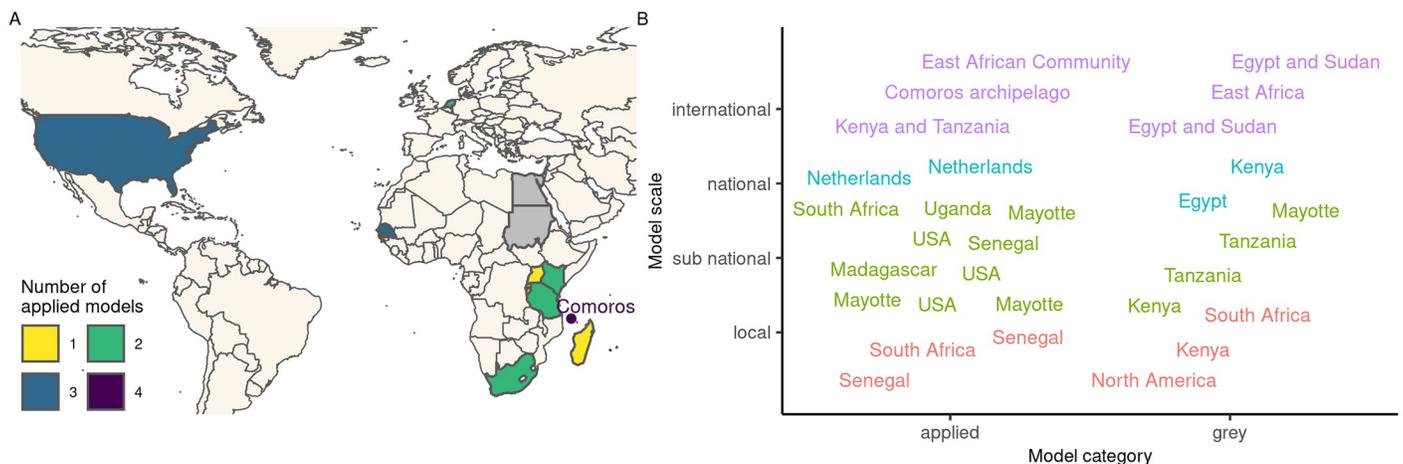


Fig 4. A—Geographical context and number of RVF models. Grey models are mapped but not counted in totals because they sometimes refer to a non-precise context (e.g., East Africa, North America, see B). Locations of grey models which are not also studied in applied models are shown in grey (Egypt, Sudan). The point north of Madagascar, accompanied by text, is centered on the Comoros archipelago. It stands for four models applied to Mayotte island and one model applied to the whole Comoros archipelago, including Mayotte. Map source: Natural Earth (<https://www.naturalearthdata.com/>). **B—**Scale of applied and grey models. Labels represent model locations, with one label per model, hence sometimes repeated locations. Labels are colored to help identify the scale (y-axis). East African Community = Burundi, Kenya, Rwanda, and Tanzania. Besides, all four models applied to Mayotte considered the whole island (374 sq. km), but those models are classified as sub-national. Sub-figures A and B are not restricted to spatial models (for those specifically, see Table B in S1 Text).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339.g004>

It should be noted that regions with recurring virus circulation, such as Botswana, Mauritania, Mozambique, or Namibia [20] are still left out from the RVF modeling effort. Identifying the possible hurdles preventing model development in those regions is important. In addition, RVF being a transboundary animal disease, larger scale models are needed, able to gauge the role of animal movements in the transmission dynamics. Currently, international applied models do not incorporate connections between their spatial entities (Table B in [S1 Text](#)), probably due to a lack of data. A coordinated data collection effort is required across affected countries, focusing on both commercial and pastoral mobility, and making these data easily accessible to epidemiological research teams.

Data. Data were used in 25 out of 49 (51%) models. Here, we define data as any raw information, as opposed to a readily available parameter value extracted from another study. Several types of data were used (Table C in [S1 Text](#)): experimental (4/25), environmental (19/25), epidemiological (15/25), demographic (18/25), related to movements (6/25, Table B in [S1 Text](#)), and geographical (6/25). Most (23/25) models used more than one type of data, and sometimes had several distinct datasets per type (Table C in [S1 Text](#)). Among grey models, seven used data and six did not.

We identified a total of 102 datasets (Table C in [S1 Text](#)), corresponding to four datasets per model on average (102/25), ranging from two to ten. Only 44% of all datasets used by models incorporated a spatial dimension (measures in at least two distinct locations), and 45% a time dimension (measures for at least two different time points) (Table C in [S1 Text](#)). Regarding epidemiological datasets ($n = 24$), 25% were spatialized, and 58% were time-series (Table C in [S1 Text](#)). This is lower than environmental datasets ($n = 28$), which were 57% spatialized and 86% time-series (Table C in [S1 Text](#)). This supports conclusions made in recent reviews [24,25] which highlighted important gaps in RVF epidemiological data. Specifically, such gaps included the lack of fine-scale geographical metadata, preventing the study of within-country variation; the need for long-term studies in both endemic and non-endemic countries, to evaluate a possible increase in RVFV activity and exposure; and studies considering wildlife, live-stock, and human concurrently, using standardized reporting and uniform case definitions [24,25]. Potential corrective measures would depend on whether such missing data are not collected or not made accessible. Most models with data managed to use at least one spatialized dataset (15/25, 60%) or time-series (23/25, 92%, Table C in [S1 Text](#)). This indicates that mechanistic models can resort to all types of data to try and compensate for the lack of precision in epidemiological reporting. Five studies used epidemiological data not published elsewhere [67,71,77,78,91], showing that modeling studies can also be seen as a way to valorize new datasets.

We categorized data use into three categories: calibration, input, and model assessment. Calibration was defined as the parametrization of one process or initial condition of the model, transforming the data in some way. This was done in 17 cases (Table C in [S1 Text](#)). Input was the fact of using the raw data directly as a parameter or initial condition of the model. This was done in 20 cases (Table C in [S1 Text](#)). Model assessment referred either to parameter inference or qualitative estimation looking to maximize similarity between epidemiological model outputs and data. This was done in 12 cases (Table C in [S1 Text](#)).

Ultimately, building accurate models helpful for policy makers requires the support of data. However, for RVF as well as for other infectious diseases, no single data source can be expected to inform each relevant parameter. Hence, the integration of information from many heterogeneous sources of data has become the norm [134]. This is a challenging task, as different datasets will be of different quality, potentially dependent, or in conflict [134]. Model-driven data collection can be a solution, but remains the exception rather than the rule [135]. Finally, we noted that in 40% of cases (4/10), models tailored to a location with known RVFV

circulation, and which used epidemiological data, did not include any scientist from a local institution in their author list. This is important to develop more realistic and useful models, and at a time when concerns are being raised about the equity of South-North research collaborations [26,136,137].

Host and vector compartments. Most models (34/49) included a single vertebrate host category, most of the time broadly labeled as livestock without making distinction between species (25/34, Table 1). When two hosts were accounted for, it was most often done to add a human compartment (9/14, Table 1). Cecilia et al. (2020), Durand et al. (2020), Fischer et al. (2013), and Gachohi et al. (2016) [88,91,92,99] distinguished small ruminants (sheep and goats) from cattle. This grouping was made to incorporate differences in attractiveness to mosquitoes [88,91,92,99] or in RVF-induced mortality [88,91,99]. In addition to livestock, Barker et al. (2013) [73] included birds as incompetent hosts, used as alternate blood-feeding sources by vectors, namely *Cx. tarsalis* and *Ae. melanimon*. The model by McMahon et al. (2014) [95] was the only one explicitly including a wildlife compartment, but did not describe the way the associated carrying capacity, (i.e., the maximum population size which can be sustained by the environment) was estimated based on land use data. Sumaye et al. (2019) [94] included a probability to pick up infection from wildlife hosts with a single parameter. Beechler et al. (2015) and Manore & Beechler (2015) [66,67] both modeled African buffaloes (*Syncerus caffer*), either captive or free-ranging.

The role of wildlife seemed largely understudied. Even if RVFV circulation has been highlighted in several wildlife species, with clinical signs in some ruminants, the potential role of those species in the epidemiological sylvatic cycles in endemic areas is still poorly understood [138–140]. Studying the competence of local wildlife species for RVFV transmission, along with their attractiveness to mosquitoes, is a prerequisite to determine the relevance of this question in a given territory [139,141–143].

In hosts, assumptions regarding the clinical expression of the disease varied. Chitnis et al. (2013), McMahon et al. (2014), Pedro et al. (2014), and Pedro et al. (2016) [69,75,95,107] included an asymptomatic state in hosts. Durand et al. (2020), Gachohi et al. (2016), Leedale et al. (2016), Taylor et al. (2016), and Tennant et al. (2021) [80–82,91,99] distributed hosts in age classes and (except Tennant et al. (2021) [80]) took into account differences in disease-induced mortality across classes. In Tennant et al. (2021) [80], only younger age classes moved between islands of the Comoros archipelago, and the initial proportion of immune individuals differed between classes. Cavalerie et al. (2015), Chamchod et al. (2014), Chamchod et al. (2016), Durand et al. (2020), and Sumaye et al. (2019) [71,91,94,100,108] incorporated abortion in livestock hosts due to RVFV infection.

In terms of transmission routes, Cavalerie et al. (2015), Durand et al. (2020) and Nicolas et al. (2014) [71,90,91] included the possibility of direct transmission between vertebrate hosts. Among eleven models including a human compartment (Table 1), nine considered livestock-to-human transmission by direct route (without vector) and ten models considered mosquito-to-human transmission. From these ten models, three [72,94,103] considered human-to-mosquito transmission. The low representation of this transmission route may reflect a confusion in the likely small role played by humans in the RVFV epidemiological cycle. As human-mosquito transmission has not been documented so far, humans may often be mistakenly considered as dead-end hosts [20,144]. Nevertheless, some data, while scarce, suggest they could develop a high viremia [144–147], which would be sufficient to infect mosquitoes. Under this hypothesis, humans could have a role in the long distance spread of the virus [148]. Considering this knowledge gap and the difficulty to obtain direct observations on that matter, it would seem relevant for future models to evaluate whether human-to-mosquito transmission is necessary to explain observed transmission dynamics.

