



HAL
open science

Etude des dynamiques spatiales et télé-épidémiologie des maladies infectieuses et émergentes en Guyane

Sarah, Marie, Jeanne Bailly

► **To cite this version:**

Sarah, Marie, Jeanne Bailly. Etude des dynamiques spatiales et télé-épidémiologie des maladies infectieuses et émergentes en Guyane. Médecine humaine et pathologie. Université de Guyane, 2021. Français. NNT : 2021YANE0004 . tel-04511682

HAL Id: tel-04511682

<https://theses.hal.science/tel-04511682>

Submitted on 19 Mar 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.

Thèse

En vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'université de Guyane

Spécialité : *Recherche clinique, innovation technologique, Santé Publique*

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2021 par :

SARAH BAILLY

Étude des dynamiques spatiales et télé- épidémiologie des maladies infectieuses et émergentes en Guyane

JURY

Mathieu NACHER	HDR, PU-PH	Rapporteur
Anubis VEGA-RUA	HDR	Rapporteur
Lucie LEON	PhD	Examinateur
Magalie PIERRE-DEMAR	HDR, PU-PH	Examinateur
Claude FLAMAND	HDR	Directeur de thèse

*« La perception dispose de l'espace dans l'exacte proportion
où l'action dispose du temps. »*

Henri Bergson (1859-1941)

REMERCIEMENTS

On peut comparer une thèse à un match de rugby par son intensité et son engagement. Sans envie, sans détermination mais aussi sans coach, sans co-équipiers, sans arbitres et sans supporters, c'est bien impossible de finir le match. C'est pourquoi par ces quelques mots je tiens à vous remercier de m'avoir suivie jusqu'ici.

Mes premiers remerciements vont à Claude, sans qui je n'aurais peut-être jamais eu l'opportunité d'effectuer une thèse. Mes mots ne seront pas assez forts pour exprimer toute ma gratitude. Merci !

Je remercie chaleureusement Anubis Véga-Rua et Mathieu Nacher d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Et dans cette lourde tâche de lecture et d'évaluation de ce travail, je remercie aussi Magalie Demar et Lucie Léon qui ont accepté d'être les examinateurs. Merci !

Sans financements, cette thèse n'aurait peut-être jamais existé. Je remercie donc l'Institut Pasteur de la Guyane et Mirdad Kazanji de m'avoir accueillie pendant ces années à l'IPG. Merci aussi à l'Université de Guyane de m'avoir permis de m'inscrire dans ce parcours et de m'avoir admise au sein de ses effectifs. Merci !

Ce travail a vu le jour grâce à de nombreuses collaborations. Merci à Dominique, Antoine et plus largement l'équipe de virologie de l'IPG. De chaleureux remerciements à l'équipe de Simon de l'unité de modélisation mathématiques à l'IP et plus particulièrement à Nathanaël. Merci !

Les collègues de l'unité ont été nombreux à partager le bureau. Camille, Aurélien, Matthieu, Carine, Julie, Hanifa, Elodie, Christelle, Leïla (relectrice officielle !) et Glwadys. Merci pour ces nombreux moments partagés que ce soit autour d'un café, d'un chocolat, d'un repas, de bières ou d'un ordinateur. Vous avez tous su, à votre manière, être là au bon moment. Merci !

Que ce soit en Guyane, en métropole ou encore en Belgique vous avez été nombreux à suivre l'évolution de ce travail. Mention spéciale à ceux qui auront entendu dire, à maintes reprises, parfois plusieurs fois par semaine et ce jusque dans les derniers jours « je veux tout arrêter » ; JM, Véro, Julie, Nao, Micka, Natacha, vous vous reconnaitrez sûrement...vous avez à chaque fois su trouver le temps et les mots qu'il fallait pour me remotiver. Les P'tis Suisses, bien que loin (et j'attends toujours votre venue d'ailleurs...), vous avez su proposer des apéros-skype toujours au bon moment pour venir à la rescousse du soldat Sarah ! Merci !

La fameuse famille du rugby... je ne vous oublie pas ! Vous avez su créer des souvenirs uniques et me sortir la tête de ce travail. Les cousettes je vous rejoins bientôt, la machine est là, prête à être sortie du carton ! Ludo, tu m'auras finalement suivie quasiment tout le long (bien malgré toi !), dans la joie et la

bonne humeur. Et que dire de ma famille d'adoption guyanaise... Marie, Antho et mes petites sœurs de cœur, vous m'avez accueillie les bras ouverts d'une nuit à plusieurs semaines. Je ne vous remercierais jamais assez pour votre présence infaillible. Merci !

Carole, Gaétan, malgré la distance, je sais que vous êtes toujours derrière moi et que parfois vous aimeriez me voir plus souvent. Vous et vos petites familles, Séb, Morgane, Amaury, Gabin et Héloïse, m'avez remontée le moral bien plus de fois que vous ne le pensez. Je ne pourrais terminer ces quelques mots sans remercier ceux sans qui je ne serais rien... Papa, Maman, merci de m'accompagner et de me soutenir dans toutes mes décisions des plus raisonnables aux plus farfelues. Merci !

Vous l'aurez compris, la thèse c'est un travail non pas individuel, mais bien d'équipe où toutes les énergies individuelles sont mises bout à bout pour arriver jusqu'à la fin et transformer l'essai ! Je ne vous remercierai jamais assez.

Merci !

RESUME

La surveillance, la prévention et la lutte contre les maladies infectieuses et émergentes, se font par le biais d'actions de santé publique diverses. Pour les mettre en œuvre, il est nécessaire de connaître les dynamiques spatio-temporelles de ces maladies en identifiant leurs déterminants environnementaux, climatiques et socio-économiques. Pour cela, des outils tels que la télé-épidémiologie peuvent contribuer à la surveillance et à la prévention d'éventuelles épidémies. Ces quinze dernières années, les épidémies de dengue se sont intensifiées en nombre et les virus du chikungunya et du virus Zika ont émergé en Guyane. Dans le même temps, d'autres maladies infectieuses telles que l'infection au virus Mayaro, la Fièvre Q ou encore la Fièvre jaune, continuent de se transmettre sur le territoire guyanais. L'objectif général de la thèse a été d'étudier la dynamique spatiale de ces maladies en vue de connaître et de mieux comprendre leurs déterminants environnementaux. Un premier travail de caractérisation de la répartition spatiale de la séroprévalence des arbovirus a été réalisé sur l'ensemble du territoire grâce à une large enquête en population générale. Cela nous a montré, de façon surprenante, que le risque de transmission des arbovirus était plus élevé dans la région du Maroni, le long de la frontière Surinamienne. Cette zone du territoire apparaît comme une cible privilégiée pour les actions de prévention, de lutte anti-vectorielle mais également pour les campagnes de rattrapage vaccinal contre la fièvre jaune. Les différentes études réalisées ont aussi permis de mettre en avant les facteurs environnementaux et socio-économiques augmentant les risques d'être infectés par ces maladies. La seconde partie des travaux a eu pour objectif la modélisation et la cartographie du risque de présence/absence de larves d'*Ae. aegypti*, principaux vecteurs des arboviroses en Guyane. Les variables environnementales télédéteectées et les paramètres météorologiques ont permis de créer une base de données dans laquelle six prédicteurs se sont détachés. L'intégration de ces prédicteurs dans un modèle statistique et son extrapolation ont permis de produire des cartes prédictives de la présence/absence de larves d'*Ae. aegypti* dans les trois communes de l'île de Cayenne. Les différents résultats obtenus montrent l'importance et l'apport de la télédétection appliquée aux données utilisées classiquement en épidémiologie afin de produire des informations d'aide à la compréhension et à la prévention d'épidémies dans le temps et dans l'espace. Ces travaux sont d'une utilité majeure pour les autorités de santé pour mieux comprendre les déterminants de ces maladies et optimiser leurs stratégies de lutte et de surveillance.

Mots clefs : Dengue, Zika, Chikungunya, Mayaro, Fièvre Jaune, Fièvre Q, Télé-épidémiologie, *Ae. aegypti*, Guyane

SUMMARY

Surveillance, prevention and control of infectious and emerging diseases are conducted through various public health actions. To do so, it is necessary to know the spatio-temporal dynamics of these diseases by identifying their environmental, climatic and socio-economic determinants. For this, tools such as tele-epidemiology can contribute to the surveillance and prevention of possible epidemics. Over the last fifteen years, dengue epidemics have increased in number and the chikungunya and Zika viruses have emerged in French Guyana. At the same time, other infectious diseases such as Mayaro virus infection, Q fever and yellow fever continue to be transmitted in French Guiana. The general objective of the thesis was to study the spatial dynamics of these diseases in order to better understand their environmental determinants. A first characterisation of the spatial distribution of the seroprevalence of arboviruses was carried out on the whole territory thanks to a large survey of the general population. This revealed, surprisingly, that the risk of arbovirus transmission was higher in the Maroni region, along the Surinamese border. This area of the territory appears to be a privileged target for prevention and anti-vectorial actions, but also for vaccination campaigns against yellow fever. The various studies conducted have also made it possible to identify the environmental and socio-economic factors that increase the risk of being infected by these diseases. The second part of the work was focused on modelling and mapping the risk of the presence/absence of *Ae. aegypti* larvae, the main vectors of arboviruses in French Guyana. The remotely sensed environmental variables and meteorological parameters were used to create a database in which six predictors were identified. The integration of these predictors into a statistical model and its extrapolation made it possible to produce predictive maps of the presence/absence of *Ae. aegypti* larvae in the three communes surrounding Cayenne. The various results obtained show the importance and contribution of remote sensing applied to data classically used in epidemiology in order to produce information to help understand and prevent epidemics in time and space. This work is of major use to health authorities in order to better understand the determinants of these diseases and optimise their control and surveillance strategies.

Key words: Dengue, Zika, Chikungunya, Mayaro, Yellow Fever, Q fever, Tele-epidemiology, *Ae. aegypti*, French Guiana

LISTE DES ABREVIATIONS

AME : Aide médicale de l'Etat

BRT: Boosted regression tree

CHIKV: Virus du chikungunya

CMU : Couverture maladie universelle

DEAL : Direction de l'environnement, de l'aménagement et du logement

DENV : Virus de la dengue

DENV-1: DENV sérotype 1

DENV-2: DENV sérotype 2

DENV-3: DENV sérotype 3

DENV-4: DENV sérotype 4

IC : Intervalle de confiance

IDW : Inverse de la distance pondérée

IGN : Institut géographique national

INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques

LAV : Lutte anti-vectorielle

MAYV : Virus Mayaro

MIE : Maladies infectieuses émergentes

NDVI : Indice de végétation par différence normalisée

OMS : Organisation mondiale de la santé

PR : Prévalence ratio

PSAGE: Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies

RI : Indice de rougeur

RR : Risque relatif

SARS-CoV : Syndrome Respiratoire Aigu et Sévère dû à un CoronaVirus

ZIKV : Virus Zika

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	iii
Résumé	v
Summary.....	vi
Liste des Abréviations.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des Figures	xii
Liste des Tableaux	xiii
Publications scientifiques réalisées au cours de la thèse	xiv
Introduction générale	1
PARTIE 1 : Les maladies infectieuses et émergentes	5
I - Généralités sur les maladies infectieuses et émergentes	7
1.1 – Contexte épidémiologique mondial	9
1.2 – Les MIE en Guyane	10
1.2.1 - Contexte géographique et sociodémographique de la Guyane.....	10
1.2.2 – Contexte sanitaire et maladies infectieuses en Guyane	11
II - La télédétection et la télé-épidémiologie.....	13
2.1 - Principe de la télédétection.....	13
2.2 - Télé-épidémiologie et maladies infectieuses	16
2.3 – Applications et méthodologie générale de la télé-épidémiologie	17
PARTIE 2 : Description des dynamiques spatiales des maladies infectieuses et émergentes en Guyane	19
I – Etude des dynamiques spatiales des arbovirus en Guyane	21
1.1 – Généralités et épidémiologie des arboviroses émergentes en Guyane.....	21
1.2 – Méthodes	24
1.2.1 - Descriptif et déroulement de l'enquête	24
1.2.2 - Prise en compte du plan de sondage	25

1.2.3 - Analyses sérologiques	25
1.2.4 – Les analyses statistiques et spatiales	26
1.3 – Résultats	27
1.3.1 - Séroprévalences des arbovirus émergents	27
1.3.2 - Distributions spatiales et facteurs associés des arbovirus urbains.....	27
1.3.3 - Distribution spatiale et facteurs associés au virus MAYV	31
1.3.4 - Distribution spatiale et facteurs associés à la couverture vaccinale de la Fièvre Jaune..	32
1.4 – Articles	33
1.4.1 – Article 1: Spatial distribution and burden of emerging arboviruses in French Guiana..	34
1.4.2 - Article 2: Impact of Zika virus emergence in French Guiana: a large general population seroprevalence survey	53
1.4.3 - Article 3 : Reconstructing Mayaro virus circulation in French Guiana shows frequent spillovers	64
1.4.4 - Article 4 : Vaccination coverage in the context of the emerging Yellow Fever threat in French Guiana	73
II – Dynamiques spatiales de la fièvre Q.....	86
2.1 - Epidémiologie de la fièvre Q en Guyane	86
2.2 – Méthode.....	86
2.2.1 – Reconstitution de la dynamique de transmission	86
2.2.2 – Analyses spatiales.....	87
2.3 – Résultats	87
2.3.1 - Article 5: Age-stratified serological data highlight two distinct Q fever transmission models in French Guiana.....	89
III – Conclusion	126
PARTIE 3 : Dynamique spatiale et déterminants environnementaux d’un vecteur	129
I - Contexte	131
1.1 - Stratégies de surveillance et de lutte en Guyane.....	131
1.1.1 - Programme de Surveillance, d’Alerte et de Gestion des Epidémies (PSAGE)	131
1.1.2 - La lutte anti-vectorielle (LAV) en Guyane.....	133

1.2	La surveillance des paramètres entomologiques	134
1.3	– Enjeux de la démostication et justification de l'étude	135
II	- Matériel et méthodes	135
2.1	– La zone d'étude de Matoury	136
2.2	- Recueil de données entomologiques	136
2.3	– Les données météorologiques	138
2.4	- Les images satellites et leurs traitements	139
2.4.1	– Acquisition d'images Pléiades	139
2.4.2	– Réalisation de cartes d'occupation du sol	139
2.4.3	- Extraction d'indices.....	143
2.5	- Aspects statistiques.....	143
2.6	– Extrapolation du modèle aux communes voisines de la zone d'étude.....	145
III	– Résultats.....	146
3.1	– Article 6: Modeling spatio temporal <i>Aedes aegypti</i> risk using meteorological and remote sensing data, French Guiana	148
IV	- Conclusion.....	169
PARTIE 4 : Discussion générale et conclusion.....		171
I	– Discussion des résultats obtenus	173
1.1	– Séroprévalence, distribution spatiale et facteurs associés des maladies infectieuses et émergentes en Guyane.....	173
1.2	– Modèle de prédiction du risque entomologique des larves d' <i>Ae. aegypti</i>	176
II	– Conclusion générale	178
BIBLIOGRAPHIE		181
ANNEXES.....		187
Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête EPI-ARBO		188
Annexe 2 : Classification finale de l'occupation du sol de la zone d'étude de Matoury.....		196
Annexe 3 : Indices de végétation, d'eau et de sol.....		197

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Interactions entre un agent pathogène, un hôte et un environnement. Le triangle rouge montre le développement d'une maladie lorsqu'il y a interaction des trois ensembles de conditions favorables. D'après Leport et Guégan, 2010.	8
Figure 2. Positionnement de la Guyane sur le continent Sud-Américain, sa cartographie et la répartition de sa population.....	11
Figure 3: Les étapes clés de la télédétection. D'après Boudali, 2011.....	14
Figure 4: Signatures spectrales en fonction des bandes spectrales de certaines surfaces naturelles. D'après BRETEL GIS.	15
Figure 5: Cycles de transmission des arbovirus: cycle selvatique et cycle urbain (adapté de Vasilakis <i>et al.</i> , 2011).	22
Figure 6: Répartition des logements inclus dans EPI-ARBO (N=1414)	24
Figure 7: Cartographie de la dynamique spatiale de (a) DENV, (b) CHIKV et (c) ZIKV, en 2017 en Guyane. ..	29
Figure 8: Représentation graphique des corrélations entre les niveaux de séroprévalences DENV, CHIKV et ZIKV ; (a) DENV (X) vs CHIKV (Y), (b) DENV (X) vs ZIKV (Y) et (c) CHIKV (X) vs ZIKV (Y).	30
Figure 9: Cartographie de la dynamique spatiale du virus Mayaro en 2017, en Guyane.	31
Figure 10: Cartographie de la couverture vaccinale de la Fièvre Jaune, en 2017, en Guyane.....	32
Figure 11: Cartographie de la dynamique spatiale de la Fièvre Q en 2017, en Guyane.....	88
Figure 12: Localisation de la zone d'étude du bourg de Matoury, en Guyane.	136
Figure 13: Distribution spatiale des maisons enquêtées dans la zone d'étude de Matoury entre Septembre 2011 et Février 2013.	137
Figure 14: Classification finale de l'occupation du sol de la zone de Matoury (a), matrice de confusion de la classification (b), de l'image du 23/09/2012.	142
Figure 15: Cartes mensuelles du risque entomologique issues de l'extrapolation du modèle basée sur les données de novembre 2019 à août 2020, communes de l'Ile de Cayenne.....	147
Figure 16: Représentation cartographique de la corrélation entre le nombre de cas et le nombre de maisons positives pour la période Novembre 2019 - Août 2020, dans les communes de Cayenne, Rémire-Montjoly et Matoury.	148
Figure 17: Classification finale de l'occupation du sol de la zone de Matoury (a), matrice de confusion de la classification (b), de l'image du 10/10/2013.	196

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau récapitulatif des principales pathologies infectieuses en Guyane, leur incidence ou prévalence, leurs principaux facteurs de risque et les principaux réservoirs. D'après <i>Epelboin et al.</i> , 2016.	12
Tableau 2: Résumé des séroprévalences estimées, des zones géographiques les plus touchées et des facteurs associés pour les principales arboviroses étudiées et pour la fièvre Q.....	126
Tableau 3: Description des phases du Psage arboviroses endémiques.	132
Tableau 4: Résumé des variables environnementales extraites des images satellites Pléiades autour des unités expérimentales de la zone d'étude de Matoury.....	143
Tableau 5: Tableau des indices calculés sur la zone de Matoury.....	197

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES REALISEES AU COURS DE LA THESE

Bailly, S., Machault, V., Beneteau, S., Palany, P., Girod, R., Lacaux, J-P., Quenel, P., Flamand, C. Modeling spatiotemporal *Aedes aegypti* risk in French Guiana using meteorological and remote sensing data, 2021, *eLife*, soumis à *eLife* en Juillet 2021.

Bailly, S., Hozé, N., Bisser, S., Zhu-Soubis, A., Fritzell, C., Fernandes-Pellerin, S., Mbouangoro, A., Beillard, E., Rousset, D., Djossou, F., Cauchemez, S., Flamand, C. Age-stratified serological data highlight two distinct Q fever transmission models in French Guiana 2021, soumis à *PNAS* en Juillet 2021.

Bailly, S.; Rousset, D.; Fritzell, C.; Hozé, N.; Ben Achour, S.; Berthelot, L.; Enfissi, A.; Vanhomwegen, J.; Salje, H.; Fernandes-Pellerin, S.; Saout, M.; Lavergne, A.; Manuguerra, J.-C.; Carod, J.-F.; Djossou, F.; Cauchemez, S.; Flamand, C. Spatial Distribution and Burden of Emerging Arboviruses in French Guiana. *Viruses* 2021, 13, 1299. <https://doi.org/10.3390/v13071299>

Hozé, N.; Salje, H.; Rousset, D.; Fritzell, C.; Vanhomwegen, J.; **Bailly, S.**; Najm, M.; Enfissi, A.; Manuguerra, J.-C.; Flamand, C.; et al. Reconstructing Mayaro Virus Circulation in French Guiana Shows Frequent Spillovers. *Nat Commun* 2020, 11, 2842, doi:10.1038/s41467-020-16516-x.

Flamand, C.; **Bailly, S.**; Fritzell, C.; Fernandes Pellerin, S.; Toure, A.; Chateau, N.; Saout, M.; Linares, S.; Dubois, D.; Filleul, L.; Kazanji, M. Vaccination coverage in the context of the emerging Yellow Fever threat in French Guiana. *Plos Negl Trop Dis.* 2019 Aug, doi: 10.1371/journal.pntd.0007661.

Flamand, C.; **Bailly, S.**; Fritzell, C.; Berthelot, L.; Vanhomwegen, J.; Salje, H.; Paireau, J.; Matheus, S.; Enfissi, A.; Fernandes-Pellerin, S.; et al. Impact of Zika Virus Emergence in French Guiana: A Large General Population Seroprevalence Survey. *J. Infect. Dis.* 2019, doi:10.1093/infdis/jiz396.

Autres publications réalisées au cours de la thèse

Flamand, C.; Enfissi, A.; **Bailly, S.**; Alves Sarmiento, C.; Beillard, E.; Gaillet, M.; Michaud, C.; Servas, V.; Clement, N.; Perilhou, A.; Carage, T.; Musso, D.; Carod, J-F.; Eustache, S.; Tourbillon, C.; Boizon, E.; James, S.; Djossou, F.; Salje, H.; Cauchemez, S.; Rousset, D. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG at the epidemic peak in French Guiana. *medRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.27.20202465>.

Carod, J-F. ; Mauny, F. ; Parmentier, A-L. ; Desmaret, M. ; Rakotondrazaka, M. ; Brembilla, A. ; Dermauw, V. ; Razafimahefa, J. ; Mamtiana Ramahefarisoa, R. ; Andriantseheno, M. ; **Bailly, S.** ; Menard, D. ;Dorny, P. Hyperendemicity of Cysticercosis in Madagascar : Novel insights from school children population-based antigen prevalence study, *Plos One*, PONE-D-20-27048, en cours de reviewing.

Posters

Bailly, S. ; Machault, V. ; Beneteau, S. ; Palany, P. ; Lacaux, J-P. ; Quenel, P. ; Flamnd, C. ; Modeling spatio-temporal *Aedes aegypti* risk using meteorological and remote sensing data, French Guiana, Epidemics, 2019.

INTRODUCTION GENERALE

Le progrès social, le développement de l'hygiène, l'assainissement de l'environnement ou encore l'avènement des anti-infectieux et des vaccins ont permis de lutter avec succès contre les maladies infectieuses. C'est ainsi, qu'à la fin des années 1970, on parlait de « fin des maladies infectieuses ». Pour autant, 20 ans après, les modifications technologiques, environnementales, sociales et démographiques ont amené les agents infectieux à se modifier et à s'adapter à ces nouvelles conditions. C'est pourquoi dès le début des années 1990, « le retour des maladies infectieuses » est mentionné. Cela a poussé les Américains puis l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) à un plan de stratégie de lutte contre les infections émergentes. Ce plan s'appuie sur la surveillance, l'alerte et la réponse, la recherche appliquée, la prévention et le contrôle et enfin le renforcement des structures de santé publique.

La Guyane est régulièrement marquée par des épidémies de maladies infectieuses. En effet durant les dix dernières années, des épidémies de dengue (2012-2013, 2020-2021), de chikungunya (2015-2015) ou encore du virus Zika (2016) ont eu lieu. Toutefois, en Guyane, les maladies infectieuses ne se limitent pas qu'à ces arboviroses urbaines. La fièvre Q, par exemple, est une maladie infectieuse sur laquelle nous n'avons que très peu d'informations sur son réservoir alors même, qu'en Guyane, le niveau d'incidence est considéré comme l'un des plus élevés au monde. Ces maladies constituent un risque d'épidémie qui peut relever d'urgences sanitaires. Elles sont transmises par des agents pathogènes tels que virus, bactéries, parasites, etc. Leur mode de transmission s'effectue par l'eau, l'air ou par un « vecteur » comme un moustique, un rongeur, etc. Certaines de ces maladies infectieuses dépendent de facteurs environnementaux et/ou climatiques.

L'épidémiologie appliquée aux maladies infectieuses et émergentes permet de détecter, d'identifier, de recenser, d'expliquer et de prédire les maladies auxquelles sont exposés un territoire et sa population. De multiples données, vétérinaires, entomologiques, socio-économiques ou encore environnementales, sont souvent nécessaires pour étudier les rapports entre les maladies et les déterminants influençant la santé de la population. Le concept de la télé-épidémiologie est né du besoin de combiner deux disciplines : la télédétection et l'épidémiologie. La télédétection est un ensemble de procédés et de techniques qui permettent d'acquérir des informations sur les objets terrestres grâce à des instruments n'ayant pas de contacts directs avec l'objet étudié. Les données fournies sont environnementales, climatiques et météorologiques. Elles ne concernent pas directement les pathogènes, mais plutôt les habitats potentiels, lieux de prolifération ou d'émergence de ces maladies infectieuses. C'est ainsi que la télé-épidémiologie permet d'étudier les relations santé – environnement – climat. Cette approche multidisciplinaire vise à mettre en évidence, en s'intéressant à la distribution spatio-temporelle des risques liés aux maladies infectieuses, les liens qui existent entre leur transmission et le

milieu dans lequel elles se développent. Elle aide à comprendre la distribution spatio-temporelle de ces maladies infectieuses.

La Guyane est au cœur d'une immense biodiversité liée à sa situation géographique et climatique. A cela s'ajoute une population à caractère multiculturelle et multiethnique. C'est ainsi que la Guyane est le siège d'un large panel de pathologies infectieuses dont certaines sont encore mal connues. Des recommandations et des dispositifs de surveillance et de contrôle ont été mis en place au cours des dernières décennies pour faire face aux maladies considérées comme prioritaires sur ce territoire. Pour autant, les dynamiques spatiales de certaines maladies infectieuses et émergentes (MIE) restent mal connues. En effet, jusqu'à présent, la grande majorité des connaissances relatives aux MIE s'est appuyée sur les données de surveillance épidémiologiques collectées par les autorités sanitaires et les acteurs de la surveillance. Si ces dispositifs permettent de par leur nature de monitorer dans le temps et dans l'espace les cas cliniques ou biologiquement confirmés détectés sur l'ensemble du territoire, elles ne permettent pas d'évaluer le réel impact de l'épidémie. L'étude du risque de transmission peut se révéler alors fortement impacté par les différences spatiales d'accès aux soins et au dépistage, les changements relatifs aux dispositifs de surveillance ou encore aux différences de pratiques culturelles relatives au recours à une structure de soins dans un contexte d'épisode infectieux.

L'objectif général de la thèse est d'étudier les dynamiques spatiales de maladies infectieuses et émergentes chez l'Homme et chez les vecteurs. A partir de ces nouvelles connaissances spatiales, il sera alors possible d'améliorer la connaissance des facteurs environnementaux (climatiques, météorologiques, environnementale) de certaines maladies infectieuses présentes en Guyane afin de produire des informations d'aide à la prévention d'épidémies dans le temps et l'espace. Une recherche intégrée pour étudier les liens qui existent entre l'environnement, les écosystèmes et les agents responsables des maladies est nécessaire. Ces études nécessitent la compréhension des mécanismes en jeu et l'identification des facteurs favorables à l'émergence, à la propagation et à la persistance des maladies. Pour cela, le concept de télé-épidémiologie utilisée dans cette thèse permettra de conjuguer des données satellitaires aux données environnementales, socio-économiques, etc., utilisées classiquement en épidémiologie. L'enjeu de cette thèse est donc de montrer, comment en combinant des données géolocalisées et représentatives du risque réel de transmission, des maladies infectieuses et des données environnementales issues de l'outil satellite, on arrive à (i) approfondir les connaissances des dynamiques spatiales de ces maladies et (ii) à identifier les déterminants environnementaux associés à leur transmission afin d'améliorer les stratégies de prévention, de lutte et de contrôle sur ce territoire. Pour répondre à ces objectifs, différents exemples de maladies seront abordés dans le cadre de ce travail, en nous intéressant à la fois au risque épidémiologique et au risque entomologique pour les maladies transmises par les moustiques de type *Aedes*. Le contexte, la méthodologie et les principaux résultats obtenus dans le cadre des travaux réalisés seront présentés de façon synthétique dans ce document, de façon complémentaire aux articles réalisés. La première partie de cette thèse par articles permettra de

présenter le contexte et la justification de cette thématique de recherche en Guyane. Cette partie permettra de définir et de conceptualiser les différentes notions relatives aux maladies infectieuses et émergentes en Guyane et aux principes de la télé-épidémiologie. La deuxième partie sera consacrée à l'étude des dynamiques spatiales et à l'identification de déterminants de plusieurs exemples de maladies infectieuses en Guyane incluant les arboviroses émergentes en Guyane ainsi que la Fièvre Q. Ce travail a pu être réalisé à partir de données issues d'une large enquête en population générale menée en 2017. Les résultats de ces travaux ont fait l'objet de plusieurs articles scientifiques dans diverses revues internationales de premier rang. La troisième partie sera dédiée à l'étude des déterminants climatiques et environnementaux des risques entomologiques et épidémiologiques relatifs aux arboviroses urbaines en Guyane à une échelle très fine afin de prédire le risque de foyers abritant potentiellement des larves d'*Ae. aegypti*. Ce travail a fait l'objet d'un article qui a été soumis à une revue scientifique internationale au cours du mois de juillet 2021. Enfin, la dernière partie de cette thèse permettra de reprendre et de discuter les différents résultats présentés, en mettant l'accent sur l'impact du travail réalisé pour l'amélioration des connaissances actuelles dans le domaine visé.

PARTIE 1 : Les maladies infectieuses et émergentes

I - Généralités sur les maladies infectieuses et émergentes

Les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon). Ces agents pathogènes sont acquis par contact direct avec un réservoir infecté, avec un hôte, ou encore par la pique d'un insecte vecteur. Elles peuvent se transmettre d'une personne à une autre ou de l'animal à l'homme dans le cas de zoonose. Avec les progrès de la médecine, de la biologie et les stratégies de vaccination globale, on aurait pu prétendre à une éradication des maladies infectieuses. Pour autant, certaines maladies infectieuses reviennent et sont en passe de gagner de nouvelles zones, notamment dans le contexte des changements environnementaux auxquels on doit faire face (changements climatiques, déforestation, intensification de l'agriculture, mondialisation, etc.). Ces changements plus ou moins rapides, contribuent au maintien et à la dispersion des pathogènes des maladies, endémiques ou émergentes, chez l'Homme, les animaux et les végétaux. Une maladie infectieuse émergente (MIE) signifie que l'incidence de la maladie augmente significativement dans une population donnée, dans une région donnée et durant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie (Toma et Thiry, 2003).

Une maladie infectieuse se caractérise par ses modalités de transmission de l'agent en cause, de l'existence ou non d'un réservoir naturel et les caractéristiques des vecteurs en cause. Il existe deux types de transmission : directe et indirecte (Chin, 2000). La transmission directe d'un agent infectieux s'effectue d'un hôte infectieux (humain ou animal) à un hôte humain susceptible. La transmission indirecte fait intervenir un élément intermédiaire comme un véhicule contaminé ou un vecteur vivant où l'agent infectieux peut se multiplier.

Le paramètre essentiel, dans le cycle de transmission, est le taux de reproduction de base R_0 qui représente le nombre moyen de cas secondaires résultants du contact direct ou indirect avec un sujet infectieux, dans une population complètement susceptible. On parlera de taux de reproduction net dans une population ayant déjà un certain niveau d'immunité. Des valeurs de R_0 inférieures à 1 signifient que le nombre de cas secondaire diminue et l'infection régresse. Inversement, un R_0 supérieur à 1 indique que le nombre de cas secondaire augmente et cela correspond à la progression ou la persistance d'une épidémie. R_0 détermine le seuil critique d'immunité de groupe et donc la couverture vaccinale requise pour parvenir à l'élimination d'une maladie infectieuse. Le deuxième paramètre important jouant un rôle dans le cycle de transmission est l'intervalle de génération (ou intervalle sériel). Cet intervalle correspond à la rapidité de survenue de cas secondaires résultants d'un contact direct ou indirect avec une personne infectée. Il est défini comme la période de temps qui sépare en moyenne la survenue de deux cas d'infection dans une chaîne de transmission. Cet intervalle dépend entre autres de la durée d'infectiosité du sujet (qui peut persister de manière chronique) et de la période d'incubation chez le cas infecté par le premier sujet (Desenclos et De Valk., 2005).

L'émergence d'une maladie infectieuse est le résultat d'un processus en trois étapes qui correspond à l'introduction d'un nouveau pathogène dans une nouvelle population hôte, à sa dissémination puis s'en suit la dissémination au sein de cette nouvelle population hôte et enfin sa pérennisation. Les facteurs d'émergence, de diffusion et d'aggravation de ces MIE sont liés aux agents, aux vecteurs, aux hôtes et à l'environnement (Institute of Medicine (US) Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century, 2003 ; Morse, 2004). La triade agents, vecteurs et hôte est en interaction constante (Figure 1). L'équilibre d'un cycle infectieux est complexe. Dès lors qu'il y a une rupture de cet équilibre, il peut y avoir un risque d'émergence de maladies infectieuses. Différents facteurs de modifications existent pour chacun de ces agents.

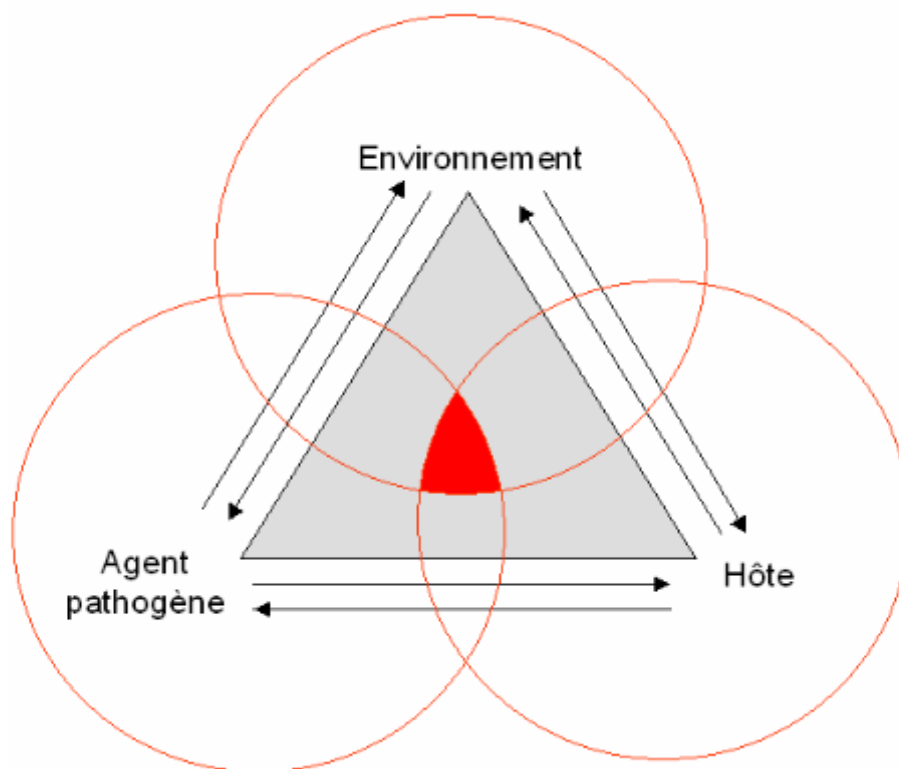


Figure 1: Interactions entre un agent pathogène, un hôte et un environnement. Le triangle rouge montre le développement d'une maladie lorsqu'il y a interaction des trois ensembles de conditions favorables. D'après Leport et Guégan, 2010.

Il y a d'abord les facteurs de changement liés à l'agent. En effet un agent infectieux a la capacité de s'adapter à tout environnement. Ainsi, il peut devenir résistant aux médicaments, changer d'apparence pour tromper ses hôtes, devenir plus contagieux ou encore pathogène. Ensuite, les agents infectieux sont souvent à transmission vectorielle. Or, ces vecteurs ont une grande capacité d'adaptation. Ils sont capables de s'adapter à de nouvelles conditions environnementales, liées par exemple à l'introduction dans un nouvel environnement, avec les nombreux échanges mondiaux qu'il existe. Les changements climatiques (avec par exemple l'augmentation des températures) leur permettent de se propager dans

des régions indemnes jusque-là. Enfin, les vecteurs ont une capacité d'adaptation aux pesticides. Ce qui ne permet pas de les contrôler de façon optimale et augmente le risque de transmission des agents infectieux dont ils sont porteurs. Les hôtes peuvent être plus touchés par un agent pathogène lorsque ses barrières naturelles se dégradent ou lorsqu'ils sont immunodéprimés. De plus, du fait des évolutions de la société, les comportements des populations humaines se modifient. Les hôtes peuvent rentrer en contact avec des agents contre lesquels ils ne sont pas immunisés, dans le cadre d'un changement d'environnement lié aux flux migratoires, au commerce international, à l'agriculture intensive, aux modifications des relations avec la faune sauvage urbaine et rurale. Enfin, l'urbanisation, les catastrophes naturelles, les modifications d'usages des sols, la pollution, la déforestation sont des changements physiques de l'environnement causés par l'homme. Ces évolutions environnementales sont fortement liées à des changements socio-économiques mondiaux (augmentation de la densité de population, pauvreté, conflits armés, etc.). Ainsi, ces bouleversements humains et environnementaux sont propices à l'introduction et à la propagation de nouveaux agents infectieux, de leurs vecteurs ou de leurs réservoirs hôtes (Weaver and Reisen, 2010).

Les MIE sont donc étroitement liées aux modifications environnementales et sociétales mondiales. Il est ainsi important d'étudier et de comprendre ces déterminants d'émergence pour pouvoir mieux faire face à l'évolution des MIE dans le monde.

1.1 – Contexte épidémiologique mondial

En 1928, Charles Nicolle écrivait dans son livre *Destin des maladies infectieuses* « Il y aura des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Il faut aussi bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes. Pour qu'on les reconnaisse plus vite, il faudrait que l'infection nouvelle soit d'importation exotique et douée d'un pouvoir marqué de contagiosité, telle autrefois la syphilis à son débarquement en Europe ».

La première maladie infectieuse est apparue il y a plus de 10 000 ans lorsque l'économie agricole a commencé à être pratiquée par les populations paléolithiques. Ces populations ont été touchées par des maladies endémiques d'origine zoonotique. S'en est suivie des épidémies de peste, de variole ou encore de choléra dans l'ensemble du monde. Dès le XIV^{ème} siècle des moyens de santé publique comme les quarantaines, ou des moyens biologiques, comme la vaccination contre la rage, ont vu le jour. La multiplication des vaccins et des antibiotiques ont permis de diminuer significativement la mortalité dans les pays industrialisés et d'éradiquer des maladies comme la variole au début des années 80. Toutefois, des bactéries résistantes sont apparues dès les années 70. Et des maladies, comme la peste, ont commencées à réémerger alors qu'on les pensait sous contrôle.

Les maladies infectieuses ont une importance non négligeable dans la mortalité mondiale. On peut distinguer les maladies à incubation longue comme le paludisme, des maladies à incubation courte et à transmission simple comme le SRAS. Les maladies infectieuses sont à l'origine de plus de 14 millions de décès chaque année, avec une majorité des décès dans les pays en développement. Ces quinze dernières années, l'incidence des maladies émergentes dans les pays développés a augmenté de 10 à 20%. La liste des MIE évolue au fil des émergences. Sur les vingt dernières années, sept grandes maladies infectieuses ont émergé au niveau mondial, avec soit l'apparition de nouveaux pathogènes, soit la réémergence de maladies dans des régions où elles avaient disparues ou encore l'extension de la distribution spatiale :

- 2002 – Emergence du nouveaux virus SARS-COV, en Chine
- 2006 – Emergence du Chikungunya à La Réunion
- 2007 – Emergence du virus Zika à Yap, île des Etats fédérés de Micronésie.
- 2008 – Emergence de la Fièvre catarrhale ovine
- 2009 – Grippe pandémique A (H1N1)
- 2013 – Emergence du virus Ebola en Afrique de l'Ouest
- 2019 – Emergence du SARS-COV2 en Chine

1.2 – Les MIE en Guyane

1.2.1 - Contexte géographique et sociodémographique de la Guyane

La Guyane est un département français (Figure 2) qui se situe sur la côte nord-est du continent sud-américain, au cœur du bassin amazonien, entre le Brésil à l'Est et au Sud, le Surinam à l'Ouest et la côte atlantique au Nord. Située entre 2°Nord et 6°Nord, la Guyane connaît un climat de type équatorial. Les températures sont comprises entre 22°C et 35°C tout au long de l'année. Les conditions météorologiques sont marquées par une humidité relative particulièrement élevée (entre 80 et 90%) et de fortes précipitations (de 2 500 à 4 000 mm/an). Le cycle des saisons (alternance entre saisons des pluies et saisons sèches) peut être caractérisé par quatre périodes :

- La petite saison des pluies de décembre à février ;
- Le petit été de mars ;
- La grande saison des pluies d'avril à juillet ;
- La grande saison sèche d'août à décembre.

Le département est recouvert à 90% de forêt amazonienne, et la majorité de l'urbanisation se concentre sur les 350 km de bandes côtières, regroupant ainsi 90% de la population.

D'un point de vue socio-démographique, le département comptait 296 711 habitants au 1^{er} janvier 2019 (INSEE), et ce nombre ne cesse de croître (du fait de soldes naturel et migratoire positifs), entraînant ainsi un important phénomène d'urbanisation souvent spontanée. La population guyanaise se compose de plus de 25 communautés reflétant l'histoire du territoire : les Amérindiens (1,6%), les Noirs Marrons (10%), les Créoles Guyanais (46,5%), les Hmong (1,5%), les Métropolitains (8,1%), et d'autres populations issues d'une immigration plus récente (haïtiens, surinamiens, brésiliens, chinois, indo-caribéens, javanais, libanais, péruviens...) représentant environ les 32% de la population restante.

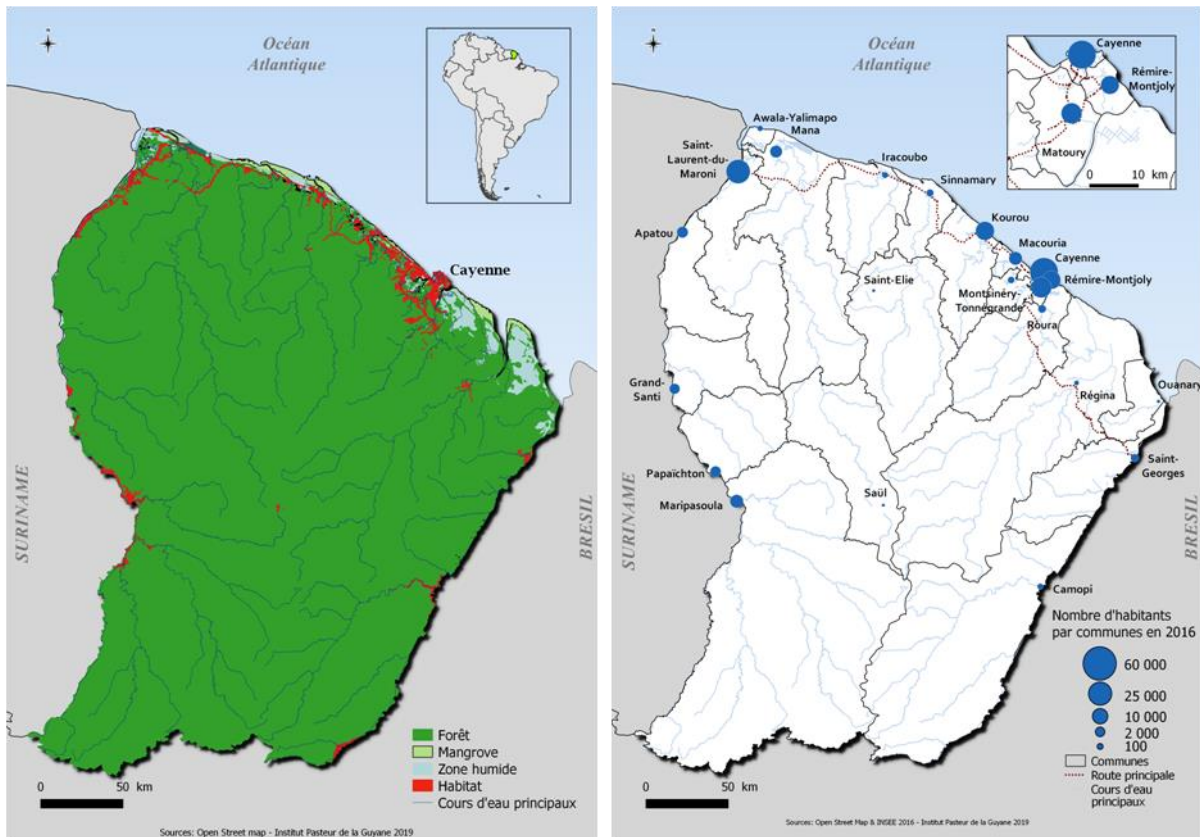


Figure 2. Positionnement de la Guyane sur le continent Sud-Américain, sa cartographie et la répartition de sa population.

1.2.2 – Contexte sanitaire et maladies infectieuses en Guyane

D'un point de vue sanitaire, la Guyane présente à la fois les caractéristiques épidémiologiques des pays développés (pathologies chroniques) et des pays dits du Sud (surreprésentation des maladies infectieuses et parasitaires), avec en plus des prévalences dans les deux cas plus élevées qu'en métropole. Un large panel de maladies infectieuses et tropicales se trouve en Guyane, certaines sont encore assez mal connues. Des maladies comme la fièvre Q, la toxoplasmose ou encore l'infection à VIH sont communes aux pays tempérés mais sont présentes dans ce département avec de grandes spécificités. D'autres maladies tropicales sont présentes dans le département de façon endémique et/ou épidémique comme le paludisme, la leishmaniose, la dengue, le chikungunya, le virus Zika, etc. Les multiples pathologies

présentent sur le territoire peuvent se décliner selon que ce sont des infections bactériennes, virales ou encore parasitaires (Tableau 1).

Tableau 1: Tableau récapitulatif des principales pathologies infectieuses en Guyane, leur incidence ou prévalence, leurs principaux facteurs de risque et les principaux réservoirs. D'après Epelboin et al., 2016.

Pathologie	Facteurs de groupe à risque	Hôtes réservoirs	Forme	Prévalence/Incidence
Infections bactériennes				
Fièvre Q	Métropolitains et Créoles de l'Île de Cayenne	Inconnu : paresseux à 3 doigts (<i>Bradypus tridactylus</i>) ?	Aiguë	37 à 150 cas/100 000 hab/an selon les années
Tuberculoses	Populations précaires	Homme	Chronique	18.1 cas/100 000hab/an
Leptospirose	Orpailleurs, profession et loisirs en contact avec le milieu hydrique	Rongeurs (<i>Rattus norvegicus</i>)	Aiguë	5 à 40 cas/100 000 hab/an
Lèpre	Patients originaires du Brésil	Homme	Chronique	3 à 11 cas/100 000 hab/an
Ulcère de Burulli	Mal connus Adultes	Milieu aquatique	Chronique	2.09 cas/100 000 hab/an
Infections virales				
VIH	Jeunes adultes Hétérosexuels Patients originaires d'Haïti, du Brésil et de France	Homme	Chronique	Prévalence>1% Incidence : 90 cas/100 000 hab/an
Hantavirus	Cayenne et alentours Contact avec des rongeurs	Rongeurs (<i>Oligoryzomys fulvescens</i> , <i>Zygodontomys brevicauda</i>)	Aiguë	Séroprévalence : 1.4% 4 cas rapportés depuis 2008
Dengue	Populations urbaines du littoral	Homme	Aiguë	Endémo-épidémique 11 à 18 000 cas à chaque épidémie
Chikungunya	Populations urbaines du littoral	Homme	Aiguë + formes chroniques persistantes	Epidémies 2014-2015 : 16 000 cas estimés
Virus Zika	Populations urbaines du littoral ?	Homme	Aiguë	9630 cas rapportés au 8 septembre 2016
Virus Tonate	Savanes du littoral ?	Mammifères sauvages ? Oiseaux ?	Aiguë	Une trentaine de cas identifiés en 10 ans
Virus Mayaro	Milieus forestiers ?	Mammifères sauvages ? Oiseaux ?	Aiguë	4 cas identifiés en 10 ans
Rage	Littoral : chiens Fleuves et forêts : chauves-souris	Chiens Chauves-souris (hématophages) (<i>Desmodus rotundus</i>)	Subaiguë	1 cas humain mortel rapporté 15 cas animaux
HTLV1	Noirs Marrons sur le fleuve Maroni > Créoles, Haïtiens> Amérindiens	Homme	Chronique	Prévalence de 0 à 5% selon les ethnies
Infections parasitaires				
Toxoplasmose	Populations en contact avec la forêt et consommant du gibier : militaires en mission, populations	Jaguar, agouti (<i>Agouti paca</i>), tatou (<i>Dasybus novemcintus</i>), capybara	Aiguë	1-2 cas/100 000 hab/an

	autochtones, orpailleurs		(<i>Hydrochaeris hydrochaeris</i>), pécari (<i>Tayassutajacu</i>), tapir (<i>Tapirus terrestris</i>), etc.			
Paludisme	Orpailleurs, autochtones	populations	Vecteur : <i>Anopheles darlingi</i>	Aiguë		60 cas/100 000 hab/an
	Fleuves Oyapock et Maroni, camps d'orpaillages					
Maladie de Chagas	Brésiliens, Amériendiens		Punaises hématophages (<i>triatomes</i>), Reduviidae	Chronique et aiguë		Cas aigus : 0.3 cas/ 100 000 hab/an Cas chroniques : 0.9 cas/100 000 hab/an Séroprévalence : 0 à 7.3% selon l'ethnie
Leishmaniose	Forestiers, orpailleurs, chasseurs, naturalistes		<i>L. guyanensis</i> , vecteur : phlébotome <i>Lutzomya umbratilis</i> , réservoir : paresseux didactyle (<i>Choloepus didactylus</i>)	Chronique		50-60 cas/100 000 hab/an
	Zone de forêt anthropisée					

II - La télédétection et la télé-épidémiologie

Depuis les années 1970, les produits satellitaires et la télédétection sont utilisés dans le domaine de la santé. Néanmoins ce n'est que depuis peu, que les applications en santé se sont multipliées et enrichies grâce au développement d'approches holistiques et multidisciplinaires.

2.1 - Principe de la télédétection

La télédétection (remote sensing) désigne la mesure ou l'acquisition d'informations sur un objet ou un phénomène, par l'intermédiaire d'instrument de mesure n'ayant pas de contact avec l'objet étudié (Figure 3). L'acquisition d'informations sur l'environnement se fait grâce à différents instruments tels qu'appareils photographiques, lasers, radars, sonars, sismographes ou en encore gravimètres et permet de déterminer les caractéristiques physiques et biologiques des objets (Paul *et al.*, 1997).

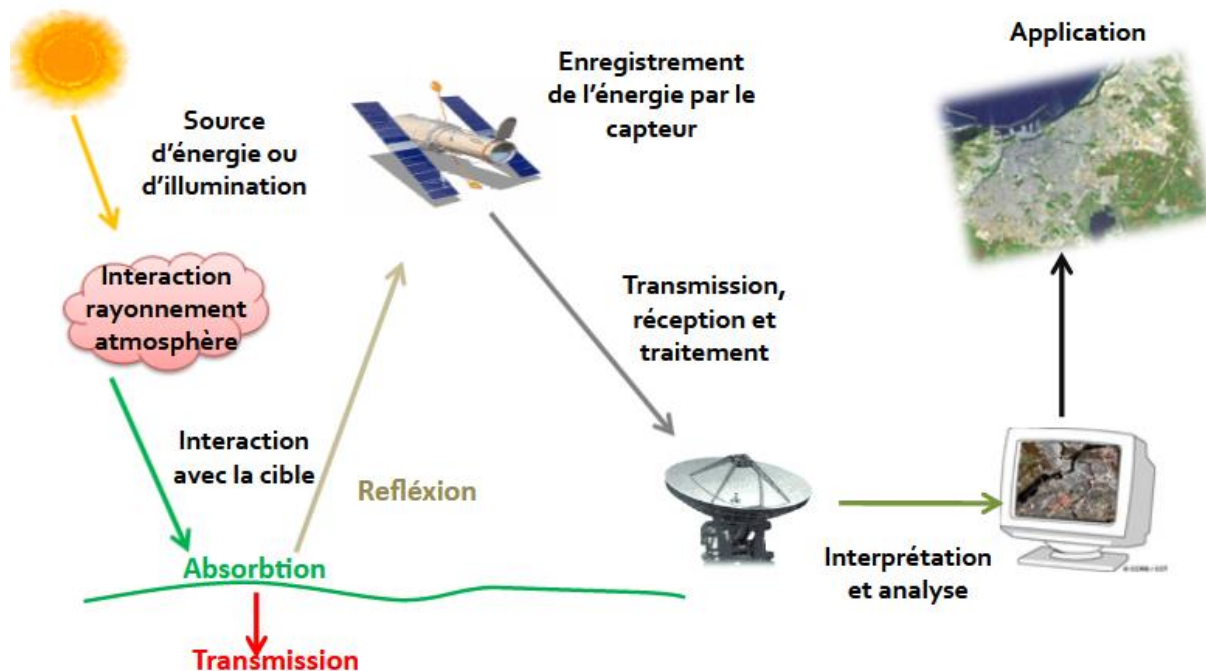


Figure 3: Les étapes clés de la télédétection. D'après Boudali, 2011.

La télédétection consiste à capter et à enregistrer l'énergie d'un rayonnement électromagnétique émis ou réfléchi, à traiter et à analyser l'information pour ensuite mettre en application cette information (Centre Canadien de Télédétection, 2015). Le rayonnement solaire se propage sous forme d'ondes, de l'espace à surface de la Terre, en traversant l'atmosphère. Ce rayonnement est composé de différentes ondes que l'on peut représenter sous la forme d'un spectre électromagnétique où les ondes sont caractérisées par leurs longueurs d'ondes et leurs fréquences (Billey, 2018). Par exemple, dans le spectre du visible, chaque couleur que nous percevons, correspond à un intervalle de longueur d'onde. Le rayonnement peut être émis par le soleil (télédétection passive) ou bien par un émetteur artificiel (télédétection active). La télédétection passive correspond à l'enregistrement du rayonnement naturel, fourni par la lumière ou la chaleur, qu'il soit émis, réfléchi ou réfracté comme les photographies aériennes ou certaines images satellitaires (Sentinel-2, Spot, Landsat, etc.). A l'inverse, la télédétection active correspond à l'enregistrement du rayonnement que réfléchit l'objet ou le paysage « illuminé » par l'appareil de mesure. Cela correspond aux images radar (Sentinel-1). Nous nous intéressons ici aux produits satellitaires optiques.

Pour bien choisir le capteur et les images satellitaires qui en découlent, il est nécessaire d'avoir quelques notions de base. Ainsi, en fonction de l'échelle à laquelle on souhaite observer un processus, on va s'attacher à connaître la résolution spatiale de l'image. Une image se traduit par des formes et des couleurs correspondant à des groupes de pixels plus ou moins homogènes. Plus le nombre de pixels est grand, plus la résolution spatiale sera élevée. Sur une image, cette résolution spatiale correspondra à la

taille du plus petit élément distinguable. Par exemple, une image Landsat a une résolution spatiale de 30 mètres, une image Spot 5 a une résolution spatiale de 10 mètres, une image Pléiades a une résolution allant de 50 cm en panchromatique (une seule bande avec un large intervalle de longueur d'ondes) à 2 m en multispectrale (plusieurs bandes).

Pour discriminer finement les éléments de la surface terrestre et procéder à des classifications image en fonction des « teintes » de pixels, on utilise la signature spectrale des objets. Cette signature est obtenue grâce à la réflectance de l'objet c'est-à-dire, à la proportion de la lumière réfléchiée par un objet. En fonction de la longueur d'onde, la valeur de la réflectance d'un même objet ne sera pas la même. C'est pourquoi, une image satellite est composée de plusieurs bandes spectrales : bande bleu, verte, rouge ou encore proche-infrarouge (PIR). Chaque bande spectrale couvre une portion du spectre électromagnétique et représente les valeurs de réflectance des objets pour un intervalle de longueurs d'ondes donné. Par exemple, la végétation a des valeurs basses de réflectance dans les bandes bleues et rouges alors que cette valeur est élevée dans la bande l'infrarouge. On peut schématiser et caractériser la signature spectrale de plusieurs cibles que l'on retrouve communément dans les images satellites comme le sol nu, la végétation ou encore l'eau (Figure 4).

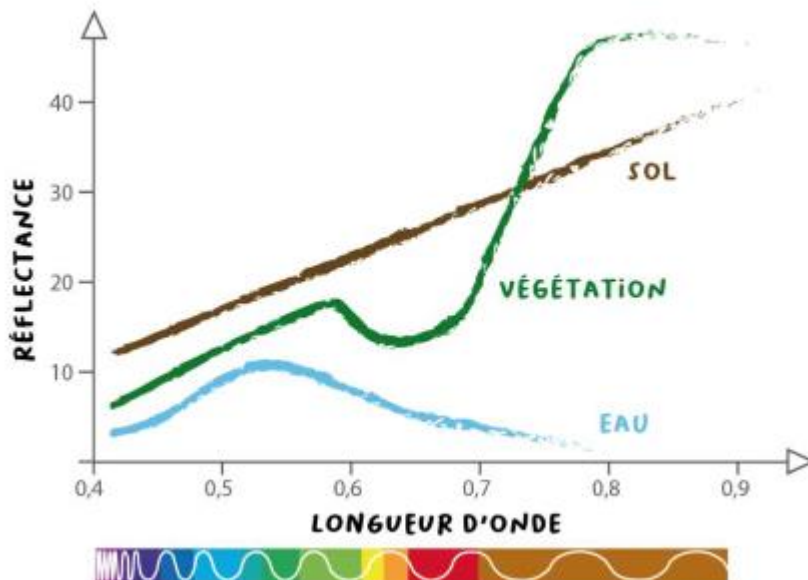


Figure 4: Signatures spectrales en fonction des bandes spectrales de certaines surfaces naturelles. D'après BRETEL GIS.

Ces signatures spectrales peuvent être discriminantes pour les objets selon certaines bandes. Mais dans une même bande, des valeurs élevées peuvent être attribuées à deux objets différents et prêter à confusion. C'est pourquoi, des traitements existent (comme les calculs d'indices de végétations, d'eau, de texture, etc.) afin d'exploiter une information dans différentes bandes pour en extraire une information en fonction de la problématique.

2.2 - Télé-épidémiologie et maladies infectieuses

Certaines maladies infectieuses sont transmises par des vecteurs et dépendent de facteurs environnementaux et/ou climatiques. Les maladies à transmission vectorielle sont déterminées par des paramètres importants comme l'environnement ou la bioécologie des vecteurs. Les évolutions climatiques ont des conséquences directes ou indirectes sur les virus, les hôtes ou les vecteurs (Deubel et Rodhain, 1999). Il est ainsi important d'avoir des informations permettant de comprendre et d'anticiper au mieux l'apparition d'épidémies. Les images satellites permettent d'obtenir des données environnementales, climatiques et météorologiques. De plus, les images satellites sont des sources d'informations nécessaires pour optimiser la surveillance et l'alerte pour les situations environnementales ou climatiques anormales.

Les informations obtenues de ces images concernent les habitats favorables au développement et à la prolifération de ces vecteurs. C'est dans ce contexte que l'approche de télé-épidémiologie a été développée par le CNES et ses partenaires. Ce concept repose sur l'étude des relations environnement-climat-santé. On peut définir la télé-épidémiologie comme une approche multidisciplinaire en lien avec plusieurs disciplines : l'environnement/le climat, les sciences humaines et sociales, la microbiologie, l'entomologie, l'épidémiologie, etc. (Lafaye, 2011). Cette approche multidisciplinaire permet de suivre et surveiller la propagation des maladies humaines et animales liées aux variations des paramètres environnementaux et climatiques en utilisant les produits du spatial. In fine la télé-épidémiologie vise à comprendre et prédire la distribution spatio-temporelle des données entomologiques de terrain. Elle s'appuie aussi sur l'identification, la compréhension et la mesure des principaux mécanismes physiques et biologiques qui sont en jeu (Marechal *et al.*, 2008).

Cette approche peut se décomposer en trois points :

- **Phase d'assemblage des données** : Ce premier point permet d'identifier les facteurs physico-chimiques clés de la maladie étudiée. Cette étape permet de constituer et d'assembler des jeux de données regroupant les différentes données multidisciplinaires afin de cartographier la distribution spatiale des maladies pour la surveillance épidémiologique.
- **Phase de développement de modèle** : Développer des produits adaptés à la maladie et intégrant des données spatio-temporelles. Cela consiste en une observation in-situ de l'environnement et à comprendre le lien environnement-maladie étudiée. Pour cela, les capteurs spatiaux adaptés à l'étude sont utilisés.
- **Phase finale de production de données** : Réalisation de cartes de risques spatio-temporelle et mise en place de système d'alerte. C'est cette dernière phase qui permet

d'orienter les différents acteurs de santé publique dans la surveillance et la prévention de survenue d'épidémie.