Models with explicit vector compartments (43/49) included one ($n = 20$), two ($n = 20$), or more ($n = 3$) vector taxa (Table 1). Models with two taxa were all combining *Aedes* and *Culex* spp. vectors, while models with one vector taxon often did not specify the genus or species (10/20). The diversity of vectors was important among studies considering them at the species level, with the most often represented in models being *Ae. vexans* ($n = 5$), followed by *Cx. poicilipes* ($n = 4$). Pedro et al. (2017) [106] studied ticks (*Hyalomma truncatum*) in addition to *Aedes* and *Culex*. Sumaye et al. (2019) [94] included *Ae. mcintoshi*, *Ae. aegypti*, and two generic *Culex* vectors in their model, distributed in different ecological zones of Tanzania. Cecilia et al. (2020) [88] included *Ae. vexans*, *Cx. poicilipes*, and *Cx. tritaeniorhynchus* distributed in different ecological zones of Senegal.

Eleven models (22%) incorporated the influence of abiotic factors on the life cycle and competence of vectors, with dedicated equations. Cecilia et al. (2020), EFSA AHAW Panel et al. (2020—Model 2), Fischer et al. (2013), Leedale et al. (2016), Lo Iacono et al. (2018), and Mpeshe et al. (2014) [72,79—Model 2,82,88,92,93] took into account the influence of temperature and/or rainfall on the lifespan of adult vectors. Gachohi et al. (2016), Leedale et al. (2016), Lo Iacono et al. (2018), Mpeshe et al. (2014), Xue et al. (2012), and Xue et al. (2013) [72,74,76,82,93,99] took into account the influence of temperature and/or rainfall on the egg laying rate, and on the development or survival of aquatic stages. Barker et al. (2013), Cecilia et al. (2020), Fischer et al. (2013), Lo Iacono et al. (2018) Mpeshe et al. (2014), and EFSA AHAW Panel (2020—Model 2) [72,73,88,92,93] took into account the influence of temperature on the extrinsic incubation period (EIP) and on the biting rate. Durand et al. (2020) [91] considered it on EIP only and Leedale et al. (2016) [82] on biting rate only. Fischer et al. (2013), Lo Iacono et al. (2018), Mpeshe et al. (2014), and Durand et al. (2020) [72,91–93] considered differences between *Culex* and *Aedes* mosquitoes for EIP and/or biting rate. Further sophistications, including the dependence to water body surface, were included into Cecilia et al. (2020), Durand et al. (2020), and in Lo Iacono et al. (2018) [88,91,93]. For Cecilia et al. (2020) and Durand et al. (2020) [88,91], this was done indirectly by relying on an external entomological model for vector population dynamics [149]. Overall, and due to the lack of data, modeling the impact of abiotic factors on the life cycle and competence of mosquitoes often relied on using data from different genera or species than those under study. In such cases, authors considered this choice preferable to a constant parameter or an arbitrary mathematical function.

Modelers are often faced with a substantial lack of data on vector presence and population dynamics when parameterizing their model. In Métras et al. (2017), Métras et al. (2020), and Tennant et al. (2021) [77,78,80], the lack of data on vector densities urged the authors to use an environmental proxy (Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) or rainfall) to drive vectorial transmission, without including an explicit vector compartment. This type of data have been used previously to map RVFV transmission risk [150,151].

In reviewed models, the only source of variability in the feeding behavior of vectors was the inclusion of trophic preference for one host species over the others [88,91,92,99]. However, studies have suggested that the infected or uninfected status of the host might also play a role, for different pathogens [152,153], including for RVFV [154,155]. Future models could incorporate this mechanism to test its epidemiological importance.

Dealing with multiple hosts and vectors makes it difficult to predict disease emergence, spread, and potential for establishment. It has been shown that accounting for a higher biodiversity in epidemiological models can result in amplification or dilution effects depending on species' competence and abundance [156,157]. In the case of RVFV, the role and contribution of hosts and vectors to transmission dynamics is largely understudied. Quantifying these roles is crucial to design targeted and efficient control strategies, and will require more knowledge on the intrinsic heterogeneity between host and vector species. Within-host and within-vector

modeling can help in this matter, but such models for RVF are rare [97,158]. Besides, a paramount hypothesis driving model behavior is the contact structure assumed between hosts and vectors, mathematically embodied by the force of infection.

Force of infection. We chose to focus on the diversity of functional forms (FFs) used in RVF models for the force of infection related to vector-borne transmission. This was applied only to models explicitly including a vector compartment. Among those, a majority (29/43) did not justify their choice of FF, even though the force of infection, as a disease transmission term, encapsulates authors' assumption on the host-vector interactions, and therefore influences their predictions (Fig 5, [159]).

Six FFs were found in reviewed models (Table 1, Fig 5). We detail them in Box 1. Thirteen models used a reservoir frequency-dependent FF (Eq 1 in Box 1, Table 1, Fig 5). Eight models used a mass action FF (Eq 2 in Box 1, Table 1, Fig 5). Twelve models used an infectious frequency-dependent FF (Eq 3 in Box 1, Table 1, Fig 5). Ten models used alternative FFs, which all intended to avoid the shortcomings of other FFs by introducing parameters to constrain the contact rate between host and vector populations (Eqs 4–6 in Box 1, called Hybrid1 ($n = 8$), Hybrid2 ($n = 1$), and Hybrid3 ($n = 1$) in Table 1 and Fig 5).

Box 1: Diversity of assumptions and functional forms for the force of infection in models of RVFV transmission dynamics

In standard susceptible-infected-recovered (SIR)-type models, the force of infection (FOI) is the rate at which individuals go from the susceptible (S) state to the infectious (I, or exposed, E) state. Biologically, the FOI can be decomposed as $p_{contact} \cdot p_{inf} \cdot p_{transm}$. For vector-borne transmission, $p_{contact}$ is the contact rate between vectors (subscript v) and hosts (subscript h), p_{inf} is the probability that a given contact is with an infectious individual, and p_{transm} is the probability that a contact with an infectious individual results in successful transmission. This can be declined in two directions of transmission: vector-to-host and host-to-vector, which affects the value of these parameters. For p_{inf} under the hypothesis of homogeneous mixing, we have:

$$p_{inf,v \rightarrow h} = \frac{I_v}{N_v}$$

$$p_{inf,h \rightarrow v} = \frac{I_h}{N_h}$$

The value of p_{transm} can also vary depending on the source and target of the infection, but is not linked to host nor vector densities, but rather individual-level parameters (e.g., species, viremia, immune response). The different functional forms which can be seen in vector-borne disease models then arise from different assumptions on $p_{contact}$ [160].

Reservoir frequency-dependence

The reservoir frequency-dependent (FR, $n = 13$, Eq 1) functional form assumes that the rate at which a vector bites hosts is constant across host (reservoir) densities (i.e., the vector does not feed more if there are more hosts), while the number of bites received by a host is proportional to the current vector-to-host ratio (i.e., a host is fed upon more if surrounded by more mosquitoes, at constant host population). Consequently, we get:

- $p_{contact,h \rightarrow v} = a$, with a being the biting rate, usually defined as the maximal rate allowed by the gonotrophic cycle (i.e the minimum time required between blood meals for a female to produce and lay eggs). This results in $FR_{h \rightarrow v} = a \cdot \left(\frac{I_h}{N_h}\right) \cdot p_{transm,h \rightarrow v}$.

- $p_{contact,v \rightarrow h} = a \cdot \frac{N_v}{N_h}$ which simplifies with $p_{inf,v \rightarrow h}$ and results in $FR_{v \rightarrow h} = a \cdot \left(\frac{I_v}{N_h}\right) \cdot P_{transm,v \rightarrow h}$.

We can write, using β_{hv} and β_{vh} as aggregated terms, sometimes called adequate contact rates as in Gaff et al. (2007) [62]:

$$FR_{h \rightarrow v} = \beta_{hv} \cdot \frac{I_h}{N_h}$$

$$FR_{v \rightarrow h} = \beta_{vh} \cdot \frac{I_v}{N_h} \tag{1}$$

This functional form (FF) is therefore called reservoir frequency-dependent because the total number of hosts is on the denominator for both transmission directions ($v \rightarrow h$ and $h \rightarrow v$). With this FF, the vector-to-host transmission rate linearly increases with the vector-to-host ratio, and can therefore reach unrealistic values. Indeed, at some point, hosts are expected to deploy defense mechanisms to protect themselves from biting, preventing the vector population from getting all the blood meals needed.

Mass action

The mass action functional form (MA, $n = 8$, Eq 2), sometimes called pseudo mass action, is density-dependent. It assumes that a vector bites hosts at a rate proportional to the number of hosts, and that a host is bitten at a rate proportional to the number of vectors. Consequently, we get:

- $p_{contact,h \rightarrow v} \propto N_h$ ignoring a possible constant derived from the previous biting rate a , which simplifies with $p_{inf,h \rightarrow v}$ and results in $MA_{h \rightarrow v} \propto I_h \cdot P_{transm,h \rightarrow v}$
- $p_{contact,v \rightarrow h} \propto N_v$, which similarly gives $MA_{v \rightarrow h} \propto I_v \cdot P_{transm,v \rightarrow h}$

$$MA_{h \rightarrow v} = \beta_{hv} \cdot I_h$$

$$MA_{v \rightarrow h} = \beta_{vh} \cdot I_v \tag{2}$$

With this functional form, the biting rate of vectors per unit time can exceed their physiological capacity above certain host densities, which again, becomes unrealistic.

Infected frequency-dependence

Following the nomenclature by Wonham et al. (2006) [159], who presented susceptible frequency dependence, we describe the infectious frequency-dependent (FI, $n = 12$, Eq 3) functional form. It assumes that the rate at which a vector bites hosts is constant across host (reservoir) densities, while the number of bites received by a host is constant across vector densities. The transmission terms are then both correlated to the proportion of infectious in the population:

$$FI_{h \rightarrow v} = \beta_{hv} \cdot \frac{I_h}{N_h}$$

$$FI_{v \rightarrow h} = \beta_{vh} \cdot \frac{I_v}{N_v} \tag{3}$$

The only plausible situation inducing a constant contact rate in both directions is one where the vector-to-host ratio remains constant. Indeed, if we assume that a vector systematically gets the blood meals it physiologically needs, and modeled hosts are the sole source of blood, then a shortage in hosts (high vector-to-host ratio) should result in an increase in bites per host (FR functional form). Alternatively, if the number of bites received per host is saturated (and constant) to account for their defense mechanism, then a vector’s biting rate should vary with host densities, depending on whether this constrained system allows it to feed as it needs.

Alternative functional forms

Functional forms FR, MA, and FI can only apply biologically at certain population densities, outside of which they can generate aberrant values and therefore lead to erroneous predictions [159]. Three alternative FFs were found in RVF models to prevent this issue (Fig 5). Those FFs require additional parameters to constrain the contact rate between populations.

The first alternative FF (Eq 4, Hybrid1 in Table 1 and Fig 5, n = 8) was first used in a RVF model by Chitnis et al. (2013) [69], who previously formulated it in a model of malaria transmission [161].

$$Hyb_{1,h \rightarrow v} = \frac{\sigma_v \sigma_h N_h}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \cdot \alpha_{vh} \frac{I_h}{N_h}$$

$$Hyb_{1,v \rightarrow h} = \frac{\sigma_v \sigma_h N_v}{\sigma_v N_v + \sigma_h N_h} \cdot \alpha_{hv} \frac{I_v}{N_v} \tag{4}$$

In Eq 4, α_{hv} and α_{vh} refer to probabilities of successful transmission given contact, from host to vector and vice versa. σ_v is defined as the maximum number of times a mosquito would bite a host per unit time, if freely available. This is a function of the mosquito’s gonotrophic cycle and its preference for a given host species. σ_h is the parameter added to avoid abnormally high contact rates and represents the maximum number of bites sustained by a host per unit time. Although σ_h seems virtually impossible to estimate in the field, this alternative FF can efficiently prevent erroneous model predictions and has therefore often been reused in RVF models. It is also the most justified FF (5/8, Fig 5). Some slight variations in its mathematical formulation can be found in Sumaye et al. (2019) [94].

The second alternative FF was used by McMahon et al. (2014) [95] (Eq 5, Hybrid2 in Table 1 and Fig 5, n = 1).

$$Hyb_{2,h \rightarrow v} = inf_h \cdot sus_v \cdot e^{-\frac{t}{a}} \cdot I_h$$

$$Hyb_{2,v \rightarrow h} = inf_v \cdot sus_h \cdot e^{-\frac{t}{a}} \cdot I_v$$

$$r = -\sqrt{\frac{N_v + N_h}{A}} \quad (5)$$

Here, *inf* and *sus* refer to a vector or host infectivity and susceptibility, respectively. The contact rate is formulated as $e^{-\frac{r}{a}}$, with a the characteristic length of local spread. In r , A is the patch area.

A last alternative FF was used in Lo Iacono et al. (2018) [93] (Eq 6, Hybrid3 in Table 1 and Fig 5, $n = 1$).

$$\begin{aligned} \text{Hyb}_{3,h \rightarrow v} &= \alpha_{nv} \cdot \tilde{\theta} \frac{I_h}{N_h} \\ \text{Hyb}_{3,v \rightarrow h} &= \alpha_{vh} \cdot m \cdot \tilde{\theta} \frac{I_v}{N_v} \\ \tilde{\theta} &= \frac{\theta}{1 + \frac{m}{q}} \\ m &= p_f \cdot \frac{N_v}{N_h} \end{aligned} \quad (6)$$

Here, p_f is the proportion of the mosquito population able to detect and feed on the host species under consideration, and m is therefore an 'effective' vector-to-host ratio. $\tilde{\theta}$ is the biting rate, function of m , as well as of the rate of completion of the gonotrophic cycle θ , and of q , the vector-to-host ratio for which vector fecundity is divided by two. This is done to account for the decrease in fecundity in the case of absence of sufficient hosts to take a blood meal.

In 82% of cases (14/17), a model used the same FF for its force of infection as its parent model (Fig 2). In 9/14 cases, the parent model did not justify the choice of FF used, and no further justification was provided in the subsequent model in 7/9 cases. In 3/17 cases, the FF was changed compared to the parent model, which induced a justification in 2/3 cases. In addition, in three cases, the representation of vectors was implicit in a model and its parent model, therefore preventing the classification of the force of infection into any FF.

Several review papers on various epidemiological models concluded that the choice of a functional form for the force of infection could greatly affect model behavior. Begon et al. (2002), Hoch et al. (2018), and McCallum et al. (2001) [160,162,163] focused on non-vectorial transmission. Hopkins et al. (2020) [164] focused on parasite transmission, which could be through a vector, but did not include possible variations in frequency-dependent functions. Wonham et al. (2006) [159] focused on FFs used to model vectorial transmission of West Nile virus and also noticed an important diversity. In 2001, McCallum et al. were already recommending to "explicitly state and justify the form of transmission used" as well as "evaluate

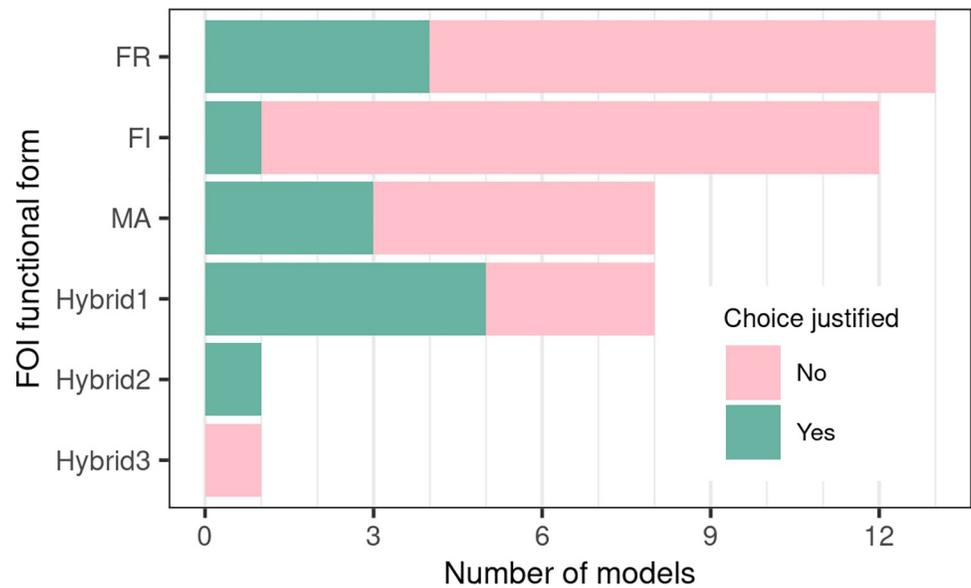


Fig 5. Functional forms (FFs) used by models for their force of infection (FOI; vector-borne transmission only). FR: reservoir frequency-dependent, FI: infectious frequency-dependent, MA: mass action; see section on Force of infection and [Box 1](#) for details. The full bar length indicates the number of models using a given FF, the color determines how many models properly justified their choice of FF. See Eqs 1–6 for details on each FF. See [Table 1](#) for details on papers using a given FF.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339.g005>

several alternative models of transmission, if possible" [163]. Contact structures between host and vector populations are hard to observe in natural conditions. This should be an additional incentive for modelers to explicitly state the reasoning behind their choice of functional form, which can be motivated by the context of their case study (e.g., expected host and vector densities, mixing between the populations). A comparison of the FF listed presently would be useful. The conclusions might vary depending on whether this is done through theoretical scenarios, keeping all other parameters equal, or by fitting different models to a common empirical dataset. The latter might not be able to discriminate between FF to select the best-performing one, because of underlying correlations between parameters.

Conclusion

In the last 5 years, more mechanistic models of RVFV transmission dynamics have been published ($n = 26$) than in the 10 previous years combined ($n = 23$). This possibly indicates a growing interest for RVF epidemiology, although it is known that the number of publications is continuously growing in all fields [26,165,166]. Our review highlighted important knowledge gaps, rarely addressed in mechanistic models of RVFV transmission dynamics. In our opinion, the most pressing issues are i) the incorporation of heterogeneity among host and vector species, in order to determine their relative role in transmission dynamics, which will require a focus at the within-host and within-vector scales, and ii) the development of large scale models, able to quantify the role of animal mobility in RVFV spread. Both of these research avenues will rely on novel data sets being generated, and will require methodological accuracy and transparency, particularly with regards to the choice of force of infection [113]. Indeed, as it reflects assumptions made on the contact rate between host and vector populations, this choice crucially influences model predictions and therefore cannot be made lightly. This systematic

review showed that, as was the case for West Nile virus [159], models of RVFV transmission dynamics make very distinct assumptions which render their results not directly comparable. We detailed them didactically, hoping to guide future models focusing on vector-borne transmission.