2.3 – Applications et méthodologie générale de la télé-épidémiologie

Depuis quelques dizaines d'années déjà le domaine de la télédétection appliquée aux domaines de l'épidémiologie et de l'entomologie est utilisé pour de nombreuses applications à différentes maladies vectorielles ou zoonotiques telles que le paludisme (Beck *et al.*, 1994), la fièvre de la vallée du Rift (FVR) (Linthicum *et al.*, 1999 ; Pope *et al.*, 1992), la fièvre du Nil Occidental (Tran *et al.*, 2007 ; Chevalier *et al.*, 2010), la fièvre catarrhale ovine, la dengue (Machault *et al.*, 2014), etc. et en différentes régions des cinq continents. Toutes les méthodes mises au point sont spécifiques à chaque maladie et chaque région, et, sont difficilement transposables ailleurs en raison de la variabilité de l'environnement naturel, social, du comportement du vecteur, etc.. Toutefois, le but final est globalement le même : rechercher le lien existant entre des paramètres environnementaux, sociaux... extraits d'images de télédétection et des indicateurs épidémiologiques liés à l'occurrence de la maladie ou liés à un vecteur ou à un réservoir. Les relations statistiques mises en évidence sont ainsi utilisées pour établir un modèle prédictif du risque. On peut distinguer deux types d'applications selon que l'on recherche l'occurrence temporelle ou spatiale de la maladie. Dans le premier cas, les paramètres recherchés dans les images satellites sont des indicateurs de type climatologique, sur de larges régions climatiques. Les images ainsi utilisées sont à faible résolution spatiale mais à grande répétitivité temporelle. La majorité des applications se situent dans le deuxième cas qui correspond à la caractérisation du sol, à une échelle régionale (région, ville, village) en utilisant des images à moyenne ou haute résolution spatiale. Dans ce deuxième cas, deux situations sont possibles :

- Les relations entre la maladie et l'environnement (ou entre le vecteur et l'environnement) sont connues. On recherche alors à cartographier la présence, l'habitat du vecteur (par exemple les gîtes larvaires) ou encore les régions propices au développement de la maladie.
- Le vecteur de la maladie, son comportement ou les conditions de développement sont bien identifiées (par exemple on recherche un réservoir et non un vecteur). On recherche alors à identifier les facteurs de risque parmi des paramètres divers et variés liés à l'occupation du sol et à son utilisation, extraites des images satellites.

En Guyane, les études qui ont utilisé ce concept sont peu nombreuses et sont surtout portées sur le paludisme (Tran, 2001 ; Moua *et al.*, 2016, Adde *et al.*, 2016 ; Catry *et al.*, 2018), la fièvre Q (Tran, 2001) ou encore la dengue. Moua *et al.*, en 2016, a par exemple développé un modèle de distribution d'espèces permettant de cartographier les habitats favorables au principal vecteur de paludisme en Guyane à partir de données environnementales incluant une carte d'occupation du sol afin de

cartographier les habitats favorables du principal vecteur du paludisme. En 2001, l'étude de Tran, a permis de cartographier les zones à risque à l'infection de la fièvre Q.

Les images satellites utilisées dans les différentes études ne donnent pas des informations directes sur les vecteurs des agents pathogènes. Elles apportent des informations sur les indicateurs environnementaux des facteurs limitant leurs distributions (conditions climatiques particulières, utilisation du sol) et des conditions favorables à leur présence (type de végétation, habitats potentiels) ou favorables à leur développement et prolifération (cumul de pluies ou températures).

**PARTIE 2 : Description des dynamiques spatiales des maladies
infectieuses et émergentes en Guyane**

I – Etude des dynamiques spatiales des arbovirus en Guyane

Afin de comprendre les modalités de transmission des maladies et de quantifier les risques associés aux infections, il est nécessaire de connaître l'impact réel des arboviroses prioritaires en Guyane. Les dispositifs de surveillance épidémiologique, mis en place en Guyane, permettent de détecter et de contrôler, à un stade précoce les épidémies. Cependant, ils ne permettent pas d'estimer l'incidence réelle de ces maladies dont les formes asymptomatiques représentent une proportion très importante des cas d'infection. De plus, nous n'avons que très peu d'informations sur d'autres pathogènes présents en Guyane comme la fièvre Q. L'objectif de cette partie est d'améliorer la connaissance de l'épidémiologie et des répartitions spatiales des principales arboviroses (Dengue, Chikungunya et virus Zika) circulant en Guyane, et d'étudier d'autres maladies comme l'infection au virus Mayaro et la fièvre Q ou encore, de la couverture vaccinale de la fièvre jaune. Pour cela, nous nous sommes attachés (i) à estimer la séroprévalence des maladies précédemment citées (ii) à étudier leur distribution spatiale et (iii) à rechercher les facteurs environnementaux et socio-économiques associés. Ces différents travaux ont été menés à partir de l'échantillon disponible de l'enquête EPI-ARBO réalisée en 2017 par l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de la Guyane et mis en perspective avec des données environnementales créées tout au long des différents travaux.

1.1 – Généralités et épidémiologie des arboviroses émergentes en Guyane

Les arboviroses sont des infections virales causées par des arbovirus. Ce virus se transmet de vertébré à vertébré par la piqûre d'arthropodes (moustiques, tiques et autres hématophages), qui en sont des vecteurs (Aubry et Gaüzère, 2020). Dans le monde, on recense aujourd'hui plus de 500 arbovirus, dont une centaine sont pathogènes pour l'homme (Karabatsos, 1985). Le moustique *Aedes aegypti* est le principal vecteur des arbovirus en Guyane. Il propage le virus d'une personne infectée à une personne saine en piquant ces dernières successivement. Les virus de la fièvre jaune, de la dengue, du chikungunya et du Zika peuvent se transmettre selon des modes de transmission : le cycle urbain et le cycle selvatique (Figure 5). Cependant, à la différence de la fièvre jaune, la transmission des virus DENV, CHIKV et ZIKV en Guyane a uniquement été mise en évidence en milieu urbain, avec aucune preuve de circulation en cycle selvatique. Dans le cycle selvatique, l'hôte principal est un primate non-humain qui contamine les moustiques, alors que dans le cycle urbain, les moustiques s'infectent sur des humains contaminés et transmettent le virus à des humains sensibles.

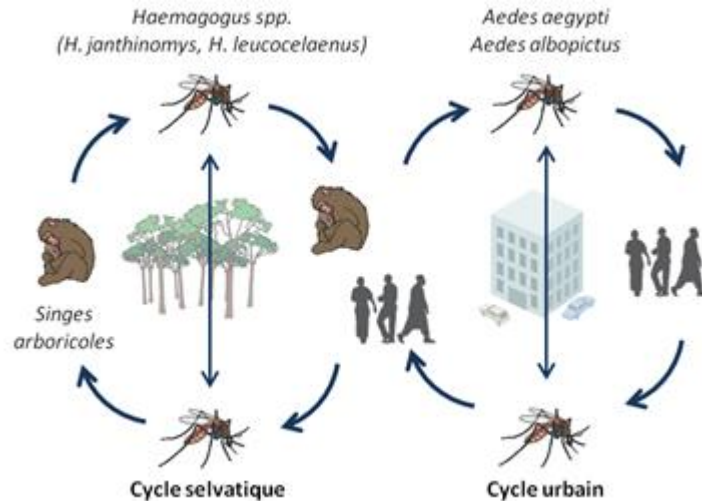


Figure 5: Cycles de transmission des arbovirus: cycle selvatique et cycle urbain (adapté de Vasilakis *et al.*, 2011).

Le tableau clinique des différentes arboviroses est commun. Il débute souvent par l'apparition d'une fièvre brutale suivi de céphalées, éruptions cutanées, myalgies, arthralgies et d'une asthénie. Ces symptômes disparaissent le plus souvent dans les sept jours. En moyenne, 70 à 80% des cas sont asymptomatiques. Quelques formes graves, spécifiques à chaque virus sont à déplorer.

Depuis les années 1950, la dengue ne cesse de progresser tant sur l'intensité (épidémies plus intenses dans les territoires endémo-endémiques), que spatialement (extension à des zones non touchées auparavant) et temporellement (circulation d'un ou plusieurs sérotypes toute l'année dans des zones touchées sporadiquement auparavant). De nos jours, la dengue est considérée comme une maladie ré-émergente. Avec plus de 40% de la population mondiale désormais exposée, la dengue est aujourd'hui l'arbovirose la plus répandue dans le monde (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases & World Health Organization, 2009). En Guyane, les premiers cas de dengue ont été confirmés en 1965 (Fouque *et al.*, 2006). En 1991-1992, pour la première fois le territoire était touché par une épidémie de DENV-2 caractérisée par un taux élevé de formes hémorragiques (Reynes *et al.*, 1994). Depuis cette épidémie, la dengue est endémique en Guyane. Au cours des quinze dernières années le territoire a dû faire face à 5 épidémies avec une co-circulation permanente d'au moins 2 sérotypes (L'Azou *et al.*, 2014) :

- 2006 : DENV-2 : 16 200 cas cliniquement suspects (Meynard *et al.*, 2009) ;
- 2009 : DENV-1 & DENV-4 : 13 200 cas suspects, suivi d'une deuxième vague en 2010 avec environ 9 220 cas cliniquement évocateurs, le sérotype DENV-4 étant majoritaire (L'Azou *et al.*, 2014) ;
- 2012-2013 : DENV-2 – 13 240 cas cliniquement évocateurs (Flamand *et al.*, 2017) ;

- 2019-2021 : DENV-1 & DENV-2 avec 12 300 cas cliniquement suspects (Santé Publique France, 2021).

Le virus du chikungunya (CHIKV) est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*. C'est en Tanzanie, en 1952, qu'il a été isolé pour la première fois. Et c'est depuis les Antilles que l'épidémie de chikungunya est arrivée en décembre 2013 sur le territoire. Les premiers cas autochtones de chikungunya ont été confirmés en février 2014. En octobre 2014, l'épidémie a été officiellement annoncée pour l'ensemble des communes du littoral allant de Saint-Laurent du Maroni jusqu'à l'île de Cayenne et Roura (Cire Antilles-Guyane, 2014). L'épidémie s'est achevée fin novembre 2015, soit quasiment deux années après son apparition en Guyane. 16 010 cas cliniquement évocateurs ont été recensés pendant cette période, dont 484 hospitalisations parmi lesquelles 3% étaient de forme sévère. Enfin, il y a eu 2 décès liés à cette épidémie (Cire Antilles-Guyane, 2015).

Le virus Zika (ZIKV), flavivirus de la famille des *Flaviviridae*, apparu en Ouganda en 1954, a fait suite à cette épidémie de CHIKV. Le virus est arrivé en Guyane depuis le Brésil en décembre 2015. L'épidémie de ZIKV a été déclarée en janvier 2016 pour les communes du littoral. Au cours de cette épidémie, 9 790 cas cliniquement évocateurs ont été dénombrés. Au total, 5 cas présentaient des formes neurologiques sévères. Parmi les cas cliniquement évocateurs, 1 105 femmes ont été testées positives et 10 fœtus ont présenté des malformations cérébrales. Aucun décès lié au virus Zika n'a été enregistré durant cette épidémie (Cire Antilles-Guyane, 2016).

Le virus de la fièvre jaune, autre arbovirus du genre flavivirus, a été décrit pour la première fois au milieu du XVI^e siècle au Yacatan (Mexique). Le virus est transmis par la piqûre des moustiques appartenant aux genres *Aedes* et *Haemogogus*. La fièvre jaune est apparue dès 1764 en Guyane avec des périodes de flambée épidémique sur la zone littorale, de Saint-Laurent-du-Maroni à Cayenne, dans les années 1901-1902 (Garnier, 1903). C'est en 1998, près d'un siècle après la dernière épidémie, qu'un cas mortel de fièvre jaune est rapporté, d'une personne ne s'étant pas déplacée le mois précédent, indiquant une transmission autochtone (Talarmin *et al.*, 1998, Heraud *et al.*, 1999). Depuis, 2017 ; quatre cas ont été rapportés, dont plusieurs mortels, sur le territoire guyanais.

Le virus Mayaro (MAYV) est un alphavirus de la famille des *Togaviridae* principalement transmis par les moustiques *Haemogogus* des forêts, aux primates non humains et à d'autres réservoirs mammifères, selon un cycle sylvatique c'est-à-dire qu'il circule dans un réservoir animal mais ne provoque que des infections sporadiques chez l'homme. Ce virus a été décrit pour la première fois en 1954 à Trinidad et Tobago et circule en Guyane depuis 1998 (Talarmin *et al.*, 1998). Le nombre de cas confirmés biologiquement se situait entre 1 et 3 entre 2017 et 2019. Durant l'année 2020, et en seulement 3 mois, 13 cas confirmés biologiquement ont été rapportés. Une majorité de personnes infectées vivaient dans la région côtière du département.

1.2 – Méthodes

1.2.1 - Descriptif et déroulement de l'enquête

Le projet EPI-ARBO est une enquête transversale en population générale menée dans les 22 communes de Guyane, dont la phase de terrain a été menée de juin à octobre 2017 par l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de la Guyane, avant le démarrage de ce projet de thèse. Au cours de cette enquête, un questionnaire (Annexe 1) a été administré et un prélèvement sanguin réalisé chez les personnes âgées de 2 à 75 ans, résidant en Guyane depuis au moins six mois et ayant donné leur consentement pour la participation à l'étude.

Un plan d'échantillonnage par tirage en grappes et stratifié par commune a été choisi afin de surreprésenter les communes isolées et faiblement peuplées. Les communes de Roura, Maripasoula, Régina et Camopi ont de plus été divisées en 2 à 3 sous-strates pour assurer la représentation de toute la zone couverte par la commune. La taille initiale de l'échantillon nécessaire a été estimée à 2500 individus soit environ 1600 foyers. Au final, 1 415 ménages et 2 697 individus ont été inclus dans l'enquête (Figure 6).

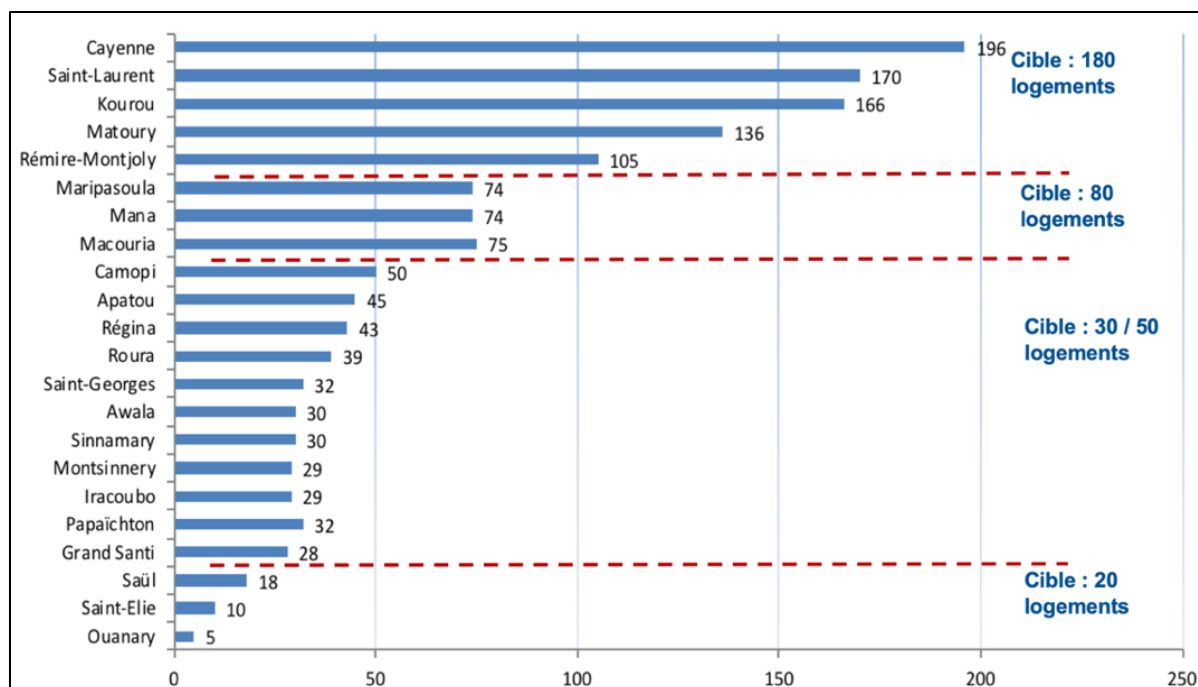


Figure 6: Répartition des logements inclus dans EPI-ARBO (N=1414)

Tous les membres de chaque foyer sélectionné, âgés de 2 à 75 ans, ont été invités à participer à l'étude au cours d'un entretien préalable. Pour les participants de moins de 18 ans, le formulaire de consentement a été signé par un ou deux représentants légaux. Un questionnaire standardisé a permis de recueillir les caractéristiques sociodémographiques des individus enquêtés, le type de logement enquêté, l'environnement immédiat du logement, le niveau socio-économique, la survenue d'épisodes infectieux

de type arbovirus, le statut vaccinal de la fièvre jaune, déclaré et/ou confirmé à partir de la présentation du carnet de vaccination, le nombre et les dates des injections. Un prélèvement sanguin était ensuite effectué, de 10 mL chez les adultes et 8 mL chez les enfants, en suivant les pratiques de biosécurité standards.

1.2.2 - Prise en compte du plan de sondage

Les données recueillies dans le cadre de cette enquête ont permis de produire des estimations pour la population de Guyane. Pour se faire, sur chaque municipalité, il a été considéré que la probabilité de choisir un sujet particulier était égale à la probabilité de choisir le ménage du sujet qui était de $\frac{m_i}{M_i}$, ce qui correspond à un poids de sondage égal à :

$$\frac{1}{m_i/M_i} = \frac{M_i}{m_i}$$

- où m_i = nombre d'unités primaires d'échantillonnage (ici les ménages) effectivement inscrites à l'étude dans la strate i ,
- $i = 1, \dots, 22$
- et où M_i = nombre d'unités primaires d'échantillonnage de la $i^{\text{ème}}$ strate.

Ce poids statistique indique le nombre de personnes représentées par chaque sujet de l'échantillon.

Dans un deuxième temps, un redressement post-stratification en fonction de l'âge et du sexe a été effectué afin de prendre en compte les potentiels biais de sélection induits par la méthode d'enquête et les contraintes de terrain. Cet ajustement a ainsi permis de pondérer, au sein de chaque municipalité, les individus en fonction de leurs groupes d'âge et de leur sexe, afin de rétablir une distribution sexe et âge similaire à celle de la population totale de la Guyane. Pour chaque sous-groupe d'âge-sexe, nous avons appliqué un facteur d'ajustement c_{ijk} pour obtenir un poids statistique final :

$$w_i = \frac{M_i}{m_i} c_{ijk}$$

- où i indexe les municipalités,
- j indexe les groupes de sexe
- et k indexe les groupes d'âge,

1.2.3 - Analyses sérologiques

Les échantillons de sang ont été collectés et stockés à 4°C immédiatement après prélèvement puis centrifugés dans les douze heures. Les seras ainsi récupérés ont été stockés à -20°C jusqu'à la réalisation des analyses sérologiques par le Centre National de Référence pour les arbovirus de l'Institut Pasteur de

la Guyane. La méthode de diagnostic choisie pour les différents arbovirus étudiés, s'appuyait sur l'immuno essai multi-analytique ou multiplex basé sur la technologie xMAP® (luminex). Cette technologie utilise une suspension unique de microsphères agissant comme supports d'antigènes et offrant une plus grande surface de contact qu'un système en microplaque classique. La coloration interne des microsphères, obtenue à partir de 2 fluorochromes utilisés à des ratios différents, permet de générer 100 lots de microsphères parfaitement différenciables par leur couleur. Chaque lot de microsphères peut ensuite être couplé à un antigène recombinant spécifique et mélangé aux autres types de microsphères dans un échantillon de volume réduit. La puissance de ce système réside dans le fait qu'il est possible d'analyser simultanément jusqu'à 100 types de microsphères (portant des marqueurs différents) par puits à l'aide d'un instrument d'analyse en flux. Il a été décrit et largement observé une réactivité croisée entre les flavivirus, c'est-à-dire la formation de complexes immuns entre les antigènes d'un flavivirus et les anticorps spécifiques d'un autre flavivirus (Pan American Health Organization and World Health Organization, 2018). Ces réactions croisées sont plus particulièrement observées entre la fièvre jaune, la dengue et le virus Zika et peuvent conduire à un diagnostic erroné, plus particulièrement dans les régions où co-circulent ces trois virus. L'utilisation d'un test immunologique sur microsphères a permis de limiter ces réactivités croisées. Des techniques de microneutralisation ont été utilisées pour améliorer l'interprétation des données. Un cadre analytique a notamment été élaboré pour déterminer l'ampleur de la réactivité croisée entre le MAYV et le CHIKV et pour déterminer le statut sérologique des individus. Pour la Fièvre Q, le kit Serion ELISA classic *Coxiella burnetii* phase 2 IgG (Würzburg, Germany) a été utilisé et couplé à la technique d'immunofluorescence indirecte quand l'interprétation du résultat était douteuse.

1.2.4 - Les analyses statistiques et spatiales

Les principales analyses statistiques que j'ai été amenée à mettre en œuvre durant mon travail, ont fait appel aux méthodes relatives aux approches fréquentistes classiques et à l'inférence statistique. Le statut sérologique des individus enquêtés et les estimations de séroprévalence ont été analysés en fonction du sexe, de l'âge, de la zone géographique ainsi que des différentes variables recueillies à partir du questionnaire. Les techniques d'analyses descriptives ont été utilisées pour la description de l'échantillon ainsi que sa représentativité par rapport à la population Guyanaise. Pour toutes les estimations réalisées, le plan d'échantillonnage a été pris en compte à l'aide des outils statistiques d'enquête par sondage développés dans Stata (*commandes svy*). Les estimations pondérées de la séroprévalence ont été estimées et les facteurs associés identifiés à l'aide de la régression de Poisson pondérée par l'enquête et les ratios de prévalence (RP). La force des variables sélectionnées et la séropositivité, ont été estimées par les PR bruts et ajustées à leur intervalle de confiance (IC) à 95%. Tous les PR associés à un IC à 95% excluant 1,0 ont été considérés comme significatifs.

Grâce aux données géolocalisées récoltées lors de la phase de terrain, des cartes interpolées par pondération inverse à la distance (IDW) ont pu être réalisées afin de représenter la distribution spatiale de la séroprévalence des maladies infectieuses sur le territoire. Des cartes choroplèthes ont aussi été générées pour étudier la distribution spatiale du risque de transmission des arbovirus en comparant, par paires, les niveaux de séroprévalence des différents virus. Les taux de séroprévalence de chacun des virus représentés ont été classés en quatre classes discrètes afin d'utiliser des grilles uniques de seize couleurs sur les cartes développées. Les analyses spatiales ont été réalisées à l'aide du logiciel QGIS 2.14. Des données environnementales ont été calculées à partir de données cartographiques thématiques tel que le taux d'urbanisation. L'identification des zones urbaines a été réalisée à partir de la donnée thématique de l'occupation des sols.

1.3 – Résultats

Les analyses sérologiques réalisées à partir de l'enquête réalisée, ont permis d'étudier la séroprévalence de plusieurs pathogènes différents.

1.3.1 - Séroprévalences des arbovirus émergents

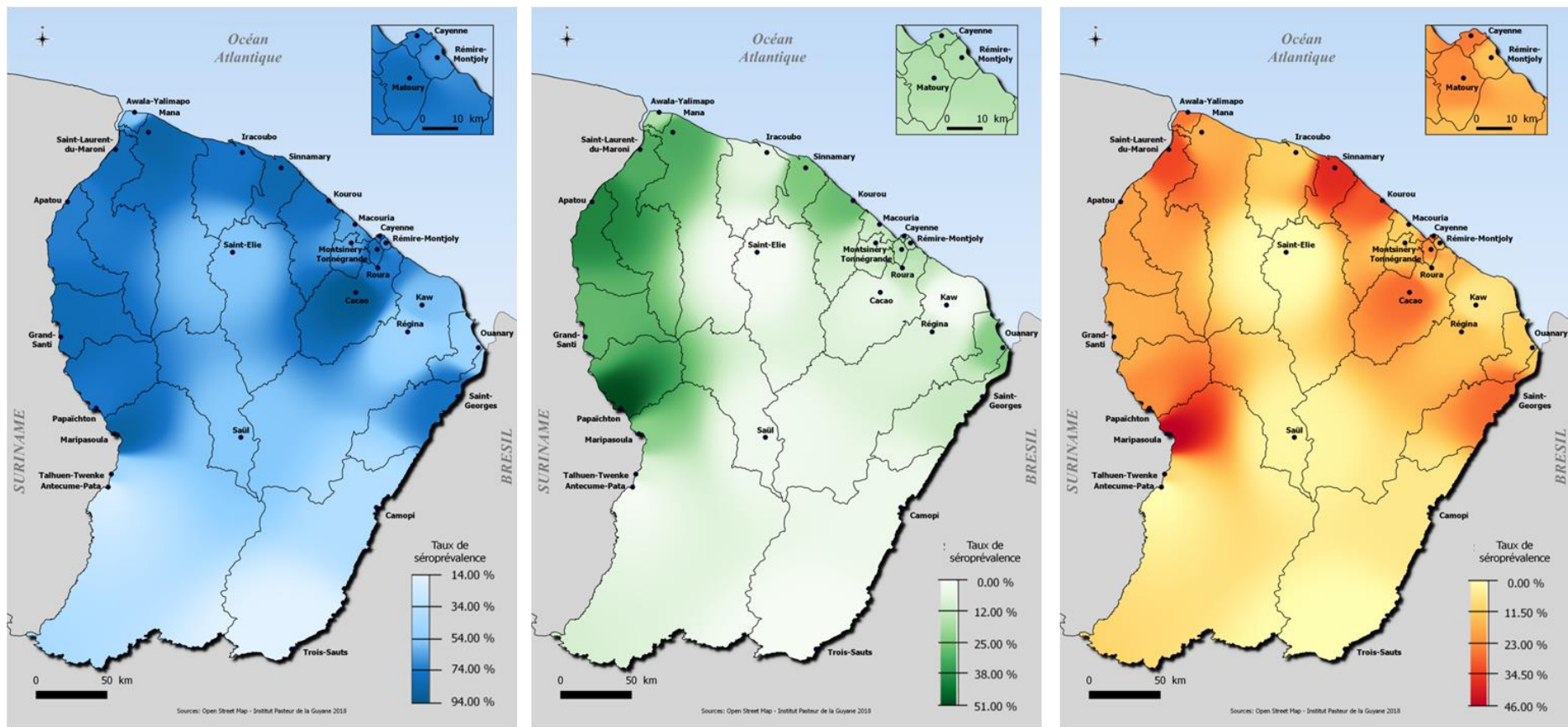
Nous avons pu estimer la séroprévalence globale pondérée des arbovirus émergents sur l'ensemble du territoire :

- DENV estimée à 73.1% [70.6%-75.4%] sur l'ensemble du territoire, avec des estimations par sérotypes à :
 - 68.9% [66.0%-71.2%] pour le DENV-1 ;
 - 38.8% [36.2%-41.4%] pour le DENV-2 ;
 - 42.3% [39.7%-44.9%] pour le DENV-3 ;
 - 56.1% [53.3%-58.7%] pour le DENV-4 ;
- CHIKV estimée à 20.3% [17.7%-23.1%] ;
- ZIKV estimée à 23.3% [20.9%-25.9%] ;
- MAYV estimée à 3.3% [2.7%-4.1%] ;
- Couverture vaccinale estimée à 95.0% [93.2%-96.3%].

1.3.2 - Distributions spatiales et facteurs associés des arbovirus urbains

La distribution spatiale (Figure 7 ; Article 1) de la séroprévalence du DENV est assez homogène sur l'ensemble du territoire, les niveaux étant compris entre 70 et 80%. Les risques d'infection par le DENV les plus élevés ont été observés dans la zone du Bas Maroni (78.6% [73.4%-83.0%]), la zone du Bas Oyapock, (76.4% [62.8%-86.2%]) et la zone côtière (72.5% [69.5%-75.2%]). Cinq communautés avaient des niveaux de séroprévalence supérieurs à 80 %, notamment les petits villages de Cacao et de Kaw (94.8% [82.2%-98.6%] et 93.5% [63.6%-99.2%]), la zone centrale de Maripasoula (87.9 %

[75.2%-94.5%]), la commune de Mana (87.9 % [78.1%-93.7%]) et la commune d'Apatou (81.5 % [68.1%-90.1%]). Les virus du CHIKV et du ZIKV ont circulé sur l'ensemble de la Guyane mais de façon hétérogène. Le virus du CHIKV a fortement circulé dans les communautés de l'ouest, et plus précisément dans la zone du Bas Maroni (Papaïchton 50.3% [34.2%-66.3%], Apatou 40.5% [29.2%-52.9%]). Des niveaux très faibles ont été estimés dans la zone intérieure et aucun individu séropositif n'a été identifié dans le village de Kaw, Antécume-Pata et à Saint-Elie. La distribution spatiale du ZIKV est sensiblement similaire, même si elle semble avoir touché plus de zones géographiques du territoire. Des probabilités élevées d'infection ont été observées dans les principaux centres de population le long du fleuve Maroni, dans la zone côtière (Kourou : 30,1% [23,8-37,3] ; Cayenne : 25,2% [20,2-30,9]), et dans le Bas-Oyapock (Saint-Georges : 27,6% [13,6-47,9]). Deux zones géographiques plus petites de la zone côtière ont également été fortement impactées (Sinnamary : 37,4% [24,0-53,1] ; Cacao : 27,3% [12,2%-50,4%]). Les zones forestières les plus isolées n'ont pas été touchées par le ZIKV (Saint-Elie, Saül, villages de Talhuen-Twenke et Camopi).



(a)

(b)

(c)

Figure 7: Cartographie de la dynamique spatiale de (a) DENV, (b) CHIKV et (c) ZIKV, en 2017 en Guyane.

L'analyse de la dynamique spatiale combinée aux cartes choroplèthes (Figure 8 ; Article 1) montre que vivre dans la zone urbaine de l'ouest, de Maripasoula à Mana, représente un risque de transmission élevé des arbovirus urbains. Des poches de population sur la zone côtière semblent aussi très exposées comme la zone des Savanes (Sinnamary et Kourou) ainsi que les communes de l'Ile de Cayenne. Les zones isolées du Haut Oyapock et du Haut Maroni ainsi que les zones de l'intérieur du territoire sont peu exposées.

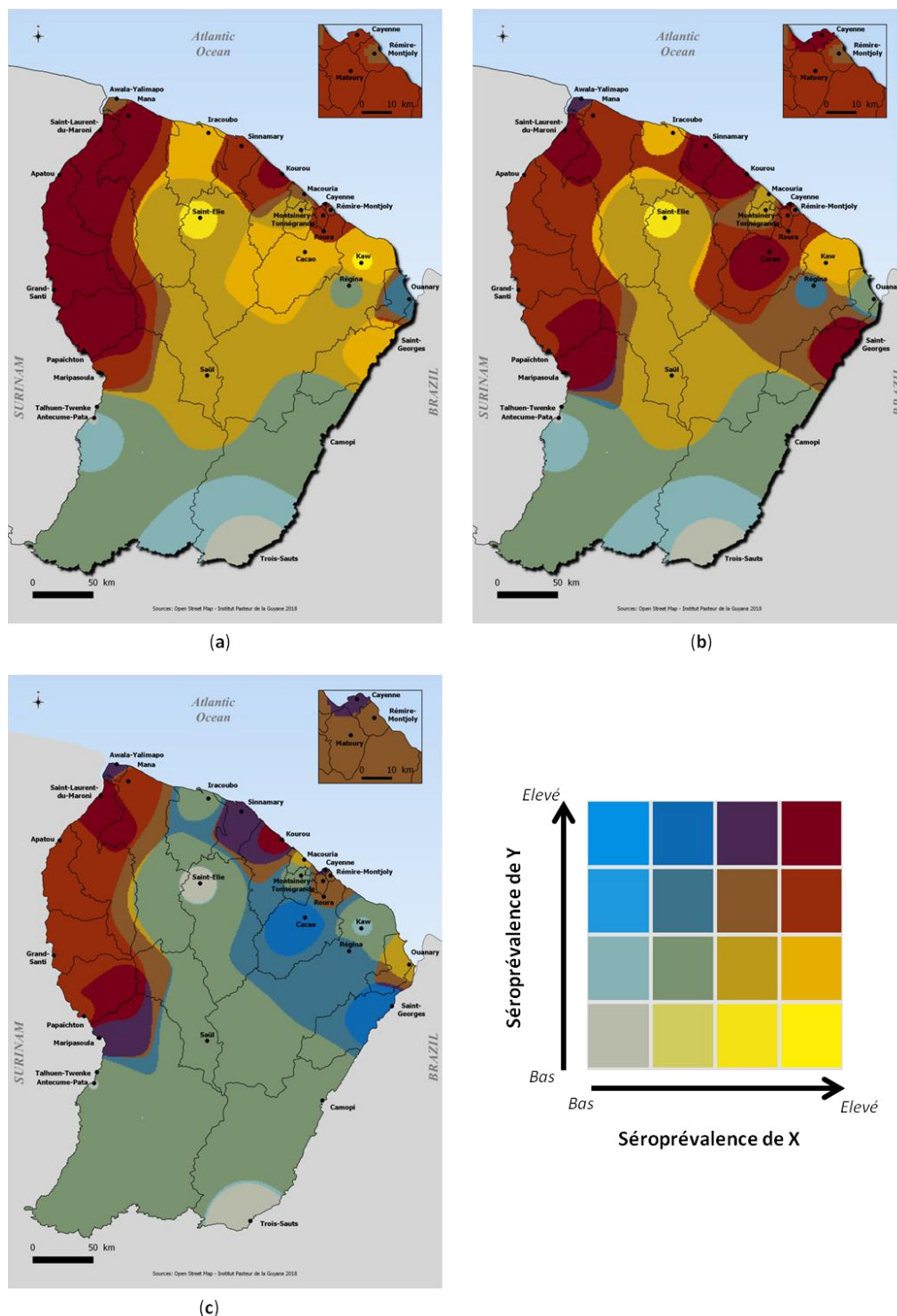


Figure 8: Représentation graphique des corrélations entre les niveaux de séroprévalences DENV, CHIKV et ZIKV ; (a) DENV (X) vs CHIKV (Y), (b) DENV (X) vs ZIKV (Y) et (c) CHIKV (X) vs ZIKV (Y).

Pour ces trois arbovirus urbains, l'étude des facteurs de risque met en évidence qu'avoir de faibles revenus familiaux et bénéficier de la couverture maladie universelle ou de l'aide médicale de l'État augmente le risque au niveau univarié. Dans l'analyse multivariée, ces facteurs socio-économiques ne ressortent plus pour le ZIKV. L'analyse multivariée du CHIKV indique que les femmes sont plus exposées à l'infection par ce virus. Enfin, pour le DENV, le risque d'infection antérieur était significativement plus élevé chez les personnes de plus de 65 ans.

1.3.3 - Distribution spatiale et facteurs associés au virus MAYV

La distribution spatiale de la séroprévalence liée au MAYV a montré des niveaux hétérogènes en fonction de la zone géographique en faisant apparaître des zones de transmission relativement élevée. Les séroprévalences les plus élevées au virus MAYV ont été observées dans les régions faiblement peuplées de l'Oyapock et de l'Intérieur. C'est à Saint-Elie (30.5% [9.3%-65.3%]) et dans le village isolé de Trois-Sauts (23.5% [12.1%-40.7%]) que les séroprévalences les plus élevées ont été constatées. Des risques d'infection plus faibles étaient observés dans la zone côtière et urbaine (Montsinnery-Tonnegrande : 0.9% [0.1%-6.1%] ; Remire-Montjoly : 1.0% [0.2%-4.2%] ; Roura : 1.0% [0.1%-6.1%]). Il n'y avait aucun cas dans plusieurs communes (Awala, Ouanary et Saül) (Figure 9 ; Article 1).

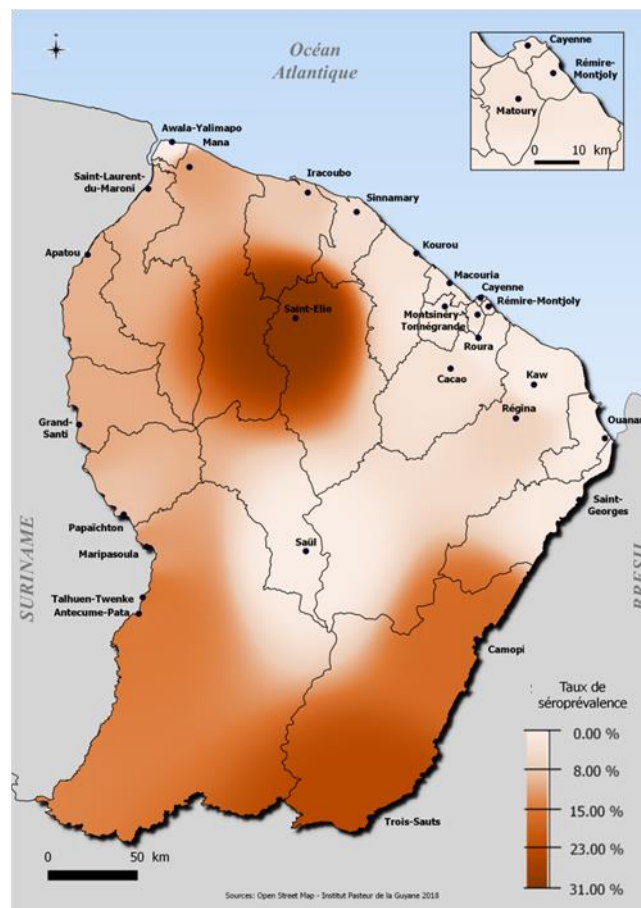


Figure 9: Cartographie de la dynamique spatiale du virus Mayaro en 2017, en Guyane.

L'âge était positivement associé au fait d'être séropositif pour le virus MAYV. De plus, le fait d'être un homme, de ne pas avoir de couverture sociale générale et de vivre le long du fleuve Maroni, dans l'Intérieur ou dans le Haut Oyapock sont des facteurs associés au risque d'infection par le MAYV.

1.3.4 - Distribution spatiale et facteurs associés à la couverture vaccinale de la Fièvre Jaune

Les niveaux de couverture vaccinale, de la fièvre jaune, les plus élevés étaient observés dans les petits villages isolés ou dans les communes de moins de 3 000 habitants (Antecume Pata, Twenke-Talhuen, Iracoubo, Roura et Sinnamary), où tous les répondants étaient vaccinés. Trois communes situées dans la zone frontalière ouest, le long du fleuve Maroni, présentaient des niveaux de couverture vaccinale relativement faibles, notamment Grand-Santi (62.3% [39.3%-80.9%]), Saint Laurent (76.9% [67.7 %-84.1 %]) et Papaïchton (78.3% [60.2%-89.6%]) (Figure 10 ; Articles 1 et 4).

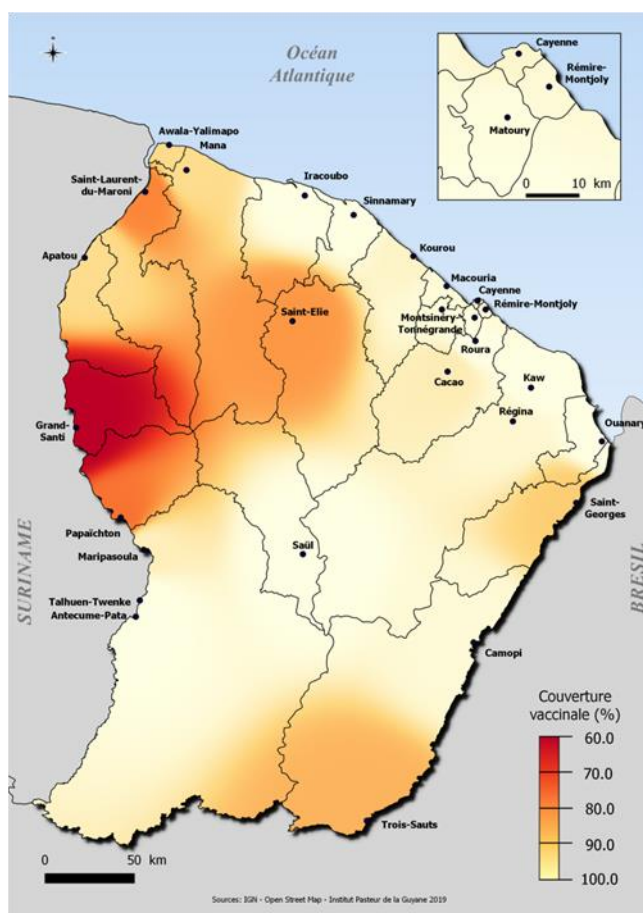


Figure 10: Cartographie de la couverture vaccinale de la Fièvre Jaune, en 2017, en Guyane.

La couverture vaccinale de la fièvre jaune des enfants de moins de 16 ans était particulièrement faible dans ces communes avec comme niveau de couverture pour Saint-Laurent 40.1% [21.6%-61.9%], Papaïchton 51.9% [26.0%-76.8%], et Grand-Santi 52.7% [25.1%-78.7%]. Les niveaux de couverture des moins 5 ans et des 5-15 ans étaient de 97.1% [94.5%-98.5%] dans le reste de la Guyane. De façon spécifique, 41% des enfants de 3 à 16 ans, non vaccinés dans ces trois communes n'étaient pas scolarisés. Près de 70% des adultes non vaccinés vivant dans ces communes sont nés à l'étranger et 30 % vivent en Guyane depuis moins de 10 ans. Les populations défavorisées ayant un niveau socio-économique faible et bénéficiant de l'AME ou de la CMU étaient - dans l'ensemble de la Guyane - celles qui présentaient les plus faibles niveaux de couverture vaccinale.

1.4 – Articles

Les quatre articles suivants décrivent les résultats des dynamiques spatiales et des facteurs associés précédemment mentionnés pour les arbovirus émergents en Guyane :

1.4.1 – Article 1: Spatial distribution and burden of emerging arboviruses in French Guiana



Article

Spatial Distribution and Burden of Emerging Arboviruses in French Guiana

Sarah Bailly ¹, Dominique Rousset ², Camille Fritzell ^{1,†}, Nathanaël Hozé ³, Sarah Ben Achour ², Léna Berthelot ², Antoine Enfissi ², Jessica Vanhomwegen ⁴, Henrik Salje ^{3,5}, Sandrine Fernandes-Pellerin ⁶, Mona Saout ^{1,‡}, Anne Lavergne ², Jean-Claude Manuguerra ⁴, Jean-François Carod ⁷, Félix Djossou ⁸, Simon Cauchemez ³ and Claude Flamand ^{1,3,*}

- ¹ Epidemiology Unit, Institut Pasteur in French Guiana, 97300 Cayenne, French Guiana; sbailly@pasteur-cayenne.fr (S.B.); camillefritzell@gmail.com (C.F.); mona.saout@univ-guyane.fr (M.S.)
 - ² Arbovirus National Reference Center, Institut Pasteur in French Guiana, 97300 Cayenne, French Guiana; drousset@pasteur-cayenne.fr (D.R.); sarrahbenachour@gmail.com (S.B.A.); berthelot.lena@gmail.com (L.B.); aenfissi@pasteur-cayenne.fr (A.E.); alavergne@pasteur-cayenne.fr (A.L.)
 - ³ Mathematical Modelling of Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, UMR2000, CNRS, 75015 Paris, France; nathanael.hoze@pasteur.fr (N.H.); hsalje@gmail.com (H.S.); simon.cauchemez@pasteur.fr (S.C.)
 - ⁴ Environment and Infectious Risks Unit, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; jessica.vanhomwegen@pasteur.fr (J.V.); jean-claude.manuguerra@pasteur.fr (J.-C.M.)
 - ⁵ Department of Genetics, University of Cambridge, Cambridge CB2 3EH, UK
 - ⁶ Clinical Coordination of Translational Research Center, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; sandrine.fernandespellerin@pasteur.fr
 - ⁷ Medical Laboratory, Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais, 97320 Saint-Laurent du Maroni, French Guiana; jf.carod@ch-ouestguyane.fr
 - ⁸ Infectious and Tropical Diseases Unit, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, 97300 Cayenne, French Guiana; felix.djossou@ch-cayenne.fr
- * Correspondence: cflamand@pasteur-cayenne.fr; Tel.: +596-(0)-6-9639-3525
† Current affiliation: Centre INSERM U1219, Bordeaux Population Health, University of Bordeaux, 33076 Bordeaux, France.
‡ Current affiliation: TBIP, University of French Guiana, Cayenne, French Guiana; University of Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR9017-CIL Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, 59000 Lille, France.



Citation: Bailly, S.; Rousset, D.; Fritzell, C.; Hozé, N.; Ben Achour, S.; Berthelot, L.; Enfissi, A.; Vanhomwegen, J.; Salje, H.; Fernandes-Pellerin, S.; et al. Spatial Distribution and Burden of Emerging Arboviruses in French Guiana. *Viruses* **2021**, *13*, 1299. <https://doi.org/10.3390/v13071299>

Academic Editor: Boris Pastorino

Received: 8 June 2021
Accepted: 29 June 2021
Published: 2 July 2021

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



Copyright: © 2021 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/>).

Abstract: Despite the health, social and economic impact of arboviruses in French Guiana, very little is known about the extent to which infection burden is shared between individuals. We conducted a large multiplexed serological survey among 2697 individuals from June to October 2017. All serum samples were tested for IgG antibodies against DENV, CHIKV, ZIKV and MAYV using a recombinant antigen-based microsphere immunoassay with a subset further evaluated through anti-ZIKV microneutralization tests. The overall DENV seroprevalence was estimated at 73.1% (70.6–75.4) in the whole territory with estimations by serotype at 68.9% for DENV-1, 38.8% for DENV-2, 42.3% for DENV-3, and 56.1% for DENV-4. The overall seroprevalence of CHIKV, ZIKV and MAYV antibodies was 20.3% (17.7–23.1), 23.3% (20.9–25.9) and 3.3% (2.7–4.1), respectively. We provide a consistent overview of the burden of emerging arboviruses in French Guiana, with useful findings for risk mapping, future prevention and control programs. The majority of the population remains susceptible to CHIKV and ZIKV, which could potentially facilitate the risk of further re-emergences. Our results underscore the need to strengthen MAYV surveillance in order to rapidly detect any substantial changes in MAYV circulation patterns.

Keywords: arboviruses; Dengue; Zika; Chikungunya; Mayaro; prevalence studies; French Guiana

1. Introduction

Arboviral diseases are caused by viruses that are transmitted to humans through the bite of an infected arthropod, primarily mosquitoes and ticks. Although arboviruses have

been infecting humans for a long time, in recent decades they have become a growing public health problem due to the emergence and re-emergence of the diseases they cause throughout the world [1–8]. They are initially transmitted in zoonotic cycles involving nonhuman primates and arboreal mosquitoes, but can enter human-to-human cycles involving urban transmission that now extends beyond tropical and subtropical regions. This resurgence of arboviruses may be explained in part by the increase in international travel and globalization, which has continued to accelerate the introduction of arboviruses into new areas and their geographic expansion [1,9,10].

In Latin American and Caribbean countries, the reintroduction and dissemination of *Ae. aegypti* took place in the 1970s [11], leading to a progressive increase in the risk of arboviruses and the regular occurrence of large-scale epidemics [11–13]. French Guiana, a French overseas territory of 290,000 inhabitants, has been confronted for many decades with the transmission of several arboviruses, some of which have caused epidemics affecting almost the entire territory [14–23]. The territory is composed of an urbanized coastal strip along the Atlantic Ocean, totally accessible by road, where 90% of the population lives, and more remote areas located in the middle of the Amazonian forest zone (called the interior zone) or along the Surinamese (Low and High Maroni) and Brazilian (Low and High Oyapock) borders (Figure 1).

Since the first cases of dengue hemorrhagic fever (DHF) reported in 1992 [22], *Ae. aegypti* mosquitoes have been responsible for several major dengue fever outbreaks [14,15] and for the chikungunya outbreak between February 2014 and October 2015 [19,24]. After rapidly rising from obscurity to a public health emergency of international concern following its appearance in Brazil, Zika virus (ZIKV) caused a major epidemic between January and September 2016 [17]. Cases of Mayaro virus, which is considered as an emerging virus transmitted by *Haemagogus* mosquitoes, are also regularly detected in populations living near rural and forest areas [25,26].

Although living conditions are substantially more precarious than those of mainland France, French and European status gives French Guiana higher healthcare, diagnosis and surveillance capacities than most South American countries.

Current epidemiological surveillance systems rely on data from general practitioners and hospitals. Laboratories assist in the early detection as well as in the spatial and temporal monitoring of epidemics [15]. However, these systems are not designed to estimate the actual impact of transmission. Indeed, arboviral diseases cause a wide clinical polymorphism ranging from asymptomatic forms to severe undifferentiated fevers that may lead to erroneous classifications. In addition, the problem of cross-reactivity of serological tests, resulting from the co-circulation of several arboviruses belonging to the same family, often implies multiple diagnostic tests and thus increases the overall cost, time and labor in areas where resources are sometimes limited [27].

It is essential to estimate the level of circulation of emerging arboviruses in French Guiana in order to understand the modalities of disease transmission, quantify the risk of future epidemics and ascertain the appropriate spatial scale for the deployment of control measures. Despite the health, social and economic impact of these arboviruses in French Guiana, very little is known about the immune status of populations and estimating the real impact of transmission is a major public health issue. Seroprevalence studies that quantify the proportion of the population with antibodies against epidemic and endemic arboviruses can help address such a knowledge gap in the level of circulation and spatial extent and support risk assessment of this emerging pathogen [28–30]. Previous efforts to understand population immunity to arboviruses have considered viruses individually. This means that the extent to which infection burden is shared between individuals from the same community or between communities is largely unknown. By considering multiple arboviruses within the same study, we can consider multiple pathogens simultaneously.

In this context, we conducted a large multiplexed serological survey to provide a comprehensive overview of the burden of DENV, CHIKV, ZIKV and MAYV in French Guiana, with useful findings for risk mapping, future prevention and control programs.

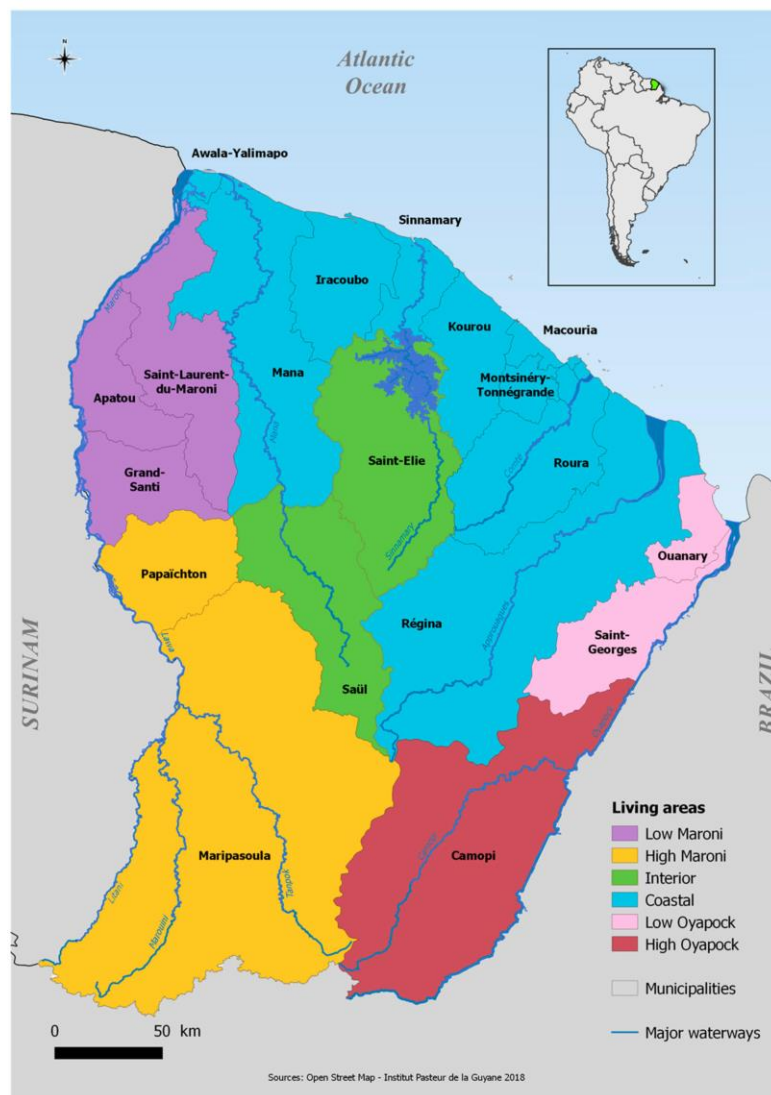


Figure 1. Map of French Guiana with geographical areas.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

A cross-sectional population-based serological survey and household interviews were conducted in French Guiana between June and October 2017. Data were collected through a standardized questionnaire installed on tablets to register demographics, socioeconomics and household characteristics.

We reproduce here details on the random household selection, sampling weights, interviews, and ethical considerations that were already described in Flaman et al. [31]. The French Guianese territory is composed of 22 municipalities that we broke down into seven geographical areas for statistical analysis.

A total of 1600 households were randomly selected for possible participation in the study from household databases maintained by the geographic information and knowledge dissemination unit of the Regional environment, planning and housing agency and the National Institute of Economic and Statistical Information (INSEE) [32]. A stratified simple random sampling was adopted to select households allowing an overrepresentation of the isolated and small municipalities. The global sampling fraction of the households was 1:49 varying from 1:103 to 1:5 according to the municipality. Details of the study design have been presented in Flamand et al. [31].

We applied a post-stratification adjustment to each of these weights to arrive at the final statistical weight for each subject. This adjustment helped us to weight the age–sex groups within each municipality to match the distribution in the French Guiana total population.

2.2. Ethical Consideration

The study was recorded on ClinicalTrials.gov (NCT03210363) and approved by the Sud-Ouest & Outre-Mer IV Ethical Research Committee (number CPP17-007a/2017-A00514-49) and by the French Data Protection Authority (number DR-2017–324) responsible for ethical issues and protection of individual data collection.

2.3. Blood Sample Collection

Blood samples were collected into 5 mL gold BD Vacutainer SST II advance tubes with gel for serum separation (BD Diagnostics, Le Pont de Claix, France). Immediately after puncture, samples were stored at 4–8 °C until centrifugation within 12 h. Sera were then frozen and stored at –20 °C until use at the National Reference Center for arboviruses in the Institut Pasteur in French Guiana.

2.4. Serological Diagnosis

All serum samples were tested for immunoglobulin G (IgG) antibodies against DENV, CHIKV, ZIKV and MAYV using a recombinant antigen-based microsphere immunoassay (MIA) adapted from Beck et al. [33].

This MIA was based on a panel of recombinant viral proteins corresponding to the domain III of the envelope glycoprotein for flaviviruses (DENV 1 to 4 and ZIKV), shown to limit cross-reactivity between flaviviruses, and to the glycoprotein E2 for alphaviruses (CHIKV and MAYV), whereas a recombinant human protein (O⁶-methylguanine DNA methyltransferase) was used as control antigen

Distinct MagPlex microsphere sets (Luminex Corp., Austin, TX, USA) were, respectively, bound to viral and control proteins using the Amine Coupling Kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) according to manufacturers' instructions. The MIA procedure was performed as described previously with minor modifications [34]. Briefly, microsphere mixtures were sequentially incubated in the dark under constant shaking with a 1:400 dilution of serum samples and 2 µg/mL anti-human IgG phycoerythrin-conjugated antibody (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA). After the final incubation, the median fluorescence intensity (MFI) of each microsphere set was quantified using a MAGPIX instrument (Luminex Corp., Austin, TX, USA). For each sample, DENV 1 to 4, ZIKV, CHIKV and MAYV, relative fluorescence intensities (RFI) were calculated by dividing the MFI signal measured for each type of microsphere set by the MFI signal obtained for the control microsphere set.

Microneutralization (MNT) tests were performed to improve the interpretation of DENV, CHIKV, ZIKV and MAYV RFI and to determine MIA cut-offs based on sensitivity, specificity and accuracy between MIA and MNT. Briefly MNTs were conducted in serial 2-fold dilutions of heat inactivated sera starting at 1:10 mixed in equal volume with 100 tissue culture infectious dose 50 (TCID₅₀) of DENV 1 to 4, ZIKV, MAYV or CHIKV (French Guiana strains). After incubation at 37 °C for 1 h, mixtures were transferred onto 96-well tissue culture plates containing subconfluent Vero cells. The neutralization titer was

expressed as the reciprocal of the highest serum dilution at which infection is blocked. A serum was considered positive for titer above 20.

A total of 422 sera were selected according to a municipality-stratified simple random sampling method to test DENV-1 to DENV-4 MNT. A sample was considered DENV positive if MIA ratio cut-offs for DENV-1 were greater than or equal to 1.5, or if its ratio for DENV-2 was greater than or equal to 1.74, or if its ratio for DENV-3 was greater than or equal to 2.1, or if its ratio for DENV-4 was greater than or equal to 1.74. Using the results from the MNTs as the gold standard, the obtained classification indicated a sensitivity of 95% and a specificity of 91%.

For ZIKV, 235 first samples were selected to evaluate the correlation between ZIKV MIA and MNT and to determine MIA cutoffs. A sample was considered ZIKV positive if its MIA ratio was >2.5 and negative for a value <1.5 . All samples with an MIA ratio between 1.5 and 2.5 were tested by MNT and considered positive for neutralizing titers >20 . A total of 607 sera were tested by anti-ZIKV MNTs. MNT was also systematically performed where the MIA ratio was <1.5 for anyone who had reported an arboviral-like infection in the last 2 years. Methodological details have been described in Flamand et al. [31].

Finally, an analytical framework was developed to assess the extent of cross-reactivity between MAYV and CHIKV, and to determine the serological status of individuals based on a model-based classification that derives the probability of infection with MAYV and/or CHIKV for each possible value of the assay. A total of 100 sera were randomly selected for testing anti-MAYV and anti-CHIKV MNTs to validate the model-based classification. Using the results from the MNTs, the obtained classification indicated a sensitivity of 87% and a specificity of 94% for MAYV and a sensitivity of 100% and a specificity of 95% for CHIKV. Details of the model-based classification are described in Hozé et al. [35].

2.5. Statistical and Spatial Analyses

Weighted seroprevalence estimates were calculated, and associated factors were identified by using survey-weighted Poisson regression and prevalence ratios (PRs). The strength of association of the selected variables and DENV, CHIKV, ZIKV and MAYV seropositivity were estimated by crude and adjusted PRs with their 95% confidence interval (CI), all confidence intervals excluding 1.0 being considered as significant.

The inverse distance weighting (IDW) interpolation method was used to represent the spatial distribution of seroprevalence across the country. Choropleth maps were made to represent the spatial distribution of arbovirus transmission risk by comparing, in pairs, seroprevalence levels of the different viruses [36]. Seroprevalence ratios of each of the represented viruses were categorized into four discrete classes to use unique sixteen-color grids on the developed maps. Urbanization level was obtained from a land use classification based on the proportion of households within a 1km buffer (Rural: $p < 50\%$; Urban: $p \geq 50\%$). Statistical analyses were carried out using survey capabilities of Stata version 15 statistical software [37]. French Guiana's layers were drawn using geodata from OpenStreetMaps (<http://www.openstreetmap.org>, accessed on 1 February 2021) and spatial analyses were performed using QGIS 2.18 software [38].

3. Results

3.1. Overall Seroprevalence of Emerging Arboviruses

In total, 1415 households and 2697 individuals were included between June and October 2017 from the 22 municipalities of French Guiana (Table 1).

The mean household size was 1.9 individuals [range: 1 to 11]. The mean age was 34.1, ranging from 2 to 75 years old. Comparison of the socio-demographic characteristics of the study sample to the census data demonstrated an over-representation of women (58.9% vs. 50% in the general population of French Guiana) and adults over 25 years (64% vs. 53% in French Guiana). These differences were accounted for in the analyses of seroprevalence and risk factors by allocating post-stratification weight to each participant.

Table 1. Description of the household selection process and weighted seroprevalence estimated by municipality.