This increasing number of models could also reflect a growing trust in mechanistic models in the field of infectious disease epidemiology [167,168]. When it comes to decision-making for disease management, we agree with previous work showing that combining models is the most sensible approach rather than attempting to find the best model [169,170]. Indeed, the diversity of models' structure and hypotheses is a richness, which can be used to highlight actions that are robust to model uncertainty, but also identify key differences needing clarification through additional field exploration [169,170].

Importantly, we note that only seven studies made their code available (Table 1), which represents 23% of models published since 2015. Adopting this practice more broadly would increase the reproducibility of results and encourage the community to bring existing work further [110].

Supporting information

S1 Text. Reading grid and complementary tables. Text A: Reading grid; Table A: Vaccination strategies implemented in models and main results; Table B: Characteristics of spatial models as well as non-spatial models with external renewal; Table C: Type of datasets and their use.

(DOCX)

Code used to produce figures and summary statistics is available in Github public repository at <https://github.com/helenececilia/riftvalleyfever-model-review.git>.

Author Contributions

Conceptualization: Hélène Cecilia, Alex Drouin, Raphaëlle Métras, Benoit Durand, Véronique Chevalier, Pauline Ezanno.

Data curation: Hélène Cecilia, Alex Drouin.

Formal analysis: Hélène Cecilia, Alex Drouin.

Investigation: Hélène Cecilia, Alex Drouin.

Methodology: Hélène Cecilia, Alex Drouin, Raphaëlle Métras, Benoit Durand, Véronique Chevalier, Pauline Ezanno.

Software: Hélène Cecilia, Alex Drouin.

Supervision: Raphaëlle Métras, Thomas Balenghien, Benoit Durand, Véronique Chevalier, Pauline Ezanno.

Validation: Hélène Cecilia, Alex Drouin, Raphaëlle Métras, Thomas Balenghien, Benoit Durand, Véronique Chevalier, Pauline Ezanno.

Visualization: Hélène Cecilia, Alex Drouin.

Writing – original draft: Hélène Cecilia, Alex Drouin.

Writing – review & editing: Hélène Cecilia, Alex Drouin, Raphaëlle Métras, Thomas Balenghien, Benoit Durand, Véronique Chevalier, Pauline Ezanno.

References

1. Daubney R, Hudson JR, Garnham PC. Enzootic hepatitis or Rift Valley fever. An undescribed virus disease of sheep cattle and man from East Africa. *J Pathol Bacteriol.* 1931; 34(4):545–79.
2. Chevalier V, de la Rocque S, Baldet T, Vial L, Roger F. Epidemiological processes involved in the emergence of vector-borne diseases: West Nile fever, Rift Valley fever, Japanese encephalitis and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2004 Aug; 23(2):535–55. <https://doi.org/10.20506/rst.23.2.1505> PMID: 15702718
3. Birnberg L, Talavera S, Aranda C, Núñez AI, Napp S, Busquets N. Field-captured *Aedes vexans* (Meigen, 1830) is a competent vector for Rift Valley fever phlebovirus in Europe. *Parasit Vectors.* 2019 Oct 16; 12(1):484.
4. Brustolin M, Talavera S, Nuñez A, Santamaría C, Rivas R, Pujol N, et al. Rift Valley fever virus and European mosquitoes: vector competence of *Culex pipiens* and *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus*). *Med Vet Entomol.* 2017 Aug 7; 31(4):365–72.
5. Lumley S, Hernández-Triana LM, Horton DL, Fernández de Marco MDM, Medlock JM, Hewson R, et al. Competence of mosquitoes native to the United Kingdom to support replication and transmission of Rift Valley fever virus. *Parasit Vectors.* 2018 May 18; 11(308):308:1–308:11.
6. Moutailler S, Krida G, Schaffner F, Vazeille M, Failloux AB. Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2008 Dec; 8(6):749–53. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0009> PMID: 18620510
7. Turell MJ, Dohm DJ, Mores CN, Terracina L, Walette DL, Hribar LJ, et al. Potential for North American mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc.* 2008 Dec; 24(4):502–7. <https://doi.org/10.2987/08-5791.1> PMID: 19181056
8. Turell MJ, Wilson WC, Bennett KE. Potential for North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Rift Valley fever virus. *J Med Entomol.* 2010 Sep 1; 47(5):884–9. <https://doi.org/10.1603/me10007> PMID: 20939385
9. Hartman DA, Bergren NA, Kondash T, Schlatmann W, Webb CT, Kading RC. Susceptibility and barriers to infection of Colorado mosquitoes with Rift Valley fever virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Oct 25; 15(10):e0009837. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009837> PMID: 34695125
10. Iranpour M, Turell MJ, Lindsay LR. Potential for Canadian mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc.* 2011 Dec; 27(4):363–9. <https://doi.org/10.2987/11-6169.1> PMID: 22329267
11. Chevalier V. Relevance of Rift Valley fever to public health in the European Union. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Aug; 19(8):705–8. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12163> PMID: 23517372
12. Linthicum KJ, Britch SC, Anyamba A. Rift Valley fever: an emerging mosquito-borne disease. *Annu Rev Entomol.* 2016; 61:395–415. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-010715-023819> PMID: 26982443
13. Tantely LM, Boyer S, Fontenille D. A review of mosquitoes associated with Rift Valley fever virus in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Apr 1; 92(4):722–9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0421> PMID: 25732680
14. Lumley S, Horton DL, Hernandez-Triana LLM, Johnson N, Fooks AR, Hewson R. Rift Valley fever virus: strategies for maintenance, survival and vertical transmission in mosquitoes. *J Gen Virol.* 2017 May; 98(5):875–87. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000765> PMID: 28555542
15. Davies FG. The historical and recent impact of Rift Valley fever in Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Aug 5; 83(Suppl 2):73–4. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.83s2a02> PMID: 20682909
16. Rich KM, Wanyoike F. An assessment of the regional and national socio-economic impacts of the 2007 Rift Valley fever outbreak in Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Aug 5; 83(Suppl 2):52–7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0291> PMID: 20682906
17. Chevalier V, Pépin M, Plée L, Lancelot R. Rift Valley fever—a threat for Europe? *Eurosurveillance.* 2010 Mar 11; 15(10):19506. PMID: 20403309
18. Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Mishkhas AA, Al-Rabeah AM, Turkistani AM, et al. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct 15; 37(8):1084–92. <https://doi.org/10.1086/378747> PMID: 14523773
19. Bird BH, Ksiazek TG, Nichol ST, MacLachlan NJ. Rift Valley fever virus. *J Am Vet Med Assoc.* 2009 Apr 1; 234(7):883–93. <https://doi.org/10.2460/javma.234.7.883> PMID: 19335238
20. Nielsen SS, Alvarez J, Bicout DJ, Calistri P, Depner K, Drewe JA, et al. Rift Valley fever—epidemiological update and risk of introduction into Europe. *EFSA J.* 2020; 18(3):e06041. <https://doi.org/10.2903/j.efs.2020.6041> PMID: 33020705

21. Peyre M, Chevalier V, Abdo-Salem S, Velthuis A, Antoine-Moussiaux N, Thiry E, et al. A systematic scoping study of the socio-economic impact of Rift Valley fever: research gaps and needs. *Zoonoses Public Health*. 2015; 62(5):309–25. <https://doi.org/10.1111/zph.12153> PMID: 25256804
22. Sindato C, Karimuribo E, Mboera LEG. The epidemiology and socio-economic impact of Rift Valley fever epidemics in Tanzania: a review. *Tanzan J Health Res*. 2011 Dec;13(5 Suppl 1):305–18. <https://doi.org/10.4314/thrb.v13i5.1> PMID: 26591986
23. FAO. Pastoralism in Africa's drylands. Rome; 2018. 52 p. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.).
24. Bron GM, Strimbu K, Cecilia H, Lerch A, Moore SM, Tran Q, et al. Over 100 years of Rift Valley fever: a patchwork of data on pathogen spread and spillover. *Pathogens*. 2021 Jun 5; 10(6):708. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060708> PMID: 34198898
25. Clark MHA, Warimwe GM, Nardo AD, Lyons NA, Gubbins S. Systematic literature review of Rift Valley fever virus seroprevalence in livestock, wildlife and humans in Africa from 1968 to 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jul 23; 12(7):e0006627. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006627> PMID: 30036382
26. Cavalerie L, Wardeh M, Lebrasseur O, Nanyingi M, McIntyre KM, Kaba M, et al. One hundred years of zoonoses research in the Horn of Africa: A scoping review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jul 16; 15(7): e0009607. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009607> PMID: 34270551
27. Martens WJM, Jetten TH, Rotmans J, Niessen LW. Climate change and vector-borne diseases. A global modelling perspective. *Glob Environ Change Hum Policy Dimens*. 1995; 5:195–209.
28. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Vespignani A. Predictability and epidemic pathways in global outbreaks of infectious diseases: the SARS case study. *BMC Med*. 2007 Nov 21; 5(1):34. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-5-34> PMID: 18031574
29. Endo A, van Leeuwen E, Baguelin M. Introduction to particle Markov-chain Monte Carlo for disease dynamics modellers. *Epidemics*. 2019 Dec 1; 29:100363. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.100363> PMID: 31587877
30. Hartig F, Calabrese JM, Reineking B, Wiegand T, Huth A. Statistical inference for stochastic simulation models—theory and application. *Ecol Lett*. 2011; 14(8):816–27. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2011.01640.x> PMID: 21679289
31. Marino S, Hogue IB, Ray CJ, Kirschner DE. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *J Theor Biol*. 2008 Sep 7; 254(1):178–96. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.04.011> PMID: 18572196
32. Handel A, La Gruta NL, Thomas PG. Simulation modelling for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2020 Mar; 20(3):186–95. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0235-3> PMID: 31804613
33. Cabral JS, Valente L, Hartig F. Mechanistic simulation models in macroecology and biogeography: state-of-art and prospects. *Ecography*. 2017; 40(2):267–80.
34. Radchuk V, Kramer-Schadt S, Grimm V. Transferability of mechanistic ecological models is about emergence. *Trends Ecol Evol*. 2019 Jun 1; 34(6):487–8. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.01.010> PMID: 30795841
35. Lessler J, Azman AS, Grabowski MK, Salje H, Rodriguez-Barraquer I. Trends in the mechanistic and dynamic modeling of infectious diseases. *Curr Epidemiol Rep*. 2016 Sep 1; 3(3):212–22. <https://doi.org/10.1007/s40471-016-0078-4> PMID: 32226711
36. Métras R, Collins LM, White RG, Alonso S, Chevalier V, Thurairaja-McKeever C, et al. Rift Valley fever epidemiology, surveillance, and control: what have models contributed? *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2011 Jun; 11(6):761–71. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0200> PMID: 21548763
37. Danzetta ML, Bruno R, Sauro F, Savini L, Calistri P. Rift Valley fever transmission dynamics described by compartmental models. *Prev Vet Med*. 2016 Nov; 134:197–210.
38. Reiner RC, Perkins TA, Barker CM, Niu T, Chaves LF, Ellis AM, et al. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. *J R Soc Interface*. 2013 Apr 6; 10(81):20120921. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0921> PMID: 23407571
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29; 372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71> PMID: 33782057
40. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29; 372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160> PMID: 33781993
41. Kimani T, Schelling E, Bett B, Ngigi M, Randolph T, Fuhrmann S. Public health benefits from livestock Rift Valley fever control: a simulation of two epidemics in Kenya. *EcoHealth*. 2016; 13(4):729–42. <https://doi.org/10.1007/s10393-016-1192-y> PMID: 27830387

42. Favier C, Chalvet-Monfray K, Sabatier P, Lancelot R, Fontenille D, Dubois MA. Rift Valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Trop Med Int Health TM IH*. 2006 Dec; 11(12):1878–88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01746.x> PMID: 17176353
43. Mweya CN, Holst N, Mboera LEG, Kimera SI. Simulation modelling of population dynamics of mosquito vectors for Rift Valley fever virus in a disease epidemic setting. *PLoS ONE*. 2014 Sep 26; 9(9): e108430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108430> PMID: 25259792
44. Fister KR, McCarthy ML, Oppenheimer SF. Diffusing wild type and sterile mosquitoes in an optimal control setting. *Math Biosci*. 2018; 302:100–15. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2018.05.015> PMID: 29859194
45. Hammami P, Tran A, Kemp A, Tshikae P, Kgori P, Chevalier V, et al. Rift Valley fever vector diversity and impact of meteorological and environmental factors on *Culex pipiens* dynamics in the Okavango Delta, Botswana. *Parasit Vectors*. 2016 Aug 8; 9(1):434.
46. Shocket MS, Verwillow AB, Numazu MG, Slamani H, Cohen JM, El Moustaid F, et al. Transmission of West Nile and five other temperate mosquito-borne viruses peaks at temperatures between 23°C and 26°C. *eLife*. 2020 15;9. <https://doi.org/10.7554/eLife.58511> PMID: 32930091
47. Manore CA, Hickmann KS, Hyman JM, Foppa IM, Davis JK, Wesson DM, et al. A network-patch methodology for adapting agent-based models for directly transmitted disease to mosquito-borne disease. *J Biol Dyn*. 2015 Jan; 9(1):52–72. <https://doi.org/10.1080/17513758.2015.1005698> PMID: 25648061
48. Konrad SK, Miller SN. A temperature-limited assessment of the risk of Rift Valley fever transmission and establishment in the continental United States of America. *Geospatial Health*. 2012 May; 6(2):161–70. <https://doi.org/10.4081/gh.2012.134> PMID: 22639118
49. Williams R, Malherbe J, Weepener H, Majiwa P, Swanepoel R. Anomalous high rainfall and soil saturation as combined risk indicator of Rift Valley fever outbreaks, South Africa, 2008–2011. *Emerg Infect Dis*. 2016 Dec; 22(12):2054–62. <https://doi.org/10.3201/eid2212.151352> PMID: 27403563
50. Bouba F, Bah A, Cambier C, Ndiaye S, Ndione JA, Teisseire M. Decision making environment on Rift Valley fever in Ferlo (Senegal). *Acta Biotheor*. 2014 Sep; 62(3):405–15. <https://doi.org/10.1007/s10441-014-9235-7> PMID: 25107274
51. Wielgus E, Caron A, Bennitt E, De Garine-Wichatitsky M, Cain B, Fritz H, et al. Inter-group social behavior, contact patterns and risk for pathogen transmission in Cape buffalo populations. *J Wildl Manag*. 2021; 85(8):1574–90.
52. Walsh MG, Mor SM. Interspecific network centrality, host range and early-life development are associated with wildlife hosts of Rift Valley fever virus. *Transbound Emerg Dis*. 2018 Dec; 65(6):1568–75. <https://doi.org/10.1111/tbed.12903> PMID: 29756406
53. Golnar AJ, Kading RC, Hamer GL. Quantifying the potential pathways and locations of Rift Valley fever virus entry into the United States. *Transbound Emerg Dis*. 2018 Feb; 65(1):85–95. <https://doi.org/10.1111/tbed.12608> PMID: 28191786
54. Marechal F, Ribeiro N, Lafaye M, Güell A. Satellite imaging and vector-borne diseases: the approach of the French National Space Agency (CNES). *Geospatial Health*. 2008 Nov; 3(1):1–5. <https://doi.org/10.4081/gh.2008.226> PMID: 19021103
55. Kim Y, Métras R, Dommergues L, Youssouffi C, Combo S, Godais GL, et al. The role of livestock movements in the spread of Rift Valley fever virus in animals and humans in Mayotte, 2018–19. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 8; 15(3):e0009202. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009202> PMID: 33684126
56. Simons RRL, Croft S, Rees E, Tearne O, Arnold ME, Johnson N. Using species distribution models to predict potential hot-spots for Rift Valley fever establishment in the United Kingdom. *PLoS ONE*. 2019; 14(12):e0225250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225250> PMID: 31869335
57. Buczak AL, Babin SM, Feighner BH, Koshute PT, Lewis SH. Predictive modeling of emerging infections. In: *Viral Infections and Global Change*. 2013. p. 233–54.
58. Anyamba A, Linthicum KJ, Small J, Britch SC, Tucker CJ. Remote sensing contributions to prediction and risk assessment of natural disasters caused by large-scale Rift Valley fever outbreaks. *Proc IEEE*. 2012; 100(10):2824–34.
59. Lafaye M, Sall B, Ndiaye Y, Vignolles C, Tourre YM, Borchi FO, et al. Rift Valley fever dynamics in Senegal: a project for pro-active adaptation and improvement of livestock raising management. *Geospatial Health*. 2013 Nov; 8(1):279–88.
60. Bolzoni L, Pugliese A, Rosà R. The role of heterogeneity on the invasion probability of mosquito-borne diseases in multi-host models. *J Theor Biol*. 2015 Jul 21; 377:25–35. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.03.027> PMID: 25886821

61. Gulbudak H, Cannataro VL, Tuncer N, Martcheva M. Vector-borne pathogen and host evolution in a structured immuno-epidemiological system. *Bull Math Biol.* 2017 Feb; 79(2):325–55. <https://doi.org/10.1007/s11538-016-0239-0> PMID: 28032207
62. Gaff H, Hartley DM, Leahy NP. An epidemiological model of Rift Valley fever. *Electron J Differ Equ EJDE* electronic Only. 2007; 2007:12.
63. Gaff H, Burgess C, Jackson J, Niu T, Papelis Y, Hartley D. Mathematical model to assess the relative effectiveness of Rift Valley fever countermeasures. *Int J Artif Life Res.* 2011 Apr; 2(2):1–18.
64. Adongo D, Fister KR, Gaff H, Hartley D. Optimal control applied to Rift Valley fever. *Nat Resour Model.* 2013 Aug 1; 26(3):385–402.
65. Niu T, Gaff HD, Papelis YE, Hartley DM. An epidemiological model of Rift Valley fever with spatial dynamics. An GC, editor. *Comput Math Methods Med.* 2012 Aug 13; 2012:138757.
66. Manore CA, Beechler BR. Inter-epidemic and between-season persistence of Rift Valley fever: vertical transmission or cryptic cycling? *Transbound Emerg Dis.* 2015 Feb; 62(1):13–23.
67. Beechler BR, Manore CA, Reininghaus B, O'Neal D, Gorsich EE, Ezenwa VO, et al. Enemies and turncoats: bovine tuberculosis exposes pathogenic potential of Rift Valley fever virus in a common host, African buffalo (*Syncerus caffer*). *Proc R Soc B Biol Sci.* 2015 Apr 22; 282(1805):20142942.
68. Mpeshe SC, Haario H, Tchuente JM. A mathematical model of Rift Valley fever with human host. *Acta Biotheor.* 2011 Dec; 59(3–4):231–50. <https://doi.org/10.1007/s10441-011-9132-2> PMID: 21611886
69. Chitnis N, Hyman JM, Manore CA. Modelling vertical transmission in vector-borne diseases with applications to Rift Valley fever. *J Biol Dyn.* 2013 Dec; 7(1):11–40. <https://doi.org/10.1080/17513758.2012.733427> PMID: 23098257
70. Miron RE, Giordano GA, Kealey AD, Smith RJ. Multiseason transmission for Rift Valley fever in North America. *Math Popul Stud.* 2016; 23(2):71–94.
71. Cavalerie L, Charron MVP, Ezanno P, Dommergues L, Zumbo B, Cardinale E. A stochastic model to study Rift Valley fever persistence with different seasonal patterns of vector abundance: new insights on the endemicity in the tropical island of Mayotte. *PLoS ONE.* 2015 Jul 6; 10(7):e0130838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130838> PMID: 26147799
72. Mpeshe SC, Luboobi LS, Nkansah-Gyekye Y. Modeling the impact of climate change on the dynamics of Rift Valley fever. *Comput Math Methods Med.* 2014; 2014:627586. <https://doi.org/10.1155/2014/627586> PMID: 24795775
73. Barker CM, Niu T, Reisen WK, Hartley DM. Data-driven modeling to assess receptivity for Rift Valley fever virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Nov 14; 7(11):e2515. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002515> PMID: 24244769
74. Xue L, Scott HM, Cohnstaedt LW, Scoglio C. A network-based meta-population approach to model Rift Valley fever epidemics. *J Theor Biol.* 2012 Aug; 306:129–44. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.04.029> PMID: 22564391
75. Pedro SA, Tonnang HEZ, Abelman S. Uncertainty and sensitivity analysis of a Rift Valley fever model. *Appl Math Comput.* 2016 Apr; 279:170–86.
76. Xue L, Cohnstaedt LW, Scott HM, Scoglio C. A hierarchical network approach for modeling Rift Valley fever epidemics with applications in North America. *PLoS ONE.* 2013 May 7; 8(5):e62049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062049> PMID: 23667453
77. Métras R, Edmunds WJ, Youssouffi C, Dommergues L, Fournié G, Camacho A, et al. Estimation of Rift Valley fever virus spillover to humans during the Mayotte 2018–2019 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 29; 117(39):24567–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004468117> PMID: 32929025
78. Métras R, Fournié G, Dommergues L, Camacho A, Cavalerie L, Mérot P, et al. Drivers for Rift Valley fever emergence in Mayotte: a Bayesian modelling approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jul 21; 11(7):e0005767. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005767> PMID: 28732006
79. EFSA AHAW Panel, Nielsen SS, Alvarez J, Bicout DJ, Calistri P, Depner K, et al. Rift Valley fever—assessment of effectiveness of surveillance and control measures in the EU. *EFSA J.* 2020; 18(11):e06292. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6292> PMID: 33193869
80. Tennant WSD, Cardinale E, Cêtre-Sossah C, Moutroifi Y, Le Godais G, Colombi D, et al. Modelling the persistence and control of Rift Valley fever virus in a spatially heterogeneous landscape. *Nat Commun.* 2021 Sep 22; 12(1):5593. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25833-8> PMID: 34552082
81. Taylor D, Hagenlocher M, Jones AE, Kienberger S, Leedale J, Morse AP. Environmental change and Rift Valley fever in eastern Africa: projecting beyond HEALTHY FUTURES. *Geospatial Health.* 2016 Mar 31; 11(1 Suppl):387. <https://doi.org/10.4081/gh.2016.387> PMID: 27063733