Municipality (i) Sub-Municipalities Areas	Population	No. of Households	No.(%) of Enrolled Households	No. of Enrolled Individuals	DENV Weighted Seroprevalence (95% CI)	CHIKV Weighted Seroprevalence (95% CI)	Zika Weighted Seroprevalence (95% CI)	Mayaro Weighted Seroprevalence (95% CI)
Cayenne	57,614	21,659	196 (0.9%)	446	72.0 (66.7–76.7)	18.1 (13.0–24.7)	25.2 (20.2–30.9)	1.4 (0.6–3.0)
Matoury	32,427	10,778	136 (1.3%)	265	76.8 (69.7–82.6)	16.2 (11.0–23.1)	22.7 (16.5–30.5)	2.0 (0.9–4.4)
Saint-Laurent	43,600	9770	170 (1.7%)	301	78.0 (71.7–83.2)	32.1 (24.2–41.2)	32.4 (25.7–39.9)	9.1 (6.2–13.0)
Kourou	26,221	8205	167 (2.0%)	294	77.0 (70.2–82.6)	28.3 [21.8–35.8)	30.1 (23.8–37.3)	2.3 (1.1–4.9)
Remire-Montjoly	23,976	8117	105 (1.3%)	192	69.9 (61.3–77.2)	16.2 (9.7–26.0)	13.7 (8.5–20.9)	1.0 (0.2–4.2)
Macouria	11,719	4218	75 (1.8%)	164	66.0 (56.8–74.2)	13.8 (7.8–23.3)	10.9 (6.8–17.1)	1.1 (0.3–4.6)
Mana	10,241	2297	74 (3.2%)	96	87.9 (78.1–93.7)	33.0 (23.3–44.4)	16.7 (10.6–25.4)	11.5 (5.9–21.2)
Maripasoula	11,856	1955	74 (3.8%)	145	62.3 (51.2–72.3)	13.7 (7.9–22.6)	26.7 (16.6–40.0)	13.6 (8.7–20.7)
« Maripasoula center area »	.	.	50	77	87.9 (75.2–94.5)	22.3 (12.4–36.7)	45.6 (30.0–62.0)	12.2 (5.9–23.3)
“Twenke-Talhuen” village	.	.	14	33	43.4 (32.1–55.3)	6.9 (1.8–23.5)	8.4 (2.6–24.0)	15.5 (7.8–28.4)
« Antecume-Pata » village	.	.	10	35	20.8 (10.3–37.5)	0	0	15.1 (6.1–32.8)
Apatou	8431	1839	45 (2.5%)	62	81.5 (68.1–90.1)	40.5 (29.2–52.9)	19.1 (10.2–32.9)	10.0 (4.7–20.3)
Grand-Santi	6969	1447	28 (1.9%)	61	79.6 (65.4–88.9)	29.1 (17.6–44.0)	17.1 (8.3–32.0)	10.6 (4.8–21.7)
Saint-Georges	4020	1208	32 (2.7%)	86	77.6 (63.4–87.4)	12.1 (4.2–30.3)	27.6 (13.6–47.9)	0.8 (0.1–5.3)
Papaïchton	7266	1150	32 (2.8%)	49	78.0 (52.9–91.8)	50.3 (34.2–66.3)	22.7 (11.1–40.8)	8.5 (3.4–19.8)
Sinnamary	2957	1092	30 (2.8%)	39	79.1 (60.2–90.4)	25.0 (10.2–49.5)	37.4 (24.0–53.1)	3.6 (0.5–22.0)
Roura	3713	983	39 (4.0%)	70	80.2 (68.2–88.5)	9.7 (4.2–20.8)	18.7 (9.7–32.9)	1.0 (0.1–6.1)
“Roura main area”	.	.	26	45	71.9 (57.3–83.0)	13.3 (5.3–29.5)	13.7 (5.1–31.7)	0
“Cacao village”	.	.	13	25	94.8 (82.2–98.6)	3.4 (0.5–19.5)	27.3 (12.2–50.4)	2.6 (0.5–13.3)
Montsinnery–Tonnegrande	2473	898	29 (3.2%)	66	59.0 (45.2–71.5)	8.6 (2.2–28.5)	10.7 (2.7–33.9)	0.9 (0.1–6.1)
Iracoubo	1878	585	29 (5.0%)	53	78.1 (65.1–87.2)	4.7 (0.6–28.1)	10.7 (4.8–22.1)	7.9 (2.6–22.1)
Regina	946	401	43(10.7%)	75	54.8 (42.6–66.5)	5.4 (2.1–13.4)	12.0 (5.8–23.4)	5.2 (2.0–13.1)
“Regina main area”	.	.	33	64	48.4 (36.6–60.3)	6.3 (2.4–15.6)	13.1 (5.9–26.3)	6.1 (2.3–15.4)
“Kaw village”	.	.	10	11	93.5 (63.6–99.2)	0	5.9 (0.8–34.0)	0

Table 1. Cont.

Municipality (i) Sub-Municipalities Areas	Population	No. of Households	No.(%) of Enrolled Households	No. of Enrolled Individuals	DENV Weighted Seroprevalence (95% CI)	CHIKV Weighted Seroprevalence (95% CI)	Zika Weighted Seroprevalence (95% CI)	Mayaro Weighted Seroprevalence (95% CI)
Camopi	1769	346	50 (14.5%)	115	31.8 (22.7–42.6)	1.6 (0.4–6.7)	3.7 (1.3–9.8)	19.2 (13.2–27.0)
“Camopi main area”	.	.	34	83	39.2 (27.7–52.1)	2.3 (0.5–9.5)	5.3 (2.0–13.5)	17.4 (11.0–26.5)
“Trois-Sauts village”	.	.	16	32	13.9 (7.0–25.7)	0	0	23.5 (12.1–40.7)
Awala	1379	330	28 (8.5%)	60	54.3 (35.7–71.8)	16.0 (7.5–31.1)	25.5 (10.2–50.7)	0
Saint-Elie	95	143	10 (7.0%)	11	65.0 (32.6–87.7)	0	0	30.5 (9.3–65.3)
Ouanary	165	140	5 (3.6%)	13	44.2 (11.8–82.4)	23.3 (4.7–64.9)	11.3 (3.0–34.5)	0
Saül	150	94	18 (19.2%)	34	55.4 (40.0–69.8)	1.8 (0.2–13.3)	2.1 (0.3–15.3)	0
Total	259,865	77,655	1415	2697	73.1 (70.6–75.4)	20.3 (17.7–23.1)	23.3 (20.9–25.9)	3.3 (2.7–4.1)

Burden and spatial distributions of DENV, CHIKV and ZIKV are presented in Table 1 and Figure 2.

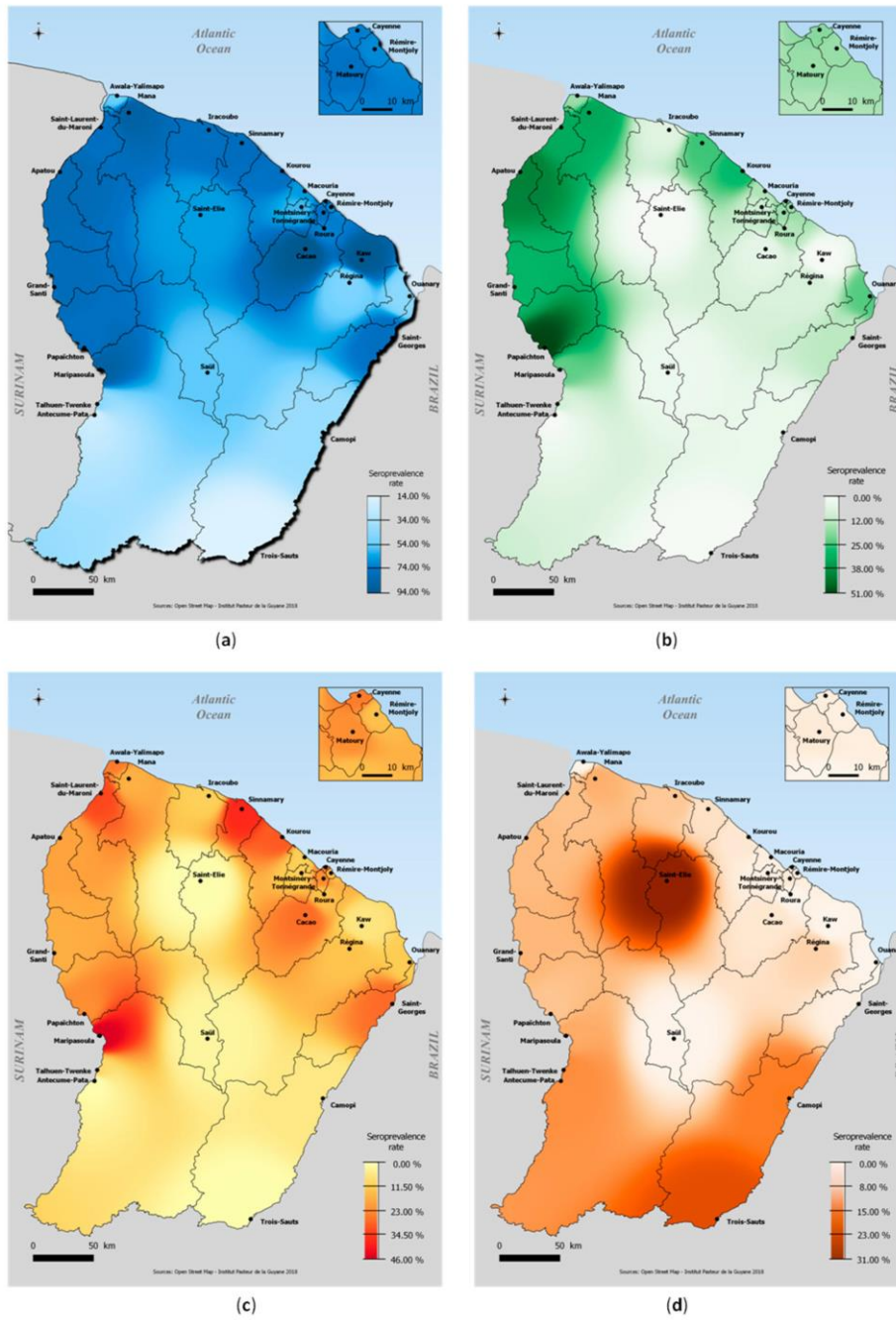


Figure 2. Spatial distribution of (a) DENV seroprevalence, (b) CHIKV seroprevalence, (c) ZIKV seroprevalence and (d) MAYV seroprevalence, French Guiana, 2017.

The overall weighted DENV seroprevalence was estimated at 73.1% (70.6–75.4) in the whole territory with estimations by serotype at 68.9% (66.0–71.2) for DENV-1, 38.8% (36.2–41.4) for DENV-2, 42.3% (39.7–44.9) for DENV-3, and 56.1% (53.3–58.7) for DENV-4. The proportion of individuals who were positive for only one of the dengue serotypes was 16.0% (14.3–18.0), while 57.0% (54.3–59.8) of individuals were positive for two or more serotypes.

The overall weighted seroprevalence of CHIKV, ZIKV and MAYV antibodies was 20.3% (17.7–23.1), 23.3% (20.9–25.9) and 3.3% (2.7–4.1), respectively.

Population estimates indicated that 22.3% of the population was negative for all four arboviruses, 37.4% were positive for only DENV, 16.1% for DENV and ZIKV, 11.8% for DENV and CHIKV, 5.1% for DENV, CHIKV, and ZIKV, 0.05% with CHIKV and MAYV, and 0.06% were positive for all arboviruses (Figure 3).

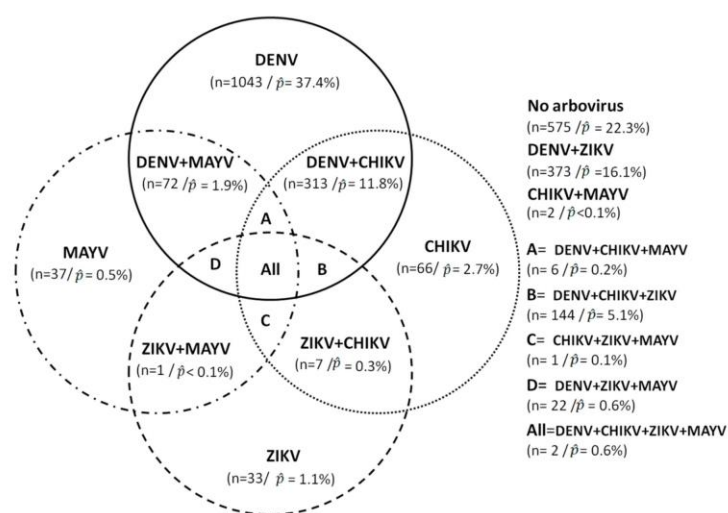


Figure 3. Sample distribution of arboviruses infections and co-infections.

3.2. Spatial Distribution and Factors Associated with DENV, CHIKV and ZIKV

Relatively homogeneously throughout the territory, DENV seroprevalence levels were between 70% and 80% over a large majority of the geographic areas. The highest DENV infection risks were observed in the Low Maroni area (78.6% (73.4–83.0)), the Low Oyapock area, (76.4% (62.8–86.2)) and the coastal area (72.5% (9.5–75.2)). Five communities had seroprevalence levels above 80% including small villages of Cacao and Kaw (94.8% (82.2–98.6) and 93.5% (63.6–99.2)), Maripasoula center area (87.9% (75.2–94.5)), Mana municipality (87.9% (78.1–93.7)) and Apatou municipality (81.5% (68.1–90.1)).

The regions of High Oyapock and High Maroni, located in the southern part of the Amazon forest area, had the lowest seroprevalence levels and the most isolated villages of Trois-Sauts (13.9% (7.0–25.7)) and Antécume Pata (20.8% (10.3–37.5)) appeared to have been minimally affected by DENV circulation (Table 1).

While CHIKV seroprevalence was highest in the western municipalities along the Low Maroni villages, very low levels were estimated in the interior area and no seropositive individuals were identified in the village of Kaw, Antécume-Pata and in Saint-Elie (Table 1).

Similarly, while ZIKV circulated in a large part of French Guiana, it barely reached the interior and remote villages located in the most isolated forest areas (Saint-Elie, Saül, Talhuen-Twenke villages, and Camopi) (Table 1). High probabilities of infection were observed in the main population centers along the Maroni river, in the coastal area (Kourou: 30.1% (23.8–37.3); Cayenne: 25.2% (20.2–30.9)), and in Low-Oyapock (Saint-Georges: 27.6%

(13.6–47.9)). Two smaller geographical areas in the coastal area were also strongly impacted (Sinnamary: 37.4% (24.0–53.1); Cacao: 27.3% (12.2%–50.4%)) (Table 1).

Living in the western part of the territory, along the Maroni river and in an urban area was significantly associated with being seropositive in both univariate and bivariate multivariate analyses for DENV, CHIKV and ZIKV (Table 2). Analysis of the choropleth maps (Figure 4) shows that, overall, and apart from the most important population basins in the urbanized coastal zone, the western zone of French Guiana, along the Maroni River, from Maripasoula to Mana, represent a geographic area with a high risk of transmission of DENV, CHIKV and ZIKV. In contrast, the interior zone was associated with relatively high levels of DENV but low levels of CHIKV and ZIKV that have been responsible for single epidemic emergences. The High Oyapock and High Maroni areas remain little exposed to the risk of transmission of these three arboviruses.

Benefiting from universal health coverage or state medical assistance and having a low family income were associated with seropositivity at the univariate level for all three urban arboviruses. However, these socioeconomic factors were no longer significant in multivariate analyses for ZIKV. Women were at higher risk for CHIKV, while sex did not appear in multivariate analysis for DENV and ZIKV. For DENV, the risk of past infection was significantly higher for people over 65 years.

3.3. Spatial Distribution and Factors Associated with MAYV Infection

Spatial distribution of seroprevalence levels is shown in Figure 2. Highest seroprevalences were observed in the sparsely populated high Oyapock/Interior region. The highest seroprevalence was observed in Saint-Elie (30.5% (9.3–65.3)) and in the isolated village of Trois-Sauts (23.5 (12.1–40.7)). Lower infections risks were observed in the coastal and urban area (Montsinnery-Tonnegrade: 0.9% (0.1–6.1); Remire-Montjoly: 1.0% (0.2–4.2); Roura: 1.0% (0.1–6.1)). There were no cases in several municipalities (Awala, Ouanary and Saül). Age was positively associated with being seropositive for MAYV in both univariate and multivariate (Table 3). In addition, being male, not having general social coverage and living along the Maroni River, in the Interior or in the High Oyapock were risk factors for MAYV infection. Although in the univariate model, the rural area was significantly more at risk of transmission than the urban area, the difference in risk was not significant in the multivariate model, particularly when geographic area was included in the model.

Table 2. Factors associated with DENV, CHIKV and ZIKV seropositivity.

Characteristic	DENV			CHIKV			ZIKV		
	Weighted Prevalence %	Univariate	Multivariate	Weighted Prevalence %	Univariate	Multivariate	Weighted Prevalence %	Univariate	Multivariate
	(95% CI)	PR (95% CI)	PR (95% CI)	(95% CI)	PR (95% CI)	PR (95% CI)	(95% CI)	PR (95% CI)	PR (95% CI)
Sex									
Male	72.2 (68.7–75.5)	Ref	Ref	18.5 (15.5–22.0)	Ref	Ref	22.8 (19.5–26.5)	Ref	Ref
Female	73.9 (70.8–76.7)	1.0 (1.0–1.1)	1.0 (0.9–1.0)	22.0 (19.0–25.2)	1.2 (1.0–1.4) *	1.1 (1.0–1.3)	23.8 (21.0–26.8)	1.0 (0.9–1.2)	1.0 (0.8–1.2)
Age, y									
2–14	52.8 (47.1–58.3)	Ref	Ref	18.0 (13.2–24.0)	Ref	Ref	24.7 (19.8–30.3)	Ref	Ref
15–24	76.9 (71.6–81.4)	1.5 (1.3–1.6) ***	1.5 (1.3–1.7) ***	24.7 (19.9–30.3)	1.4 (1.0–1.9)	1.3 (0.9–1.7)	25.9 (21.0–31.6)	1.0 (0.8–1.4)	1.0 (0.8–1.4)
25–34	77.6 (72.7–81.8)	1.5 (1.3–1.6) ***	1.6 (1.4–1.8) ***	23.1 (18.5–28.4)	1.3 (0.9–1.7)	1.2 (0.9–1.6)	23.6 (19.2–28.7)	0.9 (0.7–1.3)	1.0 (0.7–1.3)
35–44	79.1 (73.6–83.8)	1.5 (1.3–1.7) ***	1.7 (1.5–1.9) ***	20.3 (16.0–25.4)	1.1 (0.8–1.6)	1.1 (0.8–1.5)	19.7 (15.8–24.3)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.6–1.1)
45–54	86.2 (81.3–89.8)	1.6 (1.4–1.8) ***	1.8 (1.6–2.0) ***	15.7 (12.0–20.4)	0.9 (0.6–1.3)	0.8 (0.6–1.1)	21.2 (16.5–26.8)	0.8 (0.6–1.2)	0.9 (0.6–1.2)
55–64	85.6 (80.1–89.8)	1.6 (1.4–1.8) ***	1.7 (1.5–1.9) ***	16.0 (11.5–21.9)	0.9 (0.6–1.4)	0.9 (0.6–1.3)	18.9 (14.3–24.6)	0.8 (0.5–1.1)	0.8 (0.5–1.1)
≥65	90.5 (82.9–95.0)	1.7 (1.5–1.9) ***	1.8 (1.6–2.0) ***	23.0 (18.0–35.8)	1.4 (0.9–2.3)	1.3 (0.8–2.0)	28.3 (20.4–37.7)	1.1 (0.8–1.7)	1.2 (0.8–1.7)
Birth place									
French Guiana	71.5 (68.1–74.7)	Ref	Ref	17.2 (13.8–21.2)	Ref	Ref	23.4 (20.2–27.1)	Ref	Ref
Surinam	83.9 (75.8–89.6)	1.2 (1.1–1.3) ***	1.0 (0.9–1.1)	32.6 (25.2–41.0)	1.9 (1.4–2.6) ***	1.4 (1.0–1.9) *	27.0 (20.2–35.1)	1.1 (0.8–1.6)	1.1 (0.8–1.6)
Brazil	76.3 (67.6–83.3)	1.1 (0.9–1.2)	0.9 (0.8–1.0) *	7.8 (4.1–14.2)	0.4 (0.2–0.9) *	0.4 (0.2–0.8) *	19.1 (13.3–26.7)	0.8 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.3)
Other South America	88.9 (69.6–96.6)	1.2 (1.1–1.4) ***	1.0 (0.9–1.1)	31.9 (19.9–46.9)	1.8 (1.1–3.0) **	1.7 (1.1–2.6) *	27.6 (17.7–40.2)	1.2 (0.8–1.8)	1.2 (0.7–1.9)
Haïti	95.1 (90.3–97.6)	1.3 (1.2–1.4) ***	1.1 (1.0–1.2) *	48.9 (41.2–56.6)	2.8 (2.2–3.7) ***	2.2 (1.6–3.2) ***	34.3 (27.2–42.3)	1.5 (1.1–1.9) **	1.3 (0.9–1.8)
Caribbean island	94.6 (88.6–97.5)	1.3 (1.2–1.4) ***	1.1 (1.1–1.2) ***	25.3 (17.1–35.8)	1.5 (1.0–2.2)	1.9 (1.3–2.9) ***	20.6 (13.5–30.2)	0.9 (0.6–1.3)	0.9 (0.6–1.5)
Europe	46.7 (40.8–52.7)	0.7 (0.6–0.8) ***	0.6 (0.5–0.7) ***	6.9 (4.2–11.3)	0.4 (0.2–0.7) ***	0.6 (0.3–1.1)	17.0 (12.4–22.8)	0.7 (0.5–1.0)	0.8 (0.6–1.2)
Asia	70.9 (43.3–88.6)	1.0 (0.7–1.4)	0.8 (0.6–1.1)	15.6 (4.4–42.6)	0.9 (0.3–3.0)	1.4 (0.4–5.2)	4.6 (1.1–17.6)	0.2 (0.0–0.8) *	0.2 (0.1–1.0)
Africa	67.9 (43.3–85.5)	0.9 (0.7–1.3)	0.8 (0.6–1.1)	17.2 (5.3–43.5)	1.0 (0.3–3.0)	1.9 (0.6–5.8)	12.4 (3.1–38.6)	0.5 (0.1–2.0)	0.6 (0.2–2.5)
Others	18.0 (2.6–63.9)	0.3 (0.0–1.4)	0.2 (0.0–1.1)	31.7 (4.9–80.5)	1.8 (0.4–8.3)	2.4 (0.8–7.7)	6.1 (0.7–36.6)	0.3 (0.0–2.0)	0.2 (0.0–2.0)
Region of residence									
Coastal area	72.5 (69.5–75.2)	Ref	Ref	18.0 (15.1–21.3)	Ref	Ref	23.2 (19.4–25.3)	Ref	Ref
Low Maroni	78.6 (73.4–83.0)	1.1 (1.0–1.2)	1.1 (1.0–1.2) *	32.6 (26.2–39.8)	1.8 (1.4–2.4) ***	1.8 (1.2–2.7) **	28.8 (23.4–34.8)	1.3 (1.0–1.6) *	1.3 (1.0–1.7) *
High Maroni	67.2 (57.2–75.8)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.8–1.0)	25.0 (18.3–33.1)	1.4 (1.0–1.9)	1.9 (1.3–2.9) **	25.4 (17.2–36.0)	1.14 (0.8–1.7)	1.5 (1.0–2.4) *
Low Oyapock	76.4 (62.8–86.2)	1.0 (0.9–1.2)	1.2 (1.0–1.4) *	12.5 (4.6–29.7)	0.69 (0.3–1.8)	1.1 (0.4–3.0)	27.0 (13.5–9.8)	1.2 (0.6–2.3)	1.7 (0.9–3.4)
High Oyapock	31.8 (22.7–42.6)	0.4 (0.3–0.6) ***	0.4 (0.3–0.6) ***	1.6 (0.4–6.7)	0.1 (0.0–0.4) ***	0.1 (0.0–0.5) **	3.7 (1.3–6.9)	0.2 (0.1–0.5) ***	0.2 (0.1–0.6) **
Interior	60.6 (41.7–76.7)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.1–6.1)	0.04 (0.0–0.4) *	0.1 (0.0–0.7) *	1.0 (0.1–6.9)	0.04 (0.0–0.3) *	0.1 (0.0–0.5) *

Table 2. Cont.

Characteristic	DENV			CHIKV			ZIKV		
	Weighted Prevalence %	Univariate	Multivariate	Weighted Prevalence %	Univariate	Multivariate	Weighted Prevalence %	Univariate	Multivariate
	(95% CI)	PR (95% CI)	PR (95% CI)	(95% CI)	PR (95% CI)	PR (95% CI)	(95% CI)	PR (95% CI)	PR (95% CI)
Type of zone									
Rural	70.4 (66.7–73.8)	Ref	Ref	16.9 (14.0–20.2)	Ref	Ref	19.4 (16.2–23.1)	Ref	Ref
Urban	74.1 (70.9–76.9)	1.1 (1.0–1.2)	1.0 (1.0–1.1)	21.5 (18.3–25.2)	1.3 (1.0–1.6) *	1.4 (1.1–1.8) **	24.8 (21.7–28.1)	1.3 (1.0–1.6) *	1.5 (1.1–1.9) **
Household income, €									
<1000	79.9 (75.0–84.1)	Ref	Ref	31.8 (26.7–37.4)	Ref	Ref	26.9 (22.2–32.0)	Ref	Ref
1000–2999	73.2 (69.1–77.0)	0.9 (0.8–1.0) *	1.0 (0.9–1.1)	19.9 (14.7–26.4)	0.6 (0.4–0.9) **	0.9 (0.7–1.2)	24.5 (19.7–29.9)	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.7–1.3)
3000–4999	63.8 (56.3–70.8)	0.8 (0.7–0.9) ***	0.9 (0.8–1.0)	8.1 (5.0–12.7)	0.2 (0.1–0.4) ***	0.5 (0.3–0.8) **	17.7 (12.5–24.3)	0.6 (0.4–1.0) *	0.8 (0.5–1.2)
≥5000	62.0 (52.3–70.9)	0.8 (0.6–0.9) **	0.9 (0.8–1.1)	8.2 (4.1–15.7)	0.2 (0.1–0.5) ***	0.5 (0.3–1.1)	15.7 (9.4–25.0)	0.6 (0.3–1.0) *	0.9 (0.7–1.2)
NP	75.2 (70.1–79.6)	0.9 (0.8–1.0)	1.0 (0.9–1.0)	21.1 (17.1–25.7)	0.7 (0.5–0.9) **	0.7 (0.5–1.0) *	24.0 (19.8–28.8)	0.9 (0.7–1.2)	1.26 (0.8–2.0)
Health insurance status									
General social coverage	69.1 (65.8–72.3)	Ref	Ref	11.9 (9.4–14.9)	Ref	Ref	20.2 (17.3–23.5)	Ref	Ref
Universal health coverage	75.6 (71.8–79.1)	1.1 (1.0–1.2) **	1.0 (0.9–1.1)	26.5 (22.1–31.4)	2.2 (1.7–3.0) ***	1.4 (0.9–2.1)	25.4 (21.5–29.8)	1.2 (1.0–1.6) *	1.0 (0.7–1.3)
State medical assistance	90.0 (81.6–94.9)	1.3 (1.2–1.4) ***	1.1 (1.0–1.2) *	51.0 (41.5–60.4)	4.3 (3.2–5.8) ***	1.8 (1.2–2.8) **	36.5 (27.5–46.6)	1.8 (1.3–2.5) ***	1.3 (0.9–1.9)

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; Ref = reference group (PR = 1).

Table 3. Factors associated with MAYV seropositivity.

Characteristic	Mayaro		
	Weighted Prevalence % (95% CI)	Univariate	Multivariate
		PR (95% CI)	PR (95% CI)
Sex			
Male	3.8 [2.9–5.1]	Ref	Ref
Female	2.8 [2.1–3.8]	0.7 [0.5–1.1]	0.6 [0.4–1.0] *
Age, y			
2–17	0.3 [0.1–1.1]	Ref	Ref
18–34	3.0 [2.0–4.6]	11.3 [2.6–48.5] ***	13.2 [3.0–58.8] ***
35–44	4.4 [2.8–6.9]	16.5 [3.8–71.2] ***	26.0 [5.7–118.6] ***
45–54	7.3 [4.8–11.0]	27.4 [6.4–117.2] ***	37.1 [8.3–165.7] ***
55–64	6.0 [3.8–9.2]	22.4 [5.2–96.6] ***	44.1 [10.0–194.7] ***
≥65	9.2 [4.8–16.7]	34.4 [7.5–157.9] ***	75.2 [15.9–354.4] ***
Birth place			
French Guiana	3.5 [2.6–4.6]	Ref	Ref
Surinam	15.4 [10.6–22.0]	4.4 [2.8–7.0] ***	1.3 [0.7–2.2]
Brazil	3.5 [1.3–9.2]	0.9 [0.3–2.8]	0.6 [0.2–1.9]
Others	1.1 [0.5–2.3]	0.3 [0.1–0.7] **	0.2 [0.1–0.5] ***
Region of residence			
Coastal area	1.6 [1.1–2.4]	Ref	Ref
Low Maroni	9.4 [6.9–12.7]	5.7 [3.5–9.2] ***	2.7 [1.5–4.6] ***
High Maroni	12.0 [8.0–17.7]	7.3 [4.2–12.6] ***	3.3 [1.8–6.0] ***
Low Oyapock	0.7 [0.1–5.1]	0.4 [0.1–3.3]	0.4 [0.0–3.3]
High Oyapock	19.2 [13.2–27.0]	11.6 [6.9–19.6] ***	4.9 [2.7–8.9] ***
Interior	16.4 [5.3–40.4]	9.9 [3.3–30.0] ***	3.2 [1.0–10.6] *
Type of zone			
Rural	5.8 [4.5–7.5]	Ref	Ref
Urban	2.4 [1.7–3.3]	0.4 [0.3–0.6] ***	0.8 [0.5–1.3]
Household income, €			
<1000	4.2 [2.8–6.1]	Ref	Ref
1000–2999	2.4 [1.5–3.7]	0.6 [0.3–1.0]	1.3 [0.7–2.3]
3000–4999	1.2 [0.4–3.3]	0.3 [0.1–0.9] *	1.1 [0.3–3.8]
≥5000	2.2 [0.7–7.4]	0.5 [0.1–1.9]	3.3 [0.8–13.5]
NP	5.3 [3.9–7.3]	1.3 [0.8–2.1]	1.3 [0.8–2.0]
Health insurance status			
General social coverage	1.6 [1.0–2.5]	Ref	Ref
Universal health coverage	5.5 [4.3–7.0]	3.5 [2.1–6.0] ***	2.9 [1.6–5.5] ***
State medical assistance	3.2 [1.5–6.8]	2.0 [0.8–5.0]	3.7 [1.3–10.1] ***

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; Ref = reference group (PR = 1).

4. Discussion

As the only continental territory of France and the European Union in South America, French Guiana has been strongly affected by re-emerging and emerging arbovirus epidemics in recent years. In the absence of a vaccine, prevention and control strategies are limited to vector control actions, which remain extremely difficult to direct in the context of arbovirus epidemics. In French Guiana, as in most of the affected areas, vector control actions are carried out in and around the homes of confirmed cases reported by the surveillance systems [15].

While this strategy has the advantage of limiting the infection of vectors that may be present in the homes of cases, provided that the actions are carried out within a reasonable time frame, it does not always allow the targeting of areas where the risk of transmission is greatest. However, in territories where resources are particularly limited, the orienta-

tion of actions towards priority areas represents a major challenge in a context of active virus circulation.

By allowing us to describe the common experiences of infection by the main arboviruses that have emerged in French Guiana, this large multiplexed serological survey allows us to estimate the shared burden of infection between individuals in the different communities and to identify, consequently, the areas to be targeted in order to implement prevention and response strategies in an optimal way in case of a future epidemic.

The results presented here allow us to assess the impact of the main emerging arboviruses and to better understand their transmission modalities at the scale of French Guiana.

DENV seroprevalence was estimated at 73.1% in the whole territory with specific risks of past infection at 68.9% for DENV-1, 38.8% for DENV-2, 42.3% for DENV-3, and 56.1% for DENV-4.

These findings were consistent with epidemiological knowledge obtained from dengue surveillance data since all dengue virus serotypes have been identified in French Guiana during previous and recent epidemics. Ten major epidemics have been identified between 1992 and 2013 [14]. All four DENV serotypes have been circulating in French Guiana in the last 20 years, with changes in predominant serotypes that have varied over time concomitant with reported epidemics [15,20,21].

However, although the use of defined thresholds for each serotype allows the classification of DENV serostatus for all serotypes, it is likely that the specific prevalence of some serotypes, including DENV2, which has caused 5 major epidemics in the past 20 years [14,15,20,21], is underestimated because of a lack of sensitivity of the DENV-2 MIA or a weaker immune response, as described previously [29]. In addition, comparison of MIA and MNT results highlighted limitations of the MIA test in determining serological status relative to a DENV serotype-specific and therefore in providing seroprevalence estimates for DENV serotype-specifics. Further work should be conducted to identify the best approaches to study the impact of different DENV serotypes in different communities in French Guiana.

While nearly three-quarters of the population has already been infected with one of the dengue viruses, nearly a quarter of the population has been infected with chikungunya and Zika viruses.

These results show that following the recent epidemic emergence of two arboviruses such as CHIKV and ZIKV, the majority of the population remains susceptible, which could potentially facilitate the risk of further re-emergences.

Our results also revealed significant heterogeneity in the risk of infection with these two viruses, with seroprevalence levels of about 40% in some communities on the coastal area or "Low Maroni", but low transmission risks in the central part of the territory and in the most isolated river areas. This distribution contrasts somewhat with that of DENV, which has been marked by several successive epidemics resulting in higher transmission risks in most geographic areas, including the central and interior zone. Only the most isolated villages of the High Maroni and High Oyapock had concomitantly low levels of DENV, CHIKV and ZIKV.

The observed differences in infection risks across the territory appear to reflect, in part, differences in the distribution of mosquitoes in the territory. Population movement, economic development, and urbanization have facilitated the geographic expansion of *Ae. aegypti* and its establishment in almost all inhabited areas of French Guiana, even in villages along the Maroni River to the main area of Maripasoula [39,40]. However, to date, no studies have reported the presence of *Ae. aegypti* populations in the most remote villages, including Antecume Pata, Twenke-Talhuén, and Camopi [40], where seroprevalence ratios range from 0 to 8%. Furthermore, despite the strengthening of existing epidemiological surveillance systems [15] and entomo-epidemiological surveys coordinated by local health authorities when a clinical or confirmed case appeared in these areas, no autochthonous transmission of Aedes-borne diseases was identified in these villages. Surprisingly, the

risk of infection from viruses transmitted by *Ae. aegypti*, which is well known to be a preferentially urban vector, was very high in the communes or villages along the Maroni River in a much less urbanized environment than the coastal area. Seroprevalence levels were often higher than those observed in the coastal zone. This situation probably reflects a socio-economic and environmental context favorable to the transmission of arboviruses due to explosive demographic growth accentuated by large movements of people living in precarious conditions [41] and high anthropization conducive to the proliferation of *Ae. aegypti* populations in this part of the territory. Although entomological data on vector population densities that could confirm this hypothesis are not available, previous work has already demonstrated the geographic expansion of *Ae. aegypti* and its establishment in almost all inhabited areas of French Guiana, even in villages along the Maroni River to the main area of Maripasoula [39,40]. Low logistical and human resources for vector control activities may also have contributed to higher transmission intensities in this part of the territory. Indeed, the surveillance and management program for arboviral diseases in French Guiana includes the reduction of *Ae. aegypti* density throughout the year, which is intensified during epidemics. These activities include indoor and outdoor space spraying of deltamethrin against adults and elimination of breeding sites or their treatment with *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* larvicides [42]. Although in epidemic contexts, routine activities are strengthened in areas where the number of cases is high, it is common that the deployment of control activities is limited in this more difficult-to-access area. Finally, it cannot be ruled out that people from this area of the country are less willing to go for screening, as a result of cultural, social and/or behavioural particularities, limiting the early outbreak detection and consequently the timely deployment of control measures.

The study of factors associated with the risk of infection confirmed the impact of low socio-economic levels, urban area for *Ae. aegypti*-transmitted viruses and rural area for Mayaro virus risk. Consistently, the risks of infection of endemic diseases such as DENV and MAYV were age-dependent, unlike the risks of infection related to the recent emergences of CHIKV and ZIKV, which were not related to age-dependent exposure duration. With the exception of the risk of infection for MAYV, which was higher in men, there was no gender difference in infection risks for DENV, CHIKV, and ZIKV.

Epidemiological interpretation of serological results is often compromised by cross-reactivity between circulating pathogens [30]. Our study showed the importance of adapting and combining different approaches to assess, in an important context of co-circulation, the immune status of the population according to the results of the diagnostic tests used.

While the MNT results showed that DENV serological status could be determined from the MIA intensity ratios of the different dengue serotypes, it was necessary to adapt the strategy to define the ZIKV serological status from the MIA ratio by systematically performing MNT tests when the MIA ratio was between certain values that had been previously defined [31].

Regarding the determination of the serological status for MAYV and CHIKV, we had to combine the serological results with modeling techniques by integrating several data streams to determine the serological status for MAYV, which was strongly impacted by cross-reactions with CHIKV [35].

We identified only eleven individuals with evidence of historical infections with both CHIKV and MAYV alphaviruses. While this may indicate cross-immunity between the two alphaviruses, it could more likely be due to the fact that the vectors occupy different ecological niches. This hypothesis is also supported by a low number of individuals who were positive for both ZIKV and MAYV ($n = 26$), which belong to different viral families.

The number of co-infections between DENV and ZIKV ($n = 541$, 21.8% [19.4–24.3]) was comparable to the number of co-infections between DENV and CHIKV ($n = 465$, 23.5% [20.7–26.5]), most likely reflecting a risk of environmental exposure to the different viruses transmitted by *Ae. aegypti*.

Herein, we provide a consistent overview of the burden and spatial distribution of major emerging arboviruses in French Guiana. Given the large proportion of clinically

asymptomatic infections and that the disease is largely underreported, our results provide distinct and useful information by geographic area and population subgroups in a continental area frequently exposed to arboviruses.

Our results also underscore the need to strengthen MAYV surveillance in the region to be able to rapidly detect any substantial changes in MAYV circulation patterns that may indicate increasing emergence.

Author Contributions: Conceptualization, C.F. (Claude Flamand), S.C., H.S., D.R. and F.D.; methodology, C.F. (Claude Flamand), S.C., H.S., N.H., S.B., D.R., S.B.A., L.B., and A.E.; software, C.F. (Claude Flamand), S.B., N.H., and C.F. (Camille Fritzell); validation, D.R., A.E., S.B.A. and L.B.; formal analysis, C.F. (Claude Flamand), S.B., N.H., and C.F. (Camille Fritzell); investigation, C.F. (Claude Flamand), C.F. (Camille Fritzell), L.B. and M.S.; resources, J.V., J.-C.M., A.L. and J.-F.C.; data curation, C.F. (Claude Flamand), C.F. (Camille Fritzell), N.H. and S.B.; writing—original draft preparation, S.B. and C.F. (Claude Flamand); writing—review and editing, all authors; project administration, S.F.-P.; funding acquisition, C.F. (Claude Flamand). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by the European Regional Development Fund under EPI-ARBO grant agreement GY0008695; the Regional Health Agency of French Guiana; and the National Center of Spatial Studies. C.F. (Claude Flamand) acknowledges financial support from the Centre National d'Etudes Spatiales-Terre solide, Océan, Surfaces Continentales, Atmosphère fund (grant number CNES-TOSCA-480000720) and funding from Calmette and Yersin allocated by the Pasteur Institut Department of International Affairs. S.C. acknowledges financial support from the AXA Research Fund, the Investissement d'Avenir program, the Laboratoire d'Excellence Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases program (grant number ANR-10-LABX-62-IBEID), the Models of Infectious Disease Agent Study of the National Institute of General Medical Sciences, the INCEPTION project (PIA/ANR-16-CONV-0005), and the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under ZIKAlliance grant agreement number 734548. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, recorded on ClinicalTrials.gov (NCT03210363) and approved by the Sud-Ouest & Outre-Mer IV Ethical Research Committee (number CPP17-007a/2017-A00514-49) and by the French Data Protection Authority (number DR-2017-324) responsible for ethical issues and protection of individual data collection.

Informed Consent Statement: Publicity and information about the survey was provided through the media and contact with local and national authorities. Fieldworker teams including investigators and nurses or medicine residents were trained to visit all households, explain the project objectives, and, when allowed, collect participants' signatures in a free and written informed consent form and carry out the interviews. All members of selected households who were 2–75 years of age were invited to take part in the study during a preliminary face-to-face interview. For all participants < 18 years of age, 1 or 2 responsible adults signed the informed consent form. A specific educational-style comic book was designed for children 6–17 years of age to explain, in an understandable way, the nature and objectives of the survey and inform them about the voluntary nature of their participation in the study and their rights to access and rectify their personal information.

Data Availability Statement: Data are from the EPIARBO study belonging to Institut Pasteur (25–28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, CEDEX 15, France). Access to data is restricted for legal reasons according to the French CNIL recommendations (Commission Nationale Informatique et Libertés) that require specific authorizations to transfer health individual data from one center to another. The data may be made available after obtaining approval from the French regulatory authority: CNIL, Commission Nationale Informatique et Libertés (3 Place de Fontenoy TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07, France. (Tel: +33 (0)153732200). Request for data transfer can be sent to Clinical Core of the Center for Translational Science of Institut Pasteur, Paris (Tel.: +33(0)140613874; Fax: +33(0)140613977; <https://research.pasteur.fr/en/team/clinical-core>, accessed on 1 February 2021).

Acknowledgments: We thank Laure Garancher from the Ink Link Association, the coordination department of Health centers and all health centers, collaborators and field workers involved in the Arbovirus Epidemiologic Survey (EPI-ARBO) project. We also thank all biological and technical

staff from the Arbovirus National Reference Center for their valuable contributions to the laboratory analyses.

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

References

- Gould, E.; Pettersson, J.; Higgs, S.; Charrel, R.; De Lamballerie, X. Emerging arboviruses: Why today? *One Health* **2017**, *4*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gould, E.; Coutard, B.; Malet, H.; Morin, B.; Jamal, S.; Weaver, S.; Gorbalenya, A.; Moureau, G.; Baronti, C.; Delogu, I.; et al. Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control. *Antivir. Res.* **2010**, *87*, 111–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pettersson, J.H.-O.; Eldholm, V.; Seligman, S.J.; Lundkvist, Å.; Falconar, A.K.; Gaunt, M.W.; Musso, D.; Nougairède, A.; Charrel, R.; Gould, E.A.; et al. How Did Zika Virus Emerge in the Pacific Islands and Latin America? *MBio* **2016**, *7*, e01239-16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bhatt, S.; Gething, P.W.; Brady, O.J.; Messina, J.P.; Farlow, A.W.; Moyes, C.L.; Drake, J.M.; Brownstein, J.S.; Hoen, A.G.; Sankoh, O.; et al. The global distribution and burden of dengue. *Nat. Cell Biol.* **2013**, *496*, 504–507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kraemer, M.U.G.; Reiner, R.C.; Brady, O.J.; Messina, J.P.; Gilbert, M.; Pigott, D.M.; Yi, D.; Johnson, K.; Earl, L.; Marczak, L.B.; et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat. Microbiol.* **2019**, *4*, 854–863. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gubler, D.J. Emerging vector-borne flavivirus diseases: Are vaccines the solution? *Expert Rev. Vaccines* **2011**, *10*, 563–565. [[CrossRef](#)]
- Nero, C. Chikungunya, the Traveling Virus. *Clin. Microbiol. Newsl.* **2008**, *30*, 97–100. [[CrossRef](#)]
- Paixão, E.S.; Teixeira, M.G.; Rodrigues, L.C. Zika, chikungunya and dengue: The causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. *BMJ Glob. Health* **2018**, *3*, e000530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gubler, D.J. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century. *Trop. Med. Health* **2011**, *39*, S3–S11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wilder-Smith, A.; Gubler, D.J. Geographic Expansion of Dengue: The Impact of International Travel. *Med. Clin. N. Am.* **2008**, *92*, 1377–1390. [[CrossRef](#)]
- Dick, O.B.; Martín, J.L.S.; Del Diego, J.; Montoya, R.H.; Dayan, G.H.; Zambrano, B. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2012**, *87*, 584–593. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Halstead, S.B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev. Panam. Salud Pública* **2006**, *20*, 407–415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Martín, J.L.S.; Brathwaite, O.; Zambrano, B.; Solórzano, J.O.; Bouckenooghe, A.; Dayan, G.H.; Guzmán, M.G. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrying Reality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2010**, *82*, 128–135. [[CrossRef](#)]
- Adde, A.; Roucou, P.; Mangeas, M.; Ardillon, V.; Desenclos, J.-C.; Rousset, D.; Girod, R.; Briolant, S.; Quenel, P.; Flamand, C. Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Flamand, C.; Quenel, P.; Ardillon, V.; Carvalho, L.; Bringay, S.; Teisseire, M. The Epidemiologic Surveillance of Dengue-Fever in French Guiana: When Achievements Trigger Higher Goals. *Stud. Health Technol. Inform.* **2011**, *169*, 629–633. [[PubMed](#)]
- Flamand, C.; Fritzell, C.; Prince, C.; Abboud, P.; Ardillon, V.; Carvalho, L.; Demar, M.; Boukhari, R.; Papaix-Puech, M.; Elega, N.; et al. Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0172267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Flamand, C.; Fritzell, C.; Matheus, S.; Dueymes, M.; Carles, G.; Favre, A.; Enfissi, A.; Adde, A.; Demar, M.; Kazanji, M.; et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: Systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Eurosurveillance* **2017**, *22*, 17-00102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fouque, F.; Reynes, J.-M.; Moreau, J.P. Dengue in French Guiana, 1965–1993. *Bull. Pan Am. Health Organ.* **1995**, *29*, 147–155. [[PubMed](#)]
- Fritzell, C.; Raude, J.; Adde, A.; Dusfour, I.; Quenel, P.; Flamand, C. Knowledge, Attitude and Practices of Vector-Borne Disease Prevention during the Emergence of a New Arbovirus: Implications for the Control of Chikungunya Virus in French Guiana. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0005081. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Flamand, C.; Fabregue, M.; Bringay, S.; Ardillon, V.; Quenel, P.; Desenclos, J.-C.; Teisseire, M. Mining local climate data to assess spatiotemporal dengue fever epidemic patterns in French Guiana. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **2014**, *21*, e232–e240. [[CrossRef](#)]
- L’Azou, M.; Taurel, A.-F.; Flamand, C.; Quenel, P. Recent Epidemiological Trends of Dengue in the French Territories of the Americas (2000–2012): A Systematic Literature Review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e3235. [[CrossRef](#)]
- Reynes, J.-M.; Laurent, A.; Deubel, V.; Telliam, E.; Moreau, J.P. The First Epidemic of Dengue Hemorrhagic Fever in French Guiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1994**, *51*, 545–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Reynes, J.-M. Dengue in French Guiana. History and present status. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1996**, *89*, 98–100.
- Flamand, C.; Fritzell, C.; Obale, P.; Quenel, P.; Raude, J. The Role of Risk Proximity in the Beliefs and Behaviors Related to Mosquito-Borne Diseases: The Case of Chikungunya in French Guiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2017**, *97*, 344–355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Llagonne-Barets, M.; Icard, V.; Leparç-Goffart, I.; Prat, C.; Perpoint, T.; André, P.; Ramière, C. A case of Mayaro virus infection imported from French Guiana. *J. Clin. Virol.* **2016**, *77*, 66–68. [[CrossRef](#)]
26. Talarmin, A.; Kazanji, M.; Bourreau, E.; Shope, R.E.; Lelarge, J.; LaBeau, B.; De Thoisy, B.; DeBon, P.; Vié, J.C.; Sarthou, J.L.; et al. Mayaro virus fever in French Guiana: Isolation, identification, and seroprevalence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1998**, *59*, 452–456. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. De Alwis, R.; Williams, K.L.; Schmid, M.A.; Lai, C.-Y.; Patel, B.; Smith, S.A.; Crowe, J.; Wang, W.-K.; Harris, E.; De Silva, A.M. Dengue Viruses Are Enhanced by Distinct Populations of Serotype Cross-Reactive Antibodies in Human Immune Sera. *PLoS Pathog.* **2014**, *10*, e1004386. [[CrossRef](#)]
28. Salje, H.; Paul, K.K.; Paul, R.; Rodriguez-Barraquer, I.; Rahman, Z.; Alam, M.S.; Rahman, M.; Al-Amin, H.M.; Heffelfinger, J.; Gurley, E. Nationally-representative serostudy of dengue in Bangladesh allows generalizable disease burden estimates. *eLife* **2019**, *8*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Salje, H.; Cummings, D.A.T.; Rodríguez-Barraquer, I.; Katzelnick, L.C.; Lessler, J.; Klungthong, C.; Thaisomboonsuk, B.; Nisalak, A.; Weg, A.; Ellison, D.; et al. Reconstruction of antibody dynamics and infection histories to evaluate dengue risk. *Nat. Cell Biol.* **2018**, *557*, 719–723. [[CrossRef](#)]
30. Fritzell, C.; Rousset, D.; Adde, A.; Kazanji, M.; Van Kerkhove, M.D.; Flamand, C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006533. [[CrossRef](#)]
31. Flamand, C.; Bailly, S.; Fritzell, C.; Berthelot, L.; Vanhomwegen, J.; Salje, H.; Paireau, J.; Matheus, S.; Enfissi, A.; Fernandes-Pellerin, S.; et al. Impact of Zika Virus Emergence in French Guiana: A Large General Population Seroprevalence Survey. *J. Infect. Dis.* **2019**, *220*, 1915–1925. [[CrossRef](#)]
32. Insee—National Institute of Statistics and Economic Studies. Available online: <https://www.insee.fr/en/accueil> (accessed on 12 March 2019).
33. Beck, C.; Desprès, P.; Paulous, S.; Vanhomwegen, J.; Lowenski, S.; Nowotny, N.; Durand, B.; Garnier, A.; Blaise-Boisseau, S.; Guitton, E.; et al. A High-Performance Multiplex Immunoassay for Serodiagnosis of Flavivirus-Associated Neurological Diseases in Horses. *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, 678084. [[CrossRef](#)]
34. Cao-Lormeau, V.-M.; Blake, A.; Mons, S.; Lastère, S.; Roche, C.; Vanhomwegen, J.; Dub, T.; Baudouin, L.; Teissier, A.; Larre, P.; et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. *Lancet* **2016**, *387*, 1531–1539. [[CrossRef](#)]
35. Hozé, N.; Salje, H.; Rousset, D.; Fritzell, C.; Vanhomwegen, J.; Bailly, S.; Najm, M.; Enfissi, A.; Manuguerra, J.-C.; Flamand, C.; et al. Reconstructing Mayaro virus circulation in French Guiana shows frequent spillovers. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Schiewe, J. Empirical Studies on the Visual Perception of Spatial Patterns in Choropleth Maps. *KN J. Cartogr. Geogr. Inf.* **2019**, *69*, 217–228. [[CrossRef](#)]
37. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 15*; StataCorp LLC: College Station, TX, USA, 2017.
38. QGIS Development Team QGIS 2. 18 *Geographic Information System*; Open Source Geospatial Foundation: Chicago, IL, USA, 2009.
39. Fouque, F.; Carinci, R. *Aedes aegypti* in French Guiana. Some aspects of history, general ecology and vertical transmission of the dengue virus. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1996**, *89*, 115–119.
40. Epelboin, Y.; Chaney, S.C.; Guidez, A.; Habchi-Hanriot, N.; Talaga, S.; Wang, L.; Dusfour, I. Successes and failures of sixty years of vector control in French Guiana: What is the next step? *Memórias Inst. Oswaldo Cruz* **2018**, *113*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Hallet, E.; Flamand, C.; Rousset, D.; Bonifay, T.; Fritzell, C.; Matheus, S.; Dueymes, M.; Ntab, B.; Nacher, M. ZIKA Virus infection in pregnant women in French Guiana: More precarious—more at risk. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2020**, *14*, e0008193. [[CrossRef](#)]
42. Dusfour, I.; Zorrilla, P.; Guidez, A.; Issaly, J.; Girod, R.; Guillaumot, L.; Robello, C.; Strode, C. Deltamethrin Resistance Mechanisms in *Aedes aegypti* Populations from Three French Overseas Territories Worldwide. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, e0004226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

1.4.2 - Article 2: Impact of Zika virus emergence in French Guiana: a large general population seroprevalence survey

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Impact of Zika Virus Emergence in French Guiana: A Large General Population Seroprevalence Survey

Claude Flamand,^{1,*} Sarah Bailly,¹ Camille Fritzell,¹ Léna Berthelot,² Jessica Vanhomwegen,³ Henrik Salje,⁴ Juliette Paireau,⁴ Séverine Matheus,^{2,3} Antoine Enfissi,² Sandrine Fernandes-Pellerin,⁵ Félix Djossou,⁶ Sébastien Linares,⁷ Jean-François Carod,⁸ Mirdad Kazanji,¹ Jean-Claude Manuguerra,³ Simon Cauchemez,⁴ and Dominique Rousset²

¹Epidemiology Unit, and ²Arbovirus National Reference Center, Institut Pasteur, Cayenne, French Guiana; ³Environment and Infectious Risks Unit, ⁴Mathematical Modelling of Infectious Diseases Unit, Unité Mixte de Recherche 2000, Centre National de la Recherche Scientifique, and ⁵Clinical Coordination of Translational Research Center, Institut Pasteur, Paris, France; and ⁶Infectious and Tropical Diseases Unit, Centre Hospitalier André Rosemon, Cayenne, ⁷Geographic Information and Knowledge Dissemination Unit, Direction de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement Guyane, Cayenne, and ⁸Medical Laboratory, Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais, Saint-Laurent du Maroni, French Guiana

Background. Since the identification of Zika virus (ZIKV) in Brazil in May 2015, the virus has spread throughout the Americas. However, ZIKV burden in the general population in affected countries remains unknown.

Methods. We conducted a general population survey in the different communities of French Guiana through individual interviews and serologic survey during June–October 2017. All serum samples were tested for anti-ZIKV immunoglobulin G antibodies using a recombinant antigen-based SGERPAXMap microsphere immunoassay, and some of them were further evaluated through anti-ZIKV microneutralization tests.

Results. The overall seroprevalence was estimated at 23.3% (95% confidence interval [CI], 20.9%–25.9%) among 2697 participants, varying from 0% to 45.6% according to municipalities. ZIKV circulated in a large majority of French Guiana but not in the most isolated forest areas. The proportion of reported symptomatic Zika infection was estimated at 25.5% (95% CI, 20.3%–31.4%) in individuals who tested positive for ZIKV.

Conclusions. This study described a large-scale representative ZIKV seroprevalence study in South America from the recent 2015–2016 Zika epidemic. Our findings reveal that the majority of the population remains susceptible to ZIKV, which could potentially allow future reintroductions of the virus.

Keywords. Zika virus; seroprevalence study; general population survey; French Guiana.

Zika virus (ZIKV) is a flavivirus transmitted by mosquitoes, primarily *Aedes aegypti*, which also transmits dengue, chikungunya, and yellow fever viruses. It was first isolated in 1947 in African forests, where it circulates between nonhuman primates and sylvatic mosquitoes [1]. ZIKV was considered as an emergent virus with few sporadic cases reported in Africa and Asia until 2007, when a major epidemic occurred in Yap, Federated States of Micronesia [2], followed by one in French Polynesia in 2013 [3, 4]. Subsequently, ZIKV continued to spread in the Pacific region [5] and emerged in South America in early 2015 [6, 7]. During these recent outbreaks, the virus was linked to neurological disorders [8, 9], severe congenital abnormalities,

and human birth defects [10–14], leading the World Health Organization to declare a Public Health Emergency of International Concern [15]. Several recent studies have also highlighted that ZIKV can be transmitted through sexual contact or from mother to fetus [13, 16, 17]. In French Guiana, a French overseas department of 260 000 inhabitants that is located in Latin America in the Amazonian forest complex, *Ae. aegypti* mosquitoes have been responsible for several major dengue fever outbreaks [18, 19] and for the chikungunya outbreak in 2014 [20, 21]. Given the risk of congenital complications, the emergence of ZIKV was particularly concerning for its inhabitants as the territory has the highest fertility rate in the Americas (3.5 children per woman) [22]. During the ZIKV epidemic in French Guiana (January–September 2016), approximately 9700 clinical cases (approximately 4% of the population), with 14 congenital abnormalities including 3 instances of microcephaly, were recorded by local health authorities [23]. A territory-wide active monitoring of pregnant women implemented during the first 4 months of the outbreak also showed that 573 of 3050 (19%) enrolled pregnant women had laboratory evidence of ZIKV infection [22]. However, the ZIKV infection burden remains unclear in the general population. In such a context, population-representative seroprevalence studies

Received 2 May 2019; editorial decision 29 July 2019; accepted 1 August 2019; published online August 16, 2019.

Correspondence: C. Flamand, PhD, Unité d'épidémiologie Institut Pasteur de la Guyane, 23 avenue Louis Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, French Guiana (cflamand@pasteur-cayenne.fr).

The Journal of Infectious Diseases® 2019;220:1915–25

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com
DOI: 10.1093/infdis/jiz396

provide an opportunity to estimate the underlying burden of infection and to assess the potential for future epidemics of ZIKV in the region.

A number of seroprevalence studies have recently been conducted in affected countries and territories in the Americas among specific subgroups of populations and geographical areas. ZIKV seroprevalence was found to be 63% in patient cohorts and university employees in Salvador, Brazil [24], 73% in a cohort of individuals residing in Pau da Lima community in the Salvador [25]. In Bolivia, ZIKV seroprevalence was estimated in blood donors at 39% in Beni, 21.5% in Santa Cruz de la Sierra and close to 0% in three different highland regions (Cochachamba, La Paz and Tarija) [26]. In Managua, Nicaragua, ZIKV seroprevalence was estimated at 36%, 46%, and 56% among participants of pediatric, household, and adult cohort studies, respectively [27]. In Suriname, seroprevalence rates were estimated at 35.1% and 24.5% in patient cohorts recruited from urban areas and 1 remote village, respectively [28]. In the Caribbean sea, ZIKV seroprevalence was estimated at 42.2% in blood donors in Martinique island [29]. These studies were all performed in a small number of communities or specific population subgroups in a constrained region. It is unclear whether their findings are generalizable to the wider population. No territory-wide study evaluating the impact of ZIKV emergence in the general population has yet been published. Such population-representative studies constitute the most reliable source of information and often estimate seroprevalence rates that are lower but more representative than those obtained in population subgroups [30, 31].

In this context, we conducted a cross-sectional study within the general population of French Guiana in the year following the end of the outbreak, to characterize the seroprevalence of ZIKV and assess its association with sociodemographic and geographical factors.

METHODS

Study Design and Participants

We conducted a cross-sectional population-based study through household interviews and serologic survey during June–October 2017, involving residents located in the 22 municipalities of French Guiana. The territory is composed of 2 main inhabited geographical regions: a central urbanized and coastal strip area along the Atlantic Ocean (“coastal area”) where a large part of the population lives, and 4 distinct remote areas along the Surinamese and Brazilian frontiers (“interior area”) (Figure 1).

We estimated the sample size for this survey at 2500 persons distributed in the 5 delimited geographical areas based on a 50% seroprevalence, 95% confidence, 90% power, and a cluster effect. To reach the desired sample size, a total of 1600 households were randomly selected for possible participation in the study from household databases maintained by the Geographic Information and Knowledge Dissemination Unit of the

Regional Environment, the planning and housing agency, and the National Institute of Economic and Statistical Information. A stratified simple random sampling method was adopted to select households from the 22 municipalities (strata), allowing an overrepresentation of isolated and small municipalities. Villages from 4 municipalities (Roura, Maripasoula, Regina, and Camopi) were specifically considered in the sample design to ensure that all existing submunicipality areas were adequately represented among the selected households. The distribution of households selected from the 22 strata is presented in Table 1. The global sampling fraction of the households was 1:49, varying from 1:103 to 1:5 according to the municipality.

Procedures and Ethical Considerations

Publicity and information about the survey was provided through the media and contact with local and national authorities. Fieldworker teams including investigators and nurses or medicine residents were trained to visit all households, explain the project objectives, and, when allowed, collect participants’ signatures in a free and informed consent form and carry out the interviews. All members of selected households who were 2–75 years of age were invited to take part in the study during a preliminary face-to-face interview. For all participants <18 years of age, 1 or 2 responsible adults signed the informed consent form. A specific educational-style comic book was designed for children 6–17 years of age to explain, in an understandable way, the nature and objectives of the survey and inform them about the voluntary nature of their participation in the study and their rights to access and rectify their personal information (Supplementary Materials 1).

Data were collected through a standardized questionnaire installed on tablets to register demographics, socioeconomics, and household characteristics. Participants were asked to report the occurrence of a presumptive ZIKV infection, to report the year of Zika presumptive infection, to list the specific associated symptoms (open-ended question), and to specify if they had consulted a doctor or obtained a biological confirmation of their infection. Thereafter, a venous blood sample of 10 mL was collected from each participant, in accordance with current biosafety standards.

The study was recorded on ClinicalTrials.gov (NCT03210363) and approved by the Sud-Ouest & Outre-Mer IV Ethical Research Committee (number CPP17-007a/2017-A00514-49) and by the French Data Protection Authority (number DR-2017-324) responsible for ethical issues and protection of individual data collection.