82. Leedale J, Jones AE, Caminade C, Morse AP. A dynamic, climate-driven model of Rift Valley fever. *Geospatial Health*. 2016 Mar 31; 11(1 Suppl):394. <https://doi.org/10.4081/gh.2016.394> PMID: [27063737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063737/)
83. Xiao Y, Beier JC, Cantrell RS, Cosner C, DeAngelis DL, Ruan S. Modelling the effects of seasonality and socioeconomic impact on the transmission of Rift Valley fever virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Jan 8; 9(1):e3388. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003388> PMID: [25569474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569474/)
84. Gao D, Cosner C, Cantrell RS, Beier JC, Ruan S. Modeling the spatial spread of Rift Valley fever in Egypt. *Bull Math Biol*. 2013 Mar 1; 75(3):523–42. <https://doi.org/10.1007/s11538-013-9818-5> PMID: [23377629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23377629/)
85. Bicout DJ, Sabatier P. Mapping Rift Valley fever vectors and prevalence using rainfall variations. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2004; 4(1):33–42. <https://doi.org/10.1089/153036604773082979> PMID: [15018771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15018771/)
86. Scoglio CM, Bosca C, Riad MH, Sahneh FD, Britch SC, Cohnstaedt LW, et al. Biologically informed individual-based network model for Rift Valley fever in the US and evaluation of mitigation strategies. *PLoS ONE*. 2016 Sep 23; 11(9):e0162759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162759> PMID: [27662585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662585/)
87. Sekamatte M, Riad MH, Teklehiorghis T, Linthicum KJ, Britch SC, Richt JA, et al. Individual-based network model for Rift Valley fever in Kabale District, Uganda. *PLoS ONE*. 2019 Mar 5; 14(3):e0202721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202721> PMID: [30835724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835724/)
88. Cecilia H, Métras R, Fall AG, Lo MM, Lancelot R, Ezanno P. It's risky to wander in September: Modeling the epidemic potential of Rift Valley fever in a Sahelian setting. *Epidemics*. 2020 Dec 1; 33:2020.02.25.20027821.
89. Python Ndekou Tandong P, Ndiaye PI, Bah A, Dione D, Ndione JA. Coupling an agent-based model with a mathematical model of Rift Valley fever for studying the Impact of animal migrations on the Rift Valley fever transmission. In: Gervasi O, Murgante B, Misra S, Garau C, Blečić I, Taniar D, et al., editors. *Computational Science and Its Applications—ICCSA 2020*. Cham : Springer International Publishing; 2020. p. 471–85.
90. Nicolas G, Chevalier V, Tantely LM, Fontenille D, Durand B. A spatially explicit metapopulation model and cattle trade analysis suggests key determinants for the recurrent circulation of Rift Valley fever virus in a pilot area of Madagascar highlands. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Dec 4; 8(12):e3346. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003346> PMID: [25474116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25474116/)
91. Durand B, Lo Modou M, Tran A, Ba A, Sow B, Belkhiria J, et al. Rift Valley fever in northern Senegal: a modelling approach to analyse the processes underlying virus circulation recurrence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jun 1; 14(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008009> PMID: [32479505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479505/)
92. Fischer EAJ, Boender GJ, Nodelijk G, de Koeijer AA, van Roermund HJW. The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Vet Res*. 2013 Jul 22; 44:58. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-58> PMID: [23876054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876054/)
93. Lo Iacono G, Cunningham AA, Bett B, Grace D, Redding DW, Wood JLN. Environmental limits of Rift Valley fever revealed using ecoepidemiological mechanistic models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 31; 115(31):E7448–56. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803264115> PMID: [30021855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021855/)
94. Sumaye R, Jansen F, Berkvens D, De Baets B, Geubels E, Thiry E, et al. Rift Valley fever: An open-source transmission dynamics simulation model. *PLoS ONE*. 2019 Jan 9; 14(1):e0209929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209929> PMID: [30625221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625221/)
95. McMahon BH, Manore CA, Hyman JM, LaBute MX, Fair JM. Coupling vector-host dynamics with weather geography and mitigation measures to model Rift Valley fever in Africa. *Math Model Nat Phenom*. 2014; 9(2):161–77. <https://doi.org/10.1051/mmnp/20149211> PMID: [25892858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892858/)
96. Gil H, Qualls WA, Cosner C, DeAngelis DL, Hassan A, Gad AM, et al. A model for the coupling of the Greater Bairam and local environmental factors in promoting Rift Valley fever epizootics in Egypt. *Public Health*. 2016 Jan 1; 130:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2015.07.034> PMID: [26298586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298586/)
97. Tuncer N, Gulbudak H, Cannataro VL, Martcheva M. Structural and practical identifiability issues of immuno-epidemiological vector–host models with application to Rift Valley fever. *Bull Math Biol*. 2016 Sep; 78(9):1796–827. <https://doi.org/10.1007/s11538-016-0200-2> PMID: [27651156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651156/)
98. Pedro SA, Abelman S, Tonnang HEZ. Predicting Rift Valley fever inter-epidemic activities and outbreak patterns: insights from a stochastic host-vector model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 21; 10(12):e0005167. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005167> PMID: [28002417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002417/)
99. Gachohi JM, Njenga MK, Kitala P, Bett B. Modelling vaccination strategies against Rift Valley fever in livestock in Kenya. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(12):e0005049. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005049> PMID: [27973528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27973528/)

100. Chamchod F, Cantrell RS, Cosner C, Hassan AN, Beier JC, Ruan S. A modeling approach to investigate epizootic outbreaks and enzootic maintenance of Rift Valley fever virus. *Bull Math Biol.* 2014 Aug; 76(8):2052–72. <https://doi.org/10.1007/s11538-014-9998-7> PMID: 25102776
101. Pedro SA. Basic properties and qualitative dynamics of a vector-borne disease model with vector stages and vertical transmission. *J Appl Math.* 2018 Nov 1; 2018:1–16.
102. Wen B, Teng Z, Liu W. Threshold dynamics in a periodic three-patch Rift Valley fever virus transmission model. *Complexity.* 2019 Jan 9; 2019:1–18.
103. Mpeshe SC. Fractional-order derivative model of Rift Valley fever in urban peridomestic cycle. *Discrete Dyn Nat Soc.* 2021 May 28; 2021:e2941961.
104. Xue L, Scoglio C. Network-level reproduction number and extinction threshold for vector-borne diseases. *Math Biosci Eng.* 2015; 12(3):565–84. <https://doi.org/10.3934/mbe.2015.12.565> PMID: 25811553
105. Xue L, Scoglio C. The network level reproduction number for infectious diseases with both vertical and horizontal transmission. *Math Biosci.* 2013 May 1; 243(1):67–80. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2013.02.004> PMID: 23454228
106. Pedro SA, Abelman S, Tonnang HEZ. The role of *Hyalomma truncatum* on the dynamics of Rift Valley fever: insights from a mathematical epidemic model. *Acta Biotheor.* 2017 Mar; 65(1):1–36.
107. Pedro SA, Abelman S, Ndjomatchoua FT, Sang R, Tonnang HEZ. Stability, bifurcation and chaos analysis of vector-borne disease model with application to Rift Valley fever. *PLoS ONE.* 2014; 9(10): e108172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108172> PMID: 25271641
108. Chamchod F, Cosner C, Cantrell RS, Beier JC, Ruan S. Transmission dynamics of Rift Valley fever virus: effects of live and killed vaccines on epizootic outbreaks and enzootic maintenance. *Front Microbiol.* 2016; 6.
109. Yang CX, Nie LF. Modelling the use of impulsive vaccination to control Rift Valley fever virus transmission. *Adv Differ Equ.* 2016 May 18; 2016(1):134.
110. Boden LA, McKendrick IJ. Model-based policymaking: a framework to promote ethical “good practice” in mathematical modeling for public health policymaking. *Front Public Health.* 2017; 5:68. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00068> PMID: 28424768
111. Boender GJ, de Koeijer AA, Fischer E a. J. Derivation of a Floquet formalism within a natural framework. *Acta Biotheor.* 2012 Sep; 60(3):303–17. <https://doi.org/10.1007/s10441-012-9162-4> PMID: 22743961
112. Bergren NA, Borland EM, Hartman DA, Kading RC. Laboratory demonstration of the vertical transmission of Rift Valley fever virus by *Culex tarsalis* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Mar 22; 15(3): e0009273.
113. Romoser WS, Oviedo MN, Lerdthusnee K, Patrican LA, Turell MJ, Dohm DJ, et al. Rift Valley fever virus-infected mosquito ova and associated pathology: possible implications for endemic maintenance. *Res Rep Trop Med.* 2011 Sep 19; 2:121–7. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S13947> PMID: 30881185
114. Linthicum KJ, Davies FG, Kairo A, Bailey CL. Rift Valley fever virus (family Bunyaviridae, genus Phlebovirus). Isolations from Diptera collected during an inter-epizootic period in Kenya. *J Hyg (Lond).* 1985; 95(1):197–209. <https://doi.org/10.1017/s0022172400062434> PMID: 2862206
115. Turell MJ, Hardy JL, Reeves WC. Stabilized infection of California encephalitis virus in *Aedes dorsalis*, and its implications for viral maintenance in nature. *Am J Trop Med Hyg.* 1982 Nov 1; 31(6):1252–9.
116. Linthicum K, Logan T, Bailey C, Dohm D, Moulton J. Transstadial and horizontal transmission of Rift Valley fever virus in *Hyalomma truncatum*. *Am J Trop Med Hyg.* 1989 Nov 1; 41:491–6.
117. Dohm DJ, Rowton ED, Lawyer PG, O’Guinn M, Turell MJ. Laboratory transmission of Rift Valley fever virus by *Phlebotomus duboscqi*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti*, and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Psychodidae). *J Med Entomol.* 2000 May 1; 37(3):435–8.
118. Turell MJ, Perkins PV. Transmission of Rift Valley fever virus by the sand fly, *Phlebotomus duboscqi* (Diptera: Psychodidae). *Am J Trop Med Hyg.* 1990 Feb 1; 42(2):185–8.
119. Hoch AL, Gargan TP, Bailey CL. Mechanical transmission of Rift Valley fever virus by hematophagous diptera. *Am J Trop Med Hyg.* 1985 Jan 1; 34(1):188–93. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1985.34.188> PMID: 3970308
120. Anyamba A, Chretien JP, Small J, Tucker CJ, Formenty PB, Richardson JH, et al. Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jan 20; 106(3):955–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806490106> PMID: 19144928
121. Anyamba A, Linthicum KJ, Small JL, Collins KM, Tucker CJ, Pak EW, et al. Climate teleconnections and recent patterns of human and animal disease outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Jan 24; 6(1): e1465. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001465> PMID: 22292093

122. Caminade C, Ndione JA, Kebe CMF, Jones AE, Danuor S, Tay S, et al. Mapping Rift Valley fever and malaria risk over West Africa using climatic indicators. *Atmospheric Sci Lett*. 2011; 12(1):96–103.
123. Caminade C, Ndione JA, Diallo M, MacLeod DA, Faye O, Ba Y, et al. Rift Valley fever outbreaks in Mauritania and related environmental conditions. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Jan; 11(1):903–18. <https://doi.org/10.3390/ijerph110100903> PMID: 24413703
124. Cianci D, Hartemink N, Ibáñez-Justicia A. Modelling the potential spatial distribution of mosquito species using three different techniques. *Int J Health Geogr*. 2015 Feb 27; 14(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12942-015-0001-0> PMID: 25888755
125. Pigott DM, Golding N, Mylne A, Huang Z, Weiss DJ, Brady OJ, et al. Mapping the zoonotic niche of Marburg virus disease in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015 Jun 1; 109(6):366–78. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv024> PMID: 25820266
126. Sindato C, Stevens KB, Karimuribo ED, Mboera LEG, Paweska JT, Pfeiffer DU. Spatial heterogeneity of habitat suitability for Rift Valley fever occurrence in Tanzania: an ecological niche modelling approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Sep 21; 10(9):e0005002. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005002> PMID: 27654268
127. Bartlow AW, Manore C, Xu C, Kaufeld KA, Del Valle S, Ziemann A, et al. Forecasting zoonotic infectious disease response to climate change: mosquito vectors and a changing environment. *Vet Sci*. 2019 May 6; 6(2). <https://doi.org/10.3390/vetsci6020040> PMID: 31064099
128. Campbell-Lendrum D, Manga L, Bagayoko M, Sommerfeld J. Climate change and vector-borne diseases: what are the implications for public health research and policy? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2015 Apr 5; 370(1665):20130552. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0552> PMID: 25688013
129. Özkan Ş, Vitali A, Lacetera N, Amon B, Bannink A, Bartley DJ, et al. Challenges and priorities for modelling livestock health and pathogens in the context of climate change. *Environ Res*. 2016 Nov 1; 151:130–44. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.033> PMID: 27475053
130. Mansfield KL, Banyard AC, McElhinney L, Johnson N, Horton DL, Hernández-Triana LM, et al. Rift Valley fever virus: a review of diagnosis and vaccination, and implications for emergence in Europe. *Vaccine*. 2015 Oct 13; 33(42):5520–31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.020> PMID: 26296499
131. Balkhy HH, Memish ZA. Rift Valley fever: an uninvited zoonosis in the Arabian peninsula. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Feb 1; 21(2):153–7. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00295-9](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00295-9) PMID: 12615379
132. Napp S, Chevalier V, Busquets N, Calistri P, Casal J, Attia M, et al. Understanding the legal trade of cattle and camels and the derived risk of Rift Valley fever introduction into and transmission within Egypt. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jan 19; 12(1):e0006143. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006143> PMID: 29351273
133. Tigo C, Sang R, Chepkorir E, Orindi B, Arum SO, Mulwa F, et al. High risk for human exposure to Rift Valley fever virus in communities living along livestock movement routes: a cross-sectional survey in Kenya. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Feb 21; 14(2):e0007979. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007979> PMID: 32084127
134. De Angelis D, Presanis AM, Birrell PJ, Tomba GS, House T. Four key challenges in infectious disease modelling using data from multiple sources. *Epidemics*. 2015 Mar 1; 10:83–7. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2014.09.004> PMID: 25843390
135. Lessler J, Edmunds WJ, Halloran ME, Hollingsworth TD, Lloyd AL. Seven challenges for model-driven data collection in experimental and observational studies. *Epidemics*. 2015 Mar 1; 10:78–82. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2014.12.002> PMID: 25843389
136. Harvey B, Huang YS, Araujo J, Vincent K, Sabiiti G. Breaking vicious cycles? A systems perspective on Southern leadership in climate and development research programmes. *Clim Dev*. 2022 Jan 31; 0(0):1–12.
137. Sibai AM, Rizk A, Coutts AP, Monzer G, Daoud A, Sullivan R, et al. North–South inequities in research collaboration in humanitarian and conflict contexts. *The Lancet*. 2019 Nov 2; 394(10209):1597–600. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32482-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32482-1) PMID: 31690433
138. Bird BH, McElroy AK. Rift Valley fever virus: unanswered questions. *Antiviral Res*. 2016 Aug; 132:274–80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.005> PMID: 27400990
139. Rostal MK, Liang JE, Zimmermann D, Bengis R, Paweska J, Karesh WB. Rift Valley fever: does wild-life play a role? *ILAR J*. 2017 Dec 15; 58(3):359–70. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilx023> PMID: 28985319
140. Britch SC, Binopal YS, Ruder MG, Kariithi HM, Linthicum KJ, Anyamba A, et al. Rift Valley fever risk map model and seroprevalence in selected wild ungulates and camels from Kenya. *PLoS ONE*. 2013; 8(6):e66626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066626> PMID: 23840512