Laboratory Methods

Blood Sample Collection

Blood samples were collected into 5-mL gold BD Vacutainer SST II advance tubes with gel for serum separation (Becton-Dickinson). Immediately after puncture, samples were stored at 4°C–8°C until centrifugation within 12 hours. Sera were then

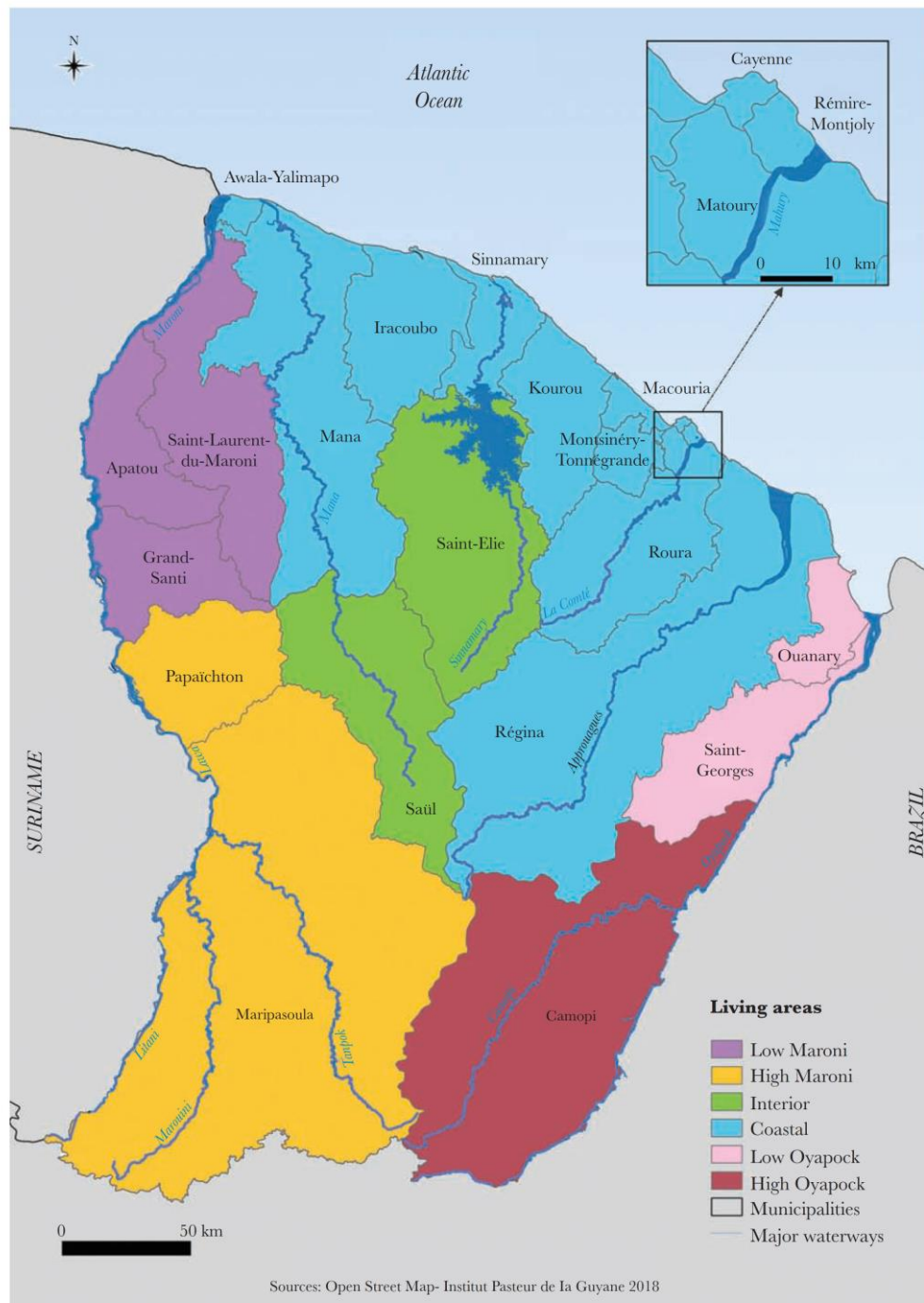


Figure 1. Map of French Guiana with geographical areas.

Table 1. Description of the Household Selection Process and Weighted Seroprevalence Estimated by Municipality

Municipality and Submunicipality	Population	No. of Households	No. of Selected Households	No. (%) of Enrolled Households	No. of Enrolled Individuals	Weighted Seroprevalence, % (95% CI)
Cayenne	57 614	21 659	210	196 (0.9)	446	25.2 (20.2–30.9)
Matoury	32 427	10 778	180	136 (1.3)	265	22.7 (16.5–30.5)
Saint-Laurent	43 600	9770	180	170 (1.7)	301	32.4 (25.7–39.9)
Kourou	26 221	8205	180	167 (2.0)	294	30.1 (23.8–37.3)
Rémire-Montjoly	23 976	8117	120	105 (1.3)	192	13.7 (8.5–20.9)
Macouria	11 719	4218	80	75 (1.8)	164	10.9 (6.8–17.1)
Mana	10 241	2297	80	74 (3.2)	96	16.7 (10.6–25.4)
Maripasoula	11 856	1955	80	74 (3.8)	145	26.7 (16.6–40.0)
Maripasoula center area	55	50	77	45.6 (30.0–62.0)
Twenke-Talhue village	15	14	33	8.4 (2.6–24.0)
Antecume-Pata village	10	10	35	0
Apatou	8431	1839	50	45 (2.5)	62	19.1 (10.2–32.9)
Grand-Santi	6969	1447	30	28 (1.9)	61	17.1 (8.3–32.0)
Saint-Georges	4020	1208	40	32 (2.7)	86	27.6 (13.6–47.9)
Papaïchton	7266	1150	40	32 (2.8)	49	22.7 (11.1–40.8)
Sinnamary	2957	1092	30	30 (2.8)	39	37.4 (24.0–53.1)
Roura	3713	983	50	39 (4.0)	70	18.7 (9.7–32.9)
Roura main area	30	26	45	13.7 (5.1–31.7)
Cacao village	20	13	25	27.3 (12.2–50.4)
Montsinéry-Tonnégrande	2473	898	30	29 (3.2)	66	10.7 (2.7–33.9)
Iracoubo	1878	585	30	29 (5.0)	53	10.7 (4.8–22.1)
Régina	946	401	50	43 (10.7)	75	12.0 (5.8–23.4)
Régina main area	40	33	64	13.1 (5.9–26.3)
Kaw village	10	10	11	5.9 (1.8–34.0)
Camopi	1769	346	50	50 (14.5)	115	3.7 (1.3–9.8)
Camopi main area	34	34	83	5.3 (2.0–13.5)
Trois-Sauts village	16	16	32	0
Awala	1379	330	30	28 (8.5)	60	25.5 (10.2–50.7)
Saint-Elie	95	143	20	10 (7.0)	11	0
Ouanary	165	140	20	5 (3.6)	13	11.3 (3.0–34.5)
Saül	150	94	20	18 (19.2)	34	2.1 (–3.1–15.3)
Total	259 865	77 655	1600	1415	2697	23.3 (20.9–25.9)

Abbreviation: CI, confidence interval.

frozen and stored at -20°C until use at the National Reference Center for arboviruses in Institut Pasteur in French Guiana.

Serologic Diagnosis

All serum samples were tested for anti-ZIKV immunoglobulin G (IgG) antibodies using a recombinant antigen-based SGERPaxMap microsphere immunoassay (MIA) adapted from Beck et al [32]. ZIKV Luminex MIA uses the ZIKV E3 domain as the epitope rather than the whole E protein as in traditional ELISAs. The E3 domain has been shown to limit cross-reactivity between flaviviruses [33–38] (see Supplementary Materials and Methods). In such a way, this assay limits the probability that individuals previously infected with dengue falsely test as ZIKV positive.

Furthermore, some of the samples were evaluated through anti-ZIKV microneutralization tests (MNTs) adapted from Beck et al [32]. Away from infection, as is the case in our study, detection of ZIKV neutralizing antibodies provides good evidence of a contact with ZIKV [39, 40] (Supplementary Materials and Methods).

ZIKV MNT was systematically performed on the first 235 samples to evaluate the correlation between ZIKV MIA and MNT results and to confirm MIA cutoffs.

ZIKV neutralizing antibodies from the MNT were detected in 63 of 65 (96.9%) of samples with an MIA ratio of >2.5 , in 26 of 36 (72.2%) of samples with an MIA ratio between 1.5 and 2.5, and in 12 of 134 (9%) of samples with an MIA ratio of <1.5 . A sample was considered positive if its MIA ratio was >2.5 and negative for a value <1.5 . All samples with an MIA ratio between 1.5 and 2.5 were tested by MNT and considered positive for neutralizing titers >20 . MNT was also systematically performed where the MIA ratio was <1.5 for anyone who had reported an arboviral-like infection in the last 2 years (Supplementary Materials 2). Finally, almost a quarter of the samples (22.5%; $n = 607$) were also tested by anti-ZIKV MNTs.

Statistical Analysis

We use the following notation to describe the study design (Table 1):

- i : one of the 22 strata (municipalities)
- M_i : number of primary sampling units (households) in the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$
- S_i : number of primary sampling units (households) selected from the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$
- m_i : number of primary sampling units (households) actually enrolled from the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$
- P_i : number of individuals living within the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$ (census data)
- p_i : number of individuals actually enrolled in the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$

We considered, that, in each municipality i , the probability of selecting a particular subject was equal to the probability to select his or her household and was (m_i/M_i) , corresponding to a statistical weight equal to $(1/m_i/M_i) = (M_i/m_i)$. This statistical weight indicates the number of people in the population represented by each subject in the sample.

We applied a poststratification adjustment to each of these weights to arrive at the final statistical weight for each subject. This adjustment allowed us to weight the age-sex groups within each municipality to match the distribution in the French Guiana total population. Ten age groups (2–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 ≥ 65 years) were used within male and female groups, and for each age-sex subgroup, we applied an adjustment factor c_{ijk} to have a final statistical weight $w_{ijk} = (M_i/m_i) \times c_{ijk}$, where i indexes municipalities, j indexes sex groups, and k indexes age groups.

We constructed a household socioeconomic index combining a multiple correspondence analysis and a hierarchical cluster analysis (Supplementary Materials and Methods). Type of housing, housing equipment such as access to drinking water and electricity, presence of a garden, private swimming pool, refrigerator, air conditioning, internet access, mobile phone, car, boat, type of health insurance, household income, and highest educational level were included to determine and characterize the natural groupings of households regarding socioeconomic levels.

The outcome of interest was the weighted ZIKV seroprevalence estimate, and the associated factors were identified by using a survey-weighted Poisson regression and prevalence ratios (PRs). Any variable having a significant univariate test with a P value cutoff point of 0.25 was selected as a candidate for the multivariate analysis. The strength of the association between selected variables and ZIKV seropositivity was estimated by crude and adjusted PRs with their 95% confidence interval (CI), all PRs excluding 1.0 being considered as significant.

Analyses were carried out using survey capabilities of Stata version 15 statistical software [41] and SPAD 8 [42]. Spatial analyses were performed using QGIS software [43].

RESULTS

In total, 1415 households and 2697 individuals were included from the 27 recruitment areas (Table 1). The mean household size was 1.9 individuals (range, 1–11). The mean age was 34.1 years (range, 2–75 years). Comparison of the sociodemographic characteristics of the study sample to the census data demonstrated an overrepresentation of women (58.9% vs 50% in the general population of French Guiana) and adults >25 years of age (64% vs 53% in French Guiana). These differences were accounted for in the analyses of seroprevalence and risk factors by allocating poststratification weight to each participant.

The crude proportion seropositive was 21.6% and the overall weighted seroprevalence of ZIKV antibodies in French Guiana was 23.3% (95% CI, 20.9%–25.9%) (Table 1). The seroprevalence did not differ according to sex ($P = .65$) or age ($P = .47$) (Table 2). Serological results in the different geographical areas are shown in Figure 2. While ZIKV circulated in a large part of French Guiana, it barely reached the interior and remote villages located in the most isolated forest areas (Saint-Elie, Saül, Talhuen-Twenke villages, and Camopi) (Table 1). Elevated probabilities of infection were observed in the main population centers in Maroni river (Maripasoula main area: 45.6% [95% CI, 30.0%–62.0%]; Saint-Laurent: 32.4% [95% CI, 25.7%–39.9%]), in the coastal area (Kourou: 30.1% [95% CI, 23.8%–37.3%]; Cayenne: 25.2% [95% CI, 20.2%–30.9%]), and in Low-Oyapock (Saint-Georges: 27.6% [95% CI, 13.6%–47.9%]). Two smaller geographical areas in the coastal area were also strongly impacted (Sinnamary: 37.4% [95% CI, 24.0%–53.1%]; Cacao: 27.3% [95% CI, 12.2%–50.4%]). Living in the northwestern part of the territory, so-called “Low Maroni,” in urban areas and being born in Haiti was significantly associated with being seropositive in both univariate and multivariate analyses (Table 2). Living in a carbet, representing a typical Native American cabin without walls essentially located in the Amazonian forest complex in High Oyapock, interior, and high Maroni villages, was significantly associated with being ZIKV seronegative at univariate level. The seroprevalence estimated in makeshift houses was higher than in individual or collective type of housing. However, this difference was not significant, probably due to small numbers of individuals in this category. Benefiting from universal health coverage or state medical assistance and having a low household income was associated with being seropositive at the univariate level. However, socioeconomic factors and type of housing were no longer significant after adjusting by geographical regions.

The proportion of reported symptoms was estimated at 25.5% (95% CI, 20.3%–31.4%) in ZIKV-positive participants vs 3.6% (95% CI, 2.6%–5.0%) in seronegative individuals, resulting in a ZIKV-attributable symptomatic infection rate of 21.9%.

Table 2. Factors Associated With Zika Virus Seropositivity

Characteristic	Total No. of Tested Individuals	Weighted Prevalence, % (95% CI)	Crude PR (95% CI)	Pearson P Value	Adjusted PR (95% CI)
Sex					
Male	1108	22.8 (19.6–26.5)	Ref	.65	...
Female	1589	23.8 (21.0–26.8)	1.04 (.87–1.24)		
Age, y					
2–4	63	27.0 (15.2–43.3)	Ref	.47	...
5–14	494	24.1 (19.1–30.1)	.89 (.50–1.59)		
15–24	413	25.9 (21.0–31.6)	.96 (.56–1.66)		
25–34	471	23.6 (19.2–28.7)	.87 (.51–1.50)		
35–44	442	19.7 (15.8–24.3)	.73 (.43–1.25)		
45–54	362	21.2 (16.5–26.8)	.78 (.44–1.39)		
55–64	284	18.9 (14.3–24.6)	.70 (.39–1.27)		
≥65	168	28.3 (20.4–37.7)	1.05 (.56–1.95)		
Region of residence					
Coastal area	1820	22.2 (19.4–25.3)	Ref	.06	Ref
Low Maroni	424	28.8 (23.4–34.8)	1.29 (1.02–1.64)		1.41 (1.02–1.95)
High Maroni	194	25.5 (17.2–36.0)	1.15 (.78–1.70)		1.51 (.91–2.50)
Low Oyapock	99	27.0 (13.5–46.8)	1.21 (.64–2.32)		1.77 (.89–3.52)
High Oyapock	115	3.7 (1.3–9.8)	.16 (.61–.46)		.26 (.94–.75)
Interior	45	1.0 (.1–6.9)	.04 (.01–.33)		.07 (.01–.52)
Type of housing					
Building/collective	365	21.5 (16.4–27.6)	Ref	.05	...
Individual	1768	23.8 (20.8–27.2)	1.11 (.83–1.49)		
Carbet	213	5.9 (1.6–18.9)	.27 (.08–.97)		
Makeshift	89	28.3 (17.7–42.1)	1.32 (.79–2.19)		
Type of zone					
Rural	1304	19.4 (16.2–23.1)	Ref	.03	Ref
Urban	1393	24.8 (21.7–28.1)	1.28 (1.02–1.58)		1.45 (1.11–1.91)
Birth place					
French Guiana	1481	23.4 (20.2–27.1)	Ref	<10 ⁻²	Ref
Suriname	213	27.0 (20.2–35.1)	1.15 (.85–1.57)		1.08 (.75–1.56)
Brazil	174	19.1 (13.3–26.7)	.82 (.56–1.19)		.82 (.55–1.22)
Other South America	63	27.6 (17.7–40.3)	1.18 (.77–1.80)		1.18 (.74–1.88)
Haiti	223	34.3 (20.6–42.3)	1.46 (1.14–1.88)		1.45 (1.08–1.94)
Caribbean island	136	20.6 (13.5–30.2)	.88 (.58–1.34)		.82 (.51–1.31)
Europe	349	17.0 (12.4–22.8)	.72 (.52–1.01)		.76 (.54–1.08)
Asia	28	4.6 (1.08–17.6)	.20 (.04–.82)		.23 (.05–1.14)
Africa	22	12.4 (3.1–38.6)	.53 (.14–1.97)		.56 (.15–2.15)
Others	8	6.1 (.7–36.6)	.26 (.03–2.04)		.32 (.04–2.50)
Household size					
1–2	536	20.0 (16.2–24.5)	Ref	.41	...
3–5	1359	24.1 (20.7–27.8)	1.20 (.93–1.55)		
≥6	592	24.6 (18.8–31.6)	1.23 (.88–1.72)		
Household income, €					
<1000	565	26.9 (22.2–32.1)	Ref	.10	Ref
1000–2999	833	24.5 (19.7–29.9)	.83 (.48–1.41)		.92 (.67–1.25)
3000–4999	285	17.7 (12.5–24.3)	.53 (.33–.86)		.72 (.46–1.12)
≥5000	153	15.7 (9.4–24.9)	.48 (.24–.94)		.66 (.37–1.16)
Not documented	861	24.0 (19.8–28.8)	.78 (.56–1.10)		.87 (.62–1.22)
Socioeconomic index					
Low	233	16.3 (10.8–23.9)	Ref	.06	Ref
Intermediate	908	26.5 (21.8–31.8)	1.63 (1.04–2.53)		1.48 (.96–2.26)
Elevated	1291	21.4 (18.3–24.9)	1.31 (.85–2.02)		1.59 (.97–2.59)
Health insurance status					
General social coverage	1330	20.2 (17.3–23.5)	Ref	<10 ⁻²	...
Universal health coverage	1233	25.4 (21.5–29.7)	1.26 (1.00–1.57)		
State medical assistance	128	36.9 (27.6–47.2)	1.83 (1.34–2.49)		
No healthcare	6	20.1 (2.5–70.8)	.99 (.16–6.94)		

Abbreviations: CI, confidence interval; PR, prevalence ratio.

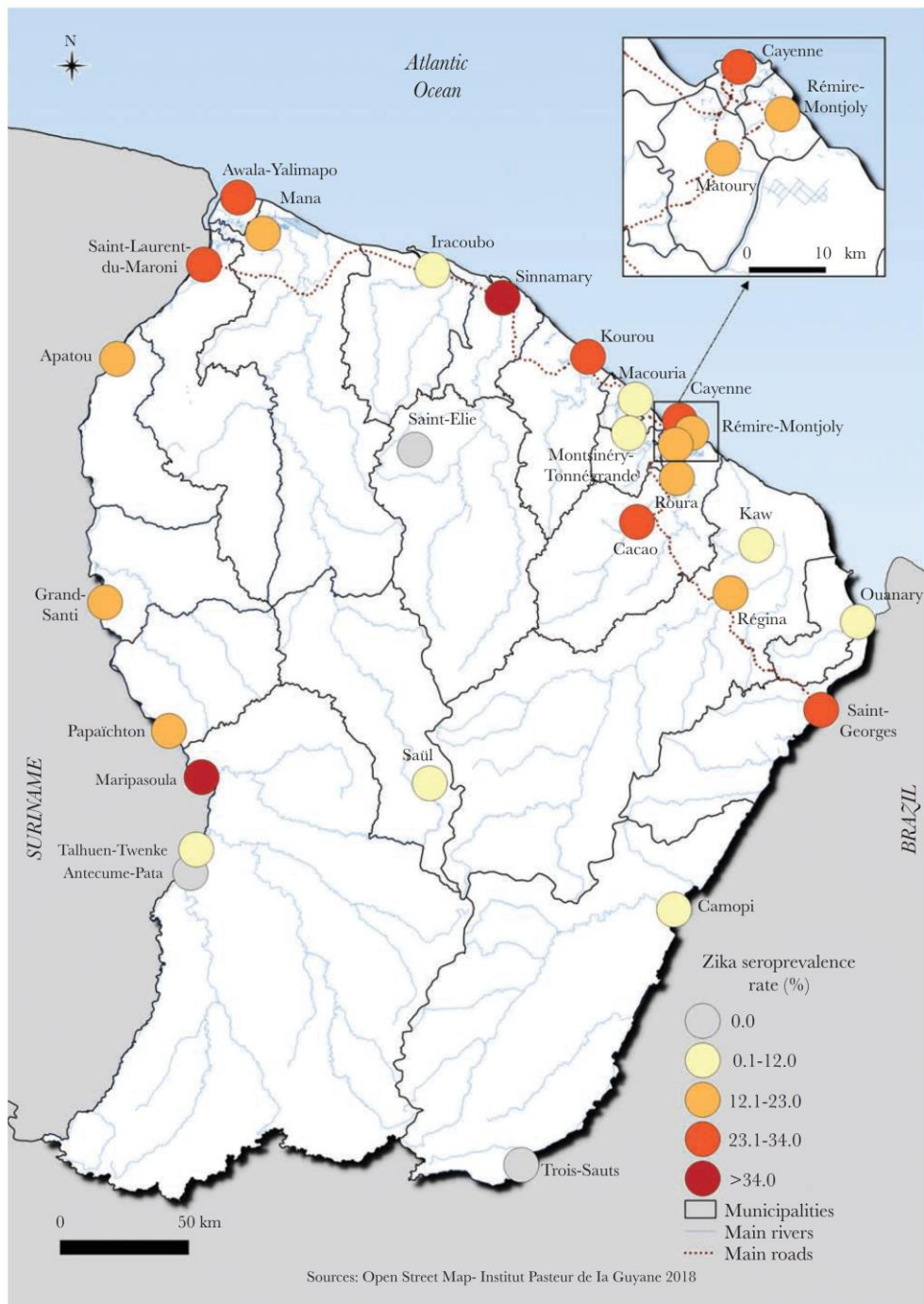


Figure 2. Spatial distribution of Zika virus seroprevalence, French Guiana.

This proportion varied substantially over space from 27.3% in the coastal area to only 12.8% in the High Maroni area, but did not vary significantly by sex (28.6% in ZIKV-positive women vs 21.8% in ZIKV-positive men; $P = .22$). More than 95% of infected individuals who reported the occurrence of a presumptive ZIKV infection reported a year of occurrence between 2015 and 2017, corresponding to the period of transmission of ZIKV in French Guiana. Three-quarters of them (75.8%) declared that diagnosis was confirmed by a clinician and 54.7% declared that they had a laboratory confirmation. Fever (80.5%) and myalgia (62.4%) were the most frequently reported symptoms in ZIKV-positive participants. However, only rash (38.0%) and arthralgia (33.9%) were significantly more prevalent in ZIKV-positive individuals (Table 3).

DISCUSSION

Here we have presented a large-scale representative ZIKV seroprevalence study in South America from the recent 2015–2016 Zika epidemic. We found that approximately a quarter of the population of French Guiana became infected during the outbreak. However, there was substantial heterogeneity in infection risk, with communities in the center of the territory hardly affected at all, whereas up to half of the population was infected in urban communities along the coast. Our results were consistent with a recent report from a systematic monitoring of pregnant women in French Guiana that estimated at 19% the proportion of ZIKV-positive women during the first 4 months of the outbreak [25].

Our seroprevalence estimates are slightly lower than most previous estimates from seroprevalence studies in other locations in South America [24–28] and in other parts of the world [2, 34]. This highlights the importance of conducting population-representative studies. The previous studies in South America have all consisted of single communities or small numbers of neighboring populations. Therefore, it has not been possible to generalize the findings to the wider country as is the case here, where the entire territory was included in the initial sampling frame. The future risk of ZIKV in the area remains unclear. It has been shown in a study conducted in Thailand that ZIKV can transition to stable endemic circulation [44]. Our findings demonstrate that the majority of the population remains susceptible to ZIKV, which would potentially allow future successful reintroductions

of the virus. However, the observed differences in seropositivity across the country may partly reflect differences in the distribution of mosquitoes across the territory. Population movements, economic development, and urbanization have facilitated the geographical expansion of *Ae. aegypti* and its implantation in almost all inhabited areas of French Guiana, even in villages along the Maroni river up to the Maripasoula main area and inland up to Saül [45, 46]. However, to date no study has reported the presence of *Ae. aegypti* populations in the most remote villages including Antecume Pata, Twenke-Talhuen, and Camopi [46], where seroprevalence rates varied from 0% to 8%. Furthermore, despite strengthening existing epidemiological surveillance systems [47] and entomo-epidemiological investigations coordinated by local health authorities when a clinical or confirmed case appeared in these areas, no autochthonous transmission of *Aedes*-transmitted diseases has been identified in these villages.

Differences in vector control activities implemented in the different geographical areas may also have contributed to variability in transmission intensities between municipalities. Indeed, the French Guiana program of surveillance and management of arboviral diseases includes *Ae. aegypti* density reduction throughout the year, which is intensified during outbreaks. Vector control activities include both indoor and outdoor spatial spraying of deltamethrin against adults and the removal of breeding sites or their treatment with *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*-based larvicides [48]. These activities rely on important logistical and human resources that can be in some situations very difficult to apply uniformly in the different geographical areas of French Guiana.

We found that individuals with higher income and benefiting from general health insurance had a reduced risk of infection compared to those with lower income and benefiting from universal health or state medical assistance in the univariate risk factor analysis. However, after correcting for spatial differences in risk, no individual or household-level factor was associated with being seropositive. This suggests that the individual risk of infection is more deeply modulated by different environments related to geographic factors, urbanization level, and the related quality of sanitary infrastructures that may have an impact on the extent of vector infestation and, hence, viral circulation.

Table 3. Clinical Symptoms Reported, by Zika Virus Infection Status

Clinical Symptoms	Total (N = 147)		ZIKV-Positive Individuals (n = 96)		ZIKV-Negative Individuals (n = 51)		Pearson P Value
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Fever	118	(81.4)	77	(80.5)	41	(83.0)	.98
Arthralgia	84	(52.2)	62	(33.9)	22	(61.9)	.01
Myalgia	93	(63.1)	61	(62.4)	32	(64.2)	.92
Rash	52	(30.1)	41	(38.0)	11	(15.3)	.01
Conjunctival hyperemia	28	(18.0)	22	(21.9)	6	(10.6)	.10

Abbreviation: ZIKV, Zika virus.

Whereas the proportion of asymptomatic ZIKV infection in ZIKV-positive participants was estimated in previous general population cross-sectional studies at 43% in French Polynesia [34], 47% in Puerto Rico [49], and 62% in Yap, Micronesia [2], we found that 74.5% (95% CI, 68.5%–79.8%) of the participants with ZIKV IgG did not report symptoms confirming the high proportion of asymptomatic ZIKV infection. Considering that the survey was conducted 8 months after the end of the ZIKV epidemic in French Guiana, recall bias may nonetheless have led to underreporting of symptoms, particularly when there was a considerable time delay between the symptoms' occurrence and the time of the survey. Furthermore, even if numerous education campaigns may have considerably increased public awareness of health risks related to arboviruses in a large majority of the population, awareness about Zika; cultural, social, and behavioral practices; or previous expositions to diseases and parasites may have affected the reporting of presumptive ZIKV infection.

Our study has other limitations inherent to the study design and cross-reaction issues in the context of co-circulation of related arboviruses.

First, given that individuals without health coverage could not be enrolled in our survey because of restrictions from French legislation, immigrants without health coverage were underrepresented in our sample. Although this population was very small in the majority of the municipalities, some households were excluded in the western border part of the territory, which is known for high levels of immigration, because the adults and household referents did not have health insurance status. Second, sample size calculation was determined to obtain a sufficient point estimate of prevalence but not to study risk factors of infection so that we might lack power to ascertain them. Finally, cross-reaction between viruses of the same family could have affected the interpretation of seroprevalence results. In particular, dengue has circulated in French Guiana for decades. Here we used an assay that minimizes the risk of cross-reaction by relying on the E3 domain of the ZIKV in combination with virus neutralization assay (MNT). We estimated that 9% of those with lower MIA values were still seropositive. This means that the true proportion seropositive may be slightly higher than our estimates; however, as 76.4% of samples had low MIA results, this would only raise the proportion seropositive from 23.3% to 27.1%.

In conclusion, this study is the first to provide a consistent overview of a territory-wide ZIKV seropositivity estimation in the Americas. Given that a huge proportion of ZIKV infections are clinically asymptomatic and that the disease is greatly underreported, our results provide distinctive and useful information per geographical area and population subgroups in a continental area frequently exposed to arbovirus.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *The Journal of Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to

benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Presented in part: 2019 Annual Conference of the International Society for Disease Surveillance, San Diego, California, 29 January–1 February 2019; and Neglected Tropical Diseases Congress: Future Challenges, Dubai, United Arab Emirates, 5–6 December 2018.

Acknowledgments. We thank Laurine Levillayer from the Institut Pasteur of Paris, Dr Paul Brousse from the Cayenne Hospital Center, Dr Katia Le Goaziou from the National Institute of Economic and Statistical Information, and all collaborators and field workers involved in the Arbovirus Epidemiologic Survey (EPI-ARBO) project. We also thank Laetitia Bremand, Bhety Labeau, David Moua, and Marine Rangon from the Arbovirus National Reference Center for their valuable contributions to the laboratory analyses.

Disclaimer. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Financial support. This study was supported by the European Regional Development Fund under EPI-ARBO grant agreement GY0008695; the Regional Health Agency of French Guiana; and the National Center of Spatial Studies. C. Fl. acknowledges financial support from the Centre National d'Etudes Spatiales-Terre solide, Océan, Surfaces Continentales, Atmosphère fund (grant number CNES-TOSCA-480000720) and funding from Calmette and Yersin allocated by the Pasteur Institut Department of International Affairs. S. C. acknowledges financial support from the AXA Research Fund, the Investissement d'Avenir program, the Laboratoire d'Excellence Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases program (grant number ANR-10-LABX-62-IBEID), the Models of Infectious Disease Agent Study of the National Institute of General Medical Sciences, the INCEPTION project (PIA/ANR-16-CONV-0005), and the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under ZIKAlliance grant agreement number 734548.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts of interest.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

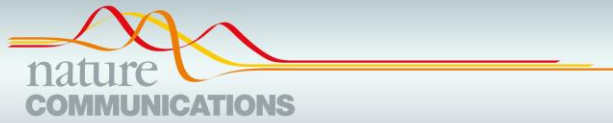
REFERENCES

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1952**; 46:509–20.
2. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* **2009**; 360:2536–43.

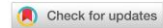
3. Ioo S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* **2014**; 44:302–7.
4. Jouannic JM, Friszer S, Leparc-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet* **2016**; 387:1051–2.
5. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20:O595–6.
6. Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis* **2015**; 21:1887.
7. Petterson JH-O, Eldholm V, Seligman SJ, et al. How did Zika virus emerge in the Pacific Islands and Latin America? *mBio*. **2016**; 7.
8. Brasil P, Sequeira PC, Freitas AD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *Lancet* **2016**; 387:1482.
9. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* **2016**; 387:1531–9.
10. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* **2016**; 374:2142–51.
11. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* **2016**; 374:1981–7.
12. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* **2016**; 387:2125–32.
13. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* **2016**; 16:653–60.
14. Hoen B, Schaub B, Funk AL, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med* **2018**; 378:985–94.
15. World Health Organization. Statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005). Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Geneva, Switzerland: WHO, **2016**.
16. Hills SL. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission—continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2016**; 65:215–6.
17. D’Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *N Engl J Med* **2016**; 374:2195–8.
18. L’Azou M, Taurel AF, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000–2012): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**; 8:e3235.
19. Flamand C, Fritzell C, Prince C, et al. Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PLoS One* **2017**; 12:e0172267.
20. Fritzell C, Raude J, Adde A, Dusfour I, Quenel P, Flamand C. Knowledge, attitude and practices of vector-borne disease prevention during the emergence of a new arbovirus: implications for the control of chikungunya virus in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* **2016**; 10:e0005081.
21. Flamand C, Fritzell C, Obale P, Quenel P, Raude J. The role of risk proximity in the beliefs and behaviors related to mosquito-borne diseases: the case of chikungunya in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* **2017**; 97:344–55.
22. Flamand C, Fritzell C, Mathews S, et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill Bull* **2017**; 22. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102.
23. Santé Publique France. Situation épidémiologique du virus Zika aux Antilles Guyane. **2016**. <http://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2016/situation-epidemiologique-du-virus-zika-aux-antilles-guyane.-point-au-10-novembre-2016>. Accessed 16 August 2019.
24. Netto EM, Moreira-Soto A, Pedroso C, et al. High Zika virus seroprevalence in Salvador, northeastern Brazil limits the potential for further outbreaks. *mBio* **2017**; 8. doi:10.1128/mBio.01390-17.
25. Rodriguez-Barraquer I, Costa F, Nascimento EJM, et al. Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region. *Science* **2019**; 363:607–10.
26. Saba Villarroel PM, Nurtop E, Pastorino B, et al. Zika virus epidemiology in Bolivia: a seroprevalence study in volunteer blood donors. *PLoS Negl Trop Dis* **2018**; 12:e0006239.
27. Zambrana JV, Bustos Carrillo F, Burger-Calderson R, et al. Seroprevalence, risk factor, and spatial analyses of Zika virus infection after the 2016 epidemic in Managua, Nicaragua. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2018**; 115:9294–99.
28. Langerak T, Brinkman T, Mumtaz N, et al. Zika virus seroprevalence in urban and rural areas of Suriname, 2017. *J Infect Dis* **2019**; 220:28–31.
29. Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood* **2017**; 129:263–6.
30. Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, Van Kerkhove MD, Flamand C. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: a scoping review. *PLoS Negl Trop Dis* **2018**; 12:e0006533.
31. Salje H, Paul KK, Paul R, et al. Nationally-representative serostudy of dengue in Bangladesh allows generalizable disease burden estimates. *eLife* **2019**; 8:e42869.
32. Beck C, Desprès P, Paulous S, et al. A high-performance multiplex immunoassay for serodiagnosis of flavivirus-associated

- neurological diseases in horses. *Biomed Res Int* **2015**; 2015:678084.
33. Aubry M, Finke J, Teissier A, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011–2013. *Int J Infect Dis* **2015**; 41:11–12.
 34. Aubry M, Teissier A, Huart M, et al. Zika virus seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. *Emerg Infect Dis* **2017**; 23:669–72.
 35. Aubry M, Teissier A, Huart M, et al. Seroprevalence of dengue and chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014–2015. *Emerg Infect Dis* **2018**; 24:558–61.
 36. Kama M, Aubry M, Naivalu T, et al. Sustained low-level transmission of Zika and chikungunya viruses after emergence in the Fiji Islands. *Emerg Infect Dis* **2019**; 25:1535–8.
 37. Kucharski AJ, Kama M, Watson CH, et al. Using paired serology and surveillance data to quantify dengue transmission and control during a large outbreak in Fiji. *eLife* **2018**; 7.
 38. Simon O, Acket B, Forfait C, et al. Zika virus outbreak in New Caledonia and Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *J Neurovirol* **2018**; 24:362–8.
 39. Swanstrom JA, Plante JA, Plante KS, et al. Dengue virus envelope dimer epitope monoclonal antibodies isolated from dengue patients are protective against Zika virus. *mBio*. **2016**; 7. doi:10.1128/mBio.01123-16.
 40. Collins MH, McGowan E, Jadi R, et al. Lack of durable cross-neutralizing antibodies against Zika virus from dengue virus infection. *Emerg Infect Dis* **2017**; 23:773–81.
 41. StataCorp. Stata statistical software: release 15. College Station, TX: StataCorp LLC, **2017**.
 42. SPAD Data Mining, v. 8.0 Software Program. Suresnes, France: Coheris Corp, **2013**.
 43. QGIS Development Team. QGIS Geographic Information System. Beaverton, OR: Open Source Geospatial Foundation, **2009**.
 44. Ruchusatsawat K, Wongjaroen P, Posanacharoen A, et al. Long-term circulation of Zika virus in Thailand: an observational study. *Lancet Infect Dis* **2019**; 19:439–46.
 45. Fouque F, Carinci R. *Aedes aegypti* in French Guiana. Some aspects of history, general ecology and vertical transmission of the dengue virus [in French]. *Bull Soc Pathol Exot* **1996**; 89:115–9.
 46. Epelboin Y, Chaney SC, Guidez A, et al. Successes and failures of sixty years of vector control in French Guiana: what is the next step? *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2018**; 113:e170398.
 47. Flamand C, Quenel P, Ardillon V, Carvalho L, Bringay S, Teisseire M. The epidemiologic surveillance of dengue-fever in French Guiana: when achievements trigger higher goals. *Stud Health Technol Inform* **2011**; 169:629–33.
 48. Dusfour I, Zorrilla P, Guidez A, et al. Deltamethrin resistance mechanisms in *Aedes aegypti* populations from three French overseas territories worldwide. *PLoS Negl Trop Dis* **2015**; 9:e0004226.
 49. Lozier MJ, Burke RM, Lopez J, et al. Differences in prevalence of symptomatic zika virus infection, by age and sex—Puerto Rico, 2016. *J Infect Dis* **2018**; 217:1678–9.

1.4.3 - Article 3: Reconstructing Mayaro virus circulation in French Guiana shows frequent spillovers



ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16516-x>

OPEN

Reconstructing Mayaro virus circulation in French Guiana shows frequent spillovers

Nathanaël Hozé¹, Henrik Salje^{1,2}, Dominique Rousset³, Camille Fritzell⁴, Jessica Vanhomwegen⁵, Sarah Bailly⁴, Matthieu Najm¹, Antoine Enfissi³, Jean-Claude Manuguerra⁵, Claude Flamand^{4,6} & Simon Cauchemez^{1,6}✉

Characterizing the circulation of Mayaro virus (MAYV), an emerging arbovirus threat, is essential for risk assessment but challenging due to cross-reactivity with other alphaviruses such as chikungunya virus (CHIKV). Here, we develop an analytical framework to jointly assess MAYV epidemiology and the extent of cross-reactivity with CHIKV from serological data collected throughout French Guiana (N = 2697). We find strong evidence of an important sylvatic cycle for MAYV with most infections occurring near the natural reservoir in rural areas and in individuals more likely to go to the forest (i.e., adult males) and with seroprevalences of up to 18% in some areas. These findings highlight the need to strengthen MAYV surveillance in the region and showcase how modeling can improve interpretation of cross-reacting assays.

¹Mathematical Modelling of Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, UMR2000, CNRS, 75015 Paris, France. ²Department of Genetics, University of Cambridge, Cambridge, UK. ³Arbovirus National Reference Center, Institut Pasteur in French Guiana, Cayenne, French Guiana. ⁴Epidemiology Unit, Institut Pasteur in French Guiana, Cayenne, French Guiana. ⁵Environment and Infectious Risks Unit, Institut Pasteur, Paris, France. ⁶These authors contributed equally: Claude Flamand, Simon Cauchemez. ✉email: simon.cauchemez@pasteur.fr

Arboviruses constitute an important and evolving threat for public health. Mayaro virus (MAYV), an alphavirus often cited as a likely candidate for the next major arbovirus emergence^{1–4}, is mainly transmitted by forest-dwelling *Haemagogus* mosquitoes to nonhuman primates and other mammalian reservoirs and results in symptoms similar to those of dengue or chikungunya⁵. Practices such as deforestation and human activities in forested regions⁶ increase the risk that MAYV will move from a sylvatic cycle (i.e., circulates in an animal reservoir but with only sporadic human infections) to a domestic cycle (i.e., self-sustaining transmission in humans) with important consequences for public health. Active circulation has been confirmed in various areas including urban settings in Caribbean area, South and Central America^{7–10}, but surprisingly little is known about its circulation in human populations.

Seroprevalence studies that quantify the proportion of the population with antibodies against MAYV can help address such knowledge gap in the level of circulation and spatial extent¹¹ and support risk assessment of this emerging pathogen. However, following the widescale circulation of CHIKV in the Americas since 2013, the evaluation of MAYV infection is greatly complicated by serological cross-reactivity where CHIKV infected individuals may experience a rise in MAYV antibody measures, even if they have not been infected by MAYV. This problem of cross-reactivity hampers serological studies across many different pathogens¹².

Here, we demonstrate that by jointly analyzing serological results for both MAYV and CHIKV alongside data on the age and location of participants, we can simultaneously reconstruct the history of circulation of the viruses and the extent of cross-reactivity. We apply our approach to MAYV and CHIKV in French Guiana, a territory that has seen a CHIKV epidemic between February 2014 and October 2015^{13–15}, as well as documented MAYV cases^{16,17}. We randomly collected 2697 population-representative serum samples from all age-groups from throughout French Guiana¹⁸ (Methods and Supplementary Table 1). For each serum sample, we measured antibody responses to both MAYV and CHIKV using a multiplexed microsphere-based IgG immunoassay (MIA) that returned a relative fluorescence intensity (RFI) for each pathogen¹⁹ (see Methods section).

Results

Serology of MAYV and CHIKV. We find that almost all participants with a MAYV RFI signal also exhibit a signal for CHIKV (Fig. 1a). In the absence of a good understanding of the antibody response following exposure and of cross-reactivity, we cannot reliably estimate the proportion of participants historically infected by MAYV from such laboratory results alone. If an increase in MAYV RFI was solely due to cross-reactivity with CHIKV, MAYV RFI should be roughly proportional to CHIKV RFI in each region of French Guiana. However, we observe important differences between regions (Fig. 1b). For example, while the average MAYV RFI is much lower than the average CHIKV RFI in Cayenne, it is higher in High Oyapock among participants aged >20 years old (Fig. 1b). We hypothesize that the true level of circulation of each virus and the level of cross-reactivity can be identified if we integrate in our analysis the fact that individuals with shared characteristics—age, region, sex, housing, and income—tend to have correlated risks of historic infection. Our approach jointly estimates the location-specific annual force of infection (FOI, per capita rate at which a susceptible individual gets infected) for MAYV and CHIKV modulated by pathogen-specific socio-demographic factors, and how RFIs change to both the infecting and non-infecting virus

following infection (see Methods). In a simulation study, we find that our approach is able to reliably estimate model parameters and reconstruct viral circulation histories (See Supplementary Tables 2 and 3).

Using this integrative analytical framework, we estimate that MAYV RFI increases on the log scale by 2.2 (95% credible interval (CrI): 2.1–2.3) for an individual historically infected with MAYV and by 0.22 (95% CrI: 0.20–0.23) after a CHIKV infection while CHIKV RFI increases by 1.05 (95% CrI: 1.01–1.1) after a MAYV infection and by 3.64 (95% CrI: 3.60–3.67) after a CHIKV infection (Tab S4).

Assessing the history of virus circulation. In addition to cross-reactivity, our model assesses the history of circulation and infection risk factors for each virus. For MAYV, our best fitting model (see Methods section Alternative models of virus circulation and Supplementary Tables 6 and 7) assumes that the force of infection for MAYV has remained stable over time, with important regional variations (Fig. 2a). At any point in time, we find that males are 1.9 (95% CrI: 1.3–2.7) times as likely to be infected by MAYV than females, and adults are 5.1 (95% CrI: 2.2–10.5) times as likely to be infected than children (Fig. 2b). Living in a carbet (typical Native American cabin without walls) is a risk factor for MAYV infection (OR: 1.4, 95% CrI: 0.8–2.3). These estimates support the scenario of a sylvatic transmission cycle for MAYV where most infections occur near the natural reservoir in rural areas and where individuals more likely to go to the forest (i.e., adult males) are also at higher risk of infection.

For CHIKV, our best fitting model (see Methods section Alternative models of virus circulation) correctly identifies that the virus emerged only recently in French Guiana (Fig. 2a)²⁰ and predominantly circulated in the coastal and urbanized areas, as well as the north western region of the territory. Contrasting with MAYV, we find that females are more likely to be infected by CHIKV than males (relative FOI is 1.2, 95% CrI: 1.0–1.4) and children are as likely as adults to be infected (Fig. 2b). We find an increased risk of CHIKV infection for individuals that spend more time at home. We assessed whether this observation could help explain the increased level of CHIKV infection among women. In the survey, participants were asked the average time they spend at home per day. We found that females were 1.38 (95% CrI: 1.13–1.69) times more likely than men to spend >16 h per day at home. Spending time at home was also associated with infection by CHIKV (OR, 95% CrI: 1.84 (1.41–2.40)), but not significantly associated with MAYV infection (OR, 95% CrI: 1.30 (0.79–2.14)). These findings are consistent with a previous study on CHIKV transmission in Bangladesh, which suggested that the increased time women spend within and around their home compared to men was responsible for an increased risk of infection²¹. We also tested whether the differences between males and females could be explained by differential boosting of the RFI rather than different viral exposure levels. We ran the same model using only males and only females. We found that the overall prevalence was not modified by this additional assumption, although we found a slightly larger mean boosting for females, but larger individual variations for males (Supplementary Table 8). There is a good adequacy between model predictions and the data (Supplementary Figs. 1 and 2).

Model-based classification of infection. Once parameters characterizing cross-reactivity and the force of infection have been estimated, the model can be used to improve the interpretation of serological assays and estimate the prevalence of infection. We propose a model-based classification that derives for each possible

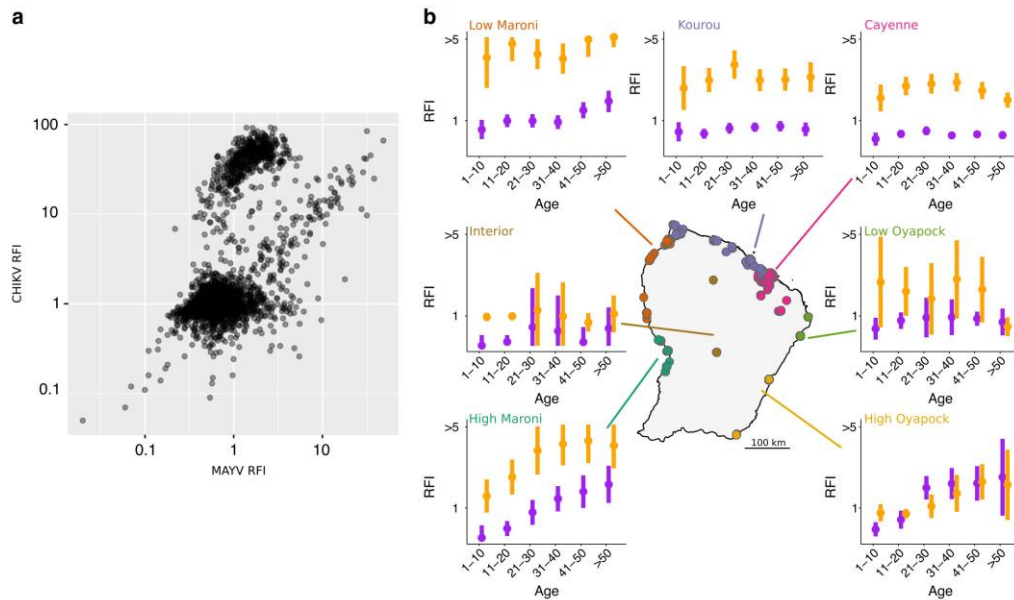


Fig. 1 Serology of MAYV and CHIKV in French Guiana. **a** MAYV and CHIKV relative fluorescence intensity (RFI) for the 2697 individuals included in the study. **b** Map of French Guiana showing the location of samplings in 22 municipalities. Colors in the map indicate the seven geographical clusters. Mean \pm SEM of the RFI stratified in 10-year age groups is shown for each region for MAYV (purple) and CHIKV (orange). Sample sizes for each age class are given in Supplementary Table 4.

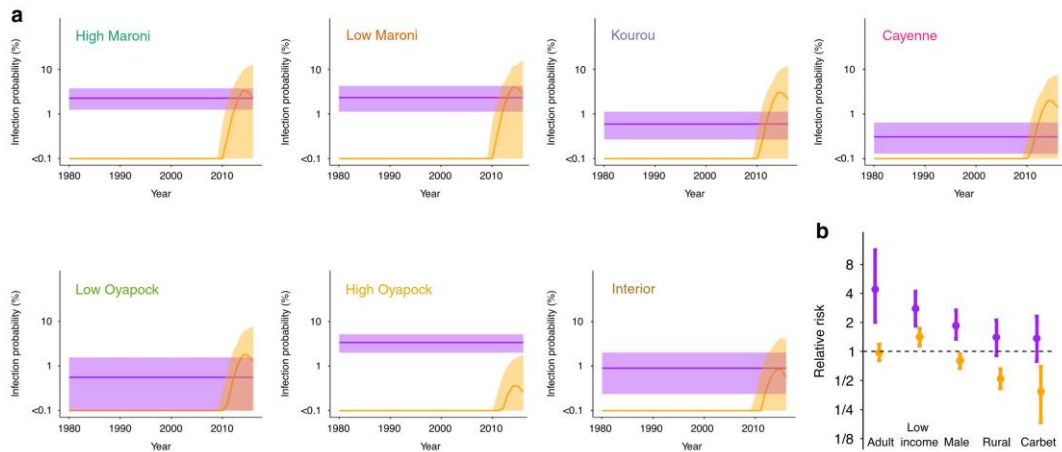


Fig. 2 Model estimates of the determinants of infection. **a** Best model fit of the yearly probability of infection by MAYV (purple) and CHIKV (orange) of an adult male in the different regions of French Guiana. Solid lines indicate the mean probability of infection and envelopes the 95% credible intervals. **b** Relative risk of MAYV (purple) and CHIKV (orange) infection of individuals above 20 years old (relative to younger individuals), low income (relative to high income), males (relative to females), living in a rural area (relative to an urban area), and living in a carbet (jungle housing) relative to other types of habitations. Data are presented as the mean posterior with error bars denoting 95% credible intervals and the dashed line represents a relative risk of 1.

value of the assays the probability of infection by MAYV and/or CHIKV and classifies the result as infected if the estimated probability of infection is above 50% (Fig. 3a). To validate the model-based classification, 100 sera were selected for further testing with anti-MAYV and anti-CHIKV microneutralization

tests (MNTs). Using the results from the MNTs as the gold standard, we find that the model-based classification that uses both RFI values performs substantially better than a classification based on a simple optimized cut-off (Fig. 3b and Supplementary Figs. 3 to 5).

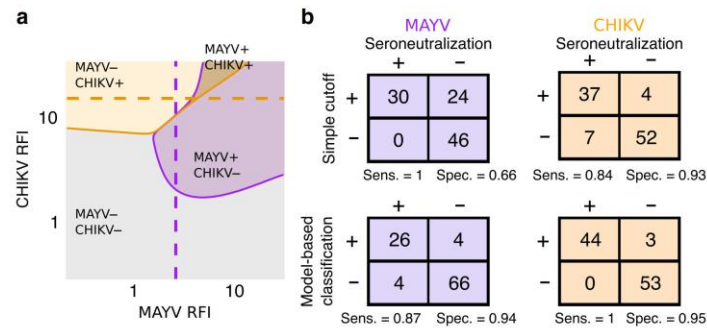


Fig. 3 Classification of MAYV and CHIKV infections. **a** Graphical representation of the model-based classification that determines the infection status for MAYV and CHIKV from the measured MAYV and CHIKV RFIs. For a classification with a simple cut-off, MAYV positive samples would lie on the right of the dashed purple curve, and CHIKV positive samples above the orange curve. The boundaries were plotted considering a probability of MAYV infection of 5% and CHIKV infection of 20% (see Supplementary Fig. 4 for a sensitivity analysis where the infection probabilities are changed). **b** Contingency tables comparing the simple cutoff and the model-based classifications using the seroneutralization assay (performed on 100 individuals) as a reference.

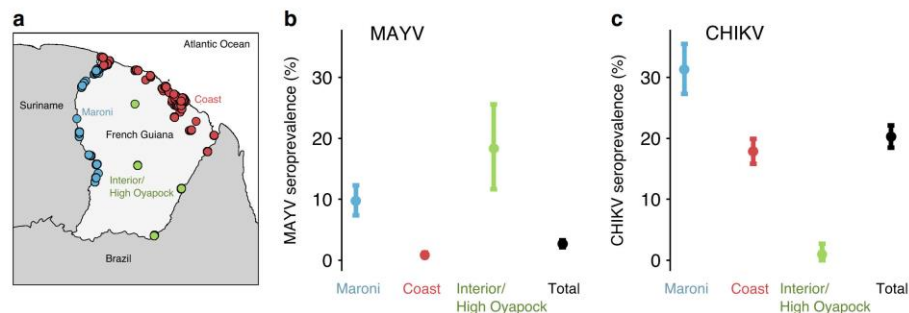


Fig. 4 Geographic distribution of MAYV and CHIKV seroprevalence. **a** Three regions of French Guiana with distinct epidemiological characteristics are derived using the model estimates. **b**, MAYV and **c**, CHIKV seroprevalence estimated using the model-based classification (Maroni, $n = 618$; Coast, $n = 1919$; Interior, $n = 160$; Total, $n = 2697$). Points and error bars indicate the mean and 95% confidence intervals of the weighted seroprevalence, respectively.

Geographic distribution of seroprevalence. From the analysis of transmission dynamics in the seven regions (Fig. 1b), we identified three larger regions (Maroni, Coast, high Oyapock/Interior) that allowed us to divide the country into areas with distinct epidemiological characteristics (Fig. 4a). The model-based classification was applied to data from each of these regions with survey weights to derive representative estimates of seroprevalence (Fig. 4b, c). We estimate that 20.3% (95% confidence interval (CI): 18.5–22.1%) of the population was infected by CHIKV, predominantly in the urban areas of the Coast and along the Maroni river (Surinamese border) (Supplementary Fig. 6, Supplementary Tables 9 and 10). This geographical distribution of CHIKV appears similar to that previously found for Zika virus (ZIKV)¹⁸. For both ZIKV and CHIKV, risk may be driven by the repartition of *Aedes aegypti*, which may have reached almost all inhabited areas but not the most remote villages. To date no study has reported the presence of *Ae. aegypti* populations in the most remote villages including Antecume Pata, Trois-Sauts and Camopi villages²² where CHIKV seroprevalence rates varied from 0% to 1.42%. Furthermore, we estimate that 2.8% (95% CI: 2.2–3.4%) of the population was infected by MAYV (number of seropositive individuals: 7263; 95% CI: 5764–8868 in a population of 258,000). Highest seroprevalences were observed in sparsely populated high Oyapock/Interior region (<1% of French Guiana

population), in agreement with previous studies which found high MAYV seroprevalence in this region¹⁷. A majority of infections inferred by the model (68%) came from the Maroni region (Supplementary Fig. 7) where 10.0% (95% CI: 7.6–12.6%) of the 49,169 inhabitants have been infected, and the annual probability of infection is 0.45% (95% CrI: 0.35–0.56) – or 223 (95% CrI: 175–271) new infections per year (Supplementary Table 11). These results show that MAYV transmission is higher in remote forested areas of French Guiana and are consistent with a sylvatic transmission of MAYV. We also found individuals with historical infections of MAYV in the urban regions characterized by low MAYV transmission. However, from our serological data, it is not possible to determine whether these infections occurred in these regions or during travel to other areas.

Had we inferred infections with a simple optimized cut-off, cross-reactivity with CHIKV would have led to overestimating the number of historical MAYV infections by almost 100% (estimated number of infections: 13,838 compared to 7263 with our model-based classification) and would have wrongly indicated a recent, urban outbreak (Methods section Analysis with a single cutoff). For MAYV, our best fitting model had a constant risk of infection over time, with the individual risk of infection increasing with age. As cross-sectional serological surveys do not allow us to distinguish between variations in age

and in time, this result could be equally explained by larger rates of infection in the past and no difference in exposure between children and adults. However, there is evidence of ongoing MAYV transmission in French Guiana¹⁶, and MAYV is transmitted by the forest-dwelling mosquito *Haemagogus*, which is consistent with exposures in adult men who work in the forest.

To assess the risk of future MAYV emergence, it is important to understand how the CHIKV outbreak affected the susceptibility to MAYV. With our model-based classification, we found only five individuals with evidence of historical infections by both viruses. While this may be indicative of cross-immunity between the two alphaviruses, it may also be due to the vectors occupying different ecological niches. Serological assays alone are unable to differentiate between these potential mechanisms. Future animal challenge models may help in this context. Our results are specific to the E2 antigens used in the assay. Future studies that use different antigens would likely result in different estimates of cross-reactivity.

The epidemiological interpretation of serological surveys is often dogged by cross-reactivity between circulating pathogens²³. Our study shows how modeling techniques integrating multiple data streams may overcome this issue, with important implications for the interpretation of pathogen serosurveys. Here, this allowed us to determine the level of circulation of MAYV, which is non-negligible in some parts of French Guiana. Our results highlight the need to strengthen surveillance for MAYV in the region so as to be able to quickly detect any substantial change in MAYV circulation patterns that may be indicative of a rise to emergence.

Methods

Study design and participants. A cross-sectional population-based serological survey and household interviews was conducted in French Guiana between June and October 2017. We reproduce here details on the random household selection, sampling weights, interviews, ethical considerations that were described in Flammant et al.¹⁸. The French Guianese territory is composed of 22 municipalities that we broke down into seven geographical areas for the statistical analysis. The areas and number of participants are given in Supplementary Table 1.

We estimated the sample size for this survey at 2500 persons distributed in the French Guiana territory based on a 50% seroprevalence, 95% confidence, 90% power and a cluster effect. To reach the desired sample size, a total of 1600 households were randomly selected for possible participation in the study from household databases maintained by the Geographic information and knowledge dissemination unit of the Regional environment, planning and housing agency and the National Institute of Economic and Statistical Information (INSEE). A stratified simple random sampling was adopted to select households allowing an over-representation of the isolated and small municipalities. The global sampling fraction of the households was 1:49 varying from 1:103 to 1:5 according to the municipality.

We employ the following notation to describe the study design:

- i : one of the 22 strata (municipalities);
- M_i : number of primary sampling units (households) in the i th stratum, $i = 1, \dots, 22$;
- S_i : number of primary sampling units (households) selected from the i th stratum, $i = 1, \dots, 22$;
- m_i : number of primary sampling units (households) actually enrolled in the study from the i th stratum, $i = 1, \dots, 22$;
- P_i : number of individuals living within the i th stratum, $i = 1, \dots, 22$ (census data);
- p_i : number of individuals actually enrolled in the study from the i th stratum, $i = 1, \dots, 22$;

We considered that, in each municipality i , the probability of selecting a particular subject was equal to the probability of selecting his household and was (m_i/M_i) , corresponding to a statistical weight equal to $(1/m_i/M_i) = (M_i/m_i)$. This statistical weight indicates the number of people in the population represented by each subject in the sample.

We applied a post-stratification adjustment to each of these weights to arrive at the final statistical weight for each subject. This adjustment helped us to weight the age-sex groups within each municipality to match the distribution in the French Guiana total population. Ten age groups ([2–5 years], [5–10], [10–15], [15–20], [20–25], [25–35], [35–45], [45–55], [55–65], and ≥ 65 years) were defined within male and female groups, and for each age-sex subgroup, we applied an adjustment

factor c_{ijk} to obtain a final statistical weight $w_{ijk} = (M_i/m_i) * c_{ijk}$, where i, j, k are the indices of municipalities, sex groups, and age groups, respectively.

Ethical considerations. Publicity and information about the survey was provided through the media and contact with local and national authorities. Fieldworker teams including investigators, nurses or medicine residents were trained to visit all households, explain the project objectives, and, when allowed, collect participant's signatures in a free and informed consent form and carry out the interviews. All members of selected households who were 2–75 years of age were invited to take part in the study during a preliminary face-to-face interview. For all participants under 18 years of age, one or two responsible adults signed the informed consent. A specific educational-style comic book was designed for children 6 to 17 years of age to explain, in an understandable way, the nature and objectives of the survey and inform them about the voluntary nature of the participation of the study and their rights to access and rectify their personal information. The study was recorded on Clinicaltrials.gov (ID: NCT03210363) and approved by the "Sud-Ouest & Outre-Mer IV" Ethical Research Committee (No.CPP17-007a/2017-A00514-49) and by the French Data Protection Authority (No.DR-2017-324) responsible for ethical issues and protection of individual data collection.

Blood sample collection. Blood samples were collected into 5 mL gold BD Vacutainer SST II advance tubes with gel for serum separation (Becton-Dickinson, USA). Immediately after puncture, samples were stored at 4 °C–8 °C until centrifugation within 12 h. Sera were then frozen and stored at –20 °C until use at the National Reference Center for arboviruses in Institut Pasteur in French Guiana.

Multiplex microsphere-based immunoassay. Collected sera were tested using an in-house microsphere-based multiplex immunoassay (MIA) based on recombinant antigens. The recombinant ectodomain of the CHIKV and MAYV envelope E2 glycoproteins were used for the capture of specific IgG antibodies, whereas a recombinant human protein (O6-methylguanine DNA methyltransferase) was used as control antigen in the assay. Distinct MagPlex microsphere sets (Luminex Corp., Austin, TX) were, respectively, bound to viral and control proteins using the amine coupling kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) according to manufacturers' instructions. The MIA procedure was performed as described previously with minor modifications²⁴. Briefly, microsphere mixtures were sequentially incubated in the dark under constant shaking with a 1:400 dilution of serum samples and 4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ anti-human IgG phycoerythrin-conjugated antibody (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA). After the final incubation, the median fluorescence intensity (MFI) of each microsphere set was quantified using a MagPix instrument (Bio-Rad Laboratories). For each sample, the CHIKV and MAYV Relative Fluorescence Intensities (RFI) were calculated by dividing the MFI signal measured for the CHIKV or MAYV microsphere sets by the MFI signal obtained for the control microsphere set.