141. Evans A, Gakuya F, Paweska JT, Rostal M, Akoolo L, Vuren PJV, et al. Prevalence of antibodies against Rift Valley fever virus in Kenyan wildlife. *Epidemiol Infect.* 2008 Sep; 136(9):1261–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268807009806> PMID: 17988425
142. Huyvaert KP, Russell RE, Patyk KA, Craft ME, Cross PC, Garner MG, et al. Challenges and opportunities developing mathematical models of shared pathogens of domestic and wild animals. *Vet Sci.* 2018 Dec; 5(4):92. <https://doi.org/10.3390/vetsci5040092> PMID: 30380736
143. Olive MM, Goodman SM, Reynes JM. The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J Wildl Dis.* 2012 Apr; 48(2):241–66. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-48.2.241> PMID: 22493102
144. Rolin AI, Berrang-Ford L, Kulkarni MA. The risk of Rift Valley fever virus introduction and establishment in the United States and European Union. *Emerg Microbes Infect.* 2013 Jan 1; 2(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.81> PMID: 26038446
145. Njenga MK, Paweska J, Wanjala R, Rao CY, Weiner M, Omballa V, et al. Using a field quantitative real-time PCR test to rapidly identify highly viremic Rift Valley fever cases. *J Clin Microbiol.* 2009 Apr; 47(4):1166–71. <https://doi.org/10.1128/JCM.01905-08> PMID: 19171680
146. de St Maurice A, Harmon J, Nyakarahuka L, Balinandi S, Tumusiime A, Kyondo J, et al. Rift Valley fever viral load correlates with the human inflammatory response and coagulation pathway abnormalities in humans with hemorrhagic manifestations. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 May 4; 12(5):e0006460. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006460> PMID: 29727450
147. Meegan JM. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–1978 1. Description of the epizootic and virological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979 Jan 1; 73(6):618–23.
148. Gibson S, Linthicum KJ, Turell MJ, Anyamba A. Rift Valley fever virus: Movement of infected humans threatens global public health and agriculture. *CABI Rev [Internet].* 2022 Aug 13 [cited 2022 Sep 28]; Available from: <https://cabidigitallibrary.org/doi/> <https://doi.org/10.1079/cabireviews202217029>
149. Tran A, Fall AG, Biteye B, Ciss M, Gimonneau G, Castets M, et al. Spatial modeling of mosquito vectors for Rift Valley fever virus in Northern Senegal: integrating satellite-derived meteorological estimates in population dynamics models. *Remote Sens.* 2019 Apr 30; 11(9):1024.
150. Anyamba A, Linthicum KJ, Mahoney R, Tucker CJ, Kelley PW. Mapping potential risk of Rift Valley fever outbreaks in African savannas using vegetation index time series data. *Photogramm Eng Remote Sens.* 2002; 68(2):137–45.
151. Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Kelley PW, Myers MF, Peters CJ. Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science.* 1999 Jul 16; 285(5426):397–400. <https://doi.org/10.1126/science.285.5426.397> PMID: 10411500
152. Cozzarolo CS, Glaizot O, Christe P, Pigeault R. Enhanced attraction of arthropod vectors to infected vertebrates: a review of empirical evidence. *Front Ecol Evol.* 2020; 8:568140.
153. Zhang H, Zhu Y, Liu Z, Peng Y, Peng W, Tong L, et al. A volatile from the skin microbiota of flavivirus-infected hosts promotes mosquito attractiveness. *Cell.* 2022 Jul 7; 185(14):2510–2522.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.016> PMID: 35777355
154. Turell MJ, Bailey CL, Rossi CA. Increased mosquito feeding on Rift Valley fever virus-infected lambs. *Am J Trop Med Hyg.* 1984 Nov 1; 33(6):1232–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1984.33.1232> PMID: 6150656
155. Rossignol PA, Ribeiro JM, Jungery M, Turell MJ, Spielman A, Bailey CL. Enhanced mosquito blood-finding success on parasitemic hosts: evidence for vector-parasite mutualism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Nov; 82(22):7725–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.22.7725> PMID: 3865192
156. Roberts MG, Heesterbeek J a. P. Quantifying the dilution effect for models in ecological epidemiology. *J R Soc Interface.* 2018 Mar 31; 15(140):20170791. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0791> PMID: 29563242
157. Roche B, Guégan JF. Ecosystem dynamics, biological diversity and emerging infectious diseases. *C R Biol.* 2011 May 1; 334(5):385–92. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2011.02.008> PMID: 21640947
158. Cecilia H, Vriens R, Schreur PJW, Wit MM de, Métras R, Ezanno P, et al. Heterogeneity of Rift Valley fever virus transmission potential across livestock hosts, quantified through a model-based analysis of host viral load and vector infection. *PLoS Comput Biol.* 2022 Jul 22; 18(7):e1010314. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010314> PMID: 35867712
159. Wonham MJ, Lewis MA, Renclawowicz J, van den Driessche P. Transmission assumptions generate conflicting predictions in host-vector disease models: a case study in West Nile virus. *Ecol Lett.* 2006 Jun; 9(6):706–25. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2006.00912.x> PMID: 16706915
160. Begon M, Bennett M, Bowers RG, French NP, Hazel SM, Turner J. A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas. *Epidemiol Infect.* 2002 Aug; 129(1):147–53. <https://doi.org/10.1017/s0950268802007148> PMID: 12211582

161. Chitnis N, Cushing JM, Hyman JM. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM J Appl Math*. 2006 Jan; 67(1):24–45.
162. Hoch T, Touzeau S, Viet AF, Ezanno P. Between-group pathogen transmission: from processes to modeling. *Ecol Model*. 2018 Sep; 383:138–49.
163. McCallum H, Barlow N, Hone J. How should pathogen transmission be modelled? *Trends Ecol Evol*. 2001 Jun 1; 16(6):295–300. [https://doi.org/10.1016/s0169-5347\(01\)02144-9](https://doi.org/10.1016/s0169-5347(01)02144-9) PMID: 11369107
164. Hopkins SR, Fleming-Davies AE, Belden LK, Wojdak JM. Systematic review of modelling assumptions and empirical evidence: does parasite transmission increase nonlinearly with host density? *Methods Ecol Evol*. 2020 Feb 25;
165. Bornmann L, Mutz R. Growth rates of modern science: a bibliometric analysis based on the number of publications and cited references. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2015; 66(11):2215–22.
166. Larsen PO, von Ins M. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics*. 2010 Sep 1; 84(3):575–603. <https://doi.org/10.1007/s11192-010-0202-z> PMID: 20700371
167. Lofgren ET, Halloran ME, Rivers CM, Drake JM, Porco TC, Lewis B, et al. Mathematical models: a key tool for outbreak response. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Dec 23; 111(51):18095–6.
168. Ezanno P, Andraud M, Beaunée G, Hoch T, Krebs S, Rault A, et al. How mechanistic modelling supports decision making for the control of enzootic infectious diseases. *Epidemics*. 2020 Sep 1; 32:100398. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2020.100398> PMID: 32622313
169. Webb CT, Ferrari M, Lindström T, Carpenter T, Dürr S, Garner G, et al. Ensemble modelling and structured decision-making to support emergency disease management. *Prev Vet Med*. 2017 Mar 1; 138:124–33. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.01.003> PMID: 28237227
170. Probert WJM, Shea K, Fonnesbeck CJ, Runge MC, Carpenter TE, Dürr S, et al. Decision-making for foot-and-mouth disease control: Objectives matter. *Epidemics*. 2016 Jun 1; 15:10–9. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2015.11.002> PMID: 27266845

Émergence de la fièvre de la vallée du Rift dans le bassin méditerranéen : modélisation du risque de circulation du virus

La fièvre de la vallée du Rift (FVR) est une arbovirose zoonotique transmise par les moustiques, présentant une grande importance sanitaire et économique. De nos jours, le virus de la FVR (VFVR) circule dans toute l'Afrique subsaharienne et des foyers ont été observés en Libye en 2021, et sont régulièrement reportés en Mauritanie. Le risque d'introduction du virus en Europe est considéré comme faible, mais l'évolution de la situation épidémiologique en Afrique du Nord suscite de l'inquiétude quant à sa diffusion dans l'ouest du bassin méditerranéen. Dans ce contexte, l'objectif général de ce projet était d'identifier les zones et périodes les plus à risque de circulation du VFVR en cas d'introduction dans cette région. Nous avons dans un premier temps réalisé une synthèse des efforts de modélisation qui ont été menés sur la FVR. Puis, nous avons sélectionné *Aedes caspius*, *Ae. vexans*, *Ae. detritus*, *Culex pipiens* et *Cx. theileri* comme principales espèces vectrices et avons évalué leur compétence vectorielle pour le VFVR, en conduisant une méta-analyse des publications d'infections expérimentales. Nous avons simulé les dynamiques saisonnières de ces vecteurs dans le bassin méditerranéen, en adaptant un modèle existant, à l'aide de données météorologiques et de suivis de populations de moustiques. Enfin, nous avons étudié le risque de circulation du VFVR dans cette région, quantifié par le taux de reproduction de base R_0 , en nous appuyant sur les paramètres de compétence vectorielle et les dynamiques de population de vecteurs obtenus précédemment. Ces résultats pourraient servir à une surveillance de la FVR basée sur le risque dans le bassin méditerranéen.

Mots clés : Fièvre de la vallée du Rift ; moustiques ; arbovirose ; zoonose ; modélisation ; risque de transmission

Emergence of Rift Valley fever in the Mediterranean basin : modelling the risk of viral circulation

Rift Valley fever (RVF) is a zoonotic mosquito-borne arbovirosis of great health and economic importance. Nowadays, the RVF virus (RVFV) circulates throughout sub-Saharan Africa and outbreaks were observed in Libya in 2021, and are regularly reported in Mauritania. The risk of introduction of the virus in Europe is considered as low, but changes in the epidemiological situation in North Africa are raising concerns about the spread of the virus in the western parts of the Mediterranean Basin. In this context, the aim of this project was to identify the areas and periods most at risk of RVFV circulation in the event of its introduction into this region. We first conducted a systematic review of the modelling studies that focused on RVF. We then selected *Aedes caspius*, *Ae. vexans*, *Ae. detritus*, *Culex pipiens* and *Cx. theileri* as the main potential vector species and assessed their vector competence for RVFV by conducting a meta-analysis of published laboratory data. We simulated the seasonal dynamics of these vectors in the Mediterranean Basin by adapting an existing model, using meteorological and mosquito trapping data. Finally, we assessed the risk of RVFV circulation in this region, quantified by the basic reproduction number R_0 , and based on vector competence parameters and simulations of mosquito population dynamics obtained in the first parts of this work. Our results could be used to conduct risk-based RVF surveillance in the Mediterranean Basin.

Keywords: Rift Valley fever; mosquitoes; arbovirosis; zoonosis; modelling; transmission risk