Seroneutralization. To validate the model-based classification, 100 sera were selected for further testing with anti-MAYV and anti-CHIKV microneutralization tests (MNTs). Briefly MNTs were conducted in serial 2-fold dilutions of heat inactivated sera starting at 1:10 mixed in equal volume with 100 tissue culture infectious dose 50 (TCID₅₀) of MAYV or CHIKV (French Guiana strains). After incubation at 37 °C for 1 h, mixtures were transferred onto 96 well tissue culture plates containing subconfluent Vero cells. Plates were incubated at 37 °C for 6 days for MAYV and 5 days for CHIKV before lecture of cytopathic effects. The neutralization titer is expressed as the reciprocal of the highest serum dilution at which infection is blocked. A serum is considered positive for titer above 10. The individuals were selected as follows: 50 individuals from Cayenne (low MAYV seroprevalence) and 50 individuals from Maroni and Oyapock (high MAYV seroprevalence).

Urbanization level. Urbanization level was obtained from a land use classification based on the proportion of households within a 1km-buffer (Rural: $p < 50\%$; Urban: $p \geq 50\%$).

Statistical model. We describe in this section the statistical model developed for this study.

Notation. We consider an individual j . The infection status \mathbf{I}_j indicates whether individual j was infected by MAYV and/or CHIKV. The ensemble of all possible infection statuses is $\mathbf{I} = \{(1,0), (0,1), (0,0), (1,1)\}$ where the first and second element denotes whether an individual was infected by MAYV and CHIKV, respectively. We denote t_j^M the value of the MAYV RFI for individual j (t_j^C for CHIKV). θ is the parameter vector. Individual sociodemographic characteristics are denoted \mathbf{X}_j , w_j is the sampling weight for individual j , indicating the number of people in the population represented by individual j in the sample (see details in ref. ¹⁸). $\varphi(x|\mu, \sigma)$ is the probability density function of a normal distribution of mean μ and standard deviation σ .

Hierarchical structure of the model. We start with the scenario where the infection status is known and then move on to when it is unknown. We can break down the probability of measured RFI and infection status into two components:

$$P(t_j^M, t_j^C, \mathbf{I}_j | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j, \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) P(\mathbf{I}_j | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j). \quad (1)$$

The first part represents the antibody dynamics model and the second part the virus circulation model.

Antibody dynamics model. We model the serological response of an individual as the result of infections by MAYV and/or CHIKV. Several mechanisms contribute to the assay outcome: infection leads to a boost of the RFI for the infecting virus; cross-reactivity may also translate into a rise of the RFI when an individual is infected with another virus. We derive the four probabilities of measured RFI given the infection status:

1. If an individual has not been infected, the log RFIs are drawn from a normal distribution centered around a background response (μ_0^M for MAYV and μ_0^C for CHIKV) with standard deviations ϵ^M and ϵ^C :

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (0, 0), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M, \epsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C, \epsilon^C). \quad (2)$$

The standard deviations translate individual variations in the RFI.

2. If an individual has been infected by MAYV only, MAYV log RFI is drawn from a normal distribution of mean $\mu_0^M + \mu^M$ with standard deviation ϵ^M . Cross-reactivity is modeled as an increase in CHIKV log RFI by a factor that is proportional to MAYV RFI t_j^M after infection

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (1, 0), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^M, \epsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^{M-C} t_j^M, \epsilon^C) \quad (3)$$

where μ^{M-C} is the proportional multiplicative term.

3. If an individual has been infected by CHIKV only, we similarly model the increase in CHIKV RFI and cross-reactivity by

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (0, 1), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^{C-M} t_j^C, \epsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^C, \epsilon^C). \quad (4)$$

4. If an individual has been infected by both MAYV and CHIKV, the response is

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (1, 1), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^M, \epsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^C, \epsilon^C). \quad (5)$$

We tested alternative antibody models: a model without cross-reactivity, a model where cross-reactivity exists but does not induce a response proportional to the infecting virus response, and a model where infection by both viruses leads to an increase in RFI larger than the one observed after a single infection. This sensitivity analysis is presented in section Model comparison and sensitivity analysis.

Virus circulation model. The analysis of age-specific seroprevalence profiles is key to estimate historical patterns of viral circulation and the associated risk factors of exposure. Methods known as serocatalytic models are commonly used to reconstruct the annual force of infection (per capita rate at which susceptible individuals are infected on a given year, FOI) from cross-sectional serological surveys. With λ_i the FOI on year i , the probability to survive infection during year i for an individual susceptible to infection at the start of year i is equal to $\exp(-\lambda_i)$. On year S , the probability that individual j of age a_j was ever infected is

$$P_j = 1 - \exp\left(-\sum_{i=0}^{a_j} \lambda_{S-i}\right) \quad (6)$$

We compare different competing models of virus circulation to explain the observed seroprevalence. In particular, we consider models characterized by constant circulation and by more irregular epidemics.

1. Constant model

In the constant model, the FOI λ is the same every year. The contribution to the likelihood of infected individual j of age a_j is

$$P_j = 1 - \exp(-a_j \lambda). \quad (7)$$

2. Epidemic model

We consider for the epidemic model a single peak in the annual FOI. A Gaussian model was assumed for the epidemic, in which the FOI on year i is given by

$$\lambda_i = \bar{\alpha} \exp(-(i - T)^2), \quad (8)$$

where $\bar{\alpha} = \alpha / \sum_i \exp(-(i - T)^2)$. This model has two parameters: T is the year at which the FOI is maximal, α is the total FOI.

Predictors of infection in the serocatalytic models. In addition to temporal variations of the FOI, we also explore the role of age, housing, income, sex and living in a particular region as predictors of the risk of infection by MAYV and CHIKV. We included these predictors in the model by introducing multiplicative factors to the FOI. The vector of sociodemographic characteristics of individual j is

$$\mathbf{X}_j = (\text{age}_j, \text{region}_j, \text{environment}_j, \text{sex}_j, \text{housing}_j, \text{income}_j).$$

The total cumulative strengths of MAYV and CHIKV infection for individual j are

$$\Lambda_j^M = \sum_{i=0}^{\text{age}_j} F^M(\mathbf{X}_j, i) \times \lambda_{2017-i}^M \quad (9)$$

$$\Lambda_j^C = \sum_{i=0}^{\text{age}_j} F^C(\mathbf{X}_j, i) \times \lambda_{2017-i}^C \quad (10)$$

where λ_{2017-i}^M and λ_{2017-i}^C are terms characterizing the annual variations of the FOI and the multiplicative factors are given by (for MAYV)

$$F^M(\mathbf{X}_j, i) = f_1^M(\text{age}_j - i) f_2^M(\text{region}_j) f_3^M(\text{environment}_j) f_4^M(\text{sex}_j) f_5^M(\text{housing}_j) f_6^M(\text{income}_j)$$

where $f_1^M(\text{age}_j - i)$ is the relative susceptibility to MAYV infections of individuals at age $\text{age}_j - i$ compared with adults (children are defined as under 20 years old). $f_2^M(\text{region}_j)$, $f_3^M(\text{environment}_j)$, $f_4^M(\text{sex}_j)$, $f_5^M(\text{housing}_j)$, $f_6^M(\text{income}_j)$ are, respectively, the relative susceptibility of:

- inhabitants of region $_j$ (High Maroni, Low Maroni, Kourou, Cayenne, High Oyapock, Low Oyapock, Interior) compared with inhabitants of High Maroni
- inhabitants of environment $_j$ (urban or rural) areas compared with inhabitants of urban areas
- sex $_j$ (males or females) compared with males
- people living in housing $_j$ (carbet or other housings) compared with people living in carbets
- people earning income $_j$ (high or low income) compared to a low income.

The terms λ_{2017-i}^M and λ_{2017-i}^C therefore represent the FOI on year 2017- i of a male adult, with low income, living in a carbet in urban part of High Maroni.

In the context of the model that considers two circulating viruses and individual specific risks of infection, we extend Eq. (6) and obtain the infection probabilities:

$$\begin{aligned} P(\mathbf{I}_j = (0, 0) | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) &= e^{-\Lambda_j^M} e^{-\Lambda_j^C} \\ P(\mathbf{I}_j = (1, 0) | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) &= (1 - e^{-\Lambda_j^M}) e^{-\Lambda_j^C} \\ P(\mathbf{I}_j = (0, 1) | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) &= e^{-\Lambda_j^M} (1 - e^{-\Lambda_j^C}) \\ P(\mathbf{I}_j = (1, 1) | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) &= (1 - e^{-\Lambda_j^M}) (1 - e^{-\Lambda_j^C}) \end{aligned} \quad (11)$$

Regional differences in exposures were included as a multiplicative factor in the FOI but we assumed no spatial difference in the timing of epidemics. The CHIKV outbreak started in the region of Kourou and then spread to the rest of the territory, but this is a pattern that cannot be reconstructed from the serological survey. To detect spatial variation of T , significant differences in the seroprevalence of infants between the different regions would be required. However, only 15 of them are 2 years old and 9 are 3 years old over the whole territory. Among the children under 5 years old, only 12% (5/43) were found to having been infected by CHIKV. Therefore, we lacked of statistical power to identify the spatial spread of CHIKV.

Inference: In practice the infection status is unknown and only the RFIs are observed. The contribution to the likelihood of individual j has to be summed over all possible infection statuses and is

$$L_j = P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \sum_{\mathbf{I}_k \in \mathcal{I}} P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_k, \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) P(\mathbf{I}_k | \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) \quad (12)$$

where the first part of the sum was derived in Eqs. (2–5) and the second part in Eq. (11).

Priors. Flat priors were chosen for most of the antibody model and viral circulation parameters. The prior distributions are Uniform (0,5) for $\mu^M, \mu^C, \mu^{M-C}, \mu^{C-M}, \epsilon^M, \epsilon^C$, the FOI λ (constant model), α (Epidemic model). The cross-reactive terms were allowed to vary to be either greater or smaller than the terms of the infecting pathogen response. For the Gaussian model of epidemics, the parameter of the peak position T is Uniform (1967, 2017). Informative priors were chosen for μ_0^M (Normal (0,1)) and μ_0^C (Normal (-0.4,1)). For the parameters characterizing the relative risk of infections, f_1 to f_6 , a log normal distribution of mean 0 and variance 3 was chosen. This ensures that the groups chosen as reference have no influence on the inferred relative risks (e.g., the prior of the ratio male/female is the same as the prior female/male)²⁵.

Estimation using MCMC. Parameters were estimated using a Markov Chain Monte Carlo (MCMC) algorithm implemented in the rstan package (version 2.19.2)²⁶. The No-U-Turn sampler variant of Hamiltonian Monte Carlo was used to update parameters. Four independent chains of 20000 iterations were ran; the first 10000 iterations correspond to a burnin period.

Ninety-five percent credible intervals were defined as the 2.5% and 97.5% percentiles of the posterior distributions. Parameter estimates for the model for antibody dynamics are given in Supplementary Table 5. Models were compared using the deviance information criterion (DIC). A smaller DIC indicates a better fit. Models with DIC under the smallest DIC+5 were considered equally adequate explanations of the data.

Selection of explanatory variables. Predictors were chosen as follows. We first ran the model without considering the predictors in the force of infection. We used a univariate logistic regression model to predict MAYV and/or CHIKV infections determined by the model with socio-demographic or environmental variables. Variables with an odds ratio significantly different than 1 were added as an explanatory variable in the FOI model.

Model-based classification of MAYV and CHIKV infections. Conditional on parameter value θ , the probability that individual j has an infection profile I_j is given by

$$P(I_j | t_j^M, t_j^C, \theta, X_j) = \frac{P(t_j^M, t_j^C | I_j, \theta, X_j) P(I_j | \theta, X_j)}{\sum_{I_k \in I} P(t_j^M, t_j^C | I_k, \theta, X_j) P(I_k | \theta, X_j)} \quad (13)$$

where the infection probabilities are given in Eq. (11) and the denominator is a sum over the four infection profiles. The expected infection status for individual j is obtained by averaging the probability (Eq. 13) over the posterior distribution of parameters $p(\theta | t_j^M, t_j^C, X_j)$

$$P(I_j | t_j^M, t_j^C, X_j) = \int P(I_j | t_j^M, t_j^C, \theta, X_j) p(\theta | t_j^M, t_j^C, X_j) d\theta$$

which is obtained in practice by summing over the values of θ over the MCMC chain

$$P(I_j | t_j^M, t_j^C, X_j) = \frac{1}{M} \sum_{s=1}^M P(I_j | t_j^M, t_j^C, \theta_s, X_j)$$

where M is the chain length and θ_s the parameter vector with index s in the chain.

Infection status of an individual is assessed by taking the most likely expected infection status. We plotted in Fig. 3a the areas of infection profiles fixing infection probabilities $P^M = 1 - e^{-\lambda^M} = 0.05$ and $P^C = 1 - e^{-\lambda^C} = 0.2$ for all individuals. Taking for example $I_j = (1, 0)$, Eq. (13) becomes

$$P(I_j = (1, 0) | t_j^M, t_j^C, \theta, X_j) = \frac{P(t_j^M, t_j^C | I_j, \theta, X_j) P^M (1 - P^C)}{\sum_{I_k \in I} P(t_j^M, t_j^C | I_k, \theta, X_j) P(I_k | \theta, X_j)}$$

To evaluate the relative importance of P^M and P^C in the determination of the infection profile, we plotted the boundaries for various values of the infection probability (Supplementary Fig. 3). We show that values of P^M and P^C have little impact on the likely infection profile which is therefore mostly determined by the RFI values.

The number of infected individuals. The total number of infections was obtained from the individual model-based predictions of infections weighted by the sampling weights. The 95% confidence intervals of the number of infections were estimated from 10,000 bootstrap resamples where each individual is the resampling unit and where each individual weight was renormalized to keep the total weight unchanged (representing the total number of inhabitants in French Guiana or within a subregion of interest).

The annual probability of MAYV infection was estimated with the formula

$$\frac{\sum_j w_j P_j^M(\text{annual infection})}{\sum_j w_j}$$

where $P_j^M(\text{annual infection}) = P_j^{M_{\text{never infected}}} \times P_j^{M_{\text{infected this year}}}$ is given by

$$P_j^M(\text{annual infection}) = e^{-\lambda^M} \left(1 - \exp(-F^M(X_j, -1) \times \lambda_{2017}^M) \right)$$

Annual infection probabilities for MAYV are reported in Supplementary Table 11.

Choice of the threshold value in the simple cutoff classification. The single cutoff classification relies on comparing the RFI with a threshold value, independently of the RFI for the other virus. We plotted the histograms of MAYV (Supplementary Fig. 5a) and CHIKV RFIs (Supplementary Fig. 5b), together with the value of the chosen single threshold cutoff. This value was chosen so as to

maximize the sum of the sensitivity and specificity (Supplementary Fig. 5c, d), which were obtained by considering the seroneutralization as the reference diagnostic.

Analysis with a simple cutoff. To assess the importance of taking into account cross-reactivity in the understanding of the epidemiology of CHIKV and MAYV, we fitted standard serocatalytic models to data, considering seroprevalence based on the simple cutoff instead of the quantitative values of the RFI.

As opposed to the model with cross-reactivity, here, a circulation model in which French Guiana experienced a recent MAYV outbreak was as adequate as a model of constant circulation (DIC = 3599 and DIC = 3600); age (OR: 0.8, 95% CrI: 0.4–1.3) and sex were no longer significant risk factors for MAYV infection (OR: 1.2, 95% CrI: 0.9–1.6).

The reason for these discrepancies between the model-based classification and the simple cutoff is that MAYV and CHIKV have contrasting risk factors for infection: males (respectively, females) are more exposed to MAYV (respectively, CHIKV). Many children and women infected by CHIKV in the urban areas are tested positive for MAYV with the simple cutoff, therefore leading to estimate that MAYV was recent and urban in French Guiana.

Model adequacy. We assessed model adequacy by simulating 100 surveys in a population with the same characteristics (age, sex...) as in the dataset and with parameters drawn from the posterior distribution.

The simulated surveys could reproduce the observed age profile of the RFI distribution in the different regions except in High Oyapock (Supplementary Fig. 1). For this region, we explored if a model combining constant MAYV infection along with a MAYV outbreak could improve the fit. While such model improved the fit for MAYV RFIs, it worsened it for CHIKV RFIs (Supplementary Fig. 2), and no overall improvement in terms of DIC was observed (Supplementary Table 6).

In addition, we tested the ability of our approach to identify the correct epidemiological (constant force of infection vs. epidemic transmission), we simulated serological surveys for each of these scenarios. Both surveys had 500 individuals with age randomly drawn between 1 and 70. In the first simulation, we assumed a constant annual probability of infection of 0.01. In the second, we assumed an outbreak that happened in 1980 and infected 20% of the population. We fitted the epidemic and constant model on the two datasets. The DIC shows we are able to identify the correct scenario: we obtained a difference of DIC of 35 for the constant model survey and of 42 for the epidemic model survey. We also estimated the posterior distribution of the parameters. The probability of infection in the first model is 0.94% (95% CrI: 0.78–1.11%) (real value = 1%). For the outbreak model we found T to be 1979 (95% CrI: 1977–1981) and the probability of infection is 22% (95% CrI: 16–28%).

Evaluation of the statistical framework. We also performed a simulation study to evaluate the performance of our statistical framework. One survey was simulated with parameters equal to the posterior mean we estimated in our analysis. We ran our MCMC algorithm on these simulated data. Parameters of antibody model dynamics (Supplementary Table 2) and model-based classification of infections for the number of infected by MAYV and/or CHIKV in the simulation (Supplementary Table 3) were well estimated.

Model comparison and sensitivity analysis. To ensure that our main conclusions were robust to modeling assumptions, we explored and compared different model variants in a sensitivity analysis. We considered variations of the model presented in this study, by

- Considering other models of antibody response after infection
- Assuming different models of virus circulation
- Removing the predictors from the model of virus circulation
- Different responses for males and females.

Alternative antibody models. We considered three alternative models for the antibody response to infection. In a first model we assumed that there is no cross-reactivity. Equations (3, 4) of the antibody dynamics model are in this case replaced by:

$$P(t_j^M, t_j^C | I_j = (1, 0), \theta, X_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^M, \epsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C, \epsilon^C) \quad (14)$$

$$P(t_j^M, t_j^C | I_j = (0, 1), \theta, X_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M, \epsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^C, \epsilon^C) \quad (15)$$

In a second model, we included cross-reactivity terms that are not proportional to the response of the other virus, and for which the Eqs. (3) and (4) in the

antibody dynamics model are replaced by

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (1, 0), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^M, \varepsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^{M-C}, \varepsilon^C) \quad (16)$$

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (0, 1), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^{C-M}, \varepsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^C, \varepsilon^C) \quad (17)$$

In a third model, we considered that infection by both viruses leads to a boosting of the RFI that includes direct response and cross-reactivity. Equation (5) becomes

$$P(t_j^M, t_j^C | \mathbf{I}_j = (1, 1), \mathbf{0}, \mathbf{X}_j) = \varphi(t_j^M | \mu_0^M + \mu^M + \mu^{C-M} t_j^C, \varepsilon^M) \times \varphi(t_j^C | \mu_0^C + \mu^C + \mu^{M-C} t_j^M, \varepsilon^C) \quad (18)$$

Values of the DIC show strong support for the model with proportional increase of the response due to cross-reactivity (DIC = 10,343, vs. 11,832, 10,531, and 10,364 for the absence of cross-reactivity, the other cross-reactivity model, and the increased boosting model, respectively).

Alternative models of virus circulation. We tested four combinations of virus circulation models where (i) MAYV is constant and CHIKV is epidemic, (ii) both MAYV and CHIKV are epidemic, (iii) both MAYV and CHIKV are constant, (iv) MAYV is epidemic and CHIKV circulation is constant. DICs of the different models are shown in Supplementary Table 6. The best fitting model was the one where the FOI was constant for MAYV but epidemic for CHIKV; this scenario was therefore considered as our baseline model.

Given model adequacy (Supplementary Fig. 1), we also considered a model where MAYV circulation in high Oyapock was characterized by both constant circulation and an epidemic (Supplementary Fig. 2). This model improved the fit for MAYV RFIs but gave worse results for CHIKV RFIs. No overall improvement in terms of DIC was observed (Supplementary Table 6).

Alternative models for risk factors of infection. We fitted the data by removing one predictor of the FOI at a time. DIC indicates higher support for the model with all the predictors (Supplementary Table 7).

Different responses for males and females. To test the hypothesis that males and females had different boosting, we estimated the model parameters on the subsets of males and females, respectively. We obtained small differences in the model estimates. The MAYV response was estimated to be 2.39 (95% CrI: 2.23–2.58) compared to 2.04 (95% CrI: 1.9–2.18) for males. Similarly females had a slightly higher CHIKV response of 3.71 (95% CrI: 3.65–3.75) vs. 3.55 (95% CrI: 3.48–3.62) for males. However we found larger individual variation among males compared to females (parameters ε^M and ε^C). The mean posterior of ε^M was 0.51 (95% CrI: 0.50–0.53) for females and 0.54 (95% CrI: 0.52–0.56) for males. The mean posterior of ε^C was 0.39 (95% CrI: 0.38–0.41) for females and 0.45 (95% CrI: 0.43–0.47) for males (see Supplementary Table 8). Cross-reactivity parameters were estimated to be similar. Overall, the results on prevalence were similar to the baseline where we did not account for differential boosting. The total number of infected individuals was 73 males and 58 females for MAYV (total = 131 compared to 133 with the baseline model) and 192 males and 350 females for CHIKV (total = 542, which is the same as the baseline model).

Reporting summary. Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

Data availability

The following data is available in a format that maintains anonymity of survey participants from the GitHub link at <https://github.com/nathoze/Mayaro>. For each individual: age group (10-year classes), MAYV RFI, CHIKV RFI, region (Maroni, Coast, Interior and High Oyapock), sex, income (high or low), environment (urban or rural), and sampling weight.

Code availability

Code is available from the GitHub link at <https://github.com/nathoze/Mayaro>.

Received: 19 September 2019; Accepted: 3 May 2020;

Published online: 05 June 2020

References

- Esposito, D. L. A. & Fonseca, B. Will Mayaro virus be responsible for the next outbreak of an arthropod-borne virus in Brazil? *Braz. J. Infect. Dis.* **21**, 540–544 (2017).

- Hotez, P. J. & Murray, K. O. Dengue, West Nile virus, chikungunya, Zika-and now Mayaro. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **11**, e0005462 (2017).
- Mavian, C. et al. Emergence of recombinant Mayaro virus strains from the Amazon basin. *Sci. Rep.* **7**, 8718 (2017).
- Lednicky, J. et al. Mayaro virus in child with acute Febrile Illness, Haiti, 2015. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 2000–2002 (2016).
- Paniz-Mondolfi, A. E., Rodriguez-Morales, A. J., Blohm, G., Marquez, M. & Villamil-Gomez, W. E. ChikDenMaZika syndrome: the challenge of diagnosing arboviral infections in the midst of concurrent epidemics. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **15**, 42 (2016).
- Wolfe, N. D., Daszak, P., Kilpatrick, A. M. & Burke, D. S. Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1822–1827 (2005).
- Halsey, E. S. et al. Mayaro virus infection, Amazon Basin region, Peru, 2010–2013. *Emerg. Infect. Dis.* **19**, 1839–1842 (2013).
- Acosta-Ampudia, Y. et al. Mayaro: an emerging viral threat? *Emerg. Microbes Infect.* **7**, 163 (2018).
- Brunini, S. et al. High frequency of Mayaro virus IgM among febrile patients, Central Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **23**, 1025–1026 (2017).
- PAHO/WHO. 1 May 2019: Mayaro fever-epidemiological alert. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15123:1-may-2019-mayaro-fever-epidemiological-alert&Itemid=42346&lang=en (2019).
- Salje, H. et al. Nationally-representative serostudy of dengue in Bangladesh allows generalizable disease burden estimates. *Elife* **8**, e42869 (2019).
- Pezzi, L. et al. GloPID-R report on Chikungunya, O'nyong-nyong and Mayaro virus, part I: biological diagnostics. *Antiviral Res.* **166**, 66–81 (2019).
- Cellule de l'institut de veille sanitaire en région Antilles-Guyane. Point Épidémiologique de janvier 2015: Le chikungunya dans les Antilles 1–6, (in French, 2015).
- Cellule de l'institut de veille sanitaire en région Antilles-Guyane. Point Épidémiologique de juillet 2014: Le chikungunya dans les Antilles 1–7, (in French, 2014).
- Fritzell, C. et al. Knowledge, attitude and practices of vector-borne disease prevention during the emergence of a new arbovirus: implications for the control of Chikungunya virus in French Guiana. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **10**, e0005081 (2016).
- Llagonne-Barets, M. et al. A case of Mayaro virus infection imported from French Guiana. *J. Clin. Virol.* **77**, 66–68 (2016).
- Talarmin, A. et al. Mayaro virus fever in French Guiana: isolation, identification, and seroprevalence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**, 452–456 (1998).
- Flamand, C. et al. Impact of Zika virus emergence in French Guiana: a large general-population seroprevalence survey. *J. Infect. Dis.* **220**, 1915–1925 (2019).
- Aubry, M. et al. Seroprevalence of dengue and Chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014–2015. *Emerg. Infect. Dis.* **24**, 558–561 (2018).
- Van Bortel, W. et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Eurosurveillance* **19**, 20759 (2014).
- Salje, H. et al. How social structures, space, and behaviors shape the spread of infectious diseases using chikungunya as a case study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**, 13420–13425 (2016).
- Epelboin, Y. et al. Successes and failures of sixty years of vector control in French Guiana: what is the next step? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **113**, e170398 (2018).
- Fritzell, C. et al. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: a scoping review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **12**, e0006533 (2018).
- Cao-Lormeau, V. M. et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* **387**, 1531–1539 (2016).
- Cauchemez, S. et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2619–2627 (2009).
- Stan Development Team. RStan: the R interface to Stan. R package version 2.19.3. <http://mc-stan.org> (2020).

Acknowledgements

We wish to thank Mirdad Kazanji (Institut Pasteur in French Guiana), Félix Djossou (Cayenne hospital center), Sandrine Fernandes-Pellerin (Institut Pasteur - CRT), and Léna Berthelot, Séverine Matheus, Laetitia Bremand, Bhetty Labeau, David Moua, and Marine Rangon from the Arbovirus National Reference Center for their valuable contribution in the laboratory analyses. We thank Juliette Paireau and Quirine ten Bosch for insightful discussions. This study was supported by the "European Regional Development Fund" under EPI-ARBO grant agreement (GY0008695), the "Regional Health Agency of French Guiana", the "National Center of Spatial Studies". C.FI. and C. Fr. acknowledge funding from Calmette and Yersin allocated by the "Pasteur Institut Department of International Affairs". N.H. and S.C. acknowledge financial support from

the AXA Research Fund, the Investissement d'Avenir program, the Laboratoire d'Excellence Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases program (Grant ANR-10-LABX-62-IBEID), the Models of Infectious Disease Agent Study of the National Institute of General Medical Sciences, the INCEPTION project (PIA/ANR-16-CONV-0005), the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under ZIKAlliance grant agreement No. 734548.

Author contributions

N.H., S.C., H.S., and C.Fl. wrote the manuscript. N.H. developed the model and performed statistical analysis. D.R. and A.E. coordinated the laboratory analysis. J.V. and J.-C.M. conducted the laboratory testing. C.Fr., S.B., and M.N. contributed to statistical analysis. C.Fr. and C.Fl. supervised field investigations. C.Fl., S.C., and H.S. designed the EPIARBO study. C.Fl. acquired funding.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16516-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to S.C.

Peer review information *Nature Communications* thanks Matthew Ferrari and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

1.4.4 - Article 4: Vaccination coverage in the context of the emerging Yellow Fever threat in French Guiana

RESEARCH ARTICLE

Vaccination coverage in the context of the emerging Yellow Fever threat in French Guiana

Claude Flamand^{1*}, Sarah Bailly¹, Camille Fritzell¹, Sandrine Fernandes Pellerin², Alhassane Toure¹, Naïssa Chateau¹, Mona Saout¹, Sébastien Linares³, Fabien Dubois³, Laurent Filleul⁴, Mirdad Kazanji¹

1 Epidemiology Unit, Institut Pasteur in French Guiana, Cayenne, French Guiana, **2** Clinical Coordination of Translational Research Center, Institut Pasteur, Paris, France, **3** Geographic Information and Knowledge Dissemination Unit, Direction de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement Guyane, Cayenne, French Guiana, **4** French Public Health Agency, Paris, France

* cflamand@pasteur-cayenne.fr



Abstract

OPEN ACCESS

Citation: Flamand C, Bailly S, Fritzell C, Fernandes Pellerin S, Toure A, Chateau N, et al. (2019) Vaccination coverage in the context of the emerging Yellow Fever threat in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 13(8): e0007661. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007661>

Editor: Husain Poonawala, Lowell General Hospital, UNITED STATES

Received: April 5, 2019

Accepted: July 24, 2019

Published: August 19, 2019

Copyright: © 2019 Flamand 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: Data will not be made available according to the French CNIL recommendations (Commission Nationale Informatique et Libertés) that require specific authorizations to transfer data from one center to another. Requests for data transfer can be made to: CNIL, 8 rue Vivienne, CS 30223, 75083 Paris cedex 02, France. Tel: +33 (0)1.53.73.22.22; Fax: +33 (0)1.53.73.22.00.

Funding: This study was supported by the European Regional Development Fund under EPI-

Background

French Guiana, a French overseas department located in South America between Brazil and Surinam, is the only European territory geographically located in the Amazonian forest complex and is considered endemic for yellow fever (YF).

In the context of the emergent threat of YF in Latin America, we conducted a large household cross-sectional survey from June to October 2017 to estimate vaccination coverage in the population and to determine associations with sociodemographic and geographical characteristics.

Methodology/Principal findings

In total, 1,415 households and 2,697 individuals were included from the 22 municipalities of French Guiana. YF vaccination coverage was estimated at 95.0% (95% CI: 93.4–96.2) in the entire territory but was spatially heterogeneous, with the lowest levels estimated in the western part of the territory along the Surinamese cross-border region, particularly in children under 16 years who were not enrolled in school, immigrant adults and disadvantaged populations with low socioeconomic indexes.

Conclusions/Significance

Despite the good vaccination coverage against YF in the general population of French Guiana resulting from the compulsory nature of YF vaccination for residents and travelers, there is an urgent need to improve vaccination coverage in vulnerable populations living in the northwestern part of the territory to limit the risk of transmission in the context of the emerging YF threat in South America.

ARBO grant agreement (GY0008695), the Regional Health Agency of French Guiana and the National Center of Spatial Studies. Camille Fritzell acknowledges funding from Calmette and Yersin allocated by the Pasteur Institute Department of International Affairs. 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

Despite the relative rarity of YF and the significant number of infectious and tropical diseases in French Guiana, clinicians should adopt a high index of suspicion for YF, particularly in vulnerable and at-risk populations.

Author summary

Yellow fever (YF) is the most severe arbovirus to circulate in the Americas. French Guiana, a French overseas department located in South America between Brazil and Surinam, is the only European territory geographically located in the Amazonian forest complex and is considered endemic for YF. We conducted a large general population survey from June to October 2017 to estimate vaccination coverage in the population and to identify target vulnerable populations for catch-up vaccination strategies. In total, 1,415 households and 2,697 individuals were included from the 22 municipalities of French Guiana. YF vaccination coverage was estimated at 95.0% (95% CI: 93.4–96.2) in the entire territory but was spatially heterogeneous, with the lowest levels estimated in the western part of the territory along the Surinamese cross-border region, particularly in children under 16 years who were not enrolled in school, immigrant adults and disadvantaged groups of populations with low socioeconomic indexes. Our findings showed that vaccination campaigns should be prioritized and adapted to improve vaccination coverage among vulnerable populations living in the northwestern part of the territory to limit the risk of transmission in the context of the emerging YF threat in South America. Despite the relative rarity of YF and the significant number of infectious and tropical diseases in French Guiana, clinicians should adopt a high index of suspicion for YF, particularly in vulnerable and at-risk populations.

Introduction

Yellow fever (YF) is the most severe arbovirus to circulate in the Americas, with symptoms ranging from mild non-specific illness to hemorrhagic fever, a systemic illness characterized by high viremia, hepatic, renal and myocardial injury, hemorrhage, and high lethality [1]. A single-dose vaccine has existed since the 1940s and has helped to substantially control and reduce YF transmission [2–4]. However, complete eradication is prevented by the sylvatic cycle of the virus within nonhuman primary hosts, and *Aedes aegypti* mosquitoes are responsible for occasional transmission to people [5]. Recent important outbreaks of YF in Africa and South America have confirmed the potential of arthropod-borne viruses to emerge or reemerge in risk areas [6] and have highlighted the urgent need to assess vaccination coverage efforts in the most exposed countries.

Since November 2016, after decades of silence, Brazilian authorities and scientists have reported an outbreak of YF associated with an exponential increase in the number of confirmed cases and deaths in humans [7–9]. The YF virus has spread into the coastal Atlantic forest zones and moved rapidly into the southeast and south of the country in less than one year, reaching several populous Brazilian states whose residents had not been included in the YF vaccination program [9,10]. The majority of reported cases have occurred in rural areas, clearly reflecting a typical sylvatic transmission cycle occurring between forest mosquitoes and forest-dwelling nonhuman primates, with humans serving only as accidental hosts. This important alert has prompted the Brazilian Ministry of Health to conduct massive vaccination campaigns among unvaccinated residents of affected areas [11].

French Guiana, a French overseas department located in South America between Brazil and Surinam, is the only European territory geographically located in the Amazonian forest complex and is considered endemic for YF [12]. Since 1967, YF vaccination has been compulsory in French Guiana for all individuals older than 1 year of age (with a booster dose every 10 years). The vaccination is free of charge and widely accessible in public vaccination centers and by accredited private practitioners. In February 2016, according to the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization and the modifications of the International Health Regulations [13], French health authorities adopted the use of only a single dose of vaccine for most residents and travelers.

Over the last decades, *Ae. aegypti* has been responsible for several major dengue fever outbreaks [14–18] and for the recent emergence of chikungunya in late 2013 [19–21] and Zika in 2016 [22,23]. Considering the large number of travelers moving through the Brazilian river border, the recent outbreak of YF has raised particular concern that an urban transmission could occur in French Guiana, specifically for nonvaccinated population subgroups, through the *Ae. aegypti* mosquitoes that are strongly represented in the territory.

Although vaccination coverage reported by recent assessments was better than that observed 20 years ago, some geographical areas may present unsatisfactory levels of coverage, particularly in forest and exposed environments [24–27]. While a survey conducted in 2000 estimated YF vaccine coverage of 80–90% in children under 15 years old [24], the overall vaccine coverage was estimated at 95.9% (95% CI 95.5–96.3) in 2009 in 9339 children from primary and secondary schools [25]. Lower coverage rates between 75% and 81% were observed in small municipalities located outside the urbanized and coastal areas.

Moreover, French Guiana is experiencing continuous major waves of immigration facilitated by the natural and uncontrollable quality of the river borders, particularly from countries where vaccination against YF is not mandatory.

In this context, two sporadic and fatal cases of YF were reported in French Guiana 1 year apart [28], confirming that sylvatic YF circulation is active in this territory, particularly among nonvaccinated populations involved in important activities in the forest environment. The first case was confirmed in August 2017 in a 43-year-old Brazilian woman with unknown vaccination status. Epidemiological investigations reported a history of stay in the forest, suggesting that the patient could have been contaminated either in the Amapá state in Brazil or in French Guiana. In August 2018, a second case was biologically confirmed in a non-vaccinated Swiss-citizen 47-year-old man who had entered through a river border and had lived in French Guiana for 4 months. Epidemiological investigations reported regular work activities on forest roads, suggesting autochthonous transmission in the forest environment.

The last autochthonous case was identified in 1998 in the southeast of the territory [29]. These two recent case reports illustrate that despite the compulsory nature of YF vaccination in this French overseas region since 1967, maintaining focus on the need for YF vaccination is important, especially in areas with favorable ecosystems for YF transmission.

In the context of the emergent threat of YF in Latin America and, consequently, in French Guiana, we conducted a general population cross-sectional study to estimate vaccination coverage in the population and to determine associations with sociodemographic and geographical characteristics.

Methods

Ethics statement

The study was approved by the “Sud-Ouest & Outre-Mer IV” Ethical Research Committee (No. CPP17-007a/2017-A00514-49) and by the French Data Protection Authority (No. DR-

2017-324), which is responsible for ethical issues and the protection of individual data collection.

Study design and population. We conducted a cross-sectional vaccination coverage study through a household-based survey from June to October 2017 involving residents of the 22 municipalities of French Guiana. In 2017, 259,865 inhabitants lived in French Guiana, primarily in two main geographical regions: an urbanized coastal strip area along the Atlantic Ocean named the “coastal area”, where a large part of the population lives, and a more remote area along the Surinamese and Brazilian frontiers named “interior” (Fig 1).

To reach the desired sample size (2,500 individuals), a total of 1,600 households were randomly selected for possible participation in the study from household databases maintained by the Geographic Information and Knowledge Dissemination Unit of the Regional Agency for Environment, Planning and Housing and the National Institute of Economic and Statistical Information (INSEE) [30].

Procedures

Publicity and information about the survey were provided through the media and contact with local and national authorities. Fieldworker teams were trained to visit all households, explain the project objectives, and, when allowed, collect participants’ signatures on a free and informed consent form and conduct the interviews. All household members of selected households who were 2–75 years of age were invited to take part in the study. For all participants under 18 years of age, one or two responsible adults signed the informed consent form. Data were collected through a standardized questionnaire installed on tablets to register demographic, socioeconomic and household characteristics. Vaccination cards or any other proof-of-vaccination documents were requested from all participants. Vaccination status was based on presented vaccination cards and verbal reports of vaccination when vaccination cards were not available.

Statistical analysis

We employ the following notations to describe the study design:

- i : one of the 22 strata (municipalities);
- M_i : number of primary sampling units (households) in the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$;
- S_i : number of primary sampling units (households) selected from the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$;
- m_i : number of primary sampling units (households) actually enrolled in the study from the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$;
- P_i : number of individuals living within the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$ (census data);
- p_i : number of individuals actually enrolled in the study from the i^{th} stratum, $i = 1, \dots, 22$.

We considered that in each municipality i , the probability of selecting a particular subject was equal to the probability of selecting the subject’s household and was (m_i/M_i) , corresponding to a statistical weight equal to $(1/m_i/M_i) = (M_i/m_i)$. This statistical weight indicates the number of people in the population represented by each subject in the sample.

We applied a post-stratification adjustment to each of these weights to arrive at the final statistical weight for each subject. This adjustment helped us to weight the age-sex groups within each municipality to match the distribution in the total population of French Guiana. Ten age groups ([2–5 years [, [5–10[, [10–15[, [15–20[, [20–25[, [25–35[, [35–45[, [45–55[, [55–65[,

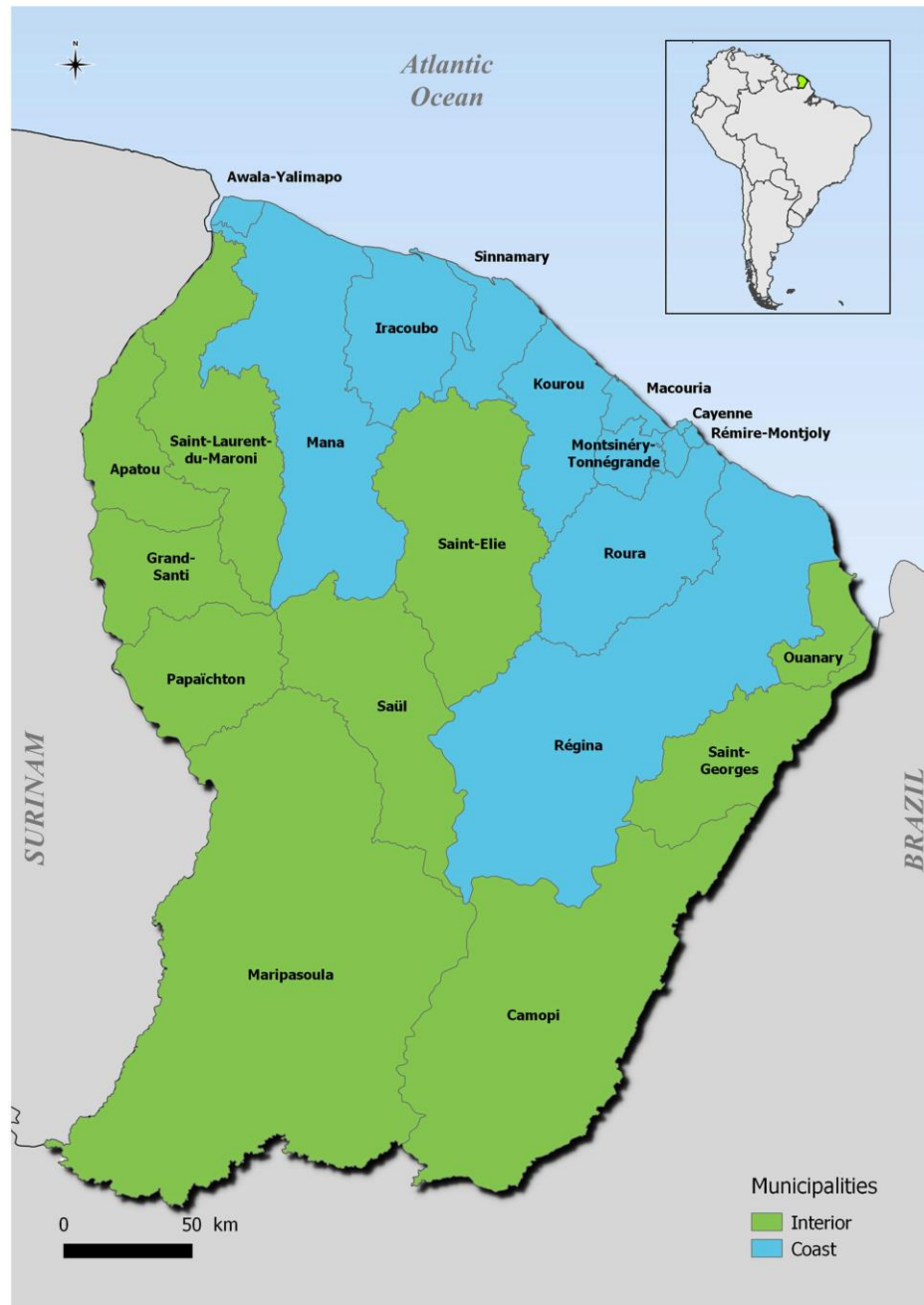


Fig 1. Map of French Guiana, South America, geodata source: OpenStreetMap; QGIS 2.18 software.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007661.g001>

and ≥ 65 years) were defined within male and female groups. For each age-sex subgroup, we applied an adjustment factor c_{ijk} to obtain a final statistical weight:

$w_{ijk} = (M_j/m_i)^* c_{ijk}$, where i indexes municipalities, j indexes sex groups and k indexes age groups.

We constructed a household socioeconomic index combining a multiple correspondence analysis and a hierarchical cluster analysis based on household material possessions, socio-professional category and household income.

The weighted vaccination coverage estimation for one dose of YF was based on doses recorded on vaccination documents and/or reported by participants.

Associated factors were identified using survey-weighted Poisson regression, and the strength of selected variables and vaccination coverage was estimated by raw and adjusted risk ratios (RR) and a 95% confidence interval (CI). All RRs excluding 1.0 were considered significant. Analyses were conducted using the survey capabilities of Stata version 15 statistical software (Stata Corp, College Station, TC, USA)[31]. French Guiana's layers were drawn using geodata from OpenStreetMaps (<http://www.openstreetmap.org>), and mapping operations were performed using QGIS 2.18 software [32].

Results

In total, 1,415 households and 2,697 individuals were included from 22 municipalities (Table 1), representing 58% of eligible household members. The mean household size was 1.9 individuals [range: 1 to 11]. The mean age was 30.5, ranging from 2 to 75 years old. Comparison of the sociodemographic characteristics of the study sample with census data demonstrated an over-representation of women (58.9% vs. 50.0% in the general population of French Guiana) and adults over 25 years (64% vs. 53% in French Guiana). These differences were accounted for in the analyses of vaccination coverage and risk factors by allocating a poststratification weight to each participant. Vaccination coverage for YF (at least one dose) was estimated at 95.0% (95% CI: 93.2–96.3) throughout the entire region of French Guiana (Table 1). Eighty percent of the respondents presented a vaccination certificate or an equivalent document as evidence of vaccination, while 15.6% reported that they had received the vaccination but had no hard evidence. The number of booster doses received by vaccinated individuals ranged from 1 to 6. The mean age at vaccination was 1.7 years among children under 10 born in French Guiana.

The coverage was spatially heterogeneous and decreased from the central coastal area to the western part of the territory along the Maroni River, which forms the border with Suriname (Fig 2). The highest vaccination coverage levels were observed in small and remote villages or in municipalities with fewer than 3,000 inhabitants (Antecume Pata, Twenke-Talhuen, Iracoubo, Roura, and Sinnamary), where all the respondents were vaccinated.

While the majority of French Guiana had coverage levels higher than 90%, three municipalities located in the west border area (Fig 2) had relatively low levels of vaccination coverage, including Grand-Santi (62.3%, 95% CI: 39.3%–80.9%), Saint Laurent (76.9%, 95% CI: 67.7%–84.1%) and Papaïchton (78.3%, 95% CI: 60.2%–89.6%).

More importantly, vaccination coverage was particularly low in children under 16 years in the municipalities of Saint-Laurent (40.1%, 95% CI: 21.6–61.9), Papaïchton (51.9%, 95% CI: 26.0–76.8) and Grand-Santi (52.7%, 95% CI: 25.1–78.7), while the coverage level was estimated at 97.1%, 95% CI: 94.5–98.5 in the other municipalities. More than 40% (N = 23/51) of unvaccinated children aged 3–16 years living in these municipalities were not enrolled in school.

Table 1. Vaccination coverage by municipalities and sub-municipalities, EPIARBO study, French Guiana.

Geographical areas	Population size	Number of individuals enrolled	Vaccination certificate	Weighted Vaccination coverage
<i>i</i>	<i>P_i</i>	<i>p_i</i>	% [95% CI]	% [95% CI]
Cayenne	57,614	446	87.9 [83.8–91.1]	98.5 [96.3–99.4]
Matoury	32,427	266	91.3 [86.8–97.6]	99.6 [97.4–99.9]
Saint-Laurent	43,600	301	49.4 [41.1–57.8]	76.9 [67.7–84.1]
Kourou	26,221	293	91.4 [86.5–94.6]	98.8 [96.5–99.6]
Remire-Montjoly	23,976	192	83.1 [76.7–88.1]	99.5 [96.6–99.9]
Macouria	11,719	164	87.8 [80.0–92.8]	98.9 [96.1–99.7]
Mana	10,241	96	65.3 [53.9–75.1]	92.7 [84.2–96.8]
Maripasoula municipality	11,856	145	76.6 [68.1–83.4]	97.9 [91.6–99.5]
Maripasoula center area	.	77	66.7 [53.1–77.9]	96.1 [85.4–99.0]
Twenke-Talhuen village	.	33	87.7 [76.2–94.1]	100
Antecume-Pata village	.	35	89.3 [75.7–95.7]	100
Apatou	8,431	62	61.8 [47.5–74.3]	92.1 [78.9–97.3]
Grand-Santi	6,969	61	32.7 [18.3–51.2]	62.3 [39.3–80.9]
Saint-Georges	4,020	86	69.5 [56.8–79.9]	91.3 [82.1–96.0]
Papaïchton	7,266	49	33.4 [21.2–48.4]	78.3 [60.2–89.6]
Sinnamary	2,957	39	85.3 [68.8–93.8]	100
Roura municipality	3,713	70	92.5 [81.6–97.2]	98.8 [91.8–99.8]
Roura main area	.	45	100	100
Cacao village	.	25	79.5 [58.1–91.5]	96.6 [80.5–99.5]
Montsinnery-Tonnegrande	2,473	66	92.5 [80.9–97.3]	99.1 [93.5–99.9]
Iracoubo	1,878	53	78.5 [65.2–87.7]	100
Regina	946	75	75.4 [62.1–85.1]	98.3 [89.7–99.8]
Regina center area	.	64	75.3 [60.3–85.9]	98.1 [88.2–99.7]
Kaw village	.	11	76.0 [46.2–92.1]	100
Camopi	1,769	115	67.5 [55.5–77.6]	95.9 [89.9–98.4]
Camopi center area	.	83	63.2 [48.3–75.9]	99.0 [93.0–99.9]
Trois-Sauts village	.	32	80.6 [78.4–83.6]	88.3 [69.4–96.2]
Awala	1,379	60	83.8 [67.2–92.9]	94.8 [85.1–98.3]
Saint-Elie	95	11	56.1 [27.2–81.4]	82.4 [47.4–96.0]
Ouanary	165	13	70.2 [58.4–79.8]	100
Saül	150	34	81.3 [61.5–92.2]	100
Total	259,865	2,697	80.6 [78.4–82.6]	95.0 [93.4–96.2]

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007661.t001>

Most of them (91%) had parents born in Surinam or Guyana, and 72% of the children were born in French Guiana. Nearly 70% of the unvaccinated adults living in these municipalities were born outside of the country, and 30% had lived in French Guiana for less than 10 years. Disadvantaged groups benefiting from universal health coverage and state medical assistance schemes (specifically conceived for undocumented migrants who become eligible after 3 months of residency in the French territory) and those with low socioeconomic indexes were also associated with lower vaccination coverage in the entire territory (Table 2).

Discussion

In 2017, epizootic and sporadic human cases were observed in the northern part of the state of Pará, Brazil, near French Guiana. A recent case in neighboring Suriname was also identified in the Brokopondo Lake area, less than 100 km from the river border with French Guiana

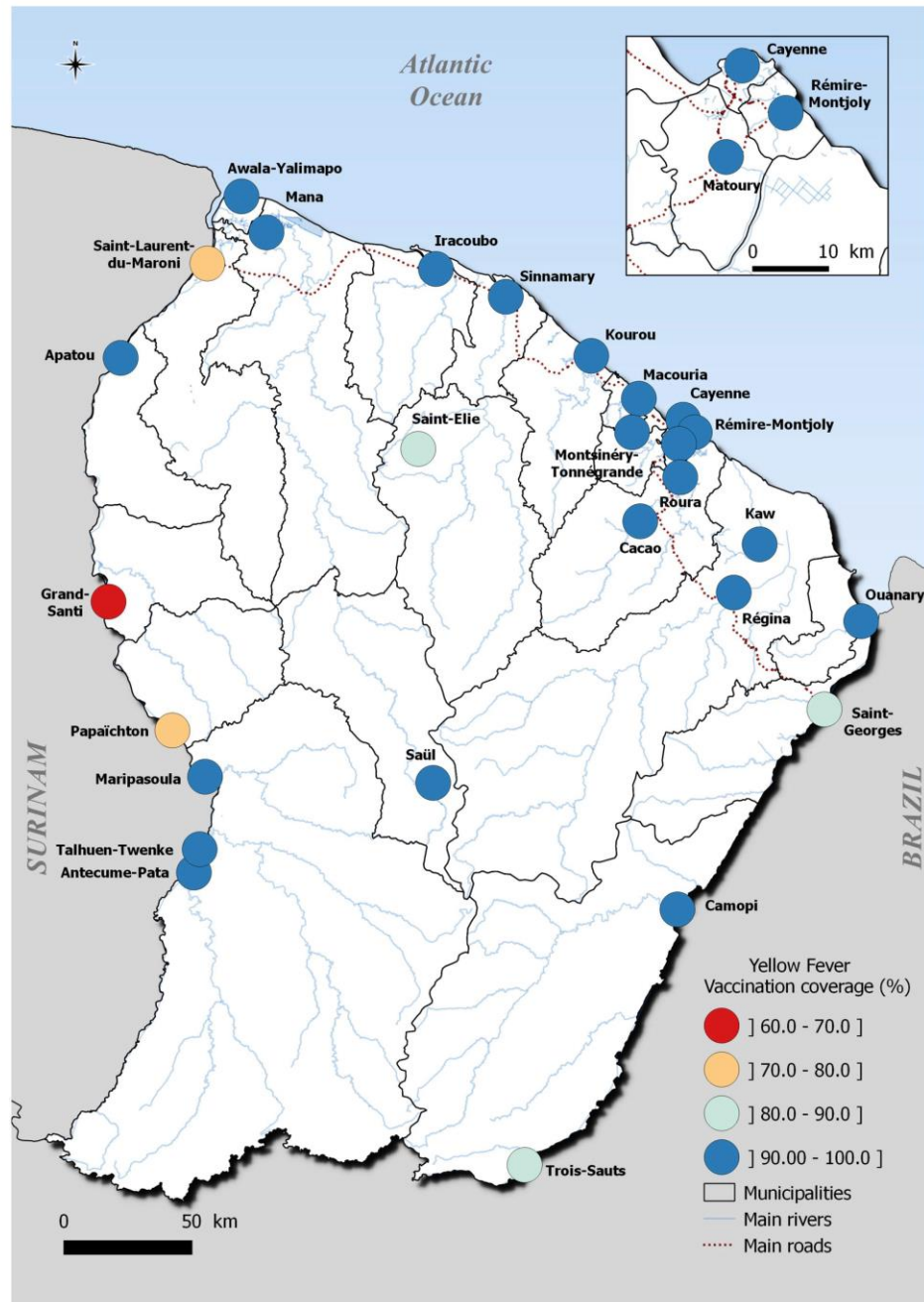


Fig 2. Spatial distribution of vaccination coverage in French Guiana, EPIARBO study, geodata source: OpenStreetMap; QGIS 2.18 software.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007661.g002>

[28,33]. These situations suggest ongoing viral circulation and an emerging threat in the wider Guiana Shield region. In this context, it was incumbent upon us to estimate YF vaccination coverage throughout the entire region of French Guiana.

Our results highlight good vaccination coverage against YF in the general population of French Guiana resulting from the compulsory nature of YF vaccination for residents and travelers [34].

However, vaccination rates appear to be insufficient in some western cross-border areas connected by river routes (outside of vaccination control) to countries potentially lacking sufficient vaccination coverage. This includes areas or countries where recent epidemics have occurred or where vaccination against YF is not mandatory [9,33].

While vaccination coverage estimates in French Guiana were the lowest in some western cross-border areas, including Grand Santi (62.3%), Papaïchton (78.3%), and Saint-Laurent (76.9%), the actual vaccination rate in these municipalities may be lower than the level recommended by the WHO to achieve and maintain a protective population-level immunity (assumed to be approximately 60–80%) [35]. This concern is based on the very low proportion of individuals who provided proof of vaccination in this part of French Guiana.

Importantly, a large number of unvaccinated individuals in these areas were out-of-school children who were consequently not involved in vaccination monitoring and catch-up strategies conducted in formal educational settings. This situation poses an additional challenge for health authorities and prevention operators to reach and include these populations in vaccination catch-up strategies. While we estimated the population of children aged 3–16 years not attending school in the entire territory to be 5.4%, 75% of them lived in these western cross-border municipalities.

Furthermore, it is possible that our study tends to overestimate vaccination coverage, particularly in specific areas associated with a low proportion of presentation of vaccination proof. Although a large majority of individuals who reported that they had received vaccination without hard evidence were able to provide the date and the service of vaccination, information on vaccination history without a card or hard evidence could be falsified.

Another limitation of our study is that irregular immigrants without health coverage were underrepresented in our sample. Given that individuals without health coverage could not be enrolled in our survey because of restrictions from French legislation, this population was underrepresented in our study. Although this population was very small in most of the main municipalities of the coastal areas, some households were excluded in the western part of the territory, which is known for high levels of immigration, because the adults and referents of the selected household did not have health insurance status.

Six individuals without health insurance status were included from households whose referents were eligible and enrolled in the survey. Only three of them had received single doses of vaccination, suggesting that recent immigrants, who are often in irregular situations and targeted by police operations, are at risk of being unvaccinated and are difficult for health professionals to reach. This situation may lead to YF cases or clusters in specific and unvaccinated population subgroups.

In this context, it should be a priority to focus vaccination campaigns in the northwestern part of the territory where vaccination coverage rates are the lowest and most likely overestimated. Vaccination strategies and campaigns should be adapted to continuously improve vaccination coverage in children who are not enrolled in school, migrant populations who have

Table 2. Factors associated with vaccination coverage, EPIARBO study, French Guiana.

Characteristic	Total enrolled individuals	Weighted coverage (%) [95% CI]	Pearson test p-value	Raw RR [95% CI]	Adjusted RR [95% CI]
Gender			0.23		
Male	1,108	95.6 [93.8–96.8]		Ref	-
Female	1,589	94.4 [92.2–96.1]		0.98 [0.97–1.01]	
Age, years			<10 ⁻³		
[2–5[62	80.5 [67.2–89.7]		Ref	Ref
[5–15[494	90.6 [86.2–93.7]		1.10 [0.82–1.48]	1.12 [0.99–1.26]
[15–25[413	95.7 [92.7–97.5]		1.17 [0.87–1.58]	1.14 [1.01–1.28]
[25–35[471	96.6 [94.4–97.9]		1.19 [0.89–1.59]	1.14 [1.01–1.28]
[35–45[442	98.1 [96.4–99.0]		1.20 [0.90–1.61]	1.15 [1.02–1.29]
[45–55[362	98.3 [96.3–99.2]		1.21 [0.90–1.63]	1.15 [1.02–1.30]
[55–65[284	99.2 [97.4–99.7]		1.23 [0.91–1.66]	1.16 [1.03–1.30]
≥ 65	169	98.8 [96.4–99.6]		1.21 [0.88–1.66]	1.14 [1.02–1.29]
Birth place			<10 ⁻³		
French Guiana	1,481	93.0 [90.4–94.9]		Ref	Ref
Surinam	213	88.3 [81.7–92.7]		0.95 [0.89–1.01]	0.95 [0.89–1.01]
Brazil	174	98.5 [95.7–99.5]		1.06 [1.03–1.09]	1.03 [1.01–1.05]
Other South America	63	92.3 [73.9–98.1]		0.99 [0.89–1.11]	1.05 [1.01–1.10]
Haiti	223	97.7 [94.4–99.1]		1.05 [1.01–1.08]	1.05 [1.01–1.08]
Caribbean Island	136	99.7 [97.6–99.9]		1.07 [1.05–1.10]	1.02 [1.01–1.03]
Europe	349	100		1.08 [1.05–1.10]	1.01 [1.01–1.03]
Asia	28	100		1.08 [1.05–1.10]	1.01 [0.99–1.03]
Africa	22	100		1.08 [1.05–1.10]	1.01 [0.99–1.02]
Others	8	100		1.08 [1.05–1.10]	1.04 [0.99–1.10]
Health insurance status			<10 ⁻³		
General/professional social coverage	1,330	98.9 [97.6–99.5]		Ref	Ref
Universal Health Coverage (CMU)	1,233	90.8 [87.3–93.4]		0.92 [0.89–0.95]	0.97 [0.94–0.99]
State Medical Assistance (AME)	128	90.6 [83.9–94.6]		0.92 [0.86–0.97]	0.93 [0.88–0.99]
No health care	6	71.9 [34.4–92.9]		0.72 [0.46–1.15]	0.49 [0.47–1.16]
Household size			0.02		
[1–2]	536	98.8 [97.3–99.5]		Ref	-
[3–6]	1,359	95.5 [93.1–97.1]		0.97 [0.94–0.99]	
≥ 6	592	92.9 [87.8–95.9]		0.94 [0.90–1.98]	
Household income			<10 ⁻³		
<1,000 €	565	94.9 [91.6–96.9]		Ref	-
[1,000€–3,000€ [833	96.9 [94.0–98.4]		1.02 [0.98–1.06]	
[3,000€–5,000€ [285	98.9 [92.8–99.8]		1.04 [1.01–1.08]	
≥ 5,000€	153	99.4 [95.9–99.9]		1.05 [1.01–1.08]	
Not documented	861	93.5 [88.5–96.4]		0.94 [0.89–0.99]	
Socioeconomic index			<10 ⁻³		
Low	233	88.4 [80.9–93.2]		Ref	Ref
Intermediate	908	94.2 [90.8–96.4]		1.07 [0.99–1.14]	1.05 [0.97–1.14]
Elevated	1,291	98.5 [97.2–99.5]		1.11 [1.03–1.19]	1.00 [1.01–1.15]
School enrollment*			<10 ⁻³		
Yes	531	92.2 [87.5–95.2]		Ref	
No	46	50.5 [30.3–70.5]		0.55 [0.36–0.84]	-

*Children aged 3–16 years

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007661.t002>

recently arrived in French Guiana and other vulnerable populations, particularly if they are involved in essential activities in forest areas. Although the Social Security Fund and local health authorities provide yellow fever vaccination free of charge in the entire territory, vulnerable and unvaccinated populations without health insurance status may have poor access to health care providers and limited opportunities to be considered in the vaccination campaigns that are usually conducted in school and health centers. Alternative community initiatives based on places of religious worship, citizen's centres or other places for social gathering should be used to reach these populations to increase vaccination coverage in target populations. Moreover, it is essential to maintain vaccine strategies and policies related to airport vaccination status controls and to raise awareness among health-care providers regarding the importance of verifying the immunization status of patients at each encounter regardless of patient origin to contribute to vaccination catch-up efforts.

Despite the relative rarity of YF and the significant number of infectious and tropical diseases in French Guiana, clinicians should adopt a high index of suspicion for YF, particularly in unvaccinated travelers returning from affected regions.

Daily air travel exchanges with metropolitan France could be the basis for the introduction of the YF virus in Europe. Despite the low epidemic risk in temperate countries, the local cycle of YF transmissions in regions where competent *Aedes albopictus* populations are established becomes a plausible scenario [36]. The latest YF case, confirmed in a Swiss man who supposedly arrived in French Guiana by land in April 2018, illustrates this hypothesis. If the clinical symptoms of the patient had not developed while he was still in French Guiana, this could have led to an imported case in Europe and consequently to the occurrence of secondary cases, underlining the need for continued vigilance with respect to YF.

Acknowledgments

We thank all the field investigators, institutions and collaborators involved in the EPIARBO project.

Author Contributions

Conceptualization: Claude Flamand.

Data curation: Claude Flamand, Sarah Bailly, Naïssa Chateau, Mona Saout.

Formal analysis: Claude Flamand, Sarah Bailly, Alhassane Toure.

Funding acquisition: Claude Flamand.

Investigation: Claude Flamand, Camille Fritzell, Alhassane Toure, Naïssa Chateau, Mona Saout.

Methodology: Claude Flamand, Sarah Bailly, Sébastien Linares, Fabien Dubois.

Project administration: Claude Flamand, Camille Fritzell, Sandrine Fernandes Pellerin.

Resources: Sébastien Linares, Fabien Dubois.

Supervision: Claude Flamand.

Writing – original draft: Claude Flamand.

Writing – review & editing: Claude Flamand, Sarah Bailly, Camille Fritzell, Sandrine Fernandes Pellerin, Alhassane Toure, Naïssa Chateau, Laurent Filleul, Mirdad Kazanji.

References

1. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1: 11–20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00016-0) PMID: 11871403
2. Barrett ADT. Yellow Fever in Angola and Beyond—The Problem of Vaccine Supply and Demand. In: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606997> [Internet]. 8 Jun 2016 [cited 14 Aug 2018]. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606997>
3. Barrett ADT, Monath TP, Barban V, Niedrig M, Teuwen DE. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Congress on medicine and health in the tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005. *Vaccine.* 2007; 25: 2758–2765. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.015> PMID: 17368349
4. Ellis BR, Barrett ADT. The enigma of yellow fever in East Africa. *Rev Med Virol.* 2008; 18: 331–346. <https://doi.org/10.1002/rmv.584> PMID: 18615782
5. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015; 64: 160–173. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030> PMID: 25453327
6. Paules CI, Fauci AS. Yellow Fever—Once Again on the Radar Screen in the Americas. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1397–1399. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1702172> PMID: 28273000
7. Goldani LZ. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21: 123–124. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.004> PMID: 28336123
8. Dorigatti I, Hamlet A, Aguas R, Cattarino L, Cori A, Donnelly CA, et al. International risk of yellow fever spread from the ongoing outbreak in Brazil, December 2016 to May 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.28.30572> PMID: 28749337
9. Possas C, Lourenço-de-Oliveira R, Tauil PL, Pinheiro F de P, Pissinatti A, Cunha RV da, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018; 113: e180278. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180278> PMID: 30427974
10. Sakamoto Y, Yamaguchi T, Yamamoto N, Nishiura H. Modeling the elevated risk of yellow fever among travelers visiting Brazil, 2018. *Theor Biol Med Model.* 2018; 15. <https://doi.org/10.1186/s12976-018-0081-1> PMID: 29961429
11. World Health Organization. Disease outbreak news on 9 March 2018. Yellow fever—Brazil. Geneva: World Health Organization. [Internet]. [cited 14 Aug 2018]. Available: <http://www.who.int/csr/don/09-march-2018-yellow-fever-brazil/en/>
12. Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 622–632. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70147-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70147-5) PMID: 21798462
13. Staples JE, Bocchini JA, Rubin L, Fischer M. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64: 647–650. PMID: 26086636
14. Meynard JB, Ardillon V, Venturin C, Ravachol F, Basurko C, Matheus S, et al. First description of a dengue fever outbreak in the interior of French Guiana, February 2006. *Eur J Public Health.* 2009; 19: 183–188. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckn137> PMID: 19221023
15. Flamand C, Quenel P, Ardillon V, Carvalho L, Bringay S, Teisseire M. The epidemiologic surveillance of dengue-fever in French Guiana: when achievements trigger higher goals. *Stud Health Technol Inform.* 2011; 169: 629–633. PMID: 21893824
16. Flamand C, Fritzell C, Prince C, Abboud P, Ardillon V, Carvalho L, et al. Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0172267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172267> PMID: 28196111
17. Adde A, Roucou P, Mangeas M, Ardillon V, Desenclos J-C, Rousset D, et al. Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10: e0004681. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004681> PMID: 27128312
18. Flamand C, Fabregue M, Bringay S, Ardillon V, Quénel P, Desenclos JC, et al. Mining local climate data to assess spatiotemporal dengue fever epidemic patterns in French Guiana. *J Am Med Inform Assoc.* 2014; 21: e232–240. <https://doi.org/10.1136/amiainl-2013-002348> PMID: 24549761
19. Fritzell C, Raude J, Adde A, Dusfour I, Quenel P, Flamand C. Knowledge, Attitude and Practices of Vector-Borne Disease Prevention during the Emergence of a New Arbovirus: Implications for the Control of Chikungunya Virus in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10: e0005081. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005081> PMID: 27802275
20. Flamand C, Fritzell C, Obale P, Quenel P, Raude J. The Role of Risk Proximity in the Beliefs and Behaviors Related to Mosquito-Borne Diseases: The Case of Chikungunya in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-1028> PMID: 28722640

21. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousset D, Matheus S, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill.* 2014; 19.
22. Daudens-Vaysse E, Ledrans M, Gay N, Ardillon V, Cassadou S, Najjioullah F, et al. Zika emergence in the French Territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, November 2015 to February 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30285> PMID: 27447300
23. Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G, Favre A, et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill.* 2017; 22. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102>
24. Chaud P, Cardoso T, Bateau A, Cottrelle B, Antona D. La couverture vaccinale en Guyane en 2000. Cayenne: CIRE Antilles Guyane—DDASS de Guyane—Conseil Général de Guyane—InVS; 2002 p. 84.
25. Flamand C, Euzet G, Berger F, Lony R, Grenier C, Pignoux R, et al. Couverture vaccinale des enfants et adolescents scolarisés en Guyane française, 2009. *Bulletin de veille sanitaire Antilles Guyane.* 2011; 7–13.
26. Koivogui A, Carbanar A, Imounga L-M, Laruade C, Laube S. Vaccination against yellow fever in French Guiana: The impact of educational level, negative beliefs and attitude towards vaccination. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2017; 15: 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.08.012> PMID: 27789244
27. Koivogui A, Carbanar A, Imounga L-M, Laruade C, Laube S. Vaccination coverage among children and adolescents below 18 years of age in French Guiana: inventory and determinant factors. *Public Health.* 2018; 158: 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.01.022> PMID: 29525571
28. Sanna A, Andrieu A, Carvalho L, Mayence C, Tabard P, Hachouf M, et al. Yellow fever cases in French Guiana, evidence of an active circulation in the Guiana Shield, 2017 and 2018. *Euro Surveill.* 2018; 23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.36.1800471> PMID: 30205871
29. Heraud JM, Hommel D, Hulin A, Deubel V, Poveda JD, Sarthou JL, et al. First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerging Infect Dis.* 1999; 5: 429–432. <https://doi.org/10.3201/eid0503.990314> PMID: 10341180
30. Insee—National Institute of Statistics and Economic Studies [Internet]. [cited 12 Mar 2019]. Available: <https://www.insee.fr/en/accueil>
31. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 15.* College Station, TX: StataCorp LLC; 2017.
32. QGIS Development Team. *QGIS Geographic Information System.* Open Source Geospatial Foundation.; 2009.
33. Wouthuyzen-Bakker M, Knoester M, van den Berg AP, GeurtsvanKessel CH, Koopmans MP, Van Leer-Buter C, et al. Yellow fever in a traveller returning from Suriname to the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.11.30488> PMID: 28333617
34. Vallet B, Antona D, Quet F, Herida M, Comolet T. Yellow fever vaccination coverage in French Guiana. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 28. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30701-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30701-6)
35. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92: 193–204. PMID: 28429585
36. Amraoui F, Vazeille M, Failloux AB. French *Aedes albopictus* are able to transmit yellow fever virus. *Euro Surveill.* 2016; 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.39.30361> PMID: 27719755

II – Dynamiques spatiales de la fièvre Q

2.1 - Epidémiologie de la fièvre Q en Guyane

La fièvre Q est une zoonose causée par l'agent pathogène *Coxiella burnetii* (Angelakis et Raoult, 2010). Elle a été décrite pour la première fois en 1935 lors d'une épidémie de fièvres d'étiologie inconnue chez les ouvriers d'un abattoir de Brisbane en Australie alors nommée « *Query fever* » (Derrick, 1937). Le réservoir bactérien comprend les mammifères et les oiseaux domestiques ou sauvages, et certains arthropodes comme les tiques, et sa transmission aux hommes se fait principalement par inhalation d'aérosols contaminés (Maurin et Raoult, 1999).

En Guyane, la fièvre Q est émergente depuis 1996. Elle présente des variantes locales importantes avec un taux annuel estimé à 37 cas/100.000 personnes en 1996 et atteignant les 150 cas/100.000 personnes en 2005, soit l'un des taux d'incidence les plus élevés au monde. La souche qui circule semble spécifique à la Guyane et plus virulente (Mahamat *et al.*, 2013 ; Eldin *et al.*, 2014) avec une symptomatologie clinique dominée par la forme pulmonaire de type broncho-pneumopathie aigüe (Epelboin *et al.*, 2012). Le réservoir de la maladie reste une grande inconnue sur le territoire (Pommier de Santi *et al.*, 2016). Enfin les données épidémiologiques actuelles semblent mettre en évidence une transmission suburbaine, et en bordure de forêt, sur une zone du littoral (Ile de Cayenne) sans qu'il soit jusqu'ici possible de confirmer cette hypothèse par des données fiables.

2.2 – Méthode

L'estimation de la séroprévalence de l'infection à *C. burnetii* dans la population générale de la Guyane ainsi que la description de sa dynamique spatiale ont été réalisées grâce aux données de l'enquête sérologique transversale EPI-ARBO, réalisée en 2017, comme décrit précédemment.

2.2.1 – Reconstitution de la dynamique de transmission

Le mode de circulation de la fièvre Q et les facteurs de risque associés à l'exposition ont été caractérisés à l'aide de régression de Poisson et de modèles séro-catalytiques.

Le schéma théorique de la circulation de la fièvre Q ainsi que la force d'infection ont pu être calculés grâce à la stratification par âge des données sérologiques évaluant les marqueurs immuns d'infection passée. La probabilité qu'une personne soit infectée dépend de l'historique de la force d'infection au cours de la vie.

Elle est donc fonction de la force cumulative d'infection. Si l'exposition à la bactérie est constante dans le temps, le risque de devenir séropositif devrait augmenter progressivement avec l'âge. Il existe plusieurs possibilités de formes de forces d'infection annuelles. Les modèles diffèrent en fonction des hypothèses que l'on s'est posé au départ. Les trois modèles étudiés selon les hypothèses sous-jacentes sont :

- **Le modèle constant** : suppose que l'augmentation de la séoprévalence résulte de l'exposition cumulée à un agent pathogène au cours de la vie ;
- **Le modèle épidémique** qui sous-tend une augmentation de la séoprévalence résultant d'une augmentation ponctuelle de la séopositivité puis d'une stabilisation de l'exposition cumulée à un agent pathogène au cours de la vie ;
- **Le modèle épidémique + constant** qui correspondrait à une augmentation de la séoprévalence résultante d'une augmentation ponctuelle de séopositifs précédant une stabilisation combinée à une exposition à un agent pathogène au cours de la vie.

Ces trois modèles ont été inclus, en prenant en compte les zones géographiques définies et en utilisant le package Rsero dans le logiciel de statistique R.

2.2.2 – Analyses spatiales

En plus des variables socio-économiques générées grâce à l'enquête, nous avons construit différentes variables environnementales. Un indice de végétation a été construit en deux étapes. Tout d'abord, un indice de végétation par différence normalisée (NDVI) a été calculé pour 2018 à partir des images Sentinel-2. Seuls les pixels supérieurs à 0,60 ont été retenus (ils correspondent à une végétation dense) dans ce NDVI. Enfin, la surface des pixels supérieurs à 0,60 a été calculée dans une zone tampon de 1 kilomètre autour de chaque individu. Des variables de distances entre les ménages et les différents élevages : moutons, chèvres, bovins, porcs, et volailles ont été définis. Les distances aux abattoirs et aux monts, pics ont aussi été ajoutées. Enfin, une variable du type de végétation autour des ménages a complété la base de données pour cette étude.

2.3 – Résultats

La séoprévalence globale de la fièvre Q a été estimée à 9.6% [IC 95% - 8.3%-11.0%] sur l'ensemble du territoire. C'est dans les communes de l'Ile de Cayenne que les prévalences les plus élevées ont été trouvées avec 17.1% [IC 95% - 13.0%-22.3%] à Matoury et 16.9% [IC 95% - 11.9%-23.4%] à Rémire-Montjoly. Les communes de l'Intérieur (comme Trois-Sauts ou encore Antecume-Pata) paraissent moins touchées par cette infection (Figure 11 ; Article 5).

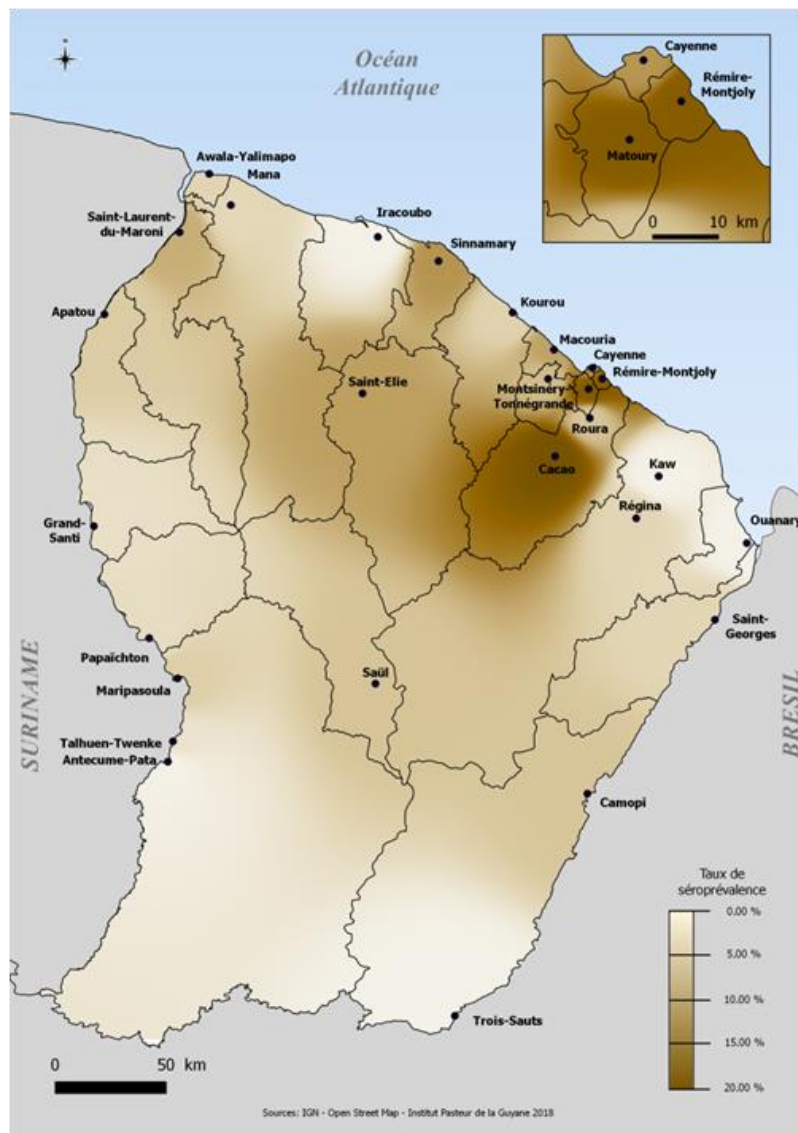


Figure 11: Cartographie de la dynamique spatiale de la Fièvre Q en 2017, en Guyane.

La séroprévalence chez les hommes était globalement plus élevée que chez les femmes (11.0% [8.9%-13.5%]) vs 8.1 % [6.7%-9.9%]) ($p=0,04$). Elle augmentait en fonction de l'âge, passant de 2.6 % chez les enfants de moins de 18 ans à 11.8 % et 14.9 % chez les personnes âgées de 18 à 39 ans et de 40 à 64 ans, respectivement, puis a diminué à 11.5 % ($p<10^{-4}$) chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Les participants vivant à moins de 5 kilomètres d'une ferme ovine étaient plus exposés que ceux vivant à plus de 5 kilomètres. La proximité d'autres types de fermes n'était pas statistiquement significative dans son association avec *C. burnetii*. De plus, les hommes adultes originaires d'Haïti étaient plus exposés au risque d'infection.

L'étude de la dynamique de transmission à partir de modèles séro-catalytiques a permis de montrer qu'une épidémie localisée à Rémire-Montjoly et Matoury pourrait expliquer l'augmentation des cas observée dans les années 2000 [1996-2005]. Outre cette épidémie, la circulation du virus semblait

constante sur tout le territoire. De plus, l'incidence annuelle des cas a été estimée en Guyane (223 cas / 100 000 personnes).

L'augmentation soudaine de la séroprévalence à Rémire et Matoury pourrait être expliquée par une épidémie qui aurait eu lieu entre 1996 et 2003 et qui aurait infecté 10% [6.9%-14.0%] de la population (2,4% [1.6%-3.2%]). Aucune association n'a pu être trouvée entre le degré de végétation autour des lieux de vie et le risque d'infection. Le nombre annuel global de cas a été estimé à 579 [492-670], ce qui correspond à une incidence de 223/100 000 [189/100 000-258/100 000].

2.3.1 - Article 5: Age-stratified serological data highlight two distinct Q fever transmission models in French Guiana

Article soumis en juillet 2021 dans la revue scientifique *PNAS*.

1 **Age-stratified serological data highlight two distinct Q fever transmission models in**

2 **French Guiana**

3 Sarah Bailly^{1*}, Nathanaël Hozé^{2*}, Sylvie Bisser³, Aurélien Zhu-Soubise¹, Camille Fritzell¹,

4 Sandrine Fernandes-Pellerin⁴, Adija Mbouangoro³, Emmanuel Beillard³, Dominique

5 Rousset⁵, Félix Djossou⁶, Simon Cauchemez², Claude Flamand^{1,2}

6 ¹ Epidemiology unit, Institut Pasteur in French Guiana, French Guiana

7 ² Mathematical Modeling of Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, UMR2000, CNRS,
8 Paris, France

9 ³ Medical Laboratory, Institut Pasteur in French Guiana, French Guiana

10 ⁴ Clinical Coordination of Translational Research Center, Institut Pasteur, Paris, France

11 ⁵ Infectious and Tropical Disease Unit, Centre Hospitalier de Cayenne, French Guiana

12 ⁶ Virology Laboratory, Institut Pasteur in French Guiana

13

14 * These authors have contributed equally to this work.

15

16 **Abstract**

17 Q fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii* that is one of the major agent of community-
18 acquired pneumonia for many years in French Guiana. Despite its relatively high incidence,
19 its epidemiology in French Guiana remains unclear, and all previous studies have considered
20 transmission from livestock unlikely, suggesting that a wild reservoir is responsible for
21 transmission. A country-wide serologic survey of 1,400 households throughout French
22 Guiana was conducted. Serum samples were tested for phase II IgG antibodies by ELISA and
23 indirect immunofluorescence assays (IFAs). Factors associated with Q fever were
24 investigated, and a serocatalytic model was used to reconstruct the annual force of infection
25 combining a constant annual probability of infection and the occurrence of an outbreak. The
26 overall weighted seroprevalence was estimated at 9.6% (95% confidence interval (CI): 8.2%-
27 11.0%). The model revealed constant, low-level circulation across French Guiana, particularly
28 affecting middle-aged males (odds ratio (OR): 3.0, 95% credible interval (CrI): 1.7-5.8) and
29 individuals living close to sheep farms (OR: 4, 95% CrI: 1.5-12). The overall annual number
30 of cases was estimated at 579 (95% CrI: 492-670). The relatively high seroprevalence along
31 the coast was explained by an outbreak that may have occurred between 1996 and 2006 and
32 that infected 10% (95% CrI: 6.9%-14%) of the population and males and females alike. This
33 study reveals for the first time the picture of Q fever dynamic transmission and the role of
34 domestic livestock in transmission in French Guiana. Moreover, it highlights the need to
35 reinforce Q fever surveillance in the entire Guianese territory.

36

37 **Introduction**

38 Q fever is a zoonotic disease caused by the intracellular bacterium *Coxiella burnetii* (*C.*
39 *burnetii*) that infects a wide range of domesticated and wild animal ¹⁻³. Most primary
40 infections with *C. burnetii* are asymptomatic and approximately 60% of cases are identified
41 during outbreaks ¹. In humans, clinical manifestations of Q fever range from unspecific flu-
42 like symptoms to focal more severe manifestations, such as hepatitis or pneumonia, as well as
43 endocarditis and vascular infections in patients with underlying comorbidities, vascular
44 prosthesis or immunosuppression ⁴⁻⁷.

45 In the environment, *C. burnetii* survives in arthropod hosts, such as ticks, and is widely
46 transmitted to wild vertebrates. Domestic ruminants such as cattle, sheep and goats are
47 considered the most important sources for human infection and are secondary reservoirs.
48 Infected ruminants shed the bacteria principally through birth products, but other biological
49 fluids, such as milk, colostrum, urine, feces, and vaginal discharges, can be contaminated
50 infected ⁸⁻¹⁰. Large amounts of *C. burnetii* bacteria can be found in the amniotic fluids and
51 placenta during birthing, facilitating the transmission of the bacteria. Most human cases are
52 considered to be the result of inhalation of contaminated aerosols from reproductive tissues of
53 infected parturient domestic livestock ^{1,11,12}. Classical Q fever risk factors include activities in
54 close proximity to domestic livestock, contacts with newborn or pregnant animals, farming,
55 slaughterhouse work, veterinary work and rural tourism ¹³⁻¹⁵.

56 The potential impact of Q fever on public health was demonstrated by an important outbreak
57 in the Netherlands, which resulted in over 3500 human cases between 2007 and 2009 ^{16,17}.
58 However, in most developing countries, the prevalence of Q fever is most likely
59 underestimated because of insufficient awareness by clinicians and a lack of laboratory
60 techniques to diagnose this intracellular bacterium.

61 In South and Central America, Q fever cases have been reported in some countries, but global
62 epidemiological data are scarce and incomplete¹⁸⁻²⁰. In 2005, a serosurvey conducted in
63 Minas Gerais, a Brazilian state, found 3.9% of healthy adults were seropositive²¹. In the
64 Amazon Basin of Ecuador, a longitudinal observational study of 533 patients with acute
65 undifferentiated febrile illness over a three-year period found a seroprevalence for Q fever of
66 4.9%²². One of the most documented areas in the Americas is French Guiana, a French
67 overseas region located on the northeastern coast of South America. Its geography consists of
68 a coastal plain that represents 10% of the whole territory and where 90% of the population
69 lives. The rest of the country is covered by the Amazonian rain forest. After the first
70 identification of *C. burnetii* in 1955 in a slaughterhouse worker living in Cayenne
71 municipality, the main urban municipality²³, only sporadic cases were reported until 1996
72 when three patients with acute respiratory distress syndrome were hospitalized in an intensive
73 care unit (35). A retrospective serosurvey conducted in 1996 in a cohort of febrile patients
74 showed an important increase in the incidence rate of *C. burnetii* infection, from 2% in 1992
75 to 24% in 1996^{24,25}. In 2008-2011, Q fever incidence in French Guiana was estimated at 17.5
76 cases/100,000 habitants, which seems to be the highest incidence rate of the world²⁵.
77 Additionally, *C. burnetii* infection accounts for 24% of community-acquired pneumonia
78 cases, which is also the highest prevalence ever reported²⁶. Most cases reported in previous
79 studies were diagnosed in patients located in the urbanized area of Cayenne and its suburbs,
80 raising the question of access to diagnostic tools in rural areas of the territory. Furthermore,
81 no classical exposure risks were identified in acute Q fever cases, and only very low Q fever
82 seroprevalence was found in cattle, sheep, and goats, as well as in other tested wild animals
83 and pets²⁷. Unconventional factors associated with Q fever were detected, such as living near
84 the forest, seeing wild animals around the house, gardening, and employment in the building
85 trade or public works²⁷, but no reservoir has been clearly identified to date. Despite numerous

86 studies on Q fever in French Guiana, epidemiological patterns and modes of transmission of
87 *C. burnetii* infection and Q fever remain unclear and all previous studies have considered
88 transmission from livestock unlikely, suggesting that a wild reservoir is responsible for
89 transmission^{18,27-29}.

90 In this study, our objective is to estimate the seroprevalence of *C. burnetii* infection in the
91 general population in French Guiana and to unravel the drivers and dynamics of Q fever. We
92 report the results of a cross-sectional population based serosurvey that was conducted in 2017
93 in the different communities of French Guiana, alongside individual interviews to inform on
94 demographic and socioeconomic characteristics of the participants³⁰.

95 We characterized the mode of circulation of Q Fever and the risk factors associated with
96 exposure using serocatalytic models. These models allow reconstructing the annual
97 probability of infection from the age profile of seroprevalence in the population. Indeed, the
98 age profile of the presence of an antibody response is a signature of the history of infections,
99 and different modes of circulation of a virus will result in differences in the increase of
100 seroprevalence with age. We tested in this study different hypothesis of the mode of
101 circulation of the pathogen (endemic, outbreak, or a combination of both).

102

103 **Results**

104 A total of 1,415 households and 2,697 individuals were recruited from the 27 recruitment
105 areas (Table 1). The mean participating household size was 1.9 individuals [range: 1 to 11].
106 The raw mean age was 34.1 years, ranging from 2 to 75 years old. Comparison of the
107 sociodemographic characteristics of the study sample with the census data demonstrated an
108 overrepresentation of women (58.9% vs 50.0% in the general population of French Guiana)
109 and adults over 25 years (64% vs 53% in French Guiana). These differences were accounted

110 for in the analyses of vaccination coverage and risk factors by allocating a poststratification
111 weight to each participant.

112 The overall weighted seroprevalence of Q fever antibodies in French Guiana was 9.6% (95%
113 CI: 8.2 - 11.0). Serological results in the different geographical areas are shown in Figure 1.
114 The highest seroprevalence was observed in the region surrounding Cayenne, specifically in
115 the municipalities of Matoury (17.2%) and Rémire (16.8%), where it was twice as high as in
116 Cayenne municipality (9.2%) (Table 1).

117 From the analysis of the seroprevalence in the different municipalities, we defined three larger
118 regions (Rémire-Montjoly and Matoury, the coast, and the interior) with distinct geographical
119 and epidemiological characteristics. We ran a multivariate analysis (Table 2) and found a risk
120 ratio (RR) of Q fever seropositivity of 2.1 (95% CI: 1.5-3.1) in the regions Rémire-Montjoly
121 and Matoury compared to the coastal region.

122 Male overall seroprevalence was higher than female overall seroprevalence, with 11.0% (95%
123 CI: 8.9-13.5) and 8.1% (95% CI: 6.7-9.9) seropositivity, respectively ($p=0.04$).
124 Seroprevalence increased according to age from 2.6% in children under 18 years to 11.8%
125 and 14.9% in those aged 18-39 years and 40-64 years, respectively, and then decreased to
126 11.5% ($p<10^{-4}$) in subjects aged 65 years and older. The RR of exposure to Q fever increased
127 with proximity to a sheep farm; participants living within 2 kilometers and between 2 and 5
128 kilometers were more exposed than those living beyond 5 kilometers (Table 2). Proximity
129 with other types of farms was not statistically significant in their association with *C. burnetii*.
130 Being born in Haiti also appeared to double the risk of exposure to *C. burnetii* compared to
131 French Guiana natives ($p>10^{-4}$), and none of the other birthplaces were significantly
132 associated with seroprevalence level. The level of urbanization, the socioeconomic index and
133 the presence of a garden were not associated with Q fever seropositivity.

134 In the secondary analysis, we assessed transmission dynamics in the different regions using
135 serocatalytic models and estimated the annual force of infection (FOI) – the annual risk for a
136 susceptible individual to be infected - considering the age-stratified seroprevalence. If
137 exposure to the bacterium is constant over time, the risk of becoming seropositive is expected
138 to gradually increase with age. We included the sociodemographic factors found to be
139 significant in the multivariate analysis for individual risk of infection in the serocatalytic
140 model. Although the model of constant circulation was a good fit to the serological surveys in
141 the coast (Fig 2A, B) and interior region (Fig 2C, D), it could not explain the sudden increase
142 in seroprevalence observed in the region of Rémire and Matoury (Fig 2 E, F), particularly
143 among females, whose seroprevalence was close to zero in those under 15 y.o. and 19% in
144 those above 15 y.o.

145 Considering that the multivariate analysis showed a large increase in the risk of infection
146 between children and young adults and a small increase between the age groups 18-40 years
147 and 40-65 years, we tested another circulation model and hypothesized that seroprevalence
148 profile could be explained by a combination of several modes of transmission. We extended
149 the serocatalytic models and assumed a circulation consisting of a constant annual risk of
150 infection and a specific outbreak that affected the regions of Rémire and Matoury.

151 Using the DIC for model comparison, we found that this model was more adequate than the
152 simple constant circulation model (Fig 2, red curves and Table 3). In particular, the sudden
153 increase in seroprevalence in Rémire and Matoury could be explained by an outbreak that
154 may have happened between 1996 and 2003 and infected 10% (95% CrI: 6.9% - 14%) of the
155 population (2.4%, 95% CrI: 1.6%-3.2% overall) (Fig 2E, F). No association could be found
156 between the degree of vegetation around living locations and infections. The overall annual
157 number of cases was estimated at 579 (95% CrI: 492-670), which corresponds to an incidence
158 of 223/100,000 (95% CrI: 189/100,000-258/100,000).

159 We found constant, low-level circulation across French Guiana, particularly affecting males
160 (3.0, 95% CrI: 1.7-5.8), Haïti natives (OR: 2.5, 95% CrI: 1.4-4.0) and individuals living close
161 to a sheep farm was a risk factor (OR: 4, 95% CrI: 1.5-12). Considering cattle, poultry, or
162 goat farms, or not considering farms at all, led to a less adequate fit of the model (Table 3).
163 No regional difference was found for the constant risk of infection.

164

165 **Discussion**

166 Q fever is a worldwide zoonosis that is considered to be hyperendemic in French Guiana.
167 Here, we used a country-wide serologic survey of 1,400 households to provide a consistent
168 overview of the transmission of *C. burnetii* in the general population of French Guiana. We
169 estimated the overall weighted seroprevalence at 9.6% (95% confidence interval (CI): 8.2%-
170 11.0%) and highlighted a constant level of circulation across French Guiana, particularly
171 affecting middle-aged males (odds ratio (OR): 3.0, 95% credible interval (CrI): 1.7-5.8) and
172 individuals living close to sheep farms (OR: 4, 95% CrI: 1.5-12). The higher seroprevalence
173 for males could reflect behavioral differences, occupational exposure or a different
174 susceptibility between sex³¹.

175 Importantly, this is the first time that proximity to livestock was identified as an important
176 risk factor in French Guiana, which is consistent with observations from other parts of the
177 world where most infections have been shown to be transmitted through contaminated
178 aerosols. All the previous studies conducted in French Guiana did not indicate a role of
179 livestock in transmission and serological studies conducted among ungulates showed little
180 contamination suggesting that the epidemiology of Q fever was unusual in this territory^{18,24,27}.

181 These results could be related to the fact that the work carried out has always been based on
182 the spatial distribution of confirmed cases which is highly dependent on screening strategies
183 and access to care. In addition, the only studies that have attempted to assess transmission in

184 farms have always relied on seroprevalence surveys conducted on a very limited number of
185 farms and animals. The use of geo-referenced serological data obtained from a large study
186 allowed us to investigate, with sufficient power, the risk factors associated with the infection
187 by eliminating the biases related to the access to diagnosis. Significant regional variations
188 were observed with the region surrounding Cayenne, namely the municipalities of Rémire and
189 Matoury, having a higher seropositivity than other parts of the country.

190 The analysis of seroprevalence stratified with age provides insights into the history of
191 circulation of Q Fever in French Guiana. Our approach demonstrated the interest of using
192 serocatalytic models with combined modes of pathogen transmission to distinguish the risks
193 associated with the different modes of circulation. In particular, we used the model to evaluate
194 the current risk of infection. In the specific case of French Guiana, we showed that not only
195 was the region with the highest seroprevalence at risk but that there was nation-wide ongoing
196 transmission. We highlighted that the atypical seroprevalence profile in French Guiana could
197 be explained by an outbreak that occurred in the mid to late 1990s. This outbreak was very
198 localized and affected mostly inhabitants of Rémire and Matoury municipalities. This result is
199 consistent with a previous report that showed an increase in seroprevalence in febrile patients
200 between 1992 and 1996 that was focused on the region surrounding Cayenne^{18,25}. This
201 recrudescence was probably favored by the multiplication of real estate projects in the region
202 of Rémire and Matoury that may have led to a significant anthropisation of initially sparsely
203 inhabited areas and consequently an aerosolisation of the bacteria on dust particles.

204 The fast increase in seroprevalence before 20 years old and the plateau in older age groups
205 (Supplementary Figure 1) could also be explained by a model in which younger individuals
206 are more exposed than older individuals (relative annual FOI: 4.2, 95% CrI: 1.5-13.7).
207 However, the occupational hazards frequently reported makes this latter model unlikely.

208 Although we found that a large part of the seroprevalence could be explained by the outbreak,
209 constant risk was very high, with an annual incidence of approximately 223/100,000. This
210 number is extremely high compared to other regions of the world and even to the previously
211 reported incidence based on cases in French Guiana (exact number = 17/100,000). This
212 discrepancy could be due to the large number of asymptomatic *C. burnetii* infections but also
213 to the fact that symptoms are nonspecific. The environment was not found to be a significant
214 risk factor. We cannot exclude that both a wild and domestic cycles coexist in French Guiana
215 since *C. burnetii* was found in wild mammals such as the tree-toed sloth (*Bradypus*
216 *tridactylus*) or in fecal samples from the capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*)^{28,29} but our
217 results indicate for the first time that livestock play a major role in transmission in French
218 Guiana²⁷.
219

220 **Methods**

221 Setting

222 Ninety-six percent of French Guiana is covered by an equatorial forest. The majority of the
223 population resides in the coastal area, which is approximately 20 km wide, and the elevation
224 rarely exceeds 30 m. In this coastal strip, savannah, swampy areas and dense vegetation
225 alternate with residential areas. The relief gradually increases toward the interior of and in
226 Rémire-Montjoly, which is located on the region surrounding Cayenne municipality. In 2019,
227 there were 841 livestock farms on 502 different farms in the country. Most of them were
228 located in coastal municipalities. These farms were of five types: poultry, cattle, sheep, goats
229 and pigs (Table S1).

230 Ethics statement

231 The study was recorded on ClinicalTrials.gov (NCT03210363) and approved by the Sud-
232 Ouest & Outre-Mer IV Ethical Research Committee (number CPP17-007a/2017-A00514-49)
233 and by the French Data Protection Authority (number DR-2017-324) responsible for ethical
234 issues and protection of individual data collection.

235 Study design and participants

236 A cross-sectional population-based serological survey called EPIARBO survey and household
237 interviews were conducted in French Guiana between June and October 2017. Details on the
238 random household selection process, sampling weights, interviews, and ethical considerations
239 were described in previous studies^{30,32,33}. The French Guianese territory is composed of 22
240 municipalities that were classified into three geographical areas for the statistical analyses.
241 The areas and number of participants are given in Table 1.

242 We constructed a socioeconomic index by combining a multiple correspondence analysis and
243 a hierarchical cluster analysis. The type of housing; housing characteristics, such as the

244 presence of a garden, private swimming pool, refrigerator, air conditioning, internet access,
245 mobile phone, car, and boat; type of health insurance; and household income were included to
246 determine and characterize the natural classification of individuals regarding socioeconomic
247 levels. A vegetation index was constructed in two steps. First, a normalized difference
248 vegetation index (NDVI) was calculated for 2018 from Sentinel-2 images. Only pixels greater
249 than 0.60 were retained (they correspond to dense vegetation) in this NDVI. Finally, the area
250 of pixels greater than 0.60 was calculated in a buffer zone of 1 kilometer around each
251 individual.

252 Multivariate analysis

253 Weighted seroprevalence estimates were calculated, and associated factors were identified by
254 using survey-weighted Poisson regression and incidence rate ratios (IRRs). The strength of
255 the selected variables and Q fever seropositivity were estimated by crude and adjusted risk
256 ratios (RRs) with their 95% confidence interval (CI), all RR excluding 1.0 being considered
257 as significant. We first looked for factors associated with Q fever by means of the chi² test for
258 frequency comparisons. The potential explanatory variables identified were then included in a
259 multivariate analysis using a Poisson regression model, and several particular variables
260 considered as likely associated with the disease according to previous studies were forced in
261 our model.

262 We used the survey capabilities of Stata version 15 software ³⁴, SPAD 8 ³⁵ and QGIS software
263 ³⁶ for statistical and spatial data analysis.

264 Serological analysis

265 Immediately after puncture, samples were stored at 4°C-8°C and forwarded to the Institut
266 Pasteur laboratory. The presence of phase II immunoglobulin G (IgG) antibodies against *C.*
267 *burnetii* was determined using a Serion ELISA classic kit. Indirect immunofluorescence assay

268 (IFA) was used as a second-line test to confirm invalid or questionable results obtained by
269 ELISA.

270 Statistical model

271 **Notations**

272 We considered an individual j . Individual-sociodemographic characteristics are denoted by
273 X_j . w_j is the sampling weight for individual j , indicating the number of people in the
274 population represented by individual j in the sample (see details in Flamand 2019). We
275 designated Λ_j as the cumulative FOI exerted on individual j during their lifetime.

276 **Likelihood**

277 The contribution to the likelihood of individual j is as follows:

$$1 - e^{-\Lambda_j} \text{if the individual is seropositive}$$

$$e^{-\Lambda_j} \text{if the individual is seronegative}$$

278

279 **Model of the annual FOI**

280 Seroprevalence stratified by age provides insights into the mode of circulation of a pathogen³⁷.
281 Increased exposure to the pathogen is expected to increase the risk of seropositivity and can
282 also inform the mode of circulation. For instance, endemic circulation will result in a gradual
283 increase in the seroprevalence with age, while an outbreak will result in a sudden increase.
284 We used serocatalytic models to infer the annual FOI (per capita rate at which a susceptible
285 individual is infected) from the age-stratified seroprevalence.

286

287

288 **Constant circulation model**

289 We first considered a model in which the FOI is constant with age and time. The
290 seroprevalence of an individual is expected to increase with age; the model is as follows:

$$A_j^{const} = age_j \times \lambda^C,$$

291 where λ^C is the constant annual FOI.

292 **Predictors of infection in the serocatalytic models**

293 In addition to temporal variations in the FOI, we also explored the role of age, sex, birthplace,
294 and living in a particular region as predictors of the risk of infection.

295 The cumulative FOI is as follows:

$$A_j = \Lambda^{const}(X_j) \tag{2}$$

296 and depends on the sociodemographic characteristics of individual j defined by the vector:

$$X_j = (age_j, region_j, sex_j, livestock_j, environment_j).$$

297 We included these predictors in the model by introducing multiplicative factors of the FOI
298 into the infection probability calculation. The cumulative FOI in eq. (1) is modified as
299 follows:

$$\begin{aligned} \Lambda^{const}(X_j) &= \lambda^C \times f_1^c(region_j) \\ &\times f_2^c(livestock_j) \times f_3^c(environment_j) \times f_4^c(sex_j) \times f_5^c(birth_j) \times age_j. \end{aligned}$$

300 where the variables $f_1^c(region_j)$, $f_2^c(livestock_j)$, $f_3^c(environment_j)$, $f_4^c(sex_j)$
301 and $f_5^c(birth_j)$ represent the relative susceptibility of the following:

302 - inhabitants of $region_j$ (Rémire and Matoury, coast or interior) compared with inhabitants of
303 Rémire and Matoury

- 304 - living within 5 km ($livestock_j = 1$) or beyond 5 km ($livestock_j = 0$) of a farm
- 305 - inhabitants of $environment_j$ (urban or rural) areas compared with inhabitants of urban
- 306 areas
- 307 - sex_j (males or females) compared with males
- 308 - individuals born in $birth_j$ (Haiti or other), compared to individuals born in Haiti

309 **Model of increased risk in children**

310 In the second model, we considered different annual risks of infection in children (λ^C under

311 20 y.o.) and adults (λ^A above 20 y.o.). The cumulative FOI exerted on individual j of age

312 age_j is

$$\Lambda^{const}(X_j) = \begin{cases} \lambda^C \times f_1^c(region_j) \times f_2^c(livestock_j) \times f_3^c(environment_j) \times f_4^c(sex_j) \times f_5^c(birth_j) \times age_j, & \text{if } age_j < 20 \\ (19\lambda^C + (age_j - 19)\lambda^A) \times f_1^c(region_j) \times f_2^c(livestock_j) \times f_3^c(environment_j) \times f_4^c(sex_j) \times f_5^c(birth_j), & \text{otherwise} \end{cases}$$

313

314 **Combination of constant circulation and an outbreak**

315 We also constructed a model of combined risks of infection due to a constant circulation and

316 to an epidemic. The total cumulative FOI for individual j is composed of two parts. The first

317 part is the cumulative FOI resulting from a constant exposure to the pathogen, and the second

318 part is the risk of having been exposed to a Q fever outbreak. The resulting FOI for individual

319 j is as follows:

$$\Lambda_j = \Lambda^{const}(X_j) + \Lambda^{outbreak}(X_j). \quad (3)$$

320 For the outbreak, we considered only the spatial predictors.

$$\Lambda^{outbreak}(X_j) = F(age_j)$$

321 The function $F(\text{age}_j)$ quantifies the cumulative FOI due to the outbreak experienced during
322 the last age_j years. We assumed a Gaussian distribution for the epidemic, in which the FOI on
323 year i is given as follows:

$$\lambda_i = \alpha \exp(-(i - T)^2). \quad (4)$$

324 where parameter α quantifies the probability of infection and T is the timing of the epidemic.
325 The cumulative FOI for individual j is as follows:

$$F(\text{age}_j) = \sum_{2017}^{2017-\text{age}_j} \lambda_i.$$

326 In practice, we retained a model for the outbreak that occurred in only the regions of Rémire
327 and Matoury.

328 **Priors**

329 Flat priors were chosen for most parameters. For the parameters characterizing the relative
330 risks of infections (f_1 to f_5), a log normal distribution of mean 0 and variance 3 was chosen.
331 This ensured that the inferred relative risks were not influenced by the groups chosen as
332 references (e.g., the prior ratio of male/female was the same as the prior female/male ratio).

333 **Estimation using Markov chain Monte Carlo (MCMC)**

334 Parameters were estimated using a MCMC algorithm implemented in the rstan package. A
335 No-U-Turn sampler variant of the Hamiltonian Monte Carlo was used to update parameters
336 (Hoffman and Gelman 2011). Four independent chains of 20,000 iterations were run, each
337 with a burn-in of 5,000 iterations.

338 Ninety-five percent credible intervals (CrIs) were calculated from the 2.5% and 97.5%
339 percentiles of the posterior distributions. Models were compared using the deviance
340 information criterion (DIC), a measure of the deviance of the likelihood used to assess

341 goodness of fit in Bayesian parameter estimation settings. A smaller DIC indicates a better fit.

342 A DIC difference of >3 was considered a substantial improvement of fit.

343 **Annual probability of infection**

344 The annual probability of infection was estimated with the formula:

$$\frac{\sum_j w_j P_j(\text{annual infection})}{\sum_j w_j}$$

345 where $P_j(\text{annual infection}) = P_{j_{\text{never infected}}} \times P_{j_{\text{infected this year}}}$ is as follows:

$$e^{-\lambda_j} \times \left(1 - \exp\left(-f_1^c(\text{region}_j) \times f_2^c(\text{livestock}_j) \times f_3^c(\text{environment}_j) \times f_4^c(\text{sex}_j) \times f_5^c(\text{birth}_j)\right)\right).$$

346

347 **Selection of a circulation model**

348 We tested various models of *C. burnetii* circulation with different combinations of predictors
349 of risk of infection. We first ran the analysis assuming only constant circulation.

350 In the model, we assumed five possible predictors (sex, region, environment, distance to a
351 livestock, and birthplace), and there was a total of $2^5 = 32$ models to be tested. The model with
352 a difference in the DIC of less than 5 compared to the lowest DIC and with the lowest number
353 of parameters was chosen as our baseline model. The best model included a specific risk of
354 sex, region, proximity to a goat farm, and birthplace. For the other scenarios of transmission
355 (two constant phases and a combination of outbreaks and constants), we also tested
356 combinations of risk factors and chose the optimal one based on DIC values.

357 **Sensitivity analysis**

358 We ran the analysis by changing the distance to the sheep farms in the predictors. We
359 compare the model estimates in Table 4.

360

361 We wish to thank Sandrine Fernandes-Pellerin from Institut Pasteur for her support of legal
362 and ethical issues of the study, and Léna Berthelot, Séverine Matheus, Laetitia Bremand,
363 Bhety Labeau, David Moua, and Marine Rangon from the Arbovirus National Reference
364 Center for their valuable contribution in the laboratory analyses. We thank Juliette Paireau
365 and Quirine ten Bosch for insightful discussions. This study was supported by the “European
366 Regional Development Fund” under EPI-ARBO grant agreement (GY0008695), the
367 “Regional Health Agency of French Guiana”, the “National Center of Spatial Studies”. C.Fl.
368 and C. Fr. acknowledge funding from Calmette and Yersin allocated by the “Pasteur Institut
369 Department of International Affairs”.

370

371

372 **References**

373

374 1 Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; **12**: 518–53.

375 2 van Schaik EJ, Chen C, Mertens K, Weber MM, Samuel JE. Molecular pathogenesis
376 of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *Nat Rev Microbiol* 2013; **11**: 561–73.

377 3 Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological
378 weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003; **3**: 709–21.

379 4 Raoult D, Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 489–95; quiz 496.

380 5 Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis
381 and management. *J Infect* 2015; **71 Suppl 1**: S2-9.

382 6 van der Hoek W, Schneeberger PM, Oomen T, *et al.* Shifting priorities in the
383 aftermath of a Q fever epidemic in 2007 to 2009 in The Netherlands: from acute to chronic
384 infection. *Euro Surveill* 2012; **17**: 20059.

385 7 Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors
386 and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 312–6.

387 8 Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol* 2010; **140**: 297–309.

388 9 Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet*
389 *Infect Dis* 2005; **5**: 219–26.

390 10 Guatteo R, Beaudeau F, Berri M, Rodolakis A, Joly A, Seegers H. Shedding routes of
391 *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Vet Res* 2006; **37**: 827–
392 33.

393 11 McQuiston JH, Childs JE. Q fever in humans and animals in the United States. *Vector*
394 *Borne Zoonotic Dis* 2002; **2**: 179–91.

395 12 Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, *et al.* Epidemiologic features and clinical
396 presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; **93**:
397 427–34.

- 398 13 Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; **12**: 518–53.
- 399 14 Al DF et. Q Fever in France, 1985–2009 - Volume 17, Number 3—March 2011 -
400 Emerging Infectious Diseases journal - CDC. DOI:10.3201/eid1703.100882.
- 401 15 Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol* 2010; **140**: 297–309.
- 402 16 Karagiannis I, Schimmer B, Lier AV, et al. Investigation of a Q fever outbreak in a
403 rural area of The Netherlands. *Epidemiology & Infection* 2009; **137**: 1283–94.
- 404 17 Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, et al. Low seroprevalence of Q fever in
405 The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiology & Infection* 2012; **140**: 27–
406 35.
- 407 18 Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, et al. Q Fever in French Guiana: Tip of the
408 Iceberg or Epidemiological Exception? *PLoS Negl Trop Dis* 2016; **10**: e0004598.
- 409 19 Echeverría G, Reyna-Bello A, Minda-Aluisa E, et al. Serological evidence of *Coxiella*
410 *burnetii* infection in cattle and farm workers: is Q fever an underreported zoonotic disease in
411 Ecuador? *Infect Drug Resist* 2019; **12**: 701–6.
- 412 20 Salinas-Melédez JA, Avalos-Ramírez R, Riojas-Valdez V, Kawas-Garza J, Fimbres-
413 Durazo H, Hernández-Vidal G. Serologic survey in animals of ‘Q’ fever in Nuevo Leon. *Rev*
414 *Latinoam Microbiol* 2002; **44**: 75–8.
- 415 21 da Costa PSG, Brigatte ME, Greco DB. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia*
416 *typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, and *Ehrlichia chaffeensis*
417 among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; **100**: 853–
418 9.
- 419 22 Manock SR, Jacobsen KH, de Bravo NB, et al. Etiology of acute undifferentiated
420 febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2009; **81**: 146–51.
- 421 23 Floch H. [Q fever in French Guiana]. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini* 1957; **18**: 1–
422 5.

423 24 Pfaff F, François A, Hommel D, *et al.* Q fever in French Guiana: new trends.
424 *Emerging Infect Dis* 1998; **4**: 131–2.

425 25 Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Comparison
426 between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. *Am J*
427 *Trop Med Hyg* 2014; **90**: 915–9.

428 26 Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, *et al.* Q Fever Pneumonia in French Guiana:
429 Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Score. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 67–74.

430 27 Gardon J, Héraud J-M, Laventure S, *et al.* Suburban Transmission of Q Fever in
431 French Guiana: Evidence of a Wild Reservoir. *J Infect Dis* 2001; **184**: 278–84.

432 28 Christen J-R, Edouard S, Lamour T, *et al.* Capybara and Brush Cutter Involvement in
433 Q Fever Outbreak in Remote Area of Amazon Rain Forest, French Guiana, 2014. *Emerg*
434 *Infect Dis* 2020; **26**: 993–7.

435 29 Pommier de Santi V, Briolant S, Mahamat A, *et al.* Q fever epidemic in Cayenne,
436 French Guiana, epidemiologically linked to three-toed sloth. *Comp Immunol Microbiol Infect*
437 *Dis* 2018; **56**: 34–8.

438 30 Flamand C, Bailly S, Fritzell C, *et al.* Impact of Zika virus emergence in French
439 Guiana: A large general population seroprevalence survey. *J Infect Dis* 2019; published online
440 Aug 16. DOI:10.1093/infdis/jiz396.

441 31 Leone M, Honstetter A, Lepidi H, *et al.* Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection:
442 protective role of 17beta-estradiol. *J Infect Dis* 2004; **189**: 339–45.

443 32 Hozé N, Salje H, Rousset D, *et al.* Reconstructing Mayaro virus circulation in French
444 Guiana shows frequent spillovers. *Nat Commun* 2020; **11**: 2842.

445 33 Flamand C, Bailly S, Fritzell C, *et al.* Vaccination coverage in the context of the
446 emerging Yellow Fever threat in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; **13**: e0007661.

447 34 StataCorp. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp
448 LLC; 2017. .
449 35 SPAD Data Mining, v. 8.0 Software Program. Suresnes, France: Coheris Corp.; 2013.
450 .
451 36 QGIS Development Team. QGIS Geographic Information System. Open Source
452 Geospatial Foundation.; 2009. .
453 37 Cauchemez S, Hoze N, Cousien A, Nikolay B, Ten Bosch Q. How Modelling Can
454 Enhance the Analysis of Imperfect Epidemic Data. *Trends Parasitol* 2019; **35**: 369–79.
455
456

457 **Figures and tables**

458

459 **Table 1:** Description of the household selection process and weighted seroprevalence

460 estimated by municipality and submunicipality, EPIARBO study, French Guiana

Municipality (i)	Pop. size	Number of households	Number of selected households	Number of enrolled households	Number of enrolled individuals	Weighted seroprevalence (mean and 95% CI)
Cayenne	57,614	21,659	210	196 (0.9%)	446	9.2% [6.8 – 12.3]
Matoury	32,427	10,778	180	136 (1.3%)	265	17.1% [13.0 – 22.3]
Saint Laurent	43,600	9,770	180	170 (1.7%)	301	7.5% [4.7 – 11.7]
Kourou	26,221	8,205	180	167 (2.0%)	294	4.5% [2.5 – 8.0]
Rémire-Montjoly	23,976	8,117	120	105 (1.3%)	192	16.9% [11.9 – 23.4]
Macouria	11,719	4,218	80	75 (1.8%)	164	8.3% [4.8 – 13.9]
Mana	10,241	2,297	80	74 (3.2%)	96	3.8% [1.4 – 9.4]
Maripasoula	11,856	1,955	80	74 (3.8%)	145	3.2% [1.3 – 7.8]
« Maripasoula center area »	.	.	55	50	77	5.0% [1.8 – 13.1]
“Twenke-Talhuen” village	.	.	15	14	33	2.2% [0.3 – 14.1]
« Antecume-Pata » village	.	.	10	10	35	0%
Apatou	8,431	1,839	50	45 (2.5%)	62	5.2% [1.9 – 13.4]
Grand Santi	6,969	1,447	30	28 (1.9%)	61	2.6% [0.6 – 10.9]
Saint Georges	4,020	1,208	40	32 (2.7%)	86	4.1% [1.0 – 15.2]
Papaïchton	7,266	1,150	40	32 (2.8%)	49	3.0% [0.8 – 11.0]
Sinnamary	2,957	1,092	30	30 (2.8%)	39	9.3% [3.2 – 24.4]
Roura	3,713	983	50	39 (4.0%)	70	10.6% [5.1 – 20.7]
“Roura main area”	.	.	30	26	45	5.8% [1.8 – 17.4]
“Cacao village”	.	.	20	13	25	

						18.9% [8.4 – 37.4]
Montsinnery-Tonnegrade	2,473	898	30	29 (3.2%)	66	6.4% [2.6 – 15.0]
Iracoubo	1,878	585	30	29 (5.0%)	53	0%
Regina	946	401	50	43(10.7%)	75	3.5% [1.1 – 10.1]
“Regina main area”	.	.	40	33	64	4.0% [1.3 – 11.7]
“Kaw village”	.	.	10	10	11	0%
Camopi	1,769	346	50	50 (14.5%)	115	4.0% [1.6 – 10.1]
“Camopi main area”	.	.	34	34	83	5.7% [2.2 – 13.9]
“Trois-Sauts village”	.	.	16	16	32	0%
Awala	1,379	330	30	28 (8.5%)	60	4.2% [0.9 – 16.6]
Saint Elie	95	143	20	10 (7.0%)	11	8.6% [1.0 – 15.2]
Ouanary	165	140	20	5 (3.6%)	13	0%
Satil	150	94	20	18 (19.2%)	34	5.8% [1.3 – 23.1]
Total	259,865	77,655	1,600	1,415	2,697	9.6% [8.3 – 11.0]

461

462

463 **Table 2:** Factors associated with Q fever, EPIARBO study, French Guiana

Characteristic	Total tested individuals	Weighted prevalence % [95% CI]	Crude IRR [95% CI]	Pearson p-value	Adjusted IRR [95% CI]
Gender					
Female	1,589	8.14 [6.69-9.87]	Ref	0.04	Ref
Male	1,108	11.00 [8.94-13.46]	1.35 [1.01-1.80]		1.61 [1.21-2.14]
Age, years					
[2-18]	678	2.57 [1.47-4.47]	Ref	><10 ⁻⁴	Ref
[18-40]	992	11.84 [9.48-14.69]	4.60 [2.51-8.41]		3.46 [1.75-6.84]
[40-65]	858	14.91 [12.28-17.99]	5.80 [3.25-10.34]		3.85 [1.82-8.12]
≥ 65	169	11.48 [6.86-18.58]	4.47 [2.11-9.45]		2.25 [0.86-5.85]
Type of housing					
Building/Collective	365	7.56 [4.89-11.51]	Ref	0.11	-
Individual	1,768	10.85 [9.24-12.7]	1.43 [0.91-2.27]		
« Carbet » / Open living	213	4.33 [1.96-9.28]	0.57 [0.23-1.39]		
Makeshift	89	8.84 [3.88-18.93]	1.17 [0.47-2.90]		
Home urbanization					
Rural	776	7.88 [5.53-11.11]	Ref	0.25	Ref
Intermediate	1,326	10.73 [8.95-12.81]	1.36 [0.92-2.02]		1.04 [0.71-1.51]
Urban	333	8.66 [5.94-12.46]	1.10 [0.66-1.83]		1.04 [0.60-1.82]
Birthplace					
French Guiana	1482	7.86 [6.22-9.81]	Ref	<10 ⁻⁴	Ref
South America	450	8.79 [5.97-12.77]	1.12 [0.71-1.76]		0.94 [.57-1.56]

Haiti	223	19.00 [13.75-25.64]	2.42 [1.66-3.53]		2.04 [1.18-3.52]
Caribbean Island	136	9.95 [5.64-16.96]	1.27 [0.69-2.31]		0.84 [0.44-1.59]
Europe	349	9.65 [6.89-13.38]	1.23 [0.82-1.84]		0.92 [0.56-1.49]
Others	49	13.1 [3.97-35.45]	1.67 [0.53-5.25]		1.24 [0.42-3.67]
Years in French Guiana					
≥30	818	15.08 [12.18-18.53]	Ref	<10 ⁻⁴	Ref
[10-30]	1,133	8.91 [7.08-11.15]	0.59 [0.43-0.80]		0.75 [0.52-1.09]
<10	746	6.58 [5.01-9.06]	0.45 [0.31-0.64]		0.57 [0.33-1.00]
Years in the same house					
<4	738	7.02 [5.30-9.26]	Ref	0.02	-
[4-11]	494	10.75 [7.68-14.83]	1.53 [0.99-2.36]		
≥11	561	12.41 [9.50-12.41]	1.77 [1.20-2.60]		
Socioeconomic index					
Low	233	10.01 [5.43-17.74]	Ref	0.21	Ref
Intermediate	908	7.99 [5.86-10.81]	0.80 [0.41-1.56]		0.70 [0.38-1.29]
Elevated	1,291	10.81 [9.07-12.84]	1.08 [0.58-2.01]		0.77 [0.40-1.47]
Occupation					
Farmer	44	4.32 [0.85-19.25]	Ref	0.50	-
Craftsman	64	12.61 [5.53-26.23]	2.91 [0.49-17.24]		
Manager	121	10.85 [5.96-18.93]	2.51 [0.46-13.66]		
Intermediate profession	276	11.81 [8.12-16.89]	2.73 [0.53-14.00]		
Employee	283	9.73 [6.23-14.90]	2.25 [0.43-11.72]		
Worker	114	13.72 [7.74-23.16]	3.17 [0.59-17.13]		
Retired	181	17.30 [11.84-24.59]	4.00 [0.78-20.49]		

Unemployed	930	14.23 [11.53-17.44]	3.29 [0.66-16.42]		
Garden					
No	574	7.11 [5.10-9.83]	Ref	0.02	Ref
Yes	1,861	10.83 [9.17-12.74]	1.52 [1.05-2.20]		1.33 [0.91-1.96]
Trees					
No	790	7.62 [5.62-10.25]	Ref	0.03	-
Yes	1,645	11.19 [9.46-13.18]	1.47 [1.04-2.07]		
Pet					
No	1,080	10.17 [8.23-12.52]	Ref	0.66	-
Yes	1,355	9.51 [7.23-11.66]	0.93 [0.69-1.26]		
Distance to sheep farms					
≥5 km	795	3.62 [2.32-5.62]	Ref	<10 ⁻⁴	Ref
[5 km-2 km]	902	9.87 [7.72-12.55]	2.73 [1.64-4.52]		3.59 [1.42-9.09]
<2 km	1,001	10.84 [8.97-13.04]	2.99 [1.85-4.84]		3.08 [1.24-7.64]
Distance to goat farms					
≥5 km	839	6.35 [4.29-9.32]	Ref	0.09	Ref
[5 km-2 km]	994	9.91 [8.06-12.13]	1.56 [1.00-2.42]		0.76 [0.36-1.60]
<2 km	865	10.65 [8.41-13.39]	1.67 [1.07-2.63]		0.91 [0.55-1.53]
Distance to cattle farms					
≥5 km	1,086	8.25 [6.39-10.58]	Ref	0.05	Ref
[5 km-2 km]	659	12.54 [9.77-15.94]	1.52 [1.07-2.16]		1.16 [0.71-1.90]
<2 km	953	9.40 [7.49-11.74]	1.14 [0.81-1.60]		0.82 [0.44-1.51]
Distance to pig farms					
≥5 km	1,047	7.51 [5.59-10.03]	Ref	0.11	Ref

[5 km-2 km]	860	10.34 [8.15-13.03]	1.38 [0.94-2.00]	0.93 [0.55-1.56]
<2 km	791	10.84 [8.66-13.49]	1.44 [0.99-2.08]	0.58 [0.28-1.22]
Distance to poultry farms				
≥5 km	926	6.69 [4.83-9.20]	Ref	0.02 Ref
[5 km-2 km]	650	9.69 [7.13-13.04]	1.45 [0.93-2.25]	0.56 [0.29-1.10]
<2 km	1,122	11.44 [9.52-13.7]	1.71 [1.18-2.48]	0.58 [0.28-1.22]
Distance to slaughterhouses				
≥100 km	502	3.42 [1.90-6.09]	Ref	<10 ⁻⁴ -
[50 km-100 km]	524	4.56 [2.88-7.13]	1.33 [0.63-2.79]	
[10 km-50 km]	879	7.61 [5.84-9.86]	2.22 [1.17-4.22]	
≤10 km	792	14.00 [11.58-16.85]	4.09 [2.22-7.57]	
Distance to mountains				
<5 km	1,392	11.10 [9.44-13.01]	Ref	<10 ⁻⁴ -
[5 km-20 km]	548	6.27 [4.06-9.56]	0.56 [0.36-0.89]	
[20 km-40 km]	244	2.36 [0.80-6.80]	0.21 [0.07-0.63]	
≥40 km	513	7.07 [11.58-16.85]	0.64 [0.41-0.99]	
Vegetation index				
<20%	484	7.55 [5.42-10.44]	Ref	0.03 Ref
[20%-40%]	587	7.33 [4.99-10.65]	0.97 [0.59-1.60]	1.21 [0.68-2.17]
[40%-60%]	803	11.24 [8.81-14.22]	1.49 [0.99-2.23]	1.37 [0.75-2.52]
≥60%	822	11.98 [9.40-15.15]	1.58 [1.06-2.38]	1.67 [0.89-3.17]
Land use				
Artificial area	1,881	9.72 [8.29-11.36]	Ref	0.86 -

Total vegetated area	484	8.82 [5.87-13.04]	0.91 [0.59-1.39]		
Degraded vegetation	329	8.74 [4.98-14.89]	0.90 [0.50-1.60]		
Geographical area					
Other coastal	1,664	7.92 [6.45-9.69]	Ref	<10 ⁻⁴	Ref
Rémire-Montjoly/Matoury	458	17.02 [13.70-20.94]	2.14 [1.60-2.88]		2.13 [1.45-3.12]
Interior	576	3.71 [2.23-6.11]	0.47 [0.27-0.81]		0.63 [0.28-1.42]

464

465 **Table 3: Comparison of the baseline model with models where one of the predictors is**
 466 **either added or removed from the force of infection.**
 467
 468

Model	DIC	DeltaDIC	pD
Baseline model: Constant transmission and outbreak in Rémire. Constant risks: sex, livestock, birthplace	1464	0	7.9
No Outbreak	1472	8	7.1
Age-dependent model	1465	1	6.8
Constant: remove sex	1480	14	6.6
Constant: remove livestock	1471	7	5.9
Constant: remove birthplace	1470	6	6.6
Constant: add environment	1464	0	8.6

469
 470

471 **Table 4:** Comparison of estimates for a model combining an outbreak in Rémire and Matoury
 472 and constant transmission for various threshold distances to a sheep farm. Values are the
 473 mean and 95% credible interval.

Measure	1 km	3 km	5 km	7 km
Proportion infected by the outbreak (%)	5.3 (3.5 - 7.2)	4.9 (3.2 - 6.7)	4.5 (2.9 - 6.3)	4.9 (3.0 - 7.0)
Annual risk of transmission for males relative to females	3.8 (1.8 - 11)	3.4 (1.7 - 7.4)	2.9 (1.7 - 5.6)	3.4 (1.7 - 7.4)
Annual risk of transmission (<5 km vs >5 km from sheep farm)	1.5 (0.77 - 2.7)	2.0 (1.1 - 3.7)	4.3 (1.6 - 14)	3.1 (1.1 - 10)
Risk for Haiti natives	3.1 (1.7 - 5.1)	2.6 (1.4 - 4.2)	2.5 (1.4 - 4.0)	2.7 (1.6 - 4.7)
Annual number of cases	321 (193 - 457)	392 (245 - 549)	479 (300 - 640)	369 (231 - 513)

474

475

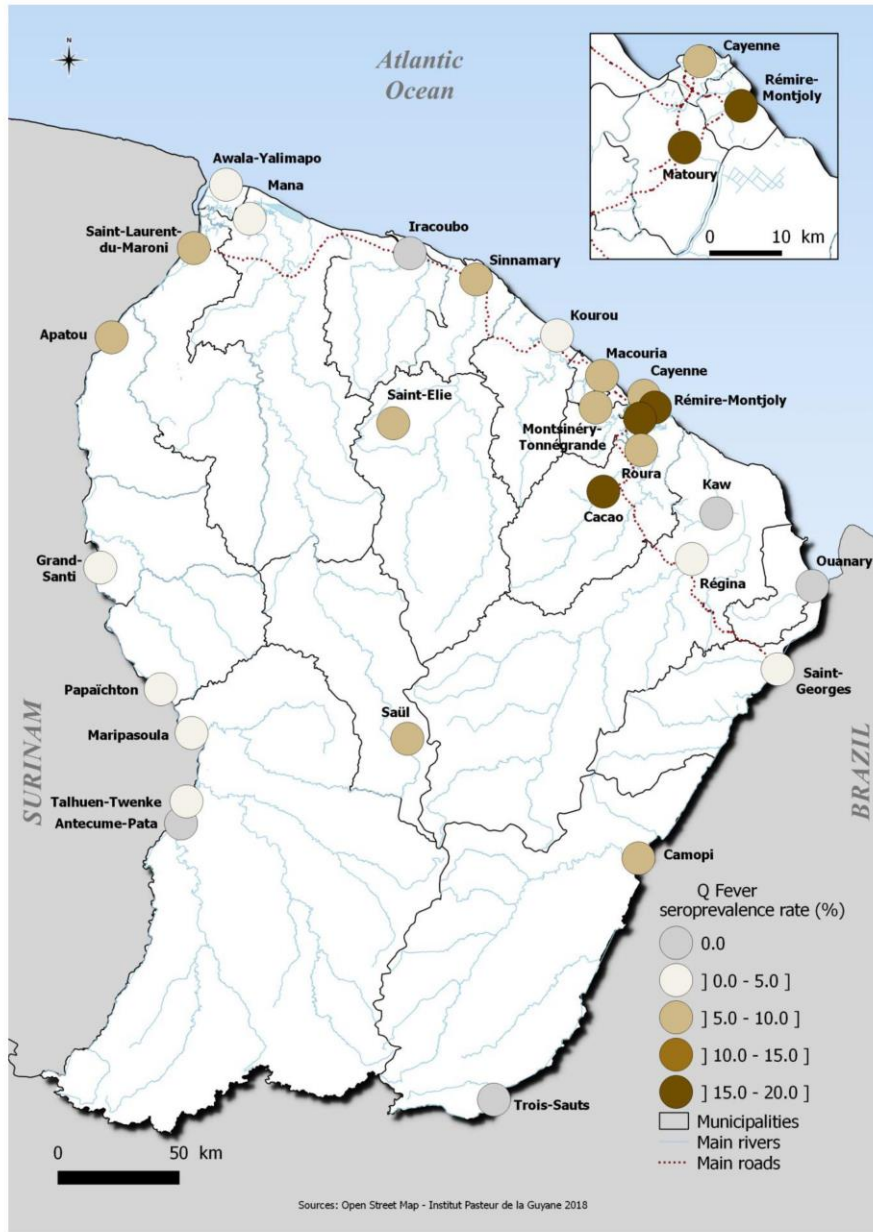
476 **Table S1:** Proportion of livestock in each municipality. Only livestock with more than ten
 477 heads were considered.

Municipality	Cattle (%) n=291	Sheep farms (%) n=103	Goat farms (%) n=115	Poultry farms (%) n=173	Pig farms (%) n=159	Total (%) n=502
Matoury	2.1	6.8	8.7	7.5	8.2	6.4
Rémire-Montjoly	0.3	1.9	0.9	1.7	0	1.0
Total Rémire-Montjoly / Matoury	2.4	8.7	9.6	9.2	8.2	7.4
Apatou	1.0	0	0	0	1.3	0.8
Awala	0	0	0	0.6	0	0.2
Cayenne	0	1.0	0	0	0	0.2
Grand Santi	0	0	0	0	0	0
Iracoubo	1.0	1.0	0	2.3	1.9	1.4
Kourou	12.3	11.7	13	10.3	10.1	10.6
Macouria	24.0	21.4	20.9	23.6	29.6	21.3
Mana	7.2	9.7	5.2	6.3	8.2	7.2
Montsinery Tonnegrande	11.3	17.5	11.3	17.8	14.5	16.1
Regina	0.3	1.0	2.6	0.6	0	0.6
Roura	2.1	9.7	13.0	7.5	1.9	7.2
Saint Laurent Du Maroni	15.4	13.6	13.9	11.5	11.9	15.3
Sinnamary	17.8	2.9	7.8	6.3	10.1	8.8

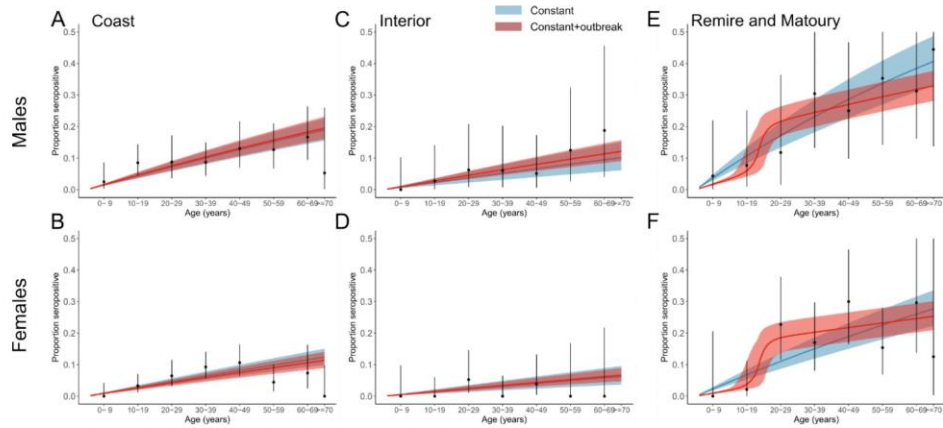
Total Coast	92.8	89.3	87.8	86.8	89.3	88.5
Cacao	0.7	0	0	0	0	0.4
Kaw	1.0	0	0	0	0	0.4
Maripasoula	1.7	1.0	1.7	3.5	1.3	2.4
Ouanary	0	0	0	0	0	0
Papaïchton	0.3	0	0	0	0	0.2
Saint Elie	0	0	0	0	0	0
Saint Georges de						
l'Oyapock	1.0	1.0	0.9	0.6	1.3	1.0
Saül	0	0	0	0	0	0
Total Interior	4.8	2.0	2.6	4.0	2.5	4.1

478

479



481 **Figure 1: Spatial distribution of Q fever seroprevalence, EPIARBO study, French**
 482 **Guiana.**



484

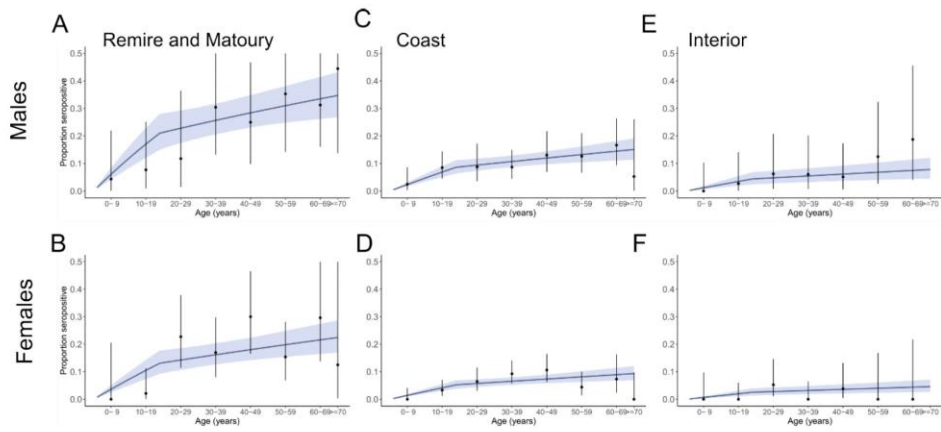
485 **Figure 2. Fit of serocatalytic models by age-stratified seroprevalence for males and**486 **females in the different regions of French Guiana. Observations (black) are compared to**487 **the fitted seroprevalence (colors) obtained from the model accounting for a risk of constant**488 **circulation (blue) and a combination of constant circulation and an outbreak in Rémire (red).**489 **Black dots and vertical lines indicate the mean and 95% binomial confidence interval of the**490 **seroprevalence. Colored lines and envelopes indicate the means and 95% credible intervals of**491 **the fitted seroprevalence.**

492

493

494

495 **Supplementary Figure 1.** Fits of the model with different risks of annual infection in
496 children and adults. Black points and bars represent the mean and 95% confidence interval of
497 the data. The solid blue line is the mean posterior of the seroprevalence, and the envelope is
498 the 95% credible interval.



499

III – Conclusion

L'enquête en population générale utilisée dans nos différentes études a permis de donner une vue d'ensemble - pour les principales arboviroses en Guyane ainsi que pour la fièvre Q - des prévalences, de leur répartition spatiale et des risques d'infections qui y sont liés (Tableau 2).

Ainsi on a pu voir que les $\frac{3}{4}$ de la population guyanaise semblaient avoir déjà été touchées par la dengue, alors que seulement $\frac{1}{4}$ de la population l'a été par le CHIKV ou ZIKV. Les parties du territoire les plus isolées sont les moins touchées par ces arboviroses urbaines. De façon surprenante, les habitants du Maroni et plus précisément ceux vivants de Maripasoula à Mana ont été plus en contact avec ces virus. La couverture vaccinale de la Fièvre Jaune est assez bonne sur l'ensemble du territoire, notamment grâce au caractère obligatoire pour toute personne souhaitant rentrer sur le territoire. Toutefois, elle est déficitaire sur le Maroni et notamment proche des communes de Papaïchton et Grand-Santi. Le virus Mayaro est une arbovirose rurale. Ses taux de prévalence sont les plus élevées dans les zones les plus isolées du territoire : l'intérieur à Saint-Elie et dans le Haut Oyapock et le Haut Maroni. Enfin, la fièvre Q touche principalement les zones proches de l'Île de Cayenne, avec des fortes prévalences à Rémire-Montjoly et à Matoury.

Les analyses par régression de Poisson ont montré que le risque d'infection par un arbovirus urbain était élevé pour les personnes bénéficiant d'une CMU ou AME et ayant un faible niveau de revenus. L'analyse multivariée a montré spécifiquement que les femmes étaient plus à risque au virus CHIKV. Les personnes ayant plus de 65 ans, ont un risque important d'infection au virus DENV. L'âge est aussi un facteur de séropositivité au MAYV, tout comme être un homme et ne pas avoir de couverture sociale. En ce qui concerne la fièvre Q, être un homme, d'origine haïtienne étant âgé entre 18 et 65ans et vivant à moins de 5km d'une ferme ovine, augmente le risque d'infection. Enfin, les analyses de la couverture vaccinale ont montré que les enfants non scolarisés, nés en Guyane, de parents nés en dehors du territoire Guyanais et les adultes immigrés, la plupart du temps issus des communautés Bushinengués, étaient des populations où la protection était la moins élevée.

Ces informations permettront aux autorités compétentes de cibler les zones et les populations à privilégier pour les actions de prévention et pour la campagne de rattrapage de vaccination de la fièvre jaune. Les différents travaux ont déjà permis d'orienter les actions de prévention, de lutte et de surveillance des principales arboviroses en Guyane. Enfin, malgré des prévalences plus faibles des virus Mayaro et fièvre Q, il convient de continuer la surveillance sur l'ensemble du territoire afin d'éviter d'éventuelles émergences croissantes.

Tableau 2: Résumé des séroprévalences estimées, des zones géographiques les plus touchées et des facteurs associés pour les principales arboviroses étudiées et pour la fièvre Q.

Virus étudiés	Type de virus et familles	Vecteur	Date apparition en Guyane	Séroprévalence estimée [95% CI]	Zones les plus touchées	Facteurs associés
Dengue	Arbovirus de la famille des <i>Flaviviridae</i>	<i>Aedes</i>	1965	73.1% [70.6-75.4] DENV-1 ~ 68.9% DENV-2 ~ 38.8% DENV-3 ~ 42.3% DENV-4 ~ 56.1%	- Littoral - Bas et moyen Maroni	- Zone urbaine - Faible niveau socio-économique
Chikungunya	Arbovirus de la famille des <i>Togaviridae</i>	<i>Aedes</i>	2013	20.3% [17.7-23.1]	- Littoral - Bas et moyen Maroni	- Femmes - Zone urbaine - Nombre d'heures à l'intérieur de la maison
Virus Zika	Arbovirus de la famille des <i>Flaviviridae</i>	<i>Aedes</i>	2015	23.3% [20.9-25.9]	- Bas et moyen Maroni	- Zone urbaine - Origine Haïti
Mayaro	Arbovirus de la famille des <i>Togaviridae</i>	<i>Haemogogus</i>	1998	3.3% [2.7-4.1]	- Oyapock - Intérieur - Haut Maroni	- Hommes - Adultes - Zone rurale
Fièvre Q	Zoonose causée par <i>Coxiella burnetti</i>	Inhalation d'aérosol	1996	9.6 % [8.3-11.0]	- Ile de Cayenne (Matoury et Rémire-Montjoly)	- Hommes - Adultes - Origine Haïti - Elevages ovins <5km du domicile
Couverture vaccinale Fièvre Jaune	Arbovirus de la famille des <i>Flaviviridae</i>	<i>Aedes</i>	1764	95.0% [93.4-96.2]	- Bas et moyen Maroni (zone la moins couverte)	- Enfants <16 ans - Non scolarisé - Niveau socio-économique faible - Sans couverture sociale - Adultes immigrés

**PARTIE 3 : Dynamique spatiale et déterminants environnementaux
d'un vecteur**

I - Contexte

Les moustiques du genre *Ae. aegypti* sont présents principalement en zones urbanisées ou péri-urbaines et sont vecteurs de maladies comme la dengue. Ces *Ae. aegypti* pondent généralement dans de petits récipients d'eau que l'on retrouve dans les environnements habités par l'homme, tels que les vases à fleurs, les réserves d'eau, les déchets. Des gîtes larvaires naturels peuvent aussi être propices à la ponte (creux de rochers, bambou, aisselles de feuilles engainantes, etc.). Un moustique se développe selon plusieurs phases : de la phase juvénile aquatique à la phase adulte aérienne. C'est lors de cette phase aérienne que les femelles prennent des repas de sang sur les hommes. Si ces derniers sont porteurs d'une charge virale suffisante de la dengue, la femelle s'infecte. Lors de la piqûre suivante, la salive, injectée à chaque repas par la femelle (pour ses propriétés anticoagulantes et anesthésiantes) et porteuse de particules virales, pourra infecter l'hôte piqué. Il n'y a pas d'immunité croisée entre les quatre sérotypes existants (DENV-1 à DENV-4). Ainsi, un même individu peut être infecté successivement par chacun de ces quatre sérotypes.

L'évolution épidémiologique en Guyane depuis 2006, avec des épidémies successives de dengue, a conduit à la mise en place d'un programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies de Dengue (PSAGE). Ce dispositif vise à détecter au plus tôt les épidémies à l'échelle du département afin de déclencher rapidement les mesures nécessaires au contrôle épidémique et à la lutte antivectorielle. Toutefois, les variations climatiques et l'hétérogénéité de l'environnement sur le territoire guyanais influent sur l'apparition de cas, de foyers épidémiques et d'épidémies à l'échelle du territoire guyanais. Pour mesurer ou prédire les épidémies de dengue, il est nécessaire de comprendre les interactions existantes entre les facteurs environnementaux et climatiques tout en déterminant les échelles spatiales et temporelles les plus pertinentes pour observer au mieux ces facteurs.

Deux types de risques peuvent être modélisés dans la prédiction des épidémies de dengue : le risque épidémiologique et le risque entomologique. La première approche consiste à considérer directement le nombre de cas observés, le taux d'incidence ou la probabilité d'observer des cas. La seconde approche consiste à étudier les variables en lien avec les populations de vecteurs : nombre d'individus adultes, nombre de gîtes larvaires, nombre de larves, nombre d'œufs. C'est dans le cadre de cette deuxième approche que notre étude va s'effectuer.

1.1 - Stratégies de surveillance et de lutte en Guyane

1.1.1 - Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies (PSAGE)

Au début des années 2000, les autorités sanitaires mondiales ont développé une stratégie de gestion multisectorielle et intégrée pour la prévention et le contrôle des épidémies de dengue. Cette stratégie avait pour objectif de soutenir les programmes de surveillance et de lutte des pays exposés. C'est en 2004 qu'a été élaboré le Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies (PSAGE)

grâce aux professionnels issus des domaines de l'épidémiologie, de l'entomologie médicale, de la lutte anti-vectorielle (LAV), de la prise en charge clinique, de la biologie et de la communication. Le double objectif du PSAGE est (i) de préciser le rôle des missions de chaque partenaire impliqué dans la lutte contre les arboviroses et (ii) de fournir les outils nécessaires pour la conduite des différentes actions du programme (surveillance épidémiologique, démoustication, communication, prise en charge des malades).

Les trois axes de surveillance épidémiologique du PSAGE sont :

- Les cas biologiquement confirmés : confirmation biologique du virus par sérologie ou isolement viral ;
- Les cas cliniquement évocateurs c'est-à-dire le dénombrement des personnes ayant recours à une consultation de santé et présentant des symptômes évocateurs. Les données sont recueillies auprès des médecins sentinelles (échantillon de médecins sélectionnés) et de l'ensemble des CDPS (Centres Délocalisés de Prévention et de Soins) ;
- Les formes sévères sont recensées grâce aux données cliniques et biologiques des cas hospitalisés.

En fonction de la situation épidémiologique, le programme prévoit une graduation des stratégies et de contrôle des arboviroses en Guyane selon plusieurs phases (Tableau 3) (Flamand *et al.*, 2014).

Tableau 3: Description des phases du Psage arboviroses endémiques.

<p>Phase 1 : Phase de transmission sporadique :</p> <p>L'objectif de cette phase est d'éviter l'apparition de foyers épidémiques en limitant le plus tôt possible le développement de la transmission.</p>
<p>Phase 2 : Phase de foyer(s) épidémique(s) isolé(s) :</p> <p>Un foyer épidémique correspond à la présence d'un cas biologiquement confirmé et au moins 2 autres cas cliniquement évocateurs ou 2 cas biologiquement confirmés résidant dans le même quartier et signalés sur deux semaines consécutives. La mise en place d'actions de LAV précocement autour du foyer doit permettre de limiter l'extension du foyer épidémique. Tous les cas biologiquement confirmés sont, pendant cette phase, identifiés et investigués.</p>
<p>Phase 3 : Phase pré-épidémique :</p> <p>Correspond à l'augmentation anormale de la circulation du virus, de l'extension des foyers de transmission et de l'apparition de nouveaux foyers.</p>
<p>Phase 4 : Phase d'épidémie avérée :</p> <p>Lorsque les seuils dépassent toujours ceux attendus, deux semaines après le début de la phase pré-épidémique. La situation épidémique est déclarée par le Préfet, et l'alerte transmise à Santé Publique France et au Département des Urgences Sanitaires (DUS). La surveillance entomologique est suspendue. Tous les secteurs sont renforcés (surveillance épidémiologique et hospitalière, diagnostic hospitalière, lutte-antivectorielle et communication).</p>

Phase 5 : Phase de fin d'épidémie :

La fin d'épidémie est confirmée lorsque :

- Les indicateurs de surveillance hebdomadaire se situent à nouveau en dessous des valeurs attendues durant une période de deux semaines consécutives ;
- Les arguments quantitatifs et qualitatifs des professionnels de santé confirment cette baisse.

1.1.2 - La lutte anti-vectorielle (LAV) en Guyane

Les conditions climatiques et territoriales, l'essor démographique et urbain, ainsi que la grande circulation des populations favorisent un risque de (ré)émergence d'arbovirose en Guyane. En l'absence de vaccin et malgré l'immunisation conférée aux sujets concernés, la lutte anti-vectorielle (LAV) représente un élément majeur pour éviter la transmission d'arbovirus. La lutte anti-vectorielle comprend la lutte et la protection contre les arthropodes hématophages (insectes et acariens), vecteurs d'agents pathogènes à l'homme et aux vertébrés, et leur surveillance. La LAV inclut la lutte biocide, biologique, génétique, la protection individuelle, l'action sur l'environnement, l'éducation sanitaire, la mobilisation sociale et l'évaluation permanente de toutes ces méthodes. L'objectif de la LAV est de contribuer à minimiser les risques d'endémisation ou d'épidémisation, à diminuer la transmission d'agents pathogènes par des vecteurs, à gérer les épidémies de maladies à vecteurs, au côté de d'autres actions de santé publique.

La LAV peut se découper en deux volets qui sont la lutte mécanique et la lutte chimique. La lutte mécanique consiste à éliminer les gîtes larvaires. La lutte chimique permet de contrôler les populations adultes de moustiques via l'usage individuel de répulsif ou via l'usage collectif d'insecticide. En fonction des phases du PSAGE, la LAV s'appuie sur ces principes. En Guyane, la Collectivité Territoriale de Guyane (CTG) assure la diffusion des insecticides à l'échelle collective grâce aux services de Démoustication. Les pulvérisations dans les espaces intérieurs et extérieurs contre les moustiques adultes sont effectuées avec la deltaméthrine. L'élimination chimique des sites de reproduction s'effectue avec les larvicides à base de *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Dusfour *et al.*, 2015).

Pendant les phases inter-épidémiques, de foyers épidémiques et de fin d'épidémie (phase 1,2 et 5 du PSAGE), les actions sont semblables et peuvent se décliner selon plusieurs points :

- Les Indices de Breteau orientent les visites domiciliaires de routine ;
- L'Épandage spatial d'insecticide par la begonneuse est réalisé selon un calendrier établi par les services de la CTG et selon les conditions météorologiques ;
- Lorsque des cas sont remontés, la deltaméthrine est brumisée à l'intérieur du domicile des cas, les agents éliminent de façon mécanique ou chimique les gîtes larvaires présents et incitent les

habitants à continuer la lutte mécanique après leur passage et des plaquettes d'informations sont distribuées ;

- Les abords des logements sont aussi pris en compte. Ainsi selon les zones (urbanisés ou résidentielles), un insecticide est pulvérisé dans le bloc du logement ou dans un rayon de 100m autour.

Lors de la phase pré-épidémique (phase 3 du PSAGE), les visites domiciliaires de routine continuent. L'épandage d'insecticide par appareil tracté (ULV) s'effectue dans les secteurs où des cas sont signalés en plus du calendrier préétabli. La brumisation de deltaméthrine à l'intérieur des domiciles s'effectue lorsqu'un cas grave est signalé. Les maisons autour sont aussi impliquées par cette brumisation. Un insecticide est épandu à l'extérieur du domicile en plus de l'élimination des gîtes larvaires. Enfin, en phase épidémique (phase 4 du PSAGE), le travail des services de la démoustication s'effectue surtout dans les quartiers où il y a le plus de cas recensés avec épandage d'insecticide et élimination des gîtes larvaires. Le calendrier d'épandage par ULV est revu afin que chaque commune soit couverte tous les 7 à 10 jours. Une lutte imagocide est effectuée dans les établissements recevant du public (pulvérisation et brumisation à l'intérieur des bâtiments).

1.2 La surveillance des paramètres entomologiques

Les paramètres évaluant la part du vecteur dans le risque vectoriel et ceux propres à prédire ce risque vectoriel sont à prendre en compte. Les premiers paramètres visent à appréhender la part du vecteur dans le cycle de transmission. Pour cela, la surveillance s'appuie sur :

- La détection de la présence ou non du vecteur dans les endroits propices à son introduction, les échanges régionaux, nationaux ou internationaux étant l'une des principales portes d'entrée,
- La compréhension de ses préférences écologiques,
- La détermination de sa compétence vectorielle vis-à-vis des pathogènes avec lesquels il est susceptible d'être en contact à l'occasion des repas sanguins (cas humains ou animaux),
- La mesure de sa capacité vectorielle.

En Guyane, la surveillance épidémiologique est centrée sur la surveillance de la sensibilité des vecteurs aux insecticides qui est un paramètre important dans l'efficacité de la LAV. La surveillance entomologique est ainsi très peu utilisée pour l'alerte épidémiologique. Les indices larvaires utilisés dans le cadre de la surveillance des *Ae. aegypti* sont :

- **Indice de Breteau** : dénombre le nombre de gîtes positifs pour cent maisons visitées ;
- **Indice habitation ou maison** : correspond au nombre de maisons, dans lesquelles a été dénombré au moins un récipient contenant des larves d'*Ae. aegypti*, pour cent maisons visitées ;

- **Indice récipient** : définit comme le nombre de gîtes positifs en *Ae. aegypti* pour cent gîtes en eau.

1.3 – Enjeux de la démositication et justification de l'étude

Pour que la LAV soit efficace, les actions menées doivent s'appuyer sur une forte surveillance entomologique et sur des approches intégrées qui s'orientent rapidement dans les zones où le risque réel de transmission est le plus important. Il est pour cela important de connaître à un moment donné les zones où les populations vectorielles, quel que soit leur stade de vie, sont susceptibles d'être les plus importantes. Bien que les données de surveillance entomologique disponibles en Guyane représentent un outil de pilotage utile pour les acteurs de la lutte, les ressources humaines et logiques disponibles ne permettent pas de suivre de façon continue les indicateurs entomologiques dans les différentes zones géographiques et à une échelle spatiale adaptée aux interventions. D'autre part, quand le nombre de cas n'est pas encore trop important, les actions menées s'orientent au domicile des cas biologiquement confirmés pour lesquels une adresse complète a pu être collectée et autour des foyers épidémiques identifiés. Hormis les délais souvent trop longs pour réduire le risque d'infection des moustiques vivant dans l'environnement immédiat de la zone de résidence des cas, l'une des limites de cette approche réside dans le fait qu'elle ne cible pas systématiquement le lieu présumé de contamination des cas et par conséquent les fortes zones de transmission. D'autre part, compte tenu des fortes proportions de cas asymptomatiques dans le domaine des arbovirus, les cas biologiquement confirmés ne représentent qu'une petite partie des cas susceptibles de favoriser la transmission. Dans ce contexte, il semble opportun d'identifier de nouveaux outils et de nouvelles approches permettant de fournir, aux autorités compétentes, des données utiles pour mettre en œuvre des actions de lutte qui soit adaptées au risque vectoriel. Par ailleurs, d'autres éléments restent encore à explorer pour mieux comprendre l'influence des variations du climat et de l'hétérogénéité de l'environnement sur la présence des populations des vecteurs et potentiellement sur l'apparition de foyers épidémiques afin non seulement de pouvoir détecter précocement les recrudescences de cas d'arboviroses mais aussi de prévenir leur survenue en orientant au plus tôt la mise en place de mesures de lutte. Face à ce constat, il était important d'identifier une approche permettant d'évaluer le risque entomologique à une échelle fine afin de proposer une alternative aux approches actuellement menées. Cette partie de mon travail s'est appuyée sur l'analyse des données du projet DETECT initié au sein de l'unité d'épidémiologie.

II - Matériel et méthodes

Le projet DETECT (Dengue transmission and Emergence Control using Tele-epidemiology) a pour objectif l'identification de déterminants climatiques et environnementaux des risques entomologiques et épidémiologiques de la dengue en Guyane afin de prévoir la dynamique spatio-temporelle de la circulation du virus selon différentes échelles : locale et globale.

L'échelle locale correspond à la compréhension des déterminants à l'échelle de la maison selon un pas de temps quotidien. L'échelle globale correspond à l'extrapolation du modèle sur les communes voisines en se basant sur la prédiction des risques entomologiques de l'échelle locale. Pour répondre à ce double objectif, une grande quantité de données a été collectée : données entomologiques, météorologiques, environnementales et épidémiologiques.

2.1 – La zone d'étude de Matoury



Figure 12: Localisation de la zone d'étude du bourg de Matoury, en Guyane.

La zone d'étude (Figure 12) du projet se situe dans le bourg de la commune de Matoury. Cette zone d'étude a été choisie pour son urbanisation comparable à celle présente dans les autres communes du littoral (dans l'objectif final d'extrapoler le modèle aux communes voisines). Cette zone urbaine à semi-urbaine est composée de 875 habitations qui sont facilement accessibles pour le recueil de données entomologiques.

2.2 - Recueil de données entomologiques

Les données entomologiques ont été récoltées dans le cadre du projet AEGYPTI-DFA, visant à rechercher de nouveaux indicateurs entomologiques du risque de dengue. La phase de prospection larvaire a permis de répertorier exhaustivement les récipients remplis d'eau et les éventuelles présences de larves dans les maisons enquêtés ainsi que dans les cours/jardins de celles-ci. La collecte

de ces données a eu lieu entre septembre 2011 et février 2013. Le recueil de données a été effectué durant 18 sessions où pour chaque session 20 maisons étaient tirées au sort pour être investiguées durant 2 à 3 jours (Figure 13).

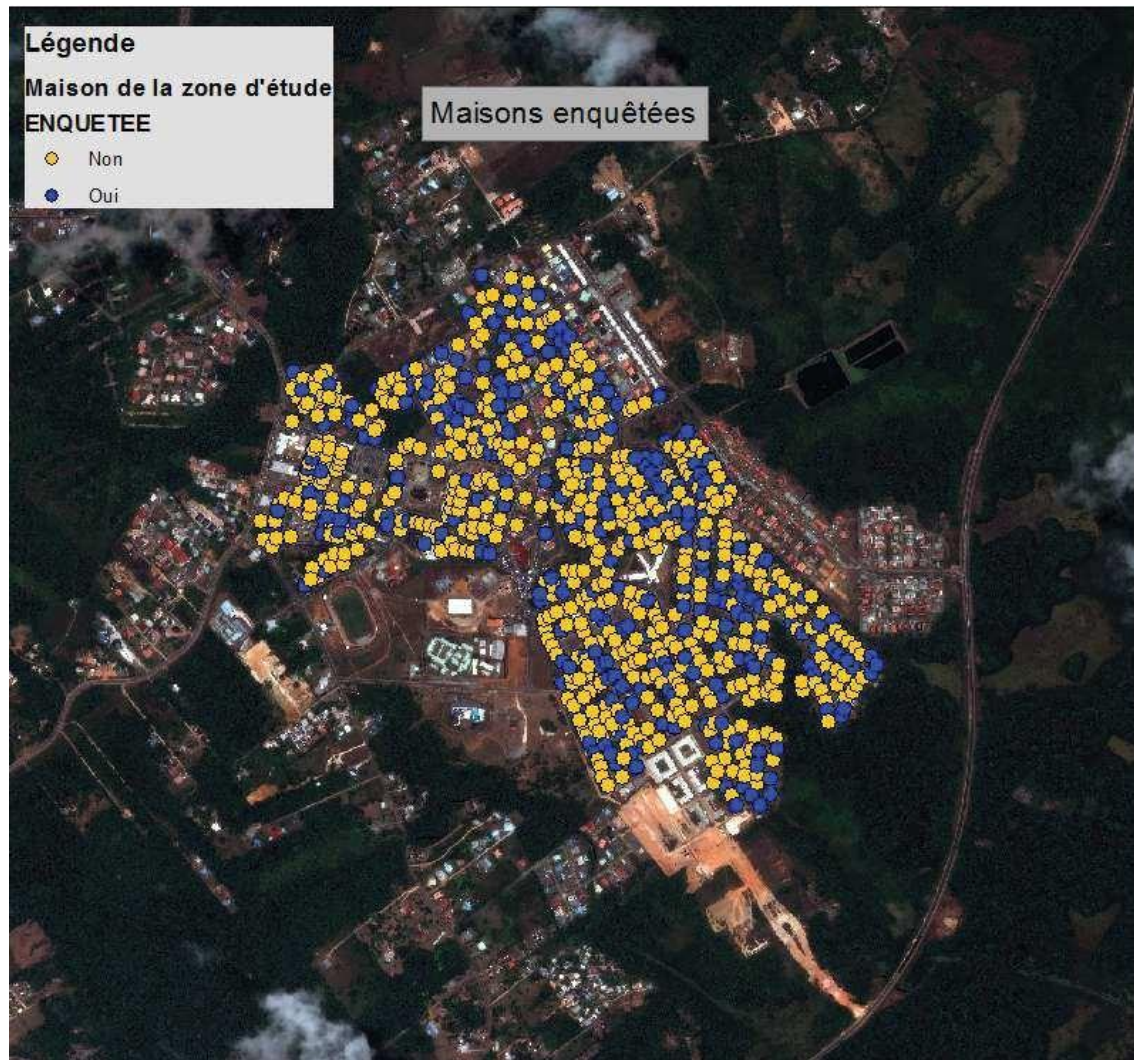


Figure 13: Distribution spatiale des maisons enquêtées dans la zone d'étude de Matoury entre Septembre 2011 et Février 2013.

Au total ce sont 261 maisons différentes qui ont été enquêtées entre 1 et 3 fois lors des différentes sessions. Il y a eu 333 observations qui correspondent à des récipients domestiques ou péri-domestiques. Pour ces contenants les informations suivantes étaient collectées :

- La présence et le type de récipient en eau ;
- La présence/absence de larves dans ces récipients.

Lors de ces prospections, 83% des récipients (n=275) contenaient de l'eau. Et sur ces 275 récipients contenant de l'eau, 50% étaient positifs en larves. Les gîtes les plus souvent positifs en larves étaient les plantes, coupelles et pot (21%) et les seaux/arrosoirs (17%).

2.3 – Les données météorologiques

Les données météorologiques ont été fournies par la station de Météo-France se situant à proximité de notre zone d'étude, à l'aéroport Félix Eboué. Des observations pluvio-satellites (TRMM Tropical Rainfall Measuring Mission) ont aussi été récoltées. Ce sont des données radar qui permettent de suivre les précipitations dans la ceinture tropicale. A partir de ces données, 195 indicateurs météorologiques ont pu être déduits (Tableau 4).

Tableau 4: Indicateurs météorologiques calculés pour la zone d'étude de Matoury à partir des données brutes de la station météorologique de l'aéroport.

Données météorologiques brutes quotidiennes	Indicateurs
Données de la station terrain	
Précipitations (mm)	Cumul de 1 à 2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents Cumul de 5 à 10/15/20/25/30 jours précédents
Durée des précipitations (minutes)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Pluie efficace (mm)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Température minimale (°C)	Moyenne de 1 à 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents
Température maximale (°C)	Moyenne de 1 à 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents
Température moyenne (24h, °C)	Moyenne de 1 à 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents
Température minimale sol (10 cm, °C)	Moyenne de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Température minimale sol (50 cm, °C)	Moyenne de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Amplitude thermique	Moyenne de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Température moyenne (TN+TX/2, °C)	Moyenne de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Humidité relative moyenne (%)	Cumul de 1 à 2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents
Humidité relative minimale (%)	Cumul de 1 à 2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents
Humidité relative maximale (%)	Cumul de 1 à 2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/20/25/30 jours précédents
Durée Humidité <40% (minutes)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Durée d'Humidité <=80% (minutes)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Pression mer moyenne (hectoPascal)	Moyenne de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Pression mer minimum (hectoPascal)	Moyenne de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents

Tension de vapeur moyenne	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Durée d'insolation (minutes)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Rayonnement global (Joules/cm2)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Occurrence de rosée (binaire)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Evapotranspiration de Monteith (mm)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents
Données satellites	
Pluie du pixel TRMM (mm)	Cumul de 1 à 5/10/15/20/25/30 jours précédents

2.4- Les images satellites et leurs traitements

2.4.1 - Acquisition d'images Pléiades

Un couple d'images satellites a été choisi selon trois critères :

- Disponible dans le catalogue d'Airbus Defense and Space ;
- De résolution spatiale fine ;
- Sans nuages sur notre zone d'étude.

A partir de ces critères, les images Pléiades datant du 23/09/2012 et du 10/10/2013 ont été sélectionnées et téléchargées. Les prétraitements habituels ont été appliqués à ces images : correction radiométrique, correction atmosphérique et correction géométrique.

2.4.2 - Réalisation de cartes d'occupation du sol

Les classes des cartes d'occupation du sol ont été sélectionnées en prenant en compte l'objectif final d'extrapolation du modèle aux communes voisines. Ainsi, toutes les classes choisies devaient être non spécifique à notre zone d'étude. Les autres images du littoral ont permis de déterminer les classes d'occupation du sol à garder dans notre zone d'étude. Les classes choisies étaient :

- **Bâti** : Tous les bâtiments sont regroupés en une seule classe afin de garder des superficies assez grandes pour que l'analyse statistique puisse mettre des associations en évidence.
- **Piscine** : Les piscines ont été identifiées comme des éléments défavorables à la présence de gîtes en eau lors d'une étude sur le risque entomologique de dengue en Martinique (Machault *et al.*, 2014). Elles peuvent être associées à un certain niveau social et donc à des habitudes ne favorisant pas la création de gîtes en eau (ex. : pas de nécessité financière de collecter volontairement de l'eau de pluie pour arroser ou nettoyer).

- **Asphalte** : Cette classe contient toutes les zones identifiées comme des zones recouvertes par de l'asphalte, du bitume ou du goudron, à savoir : les routes et parkings. Également identifiée comme défavorable lors de l'étude en Martinique, cette classe peut être représentative d'un manque d'ombre et d'une absence de gîte en eau potentiel (évaporation importante, température élevée de l'eau des gîtes défavorisant le développement des larves).

- **Eau** : Cette classe contient les zones en eau suffisamment grandes pour être identifiées (bassin de rétention, rivière, ruisseau).

- **Sol nu** : C'est une catégorie de sol qui reflète la présence de terre apparente et dont la végétation est absente. Il s'agit en général de chantiers ou de chemins non goudronnés.

- **Sol peu végétalisé** : Cette classe reflète les sols présentant une végétation peu entretenue. Il s'agit de sols dont la terre est apparente et que la végétation couvre partiellement. Cela peut être des jardins peu entretenus ou peu arrosés ou des zones sauvages faiblement végétalisées.

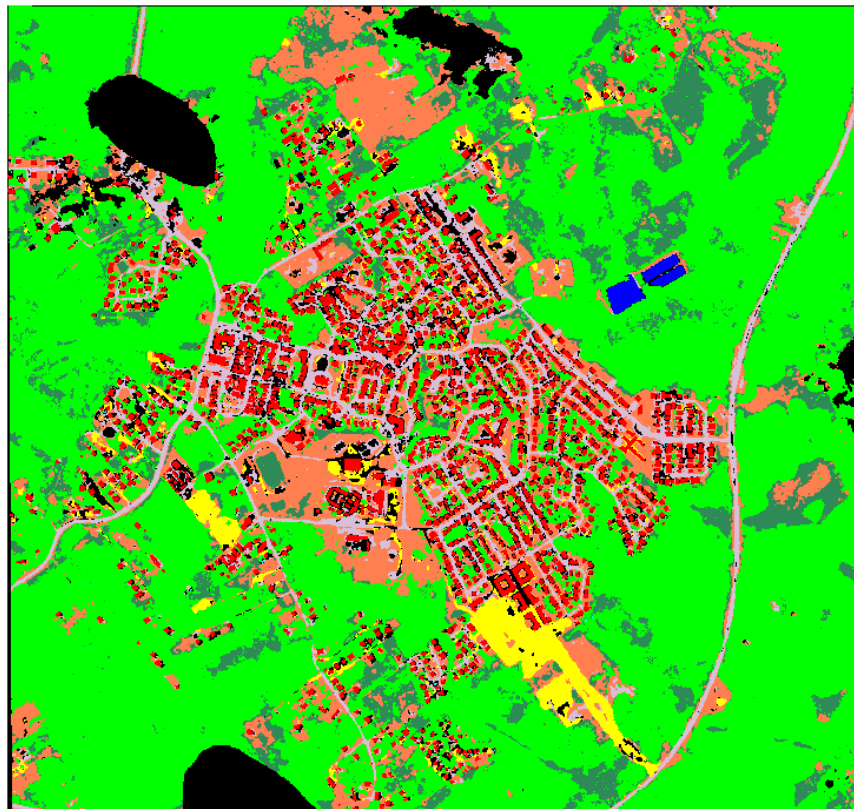
- **Pelouse** : Dans cette classe se regroupe l'ensemble des sols dont la végétation est suffisamment importante pour couvrir l'ensemble de la surface et cacher le sol en dessous. Il s'agit soit de jardins entretenus et arrosés ou de zones sauvages fortement végétalisées mais non arborées.

- **Arbre** : Ici, tous les arbres sont rassemblés dans une seule classe, les arbres isolés en milieu urbain comme les forêts. Les arbres surtout en milieu urbain, sont importants dans le cadre de notre étude puisqu'ils peuvent notamment servir de lieu de repos pour les moustiques adultes. Ils apportent aussi de l'ombre sur les gîtes en eau et l'on sait que les gîtes larvaires ombragés sont plus productifs en larves grâce à une température de l'eau moins élevée.

A partir de la définition de ces classes d'objets, deux méthodes de classification ont été utilisées :

- **La classification pixel** : chaque pixel est affecté à une classe déterminée en fonction de ses caractéristiques spectrales sans prendre en compte son voisinage ;
- **La classification orientée objet** : l'information spectrale des pixels ainsi que leur environnement spatial sont prises en compte. Cette classification s'effectue en deux étapes : une première étape de classification qui découpe l'image en régions homogènes et qui associe à chaque région des attributs spectraux, spatiaux et texturaux et une seconde étape de classification qui associe chaque région précédemment découpée à une classe à l'aide d'exemples et/ou de règles d'attributs. Un attribut correspond à une propriété inhérente à chaque objet. Cette technique a permis de mieux différencier certaines classes comme l'identification des piscines.

Dans le domaine des analyses d'images satellitaires, pour vérifier l'exactitude d'une classification, des matrices de confusion sont calculées. Elles comparent les zones d'entraînements (AOI) qui ont permis d'entraîner le logiciel à la classification de l'image, et les mêmes zones d'entraînements reclassées par le logiciel de traitement d'image. Une classification est dite acceptable au-delà de 60%, bonne entre 70% et 80% et extrêmement fiable au-delà. Pour l'image du 23/09/2012 (Figure 14), la matrice de confusion ainsi calculée montre que l'image finale est à 97% bien classée. Ce qui signifie que notre classification est bien représentative de notre zone. On peut constater que les piscines sont sous-estimées (73.05% de pixels bien classées). La classification et la matrice de confusion de la deuxième image sont en annexe 2.



Légende



(a)

TERRAIN										
CLASSE	Arbre	Pelouse	Sol nu	Sol peu végétalisé	Eau	Asphalte	Bâti	Piscine	Total	
Unclassified	138	0	0	0	22	235	191	290	1243	
Arbre	1193654	3654	6	0	1078	63	60	26	1198536	
Pelouse	1026	21040	0	471	0	0	0	31	24137	
Sol nu	14	0	50759	28	0	130	25	0	50956	
Sol peu végétalisé	88	843	2538	39413	27	117	274	60	43300	
Eau	0	0	0	0	31346	0	0	0	31346	
Asphalte	85	0	5	125	22	19664	748	6	20693	
Toit	34	0	0	0	0	0	84428	49	84502	
Piscine	1	0	0	0	0	0	26	1252	1279	
Total	1195840	26337	53308	40037	32495	20209	85752	1714	1456148	

TERRAIN										
CLASSE	Arbre	Pelouse	Sol nu	Sol peu végétalisé	Eau	Asphalte	Bâti	Piscine	Total	
Unclassified	0.01	0.00	0.00	0.00	0.07	1.16	0.22	16.92	0.09	
Arbre	99.82	13.87	0.01	0.00	3.32	0.31	0.07	1.52	82.31	
Pelouse	0.15	82.93	0.00	1.18	0.00	0.00	0.00	1.81	1.66	
Sol nu	0.00	0.00	95.22	0.07	0.00	0.64	0.03	0.00	3.50	
Sol peu végétalisé	0.01	3.20	4.76	98.44	0.08	0.58	0.32	3.50	2.97	
Eau	0.00	0.00	0.00	0.00	96.46	0.00	0.00	0.00	2.15	
Asphalte	0.01	0.00	0.01	0.31	0.07	97.30	0.87	0.35	1.42	
Toit	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	98.46	2.86	5.80	
Piscine	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	73.05	0.09	
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	

(b)

Figure 14: Classification finale de l'occupation du sol de la zone de Matoury (a), matrice de confusion de la classification (b), de l'image du 23/09/2012.

2.4.3- Extraction d'indices

A partir des images satellites et des différentes bandes spectrales inhérentes ainsi qu'à partir de la classification, différents indices peuvent être calculés (Tableau 5). Des indices dits de végétation, de sol et lié à l'eau (Annexe 3) ainsi que des indices liés à l'occupation du sol ont été calculés.

Chaque indice a été extrait selon différentes zone tampon autour de chaque maison (unité expérimentale de l'étude) de notre zone d'étude: 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 et 500 mètres. Pour certains indices (identifiés lors d'études entomologiques de dengue lors d'études précédentes), la surface des pixels dont la valeur se trouvait au-dessus d'un seuil a été extraite dans chaque zone tampon autour des maisons. Les indices concernés étaient le NDVI et le NDWI2 aux seuils 0.2, 0.3, 0.4, et 0.5. La surface de chaque classe de l'occupation du sol autour des maisons a été extraite, ainsi que la distance de chaque maison à toutes les classes (par exemple distance à une piscine).

Enfin, des données d'altitudes de l'IGN ont été téléchargées afin d'avoir l'altitude moyenne dans chaque zone tampon autour des maisons.

Tableau 5: résumé des variables environnementales extraites des images satellites Pléiades autour des unités expérimentales de la zone d'étude de Matoury.

Origine des variables	Nature des variables
Classification des images satellites	Surface de chaque classe dans chaque rayon d'étude autour des maisons
	Distance à chaque classe
Indices des données satellitaires	Indice moyen dans chaque rayon d'études
	Surface au-dessus d'un indice
Données IGN	Altitude moyenne dans les zones tampons autour de chaque maison

La totalité des données entomologiques, météorologiques et environnementales ont été réunies dans une unique base de données afin de pouvoir identifier les variables les plus associées à la présence/absence d'*Ae. aegypti* dans une maison.

2.5- Aspects statistiques

A partir de cette base de données, l'analyse partait à la recherche des meilleurs indicateurs possibles, à la meilleure échelle de temps et d'espace possible. L'analyse a été faite sans à priori mais la

signification physique et biologique a été vérifiée pour chaque variable mise en évidence dans les modèles.

La méthode des Boosted Regression Trees (BRT) (Elith et al., 2008) a été employée pour la modélisation de la présence/absence de larves d'*Ae. aegypti* (appelée aussi « outcome ») et ajustée à une distribution de « bernoulli ». Il s'agit d'une méthode d'"apprentissage machine" permettant de caractériser la forme de la relation entre la variable d'intérêt et un grand nombre de variables explicatives. Les BRT sont capables de travailler avec un grand nombre de variables complexes avec des interactions ou des non-linéarités (Elith *et al.*, 2008). Les BRT combinent les forces de deux algorithmes : les arbres de régression (modèles qui relient les prédicteurs à la réponse par une séquence récursive de séparations binaires) et le "boosting" (qui permet la combinaison de plusieurs modèles simples pour améliorer les performances prédictives). Il ne s'agit donc plus de trouver le meilleur modèle possible, mais de combiner plusieurs modèles simples qui, ensemble, permettent d'obtenir une bonne prédiction. Le modèle est construit en ajoutant des arbres de régression successifs de manière itérative, à chaque ajout la performance du modèle est mesurée par une validation croisée.

Les principaux avantages des BRT sont :

- l'estimation robuste des paramètres ;
- la prise en compte de différents types de variables ;
- la possibilité d'avoir des données manquantes pour certaines observations ;
- la possibilité d'inclure un grand nombre de variables explicatives qui peuvent éventuellement être corrélées entre elles ;
- une structure de modèle issue des données et non pas déterminée à priori ;
- une prise en compte des interactions entre les prédicteurs ;
- une mise en évidence de la forme de la relation ainsi que de seuils éventuels, entre chaque prédicteur et la variable à expliquer, la forme de relations non linéaire est ainsi mise en évidence.

Le processus de construction du modèle est optimal lorsque le taux d'apprentissage (λ) est plus lent, également appelé taux de décroissance. La complexité de l'arbre (τ), détermine le degré maximum d'interaction entre les prédicteurs par rapport à la réponse. Plus il y a de niveaux d'interaction, plus la τ est élevée. La mesure de la force de l'association entre chaque variable explicative et le résultat sont donnés par un pourcentage d'influence ; le total des influences étant de 100% (Friedman, 2001). Un pourcentage plus élevé d'une variable indique une importance relative plus élevée de cette variable sur la réponse.

Les BRT ont été appliqués en utilisant la version R 3.0.2 (R Development Core Team, 2018), le paquet "dismo" version 0.8-17 (Elith *et al.*, 2008 ; Hijmans et Elith., 2013) et le paquet "gbm" version 2.1 (Ridgeway, 2013).

La mesure de la qualité du modèle se calcule grâce à l'aire sous la courbe ROC (CVAUC : *Cross Validation Area Under the Curve*) qui est une mesure de corrélation de rang et, est égale à la valeur du test statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney et à la probabilité que le classificateur obtienne un score supérieur à celui d'un échantillon positif tiré au hasard. Une valeur élevée (proche de 1) indique que les observations prédites avec une forte probabilité sont en effet des observations pour lesquelles la présence de larves a bien été observée, et inversement pour les observations prédites avec une faible probabilité qui correspondent bien à des absences de larves. Une aire sous la courbe à 0.5 signifie que la prédiction du modèle n'est pas meilleure que le hasard.

2.6 – Extrapolation du modèle aux communes voisines de la zone d'étude

Le modèle créé a été extrapolé aux communes de l'île de Cayenne : Cayenne, Rémire-Montjoly et Matoury durant une partie de la dernière période épidémique de dengue : Novembre 2019 à Août 2020. Les données correspondant aux variables identifiées issue du modèle (de la zone d'étude de Matoury) ont été récoltées en conséquence. Deux stations météorologiques nous ont permis de disposer des données météorologiques sans qu'aucune donnée ne manque sur les communes. L'une des stations était la même que celle utilisée pour créer notre modèle. La deuxième station qui nous a fourni les données météorologiques se trouvait à Rémire-Montjoly. Une image Pléiade du 20 Décembre 2017 a été acquise. C'était l'image la plus récente avec un minimum de nuages.

En plus de la création de cartes du risque entomologique sur les trois communes, les données extrapolées ont permis d'évaluer les corrélations entre les variables entomologiques (prédictions du modèle) et les variables épidémiologiques (cas biologiquement confirmés géolocalisés). Afin de voir si des zones de ces trois communes étaient plus touchées par les prédictions et/ou par le nombre de cas biologiquement confirmés, les données ont été moyennées selon différentes entités géographiques de tailles différentes : maille de 500 x 500m et de 1000 x 1000 m, ainsi que par IRIS (micro-quartier géographique et démographique homogène). Les différentes tailles de mailles étudiées permettront de connaître l'échelle la plus appropriée pour étudier les résultats du modèle.

Pour cela des matrices de corrélation à ces différentes échelles (par IRIS, et par mailles de 500x500m et 1000x1000m) et entre les variables entomologique et épidémiologique ont été créées. Ces corrélations de variables ont aussi été effectuées grâce à des cartes dites choroplèthes c'est-à-dire des cartes représentant les données par des plages de valeurs discrétisées.

III – Résultats

Le modèle BRT final a permis d'identifier six prédicateurs météorologiques et environnementaux dont 3 variables environnementales correspondant à 59% de l'influence cumulative du modèle et 3 variables météorologiques correspondant à 41% de l'influence cumulative : Les variables sélectionnées sont :

- La surface du sol peu végétalisé dans un rayon de 100m autour du logement (influence de 26% dans le modèle);
- La moyenne du RI (Redness Index) dans un rayon de 50m autour du logement (influence de 19% dans le modèle);
- La moyenne du NDTI (Normalised Difference Turbidity Index) dans un rayon de 200m autour du logement (influence de 18% dans le modèle);
- La température moyenne des 5 derniers jours (influence de 15% dans le modèle);
- La température minimale moyenne des 25 derniers jours (influence de 12% dans le modèle) ;
- Le cumul des précipitations des 3 derniers jours (influence de 10% dans le modèle).

Les directions d'associations que nous avons obtenues nous ont montré qu'une température moyenne supérieure à 25,5°C au cours des 5 jours précédents faisait diminuer la probabilité de la présence de larves *d'Ae. aegypti*. Pour la moyenne du RI, la tendance est inverse. A partir du seuil de 1,5, la probabilité de la présence de larves augmente. Enfin, des précipitations cumulées comprises entre 10 mm et 100 mm au cours des 3 jours précédents entraînaient des fortes probabilités de présence de larves *d'Ae. aegypti*.

Une variable de situation entomologique a été ajoutée aux 6 autres variables pour améliorer la prédiction du risque dans une maison donnée à une date donnée. Cette variable correspond à la moyenne des probabilités de présence de larves dans les maisons présentes dans un rayon de 30 m et au cours des 7 jours précédents.

Pendant les 10 mois de la période épidémique étudiée de 2019-2020 et pour chaque maison, le modèle extrapolé (Figure 15) montre s'il y a un risque de présence (rouge) ou d'absence (bleu) de larves *d'Ae. aegypti*. Aucune maison n'est à risque tous les jours dans la période étudiée. Les mois présentant le risque entomologique le plus élevé ont été les mois de mai et juin, représentant les mois où la saison des pluies est fortement marquée. Durant ces deux mois, le taux de positivité pour la présence de larves était supérieur à 99%. En revanche, les mois du début et de la fin de la période étudiée sont ceux où le taux de positivité est le plus faible (3,8% pour le mois de novembre et 6,6% pour le mois d'août). En dehors de la saison des pluies, l'utilisation du modèle pour cibler les actions de lutte dans les maisons à fort risque larvaire semble être adaptée et possible.

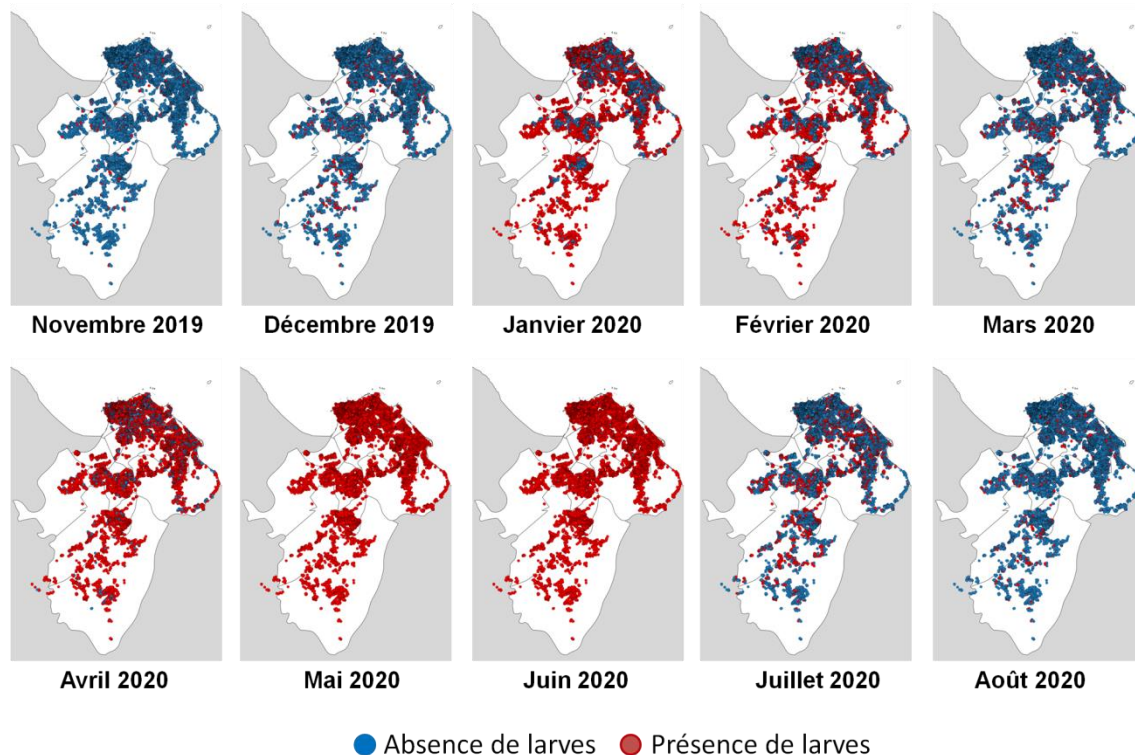


Figure 15: Cartes mensuelles du risque entomologique issues de l'extrapolation du modèle basée sur les données de novembre 2019 à août 2020, communes de l'Ile de Cayenne.

L'extrapolation du modèle aux trois communes de l'Ile de Cayenne a, en outre, permis de trouver la meilleure échelle spatiale pour mettre en évidence les zones les plus à risque de présence/absence de larves : un maillage du territoire de 1000 x 1000m. Les cartes choroplèthes (Figure 16), ont montré une hétérogénéité spatiale des résultats. En novembre et décembre 2019, au début de l'épidémie, le nombre de cas et le nombre de maisons positives étaient faibles et aucune tendance particulière n'est apparue. À mesure que le nombre de cas a augmenté et que le nombre de maisons positives prédites a augmenté, un nombre croissant de tendances est apparu (maille plus sombre). En avril, mai et juin, certaines grilles sont apparues comme des zones de hot-spots. Lorsque les indicateurs étaient en baisse, il n'y avait plus de zones de hot-spots regroupant les deux variables. En période épidémique, coupler les variables entomologiques et épidémiologiques permettrait d'orienter les professionnelles de la lutte.

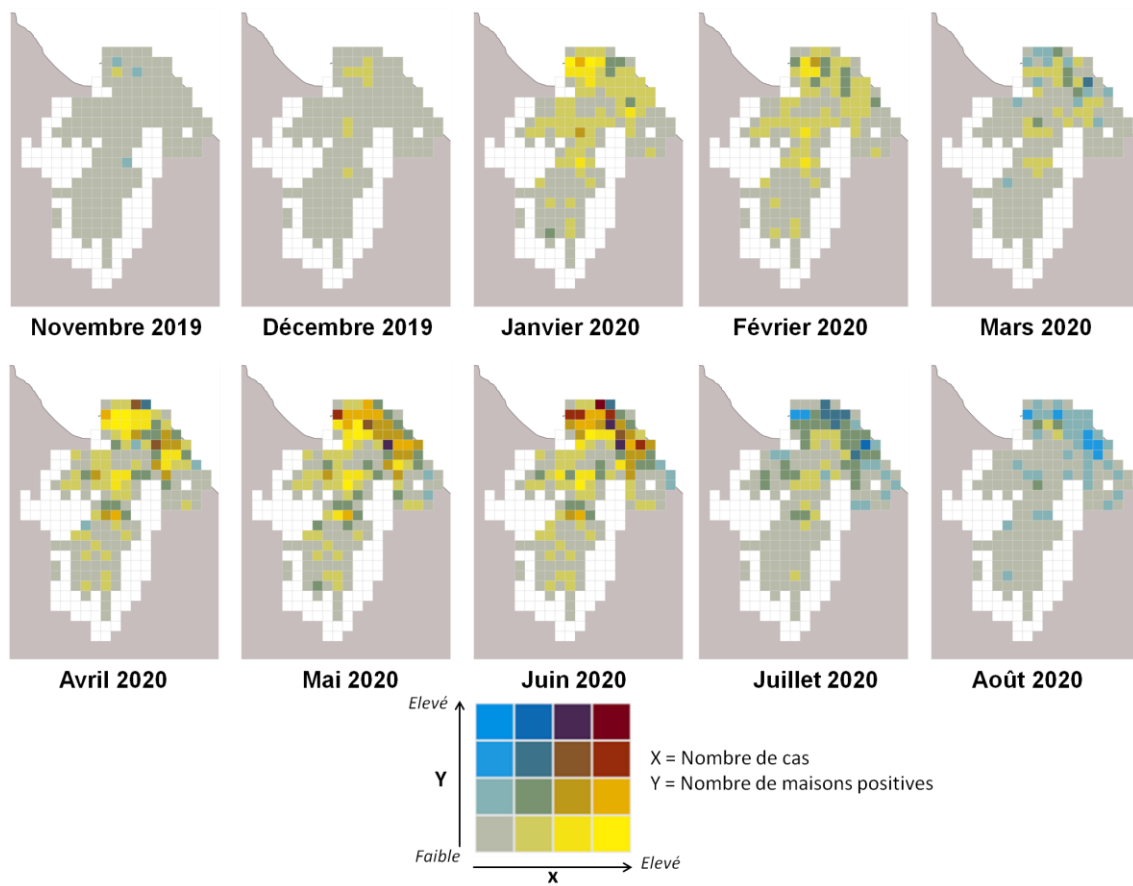


Figure 16: Représentation cartographique de la corrélation entre le nombre de cas et le nombre de maisons positives pour la période Novembre 2019 - Août 2020, dans les communes de Cayenne, Rémire-Montjoly et Matoury.

3.1 – Article 6: Modeling spatio temporal *Aedes aegypti* risk using meteorological and remote sensing data, French Guiana

Article soumis en juillet 2021 dans la revue scientifique *eLife*.

Modeling spatiotemporal *Aedes aegypti* risk in French Guiana using meteorological and remote sensing data

Sarah Bailly^{1*}, Vanessa Machault^{2,†}, Samuel Beneteau¹, Philippe Palany³, Romain Girod^{4,5}, Jean-Pierre Lacaux², Philippe Quenel⁶, Claude Flamand⁷

¹Epidemiology unit, Institut Pasteur In French Guiana, French Guiana;

²Aerology laboratory, Observatoire Midi-Pyrénées (OMP), Université Paul Sabatier Toulouse, France ;

³Météo-France Antilles-Guyane, Martinique;

⁴Medical entomology unit, Institut Pasteur in French Guiana, French Guiana

⁵Current affiliation: Medical entomology unit, Institut Pasteur in Madagascar, Madagascar

⁶Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail)—UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

⁷Mathematical Modelling of Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, UMR2000, CNRS, Paris, France.

[†]Current affiliation : University of Bordeaux, Bordeaux, France

Abstract

Although the development of vaccines for the prevention of arboviral diseases has been a priority in recent years, prevention strategies continue to depend on vector control. Risk maps at scales appropriate for these strategies can provide valuable information to assess entomological risk levels and guide actions. We used a spatio-temporal modeling approach to predict, at the local scale, the risk of homes potentially harboring *Aedes aegypti* larvae. The model used integrated larvae risk data collected in the field from September 2011 to February 2013, environmental data obtained from very high spatial resolution Pleiades imagery, and daily meteorological data, collected in the city of Matoury in French Guiana. Various environmental and meteorological conditions were identified as risk or protective factors for the presence of immature stages of *Aedes aegypti* in homes on a given date and used to produce dynamic maps with high spatial and temporal resolution. *Aedes* vector risk was modeled between 50 and 200 m, around houses, on a time scale of 3 to 5 days. The resulting model was extrapolated to other municipalities with the same characteristics of urbanization during the 2019-2020 dengue epidemic in French Guiana. This work represents a major opportunity to monitor the evolution of vector risk and constitutes information that could be particularly useful for public health authorities in charge of vector control.

NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice.

Introduction

Arboviral diseases are caused by viruses that are transmitted to humans through the bite of an infected arthropod. Although arboviruses have been infecting humans for a long time, in recent decades they have become a growing public health problem due to the emergence and re-emergence of the diseases they cause throughout the world (Gould *et al.*, 2017, Gould *et al.*, 2010, Petterson *et al.*, 2016, Bhatt *et al.*, 2013, Kraemer *et al.*, 2019, Gubler, 2011). In Latin American and Caribbean countries, the reintroduction and dissemination of *Ae. aegypti* took place in the 1970s (Brathwaite *et al.*, 2012), leading to a progressive increase in the risk of arboviruses and the regular occurrence of large-scale epidemics (Brathwaite *et al.*, 2012, Halstead, 2006, Martin *et al.*, 2010).

In French Guiana, an overseas French department of 300,000 inhabitants located in the northeast region of the South American continent along the Atlantic coast, several epidemics linked to arboviruses have occurred in recent decades. Between 1991 and 2013, large-scale dengue epidemics occurred in a 3-4 years cycle (Adde *et al.*, 2016, L'Azou *et al.*, 2014, Flamand *et al.*, 2014). Between 2006 and 2013, four dengue epidemics associated with one or two serotypes occurred in succession, each of them causing between 9,000 and 16,000 clinically dengue-like syndroms. During the 2013 epidemic, 16,000 clinical cases were recorded in this region with 689 hospitalizations and 6 deaths (Flamand *et al.*, 2017). Following their recent introduction in the Americas, the chikungunya and Zika viruses caused two major epidemics in 2014 (Flamand *et al.*, 2019, Fritzell *et al.*, 2018, Flamand *et al.*, 2017). After a period during which there was no dengue virus circulation in the department between 2015 and 2018, dengue virus circulation gradually intensified until a new epidemic started in 2020 (Santé Publique France, 2020), related to two serotypes and generating 12,300 clinical cases and 4 deaths. (Santé Publique France, 2021).

The *Aedes aegypti* mosquito is the only identified vector for the transmission of dengue, chikungunya and zika viruses, in French Guiana. The mosquito reproduces mainly in domestic containers of clean water with little organic debris. Plant containers, abandoned detritus, discarded cars and pneumatic tyres, poorly maintained gutters, old household appliances and swimming pools are often filled with rainwater and represent potential breeding sites.

Although the development of vaccines for the prevention of arboviral diseases has been a priority in recent years, prevention strategies continue to depend on vector control. In French Guiana, viral circulation control relies on indoor and outdoor deltamethrin spraying to control adults mosquitoes adult mosquitoes in homes where human cases have been identified and in homes within a 100 m radius. Larval breeding sites are eliminated mechanically or chemically. In addition to these vector elimination actions, a health education program based on home, to neighboring homes and school visits has been deployed (Epelboin *et al.*, 2018, Dusfour *et al.*, 2015). Despite this, the effectiveness of

these actions is reduced by the lack of coverage of cases reported to the health authorities as well as the sometimes long delays, due to the sometimes approximate location of contamination sites, between the biological confirmation of cases and the intervention of control operators. Combined with epidemiological data, entomological data that can inform about vector risks, collected at the local level on a repeated basis would be necessary to understand and intervene rapidly in the areas where the transmission risk is the most important.

Unfortunately, these data are often collected in a discontinuous manner and provide imprecise information to effectively identify areas to prioritize for control actions. In order to establish control strategies, fine-scale risk maps are needed to know precisely the areas of high probability of transmission due to the presence of larval breeding sites. Knowing at a given time, the exact locations associated with high larval transmission risk would allow targeting interventions and optimizing the control efforts of vector control actors.

Weather and climate conditions (rainfall, relative humidity, and temperature) (Barbazan *et al.*, 2002, Otero *et al.*, 2010) as well as environmental conditions (vegetation, soil type, urbanisation rate) (Eisen and Lozano-Fuentes, 2009) play important roles in the evolution of dengue epidemics. These conditions are spatially and temporally distributed in very heterogeneous patterns. As a useful tool for collecting environmental and meteorological data with the choice of spatial, spectral and temporal resolution, remote sensing is used to monitor these conditions at global, regional and local scales.. This tool was combined with different machine learning algorithms to detect related associations with entomological indices. In 2014 in Martinique, Machault *et al.* used logistic regression to model the presence of houses potentially hosting *Aedes aegypti* larvae. The presence of larva was significantly associated with predictors of maximum humidity and asphalt surface. In Thailand, Sarfraz *et al.* used a decision tree to predict the probability of vector reproductive habitats using temperature, rainfall, human density, land cover and elevation indicators. Others researchers have used time series (Lana *et al.*, 2014) or spatial analysis (De Melo *et al.*, 2012) to map abundances and investigate correlations with reported cases. The results of these studies have suggested that the effects of climatic parameters on the incidence of dengue epidemics can vary considerably from one study site to another (Liao *et al.*, 2015, Ferreira, 2014) and are largely dependent on the local epidemiological context models. There is currently no model in French Guiana to help develop an early warning system for entomological risk. This article therefore aims to understand and model the fine spatial (house) and temporal (daily) dynamics of the presence/absence of *Aedes aegypti* larvae according to meteorological and environmental factors, in a study area located in Matoury, a municipality on the French Guiana coast in the vicinity of Cayenne. This larval model was then extrapolated to all houses in the municipalities surrounding Cayenne including Cayenne, Rémire-Montjoly and Matoury municipalities during the last dengue epidemic in order to evaluate the capacity of our model to target high transmission risks in other municipalities.

Results

Model results

Larval data were available for 261 different houses surveyed between 1 and 3 times, comprising a total of 333 observations, of which 41% were positive for the presence of *Aedes aegypti* larvae. The final BRT model was reduced from 317 variables in the logistic regression to 6 explanatory variables containing 3 environmental variables corresponding to 59% of the cumulative influence of the model and 3 weather variables corresponding to 41% of the cumulative influence (Table 1). The variable with the highest response was the low vegetated soil surface in a 100 m zone around each house. Its relative positive influence was 26%. The average temperature in the previous 5 days and the average Redness Index (RI) within 50 m around each house and the average normalized difference turbidity index (NDTI) in a 200 m buffer zone had a relative importance value of 19%, 18% and 15% respectively. The two model variables with the lowest relative influence were the average minimum temperatures in the previous 25 days and the cumulative precipitation in the previous 3 days. These variables had relative importance values of 12% and 10%, respectively (Figure 1).

Table 1: Associated factors

	Name of the variable	Relative importance
Surf_low_veget_100m	Surface of low vegetation_100m	26%
Mean_temp_5_days	Mean temperature in the 5 last days	19%
Mean_RI_50m	Mean RI_50 meters	18%
Mean_NDTI_200m	Mean NDTI_200 meters	15%
Min_temp_25_days	Minimal temperature in the 25 last days	12%
Rainfall_3_days	Rainfall in the 3 last days	10%

Figure 1 shows the directions of the associations and thresholds at which the predictions changes. It can be seen that at a mean temperature of 25.5°C in the previous 5 years, the probability of the presence of *Aedes aegypti* larvae decreases. For the RI, the tendency is the opposite. From the cutoff point of 1.5, the probability of the presence of larvae increases. Finally, the cumulative rainfall in the previous 3 days constitutes a high probability plateau of the presence of *Aedes aegypti* larvae, between 10 mm and 100 mm.

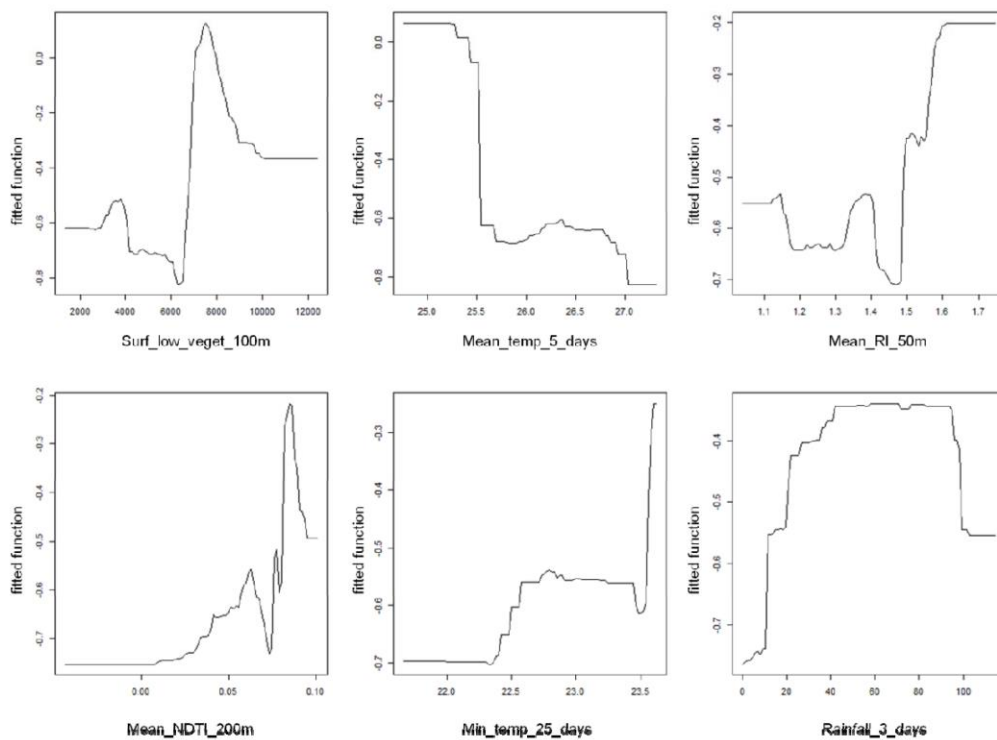


Figure 1: Graphs of associations between explanatory variables and the presence of larvae.

An entomological situation variable was added to the 6 other variables to improve the prediction of the risk in a given house on a given date. This variable corresponds to the average of the probabilities of presence of larvae in the houses present in a radius of 30 m and over the previous 7 days and was created using the first run of the model described above and then fed into the second modeling "run" used to predict the presence/absence of *Aedes* larvae for each geolocated house. The area under the ROC curve was 0.72.

Larvae risk mapping

During the 10 months of the studied epidemic period of 2019-2020 and for each house, the extrapolated model (Figure 2) shows whether there is a risk of presence (red) or absence (blue) of *Aedes Aegypti* larvae. No house is at risk on every day of the study period.

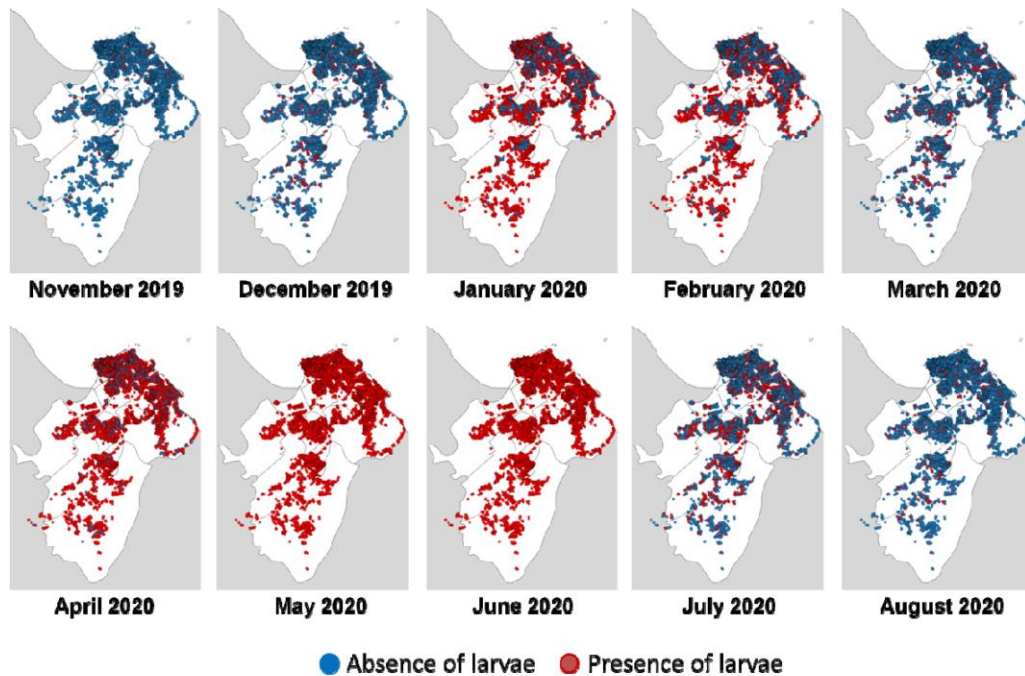


Figure 2: Monthly entomological risk maps from the modeling experiment based on data from November 2019 until August 2020 in the Cayenne municipality.

Similarly, all buildings appeared to be at risk for at least 100 days. The positivity rate varied between 3.8% and 99.6% (Table 2). The months with the highest entomological risk were May and June. During these two months, the positivity rate for the presence of larvae was above 99%. On the other hand, the months at the beginning and end of the epidemic period were those in which the positivity rate was lowest. Thus, in November the rate is 3.8%. For the month of August, the rate of positive larvae presence was 6.6%.

Table 2: Correlation rate between entomological and epidemiological data.

	Number of positive cases	Number of positive houses	Rate of positive houses (%)	Correlation rate
November 2019	3	1125	3,8	0.2
December 2019	0	2339	7,9	-
January 2020	8	15796	58,6	0.3
February 2020	11	10730	38,6	0.2
March 2020	29	3707	9,0	0.2
April 2020	79	20874	72,8	0.3
May 2020	121	25610	99,6	0.4
June 2020	156	25608	99,6	0.6
July 2020	168	6890	24,6	0.5
August 2020	122	2033	6,6	0.5

The highest positive correlations between the entomological and epidemiological variables were found with a 1000 m x 1000 m grid. Correlations were highest between June and August 2020 (Table 2) Choropleth maps (Figure 3), showed spatial heterogeneity of entomological and epidemiological results. In November and December 2019, at the beginning of the epidemic, the number of cases was low, the number of positive houses was low and no particular pattern emerged. As the number of cases

increased and the number of predicted positive houses increased, an increasing number of tendencies appeared (darker grid). In April, May and June some grids appeared as hotspot areas.

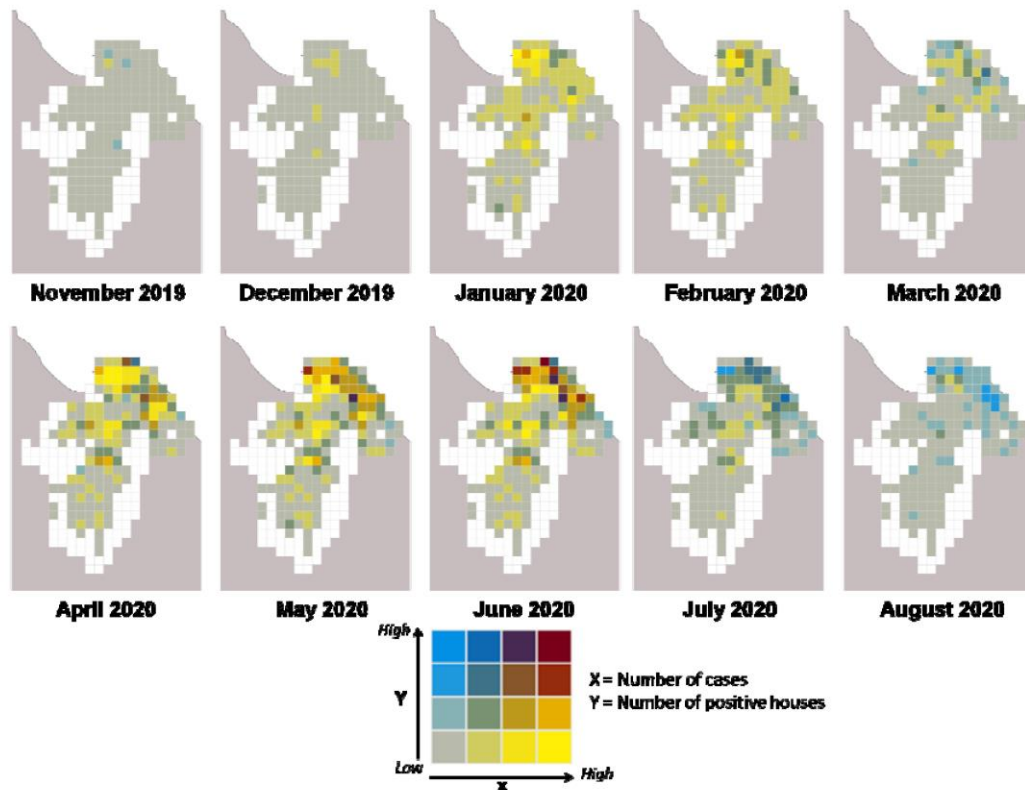


Figure 3: Correlation between the number of cases and the number of positive houses for the months where the model was extrapolated.

Discussion

In this study we investigated the climatic and environmental factors of the *aedes* mosquito, the main vector of arboviruses in French Guiana, in order to predict spatiotemporal dynamics of entomological risk of larvae presence/absence. Environmental information collected using very high-resolution satellite imagery coupled with daily meteorological field data was successfully highlighted as determinants for the presence of *Aedes aegypti* larvae.

The environmental variables represented the surroundings of the surveyed houses and the spatial variability in the model as they depended on the geographical position of each house. Close and more distant environment of the houses were investigated considering 50, 100 and 200 m radius area, No larger scale variables were associated with larvae risk, indicating that the biological and physical phenomena leading to the presence of larvae occur rather close to houses. For the lightly vegetated soil

of the "wet" season in a 100 m radius area, the probability of larvae presence increased with the surface area, with a cutoff effect observed for a median surface. This effect has already been demonstrated in Martinique, where the surface area of poorly vegetated soil was found to be a risk factor for the presence of water lodges (which was not necessarily positive for larvae), at approximately the same scale (Machault *et al.*, 2014). These water lodges were interpreted as resulting from a lack of maintenance of the surroundings of houses, potentially generating the presence of these deposits. Our findings showed that the soil type influences the presence of mosquitoes within a 50 m radius. The characteristics of the surroundings of a house (yard, garden) impact the presence or absence of water deposits and the ability of larvae to develop in their deposits. Correlations of RI with vegetation and water-related indices to aid interpretation have been sought unsuccessfully. Soil characteristics have a relationship with known vegetation characteristics. Thus, depending on the soil and the vegetation on it, the presence of *Aedes aegypti* may be favored by providing shade on the roost (Vezzani and Albicocco, 2009). Moist soils at low temperatures favor larval development (Hemme *et al.*, 2009). Finally, the supply of nutrients in the water at the breeding sites (Reiskind *et al.*, 2009), attracts females for egg-laying and allows larvae to feed; well-nourished larvae develop better and have better survival rates (Tun-Lin *et al.*, 2000). They also generate larger females which in turn increased the mosquito's survival. A high density of larvae in a location is evidently partly related to the presence of a high density of females. The NDTI in a 200 m buffer indicates bare rooftops and soil, i.e. urbanization. This index plays a positive role with a threshold. Urbanization provides them with artificial lodgings and blood meals, at this 200 m scale.

We have also identified three meteorological variables that are static in space and represent both the situation on previous days and the seasonal level. The average of the mean temperatures in the previous 5 days shows that the probability of larvae presence as high as 25.5°C. This effect is in line with the above mentioned effect of the water temperature of the breeding sites which is unfavorable to larvae when growing. In addition, high air temperatures are not conducive to adult survival. The average minimum temperature in the previous 25 days was positively associated with the presence of larvae with 2 thresholds at ~22.5 and 23.5°C. Cool seasons are therefore not conducive to the presence of vectors. Finally, the cumulative rainfall in the previous 3 days was positive and quickly reached a limit. When it rained more than ten millimeters in three days, the probability of the presence of larvae reached its maximum. In the study area, the breeding sites were small (cups, pots, and watering cans) and were therefore quickly filled with water. The extrapolation of the model showed that March was less favorable for the presence of larvae than the other months of the rainy season. This month corresponds to the "short March summer", when rainfall decreases significantly, between the short rainy season (January-February) and the long rainy season (April-June). As soon as the main rainy season starts, the probability of larval presence increases again.

The spatiotemporal risk maps produced in this study represent an important contribution to the development of targeted operational control systems for arboviral diseases in urban areas.

It is largely accepted that entomological risk alone is not totally predictive of the occurrence of human cases of arbovirus, as other factors are also important (socioeconomic level, virus circulation, means of protection against bites, etc.). However, the presence of vectors is a particularly important element in assessing the risk of transmission, especially when associated with the circulation of viruses. The proposed approach aims to identify, from the choropleth maps, areas at high risk of transmission due to the combined presence of the vector risk and the presence of the virus. These maps can help direct vector control actions to hotspots areas. In addition, limitations may exist in collected entomological data. For larvae, the productivity of the breeding sites was not considered and it might have been interesting to model only the presence of larvae at the most productive sites. However, it is not certain that this is a problem in the specific case of French Guiana as productivity was fairly dichotomous: the productivity was close to 20% at positive sites with buckets/watering can containers and plants, versus close to 0% for all other types of sites. Another limitation of the study is based on the methodology used to explore the associations between modeled entomological risk and cases occurrence. Indeed, the cases included in our study were determined from the surveillance system for biologically confirmed cases. Although this surveillance system is effective in the early detection and monitoring of epidemic dynamics, it does not allow for the exhaustive detection of all dengue cases. Consequently, the number of actual cases is higher than the number of cases recorded by the surveillance system, as several cases of dengue may have occurred in the control houses.

In the medium term, it will be interesting to identify geo-localized indicators that are more representative of epidemiological risk than individual confirmed cases to better highlight the link between entomological risk and epidemiological risk. The next steps will include new strategies to produce such high resolution local maps throughout the country in order to intensify entomological surveillance while reducing labor costs. It will be important in the future to set up collaborative work with control operators to appropriate this type of tool to improve research strategies.

Materials and methods

Study area

French Guiana is located in South America (Figure 4), north of the equator, along the Atlantic Ocean. The climate is equatorial: hot and humid. Relative humidity is high and rarely below 80%. Average monthly temperatures are around 27°C all year. Rainfall shows a significant seasonal variation due to the influence of migration from the Intertropical Convergence Zone (ZCIT). The average annual rainfall is about 3 meters. These high accumulations are mainly recorded during the rainy season, from December to June. During the dry season, from July to November, rainfall is low. There are large differences in annual rainfall accumulation from year to year. This phenomenon is governed by El

Niño. During El Niño periods, French Guiana is subjected to precipitation deficits. On the other hand, La Niña leads to a higher annual rainfall accumulations (Moron *et al.*, 1995 ; Aceituno, 1988).

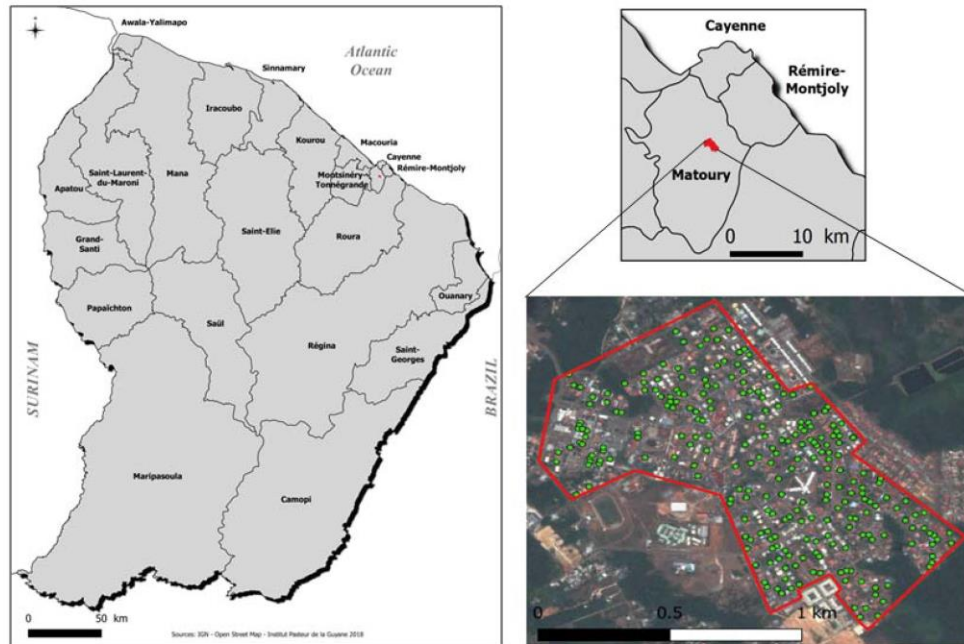


Figure 4: French Guiana, studied area and the center of Matoury.

Environmental conditions are more heterogeneous across the territory than meteorological conditions. Ninety percent of the territory is covered by the Amazon rainforest. The majority of the population lives along the coast where the three main municipalities are located: Cayenne and its surroundings, Kourou and Saint-Laurent-du-Maroni.

Data collection

Entomological monitoring was carried out over a period of 18 months, from September 2011 to February 2013 to collect data in situ. This period included 2 months of dengue epidemics (Figure 5). Twenty houses per session (261 houses in total) were randomly sampled to (i) identify and count domestic and peridomestic containers and (ii) collect mosquitoes through the BG sentinel process. This trap releases artificial skin vapor to attract mosquitoes for blood meals and catch them in a bag. The trapping period was three days per house. Mosquitoes were then identified and counted by sex. These entomological surveys were conducted in the urban center of Matoury (Figure 4), a municipality neighboring Cayenne. With 217 inhabitants/km² in 2012, this town has heterogeneous urbanization, with neighborhoods surrounded by dense forests. The center is made up of 875 easily

accessible houses that are isolated from the rest of the town, which are representative of the urbanization of French Guiana.

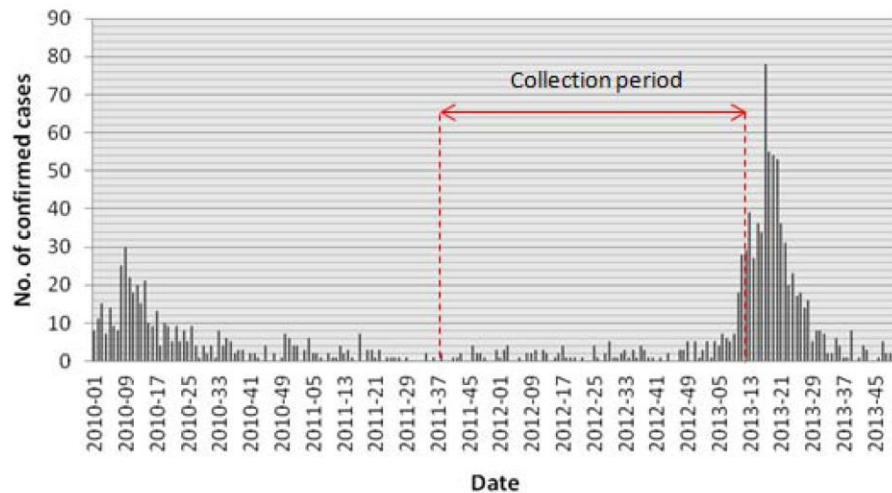


Figure 5: Number of confirmed cases collected by the regional system of epidemiological surveillance and entomological collection period in Matoury, French Guiana.

Daily meteorological data were obtained from the Météo France "Félix Eboué" station, based at the Matoury airport. For each trapping date, 243 variables were averaged or cumulated over different previous periods: 5, 10, 15, 20, 25 and 30 days. A lag effect was integrated with characteristics calculated over the last 5-10, 5-15, 5-20, 5-25 and 5-30 days. Satellite observations of rainfall (TRMM Tropical Rainfall Measuring Mission: the pixel closest to the area or the average of the surrounding pixels) were also available to increase the spatial information of rainfall data over the territory.

The Pleiades satellite constellation delivers images that combine high coverage, a high resolution (50 cm) and a high update rate: every point in the world is flown over every three to four days, with a resolution of 50 cm. Pairs of 4 optical Pleiades images covering the dry season and the beginning of the rainy season were acquired. They were acquired on 23/09/2012 and 10/12/2013 respectively. The images were projected in WGS 84, UTM Zone 22 N and geometrically corrected using the SRTM 90 m database produced by NASA. Three corrections were performed on the images: radiometric, atmospheric and geometric corrections. Image processing was performed using ENVI 5.1 and ENVI EX (Exelis Visual Information Solutions).

To calculate the different indices, the Orfeo Toolbox (OTB) was used. Each index highlights spectral characteristics related to the physical and biological characteristics of the field components. These indices are grouped into three categories: vegetations, soil and water indices. Fourteen indices were calculated. The indices taking into account atmospheric effects (e.g. GEMI) were calculated from the images before the atmospheric correction was applied.

For each image, a land cover map was produced containing the following classes: building, pool, asphalt, water, bare ground, light vegetation, green grass and tree. This map is the result of two classifications. The first is a supervised maximum likelihood pixel classification, performed in ENVI 5.1. For each class identified, a set of training polygons was digitized by an operator who interpreted the optical image. The spectral signature of each class was then constructed by the software. Each pixel was assigned to the class with the highest probability of being the correct pixel based on these spectral signatures. The kappa coefficient, which provides a measure of the accuracy of the classification, was calculated. This coefficient was 0.93 for each image, indicating good agreement between the resulting classes and the validation areas. In a second step, object-oriented classification was performed to improve the classification (e.g. to avoid class confusion). Object-oriented classification takes into account not only the spectral information of the pixels but also their spatial environment. Segmentation and merging of objects based on rule operations were carried out in the ENVI FX module of the ENVI software. Using confusion trees between the pixel and object classifications, it was possible to better classify objects such as blue or white roofs and swimming pools.

A geographic information system (GIS) was built in ArcGIS 10.2 to extract environmental variables at the experimental unit scale, *i.e.* at the house level. For each house identified by its centroid (extracted from the IGN cadastral data), various information was extracted from the immediate environment: the averages of all indices and the land use class zones were calculated. Each variable was calculated for buffer zones 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 and 500 m around the house. For each house, the distance to the first pixel of each class was calculated, as well as the area of each land use class around the experimental unit.

Statistical and spatial analyses

A large heterogeneous database was constructed to centralize the entomological data with the 747 geographic indicators and 195 meteorological indicators. Univariate logistic regressions were used to model the probability of the presence of larvae testing each of the 942 meteorological or environmental as explanatory variables. All variables with a p-value<0.25 were retained in the initial set of BRT variables. A total of 317 explanatory variables were retained by this method.

The analysis of the presence/absence of larvae was based on the boosted regression tree (BRT) method (Friedman *et al.*, 2000) and fitted to a "Bernoulli" distribution. This is a "machine learning" method for characterizing the shape of the relationship between the variable of interest and a large number of explanatory variables. BRTs are able to work with a large number of complex variables with interactions or nonlinearities (Elith *et al.*, 2008). This method has been used in various fields of study, including disease modeling (Elith *et al.*, 2008, Stevens and Pfeiffer, 2011 and Cheong *et al.*, 2014).

BRTs combine the strengths of two algorithms: regression trees (models that link predictors to responses through a recursive sequence of binary separations) and boosting (which allows the combination of several simple models to improve predictive performance). The aim of BRTs is to combine several simple models that together will provide a good prediction. The model is built by adding successive regression trees in an iterative way, with each addition the performance of the model is measured by a cross-validation. The model building process is optimal when the learning rate (lr) is slower, also called the decay rate. The complexity of the tree (tc) determines the maximum degree of interaction between the predictors with respect to the response. The more levels of interaction there are, the higher the tc value is. After several trials, we chose a tc of 5 with a lr of 0.001. The initial number of trees (nt) was 50, with subsequent trees being added by iteration. The part of observations not used to build the model but used to perform the cross-validation (bag fraction) was set to 0.5. The measure of the strength of the association between each explanatory variable and the outcome was given by a percentage of influence; the total influence was 100% (Friedman, 2001). A higher percentage of a variable indicates a higher relative importance of that variable on the response. The ROC curve is the probability that the classifier scores higher than a randomly drawn positive sample. If the AUC is 1, there is no prediction error. An AUC = 0.5 means that the predictions are no better than random prediction. We applied a BRT using R version 3.0.2 (R Development Core Team, 2018), the "dismo" package version 0.8-17 (Elith *et al.*, 2008; Hijmans *et al.*, 2020) and the "gbm" package version 2.1 (Ridgeway, 2020).

The model created was extrapolated to the municipalities of Cayenne, Rémire-Montjoly and Matoury during part of the last dengue epidemic period in order to compare the location of reported cases to the hot-spots identified by the model. November 2019 to August 2020. Data corresponding to the variables identified in the model were collected. Two meteorological stations allowed us to obtain a meteorological dataset without any missing data. One of the stations was the same as that used to create our model. The second station that provided us with weather data was located in Rémire-Montjoly (Figure 4). We used a Pleiades image taken on 20 December 2017. This was the most recent image with a minimal clouds cover.

In addition to creating entomological risk maps for the three municipalities, the extrapolated data allowed the assessment of correlations between entomological variables (model predictions) and epidemiological variables (geolocated biologically confirmed cases from November 2019 to August 2020). To determine whether the areas of the three municipalities were more affected by the predictions and/or by the number of biologically confirmed cases, the data were averaged according to different geographical entities of different sizes: 500 x 500 m and 1000 x 1000 m grids, as well as by IRIS (homogenous geographical and demographic micro neighborhoods). The different grid sizes studied allow us to determine the most appropriate scale for studying the results of the model.

For this purpose, correlation matrices at these different scales and between the entomological and epidemiological variables were created. These correlations of variables were also obtained using choropleth maps that represent the data by discretized ranges of values.

Acknowledgements

This study was supported by the Centre National d'Etudes Spatiales-Terre solide, Océan, Surfaces Continentales, Atmosphère fund (grant number CNES-TOSCA-4800000720). CF acknowledges the European Regional Development Fund under EPI-ARBO grant agreement GY0008695.

Ethics statement

Laboratory surveillance data collection issued from the national surveillance system and was approved by the Advisory Committee on Information Processing in Material research in the Field of Health (N°07.148) and was authorized by regulatory authorities (CNIL-N°1213498).

References

- Aceituno, P. (1988). On the Functioning of the Southern Oscillation in the South American Sector. Part I: Surface Climate. *Monthly Weather Review*, 116(3), 505–524. [https://doi.org/10.1175/1520-0493\(1988\)116<0505:OTFOTS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1175/1520-0493(1988)116<0505:OTFOTS>2.0.CO;2)
- Adde, A., Roucou, P., Mangeas, M., Ardillon, V., Desenclos, J.-C., Rousset, D., Girod, R., Briolant, S., Quenel, P., & Flamand, C. (2016). Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(4), e0004681. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004681>
- Barbazan, P., Yoksan, S., & Gonzalez, J.-P. (2002). Dengue hemorrhagic fever epidemiology in Thailand: description and forecasting of epidemics. *Microbes and Infection*, 4(7), 699–705. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01589-7](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01589-7)
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., Drake, J. M., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., Sankoh, O., Myers, M. F., George, D. B., Jaenisch, T., Wint, G. R. W., Simmons, C. P., Scott, T. W., Farrar, J. J., & Hay, S. I. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), 504–507. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
- Brathwaite Dick, O.; San Martín, J.L.; Montoya, R.H.; del Diego, J.; Zambrano, B.; Dayan, G.H. (2012) The History of Dengue Outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*, 87, 584–593, doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0770.
- Chêne, G., Rousseau, C., Andrieu, A., Carvalho, L., Guidarelli, M., Labonte, C., Prudhomme, J., & Succo, T. (2020). Point épidémiologique du 20 mars 2020. *Santé Publique France Guayne*.
- Cheong, Y. L., Leitão, P. J., & Lakes, T. (2014). Assessment of land use factors associated with dengue cases in Malaysia using Boosted Regression Trees. *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*, 10, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2014.05.002>
- de Melo, D. P. O., Scherrer, L. R., & Eiras, Á. E. (2012). Dengue Fever Occurrence and Vector Detection by Larval Survey, Ovitrap and MosquiTRAP: A Space-Time Clusters Analysis. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042125>
- Dengue and severe dengue*. (2021.). Retrieved June 24, 2021, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Gould, E.A., Coutard, B.; Malet, H., Morin, B., Jamal, S., Weaver, S., Gorbalenya, A., Moureau, G., Baronti, C., Delogu, I., Forrester, N., Khasnatinov, M., Gritsun, T., de Lamballerie, X., Canard, B. (2010) Understanding the Alphaviruses: Recent Research on Important Emerging Pathogens and Progress towards Their Control. *Antiviral Research*, 87, 111–124, doi:10.1016/j.antiviral.2009.07.007.

- Gould, E., Pettersson, J., Higgs, S.; Charrel, R., de Lamballerie, X. (2017) Emerging Arboviruses: Why Today? *One Health*, 4, 1–13, doi:10.1016/j.onehlt.2017.06.001.
- Gubler, D.J. (2011) Emerging Vector-Borne Flavivirus Diseases: Are Vaccines the Solution? *Expert Rev Vaccines*, 10, 563–565.
- Halstead, S.B. (2006) Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do They Differ? *Rev. Panam. Salud Publica*, 20, 407–415.
- Hijmans, R.J., Phillips, S., Leathwick, J., & Elith, J. (2020). Species distribution Modeling – Package ‘dismo’.
- Dusfour, I., Zorrilla, P., Guidez, A., Issaly, J., Girod, R., Guillaumot, L., Robello, C., & Strode, C. (2015). Deltamethrin Resistance Mechanisms in *Aedes aegypti* Populations from Three French Overseas Territories Worldwide. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(11), e0004226. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004226>
- Eisen, L., & Lozano-Fuentes, S. (2009). Use of Mapping and Spatial and Space-Time Modeling Approaches in Operational Control of *Aedes aegypti* and Dengue. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(4), e411. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000411>
- Elith, J., Leathwick, J. R., & Hastie, T. (2008). A working guide to boosted regression trees. *Journal of Animal Ecology*, 77(4), 802–813. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2656.2008.01390.x>
- Epelboin, Y., Chaney, S. C., Guidez, A., Habchi-Hanriot, N., Talaga, S., Wang, L., & Dusfour, I. (2018). Successes and failures of sixty years of vector control in French Guiana: what is the next step? *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(5), e170398. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170398>
- Ferreira, M. C. (2014). Geographical distribution of the association between El Niño South Oscillation and dengue fever in the Americas: a continental analysis using geographical information system-based techniques. *Geospatial Health*, 9(1), 141–151. <https://doi.org/10.4081/gh.2014.12>
- Flamand, C., Bailly, S., Fritzell, C., Berthelot, L., Vanhomwegen, J., Salje, H., Paireau, J., Matheus, S., Enfissi, A., Fernandes-Pellerin, S., Djossou, F., Linares, S., Carod, J.-F., Kazanji, M., Manuguerra, J.-C., Cauchemez, S., & Rousset, D. (2019). Impact of Zika Virus Emergence in French Guiana: A Large General Population Seroprevalence Survey. *The Journal of Infectious Diseases*, 220(12), 1915–1925. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz396>
- Flamand, C., Fabregue, M., Bringay, S., Ardillon, V., Quénel, P., Desenclos, J.-C., & Teisseire, M. (2014). Mining local climate data to assess spatiotemporal dengue fever epidemic patterns in French Guiana. *Journal of the American Medical Informatics Association*: *JAMIA*, 21(e2), e232–e240. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-002348>

- Flamand, C., Fritzell, C., Matheus, S., Dueymes, M., Carles, G., Favre, A., Enfissi, A., Adde, A., Demar, M., Kazanji, M., Cauchemez, S., & Rousset, D. (2017). The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Eurosurveillance*, 22(44), 17–00102. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102>
- Friedman, J., Hastie, T., Tibshirani, R. (2000) Additive logistic regression: a statistical view of boosting (With discussion and a rejoinder by the authors). *Ann. Statist.* 28(2): 337-407 DOI: 10.1214/aos/1016218223
- Friedman, J. H. (2001). Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *The Annals of Statistics*, 29(5), 1189–1232. <https://doi.org/10.1214/aos/1013203451>
- Fritzell, C., Raude, J., Kazanji, M., & Flamand, C. (2018). Emerging trends of Zika apprehension in an epidemic setting. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(1), e0006167. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006167>
- Hemme, R. R., Tank, J. L., Chadee, D. D., & Severson, D. W. (2009). Environmental conditions in water storage drums and influences on *Aedes aegypti* in Trinidad, West Indies. *Acta Tropica*, 112(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.06.008>
- Hijmans, R.J., Phillips, S., Leathwick, J., & Elith, J. (2020). Species distribution Modeling – Package ‘dismo’.
- Kraemer, M.U.G., Reiner, R.C., Brady, O.J., Messina, J.P., Gilbert, M., Pigott, D.M., Yi, D., Johnson, K., Earl, L., Marczak, L.B., Shirude, S., Davis Weaver, N., Bisanzio, D., Perkins, T.A., Lai, S., Lu, X., Jones, P., Coelho, G.E., Carvalho, R.G., Van Bortel, W., Marsboom, C., Hendrickx, G., Schaffner, F., Moore, C.G., Nax, H.H., Bengtsson, L., Wetter, E., Tatem, A.J., Brownstein, J.S., Smith, D.L., Lambrechts, L., Cauchemez, S., Linard, C., Faria, N.R., Pybus, O.G., Scott, T.W., Liu, Q., Yu, H., Wint, G.R.W., Hay, S.I., Golding, N. (2019) Past and Future Spread of the Arbovirus Vectors *Aedes Aegypti* and *Aedes Albopictus*. *Nat Microbiol*, 4, 854–863, doi:10.1038/s41564-019-0376-y.
- Lana, R. M., Carneiro, T. G. S., Honório, N. A., & Codeço, C. T. (2014). Seasonal and nonseasonal dynamics of *Aedes aegypti* in Rio de Janeiro, Brazil: Fitting mathematical models to trap data. *Acta Tropica*, 129, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.07.025>
- L’Azou, M., Taurel, A.-F., Flamand, C., & Quénel, P. (2014). Recent Epidemiological Trends of Dengue in the French Territories of the Americas (2000–2012): A Systematic Literature Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(11), e3235. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003235>
- Machault, V., Yébakima, A., Etienne, M., Vignolles, C., Palany, P., Tourre, Y. M., Guérécheau, M., & Lacaux, J.-P. (2014). Mapping Entomological Dengue Risk Levels in Martinique Using High-Resolution Remote-Sensing Environmental Data. *ISPRS*

- International Journal of Geo-Information*, 3(4), 1352–1371.
<https://doi.org/10.3390/ijgi3041352>
- Martín, J.L.S.; Brathwaite, O.; Zambrano, B.; Solórzano, J.O.; Bouckenoghe, A.; Dayan, G.H.; Guzmán, M.G. (2010) The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am J Trop Med Hyg*, 82, 128–135, doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0346.
- Moron, V., Bigot, S., & Roucou, P. (1995). Rainfall variability in subequatorial America and Africa and relationships with the main sea-surface temperature modes (1951–1990). *International Journal of Climatology*, 15(12), 1297–1322.
<https://doi.org/10.1002/joc.3370151202>
- Pettersson, J.H.-O., Eldholm, V., Seligman, S.J., Lundkvist, Å., Falconar, A.K., Gaunt, M.W., Musso, D., Nougairède, A., Charrel, R., Gould, E.A., de Lamballerie, X. (2016) How Did Zika Virus Emerge in the Pacific Islands and Latin America? *MBio*, 7, doi:10.1128/mBio.01239-16.
- R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. Available online at <https://www.R-project.org/>.
- Reiskind, M. H., Greene, K. L., & Lounibos, L. P. (2009). Leaf species identity and combination affect performance and oviposition choice of two container mosquito species. *Ecological Entomology*, 34(4), 447–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2311.2008.01067.x>
- Ridgeway, G. (2020). *Generalized Boosted Models: A guide to the gbm package*. 15.
- Rousseau, C., Andrieu ; A., Carvalho, L., Etemadi, F., Houssaye, M., Miliu, A., Prudhomme, J., & Succo, T. (2021) Point épidémiologique du 6 mai 2021. *Santé Publique France Guyane*.
- Sarfraz, M. S., Tripathi, N. K., Tipdecho, T., Thongbu, T., Kerdthong, P., & Souris, M. (2012). Analyzing the spatio-temporal relationship between dengue vector larval density and land-use using factor analysis and spatial ring mapping. *BMC Public Health*, 12, 853. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-853>
- Stevens, K., & Pfeiffer, D. (2011). Spatial modeling of disease using data- and knowledge-driven approaches. *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*, 2, 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2011.07.007>
- Tun-Lin, W., Burkot, T. R., & Kay, B. H. (2000). Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in north Queensland, Australia. *Medical and Veterinary Entomology*, 14(1), 31–37. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2915.2000.00207.x>

Vezzani, D., & Albicocco, A. P. (2009). The effect of shade on the container index and pupal productivity of the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* breeding in artificial containers. *Medical and Veterinary Entomology*, 23(1), 78–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00783.x>

IV - Conclusion

L'objectif général de ce travail était de comprendre et modéliser la dynamique fine spatiale (à l'échelle du logement) et temporelle (pas de temps quotidien) de la présence/absence de larves d'*Ae. aegypti* à partir de données environnementales en utilisant des images satellites à très haute résolution spatiale et couplées à des données météorologiques. La zone d'étude dans laquelle les données ont été collectées était circonscrite au bourg de Matoury, zone dans laquelle des données entomologiques longitudinales avaient pu être collectées. Le modèle a été extrapolé aux trois communes de l'Ile de Cayenne : Cayenne, Rémire-Montjoly et Matoury.

L'utilisation des BRT a permis de mettre en évidence des associations positives entre les données environnementales et météorologiques disponibles dans la base de données. Le risque larvaire dépendait à la fois de variables environnementales et de variables météorologiques. Pour améliorer le modèle, une variable de « situation entomologique » a été ajoutée pour chaque maison. La multiplicité des échelles spatiales et temporelles testées a permis de mettre en évidence des échelles adéquates, inconnues a priori mais physiquement et biologiquement justifiées. Le risque spatial se situe entre 50 et 200m, autour des maisons, ce qui est cohérent avec les distances de vol des *Ae. aegypti* et indique que les phénomènes biologiques et physiques conduisant à la présence de larves se produisent plutôt à proximité des maisons. Ces variables reflètent donc le niveau d'entretien des environs de la maison ainsi que le type de sol. La probabilité de présence de larves augmente avec un sol peu végétalisé, ce qui est en adéquation avec ce qui avait déjà été montré en Martinique (Machault *et al.*, 2014) et ce qui semble correspondre à la présence de masses d'eau concomitant à un manque d'entretien autour de la maison. Nos résultats ont montré que le type de sol influence la présence de moustiques dans un rayon de 50 m. Les caractéristiques du sol ont une relation avec les caractéristiques connues de la végétation. Ainsi, selon le sol et la végétation qui s'y trouve, la présence d'*Ae. aegypti* peut être favorisée en fournissant de l'ombre au site de ponte (Vezzani et Albicocco, 2009). Ces prédicteurs environnementaux ont montré que le modèle était dépendant de l'usage des sols autour des maisons ainsi que de l'urbanisation. L'urbanisation, croissante sur l'ensemble du territoire, offre des gîtes artificiels et des repas sanguins, à l'échelle de 200 m autour des maisons. Ces prédicteurs sont donc très dépendants de l'Homme et de ses usages du sol. Les échelles temporelles sont identifiées à 3-5 jours, en cohérence avec des conditions de pluie et de température propices à la présence de gîtes larvaires et au développement des larves. La moyenne des températures moyennes des 5 jours précédents, montre que la probabilité de présence des larves, peut atteindre 25,5°C. Tandis que le cumul des précipitations dans les 3 jours précédents était positif et atteignait rapidement une limite. Lorsqu'il a plu plus de dix millimètres en trois jours, la probabilité de la présence de larves a atteint son maximum. Une information saisonnière est apportée par la variable de température à 25 jours. Le changement climatique pourrait intervenir dans la modification des paramètres météorologiques mis

en évidence. Si, il n'y a, à priori, pas de tendance qui se dégage dans l'évolution des précipitations, en lien avec les changements climatiques en Guyane, les températures, à l'inverse, augmentent. Ainsi, en 2020 la moyenne annuelle des températures sur l'ensemble du territoire fût de 27,5°C, soit 0,7°C de plus par rapport aux normales de 1981/2010 (Météo-France, 2020) Le changement climatique et notamment l'augmentation des températures, pourrait avoir un impact positif sur la présence des larves d'*Ae. aegypti*.

L'extrapolation du modèle aux trois communes de l'île de Cayenne a montré que le mois de mars était moins favorable à la présence de larves que les autres mois de la saison des pluies. Ce mois correspond au " petit été de mars ", où les précipitations diminuent fortement, entre la petite saison des pluies (janvier-février) et la grande saison des pluies (avril-juin). Dès le début de la grande saison des pluies, la probabilité de présence de larves augmente à nouveau. Ainsi, d'Avril à Juin, les prédictions du risque entomologique ne permettent pas, à elles seules d'orienter les actions des services de la démoustication dans les zones où le risque est le plus élevé car le risque de transmission est très diffus. C'est pourquoi, nous avons créé des cartes choroplèthes qui croisent les données épidémiologiques et entomologiques. Toutes les maisons des trois communes se sont vues affecter des valeurs de risque larvaire tout au long de la période d'étude. Ces valeurs ont été moyennées selon la meilleure échelle spatiale : un maillage de 1km x 1km pour la cartographie du risque entomologique. Ces zones sont de tailles adéquates pour l'orientation et le traitement par les services publics compétents. Ces travaux représentent une opportunité majeure de l'évolution du risque vectoriel et constituent une information pouvant s'avérer particulièrement utile pour les autorités de santé publique chargées de la lutte antivectorielle.

Les cartes de risques spatio-temporels produites, représentent une contribution importante au développement de systèmes de contrôle opérationnels ciblés pour les arboviroses, ayant pour vecteurs les moustiques *Ae. aegypti*, dans les zones urbaines, en Guyane. Ces cartes permettront d'orienter les actions de prévention et de lutte antivectorielle dans les zones où le nombre prédit de maisons positives est élevé.

PARTIE 4 : Discussion générale et conclusion

I – Discussion des résultats obtenus

Cette dernière partie est dédiée à la discussion générale des résultats des travaux réalisés au cours de la thèse dont l'objectif général était d'étudier les dynamiques spatiales en vue de connaître et de mieux comprendre les déterminants environnementaux et socio-économiques associés aux maladies infectieuses et émergentes en Guyane et au vecteur *Ae. aegypti*, principal vecteur des arboviroses en Guyane. Ces nouvelles connaissances sur les déterminants de la dynamique spatiotemporelle des maladies infectieuses sont, in fine, dédiées à fournir aux autorités compétentes des informations d'aide à la prévention et à la surveillance des épidémies.

1.1 – Séroprévalence, distribution spatiale et facteurs associés des maladies infectieuses et émergentes en Guyane

Grâce à une enquête en population générale, nous avons pu estimer les prévalences de quelques-unes des maladies infectieuses et émergentes en Guyane : dengue, chikungunya, virus Zika, Mayaro, fièvre Q. Les résultats obtenus ont également révélé une hétérogénéité importante du risque d'infection par les virus transmis par *Ae. aegypti*, avec des niveaux de séroprévalence d'environ 40% dans certaines communautés de la zone côtière ou du Bas Maroni, mais de faibles risques de transmission dans la partie centrale du territoire et dans les zones fluviales les plus isolées. Seuls les villages les plus isolés du Haut Maroni et du Haut Oyapock présentaient des niveaux concomitants faibles de DENV, CHIKV et ZIKV. Les différences observées dans les risques d'infection sur le territoire semblent refléter, en partie, des différences dans la distribution des moustiques sur le territoire (Kraemer *et al.*, 2015). Les mouvements de population, le développement économique et l'urbanisation ont facilité l'expansion géographique d'*Ae. aegypti* et son établissement dans presque toutes les zones habitées de la Guyane française (Fouque *et al.*, 1996; Epelboin *et al.*, 2018). Seuls les villages les plus reculés comme Antecume Pata, Twenke-Talhuen, Camopi et Trois-Sauts semblaient épargnés avec des taux de séroprévalence variant de 0 à 8% et où aucune étude n'a rapporté la présence de population d'*Ae. aegypti* (Epelboin *et al.*, 2018). De façon surprenante, le taux d'infection par des virus transmis par *Ae. aegypti*, dont on sait qu'il est un vecteur préférentiellement urbain, était très élevé dans les communes ou villages situés le long du fleuve Maroni, dans un environnement beaucoup moins urbanisé que la zone côtière. Les niveaux de séroprévalence étaient souvent plus élevés que ceux observés dans la zone côtière. Cette situation reflète probablement un contexte socio-économique et environnemental favorable à la transmission des arbovirus en raison d'une croissance démographique explosive accentuée par d'importants déplacements de personnes vivant dans des conditions précaires et d'une forte anthropisation propice à la prolifération des populations d'*Ae. aegypti* dans cette partie du territoire. Les différences, comme la faiblesse des moyens logistiques et humains, dans les activités de lutte antivectorielle mises en œuvre dans les différentes zones géographiques, peuvent également avoir contribué à la variabilité des intensités de transmission entre les communes. Enfin, il n'est pas exclu

que les habitants de cette zone du territoire soient moins enclins à se faire dépister, en raison de particularités culturelles, sociales et/ou comportementales, limitant la détection précoce des épidémies et par conséquent le déploiement en temps utile des mesures de contrôle. L'étude des facteurs associés au risque d'infection a confirmé l'impact des niveaux socio-économiques faibles, de la zone urbaine pour les virus transmis par *Ae. aegypti* et de la zone rurale pour le risque de virus Mayaro. De manière cohérente, les risques d'infection des maladies endémiques telles que le DENV et le MAYV étaient liés à l'âge, contrairement aux risques d'infection liés aux récentes émergences du CHIKV et du ZIKV, qui n'étaient pas liés à la durée d'exposition en fonction de l'âge. A l'exception du risque d'infection par le MAYV, qui était plus élevé chez les hommes, il n'y avait pas de différence entre les sexes dans les risques d'infection par le DENV, le CHIKV et le ZIKV.

Nous avons pu mettre en évidence une bonne couverture vaccinale contre la fièvre jaune dans la population générale de Guyane résultant du caractère obligatoire de la vaccination contre la fièvre jaune pour les résidents et les voyageurs (Vallet *et al.*, 2018). Les estimations de la couverture vaccinale ont montré que les communes transfrontalières au Suriname (Grand-Santi, Papaïchton et Saint-Laurent) ont un niveau de couverture plus faible. Un grand nombre de personnes non vaccinées dans ces régions étaient des enfants non scolarisés qui n'ont donc pas été impliqués dans les stratégies de suivi et de rattrapage de la vaccination menées dans les établissements d'enseignement formel. Cette situation pose un défi supplémentaire aux autorités sanitaires et aux opérateurs de prévention pour atteindre et inclure ces populations dans les stratégies de rattrapage de la vaccination. Alors que nous avons estimé à 5,4% la population d'enfants âgés de 3 à 16 ans non scolarisés sur l'ensemble du territoire, 75% d'entre eux vivaient dans ces communes transfrontalières de l'ouest. Dans ce contexte, il devrait être prioritaire de concentrer les campagnes de vaccination dans la partie nord-ouest du territoire où les taux de couverture vaccinale sont les plus faibles et très probablement surestimés. Les stratégies et campagnes de vaccination doivent être adaptées afin d'améliorer continuellement la couverture vaccinale chez les enfants non scolarisés, les populations migrantes récemment arrivées en Guyane et les autres populations vulnérables, notamment si elles exercent des activités en zone forestière. Bien que la Caisse de sécurité sociale et les autorités sanitaires locales assurent gratuitement la vaccination contre la fièvre jaune sur l'ensemble du territoire, les populations vulnérables et non vaccinées qui n'ont pas de statut d'assurance maladie peuvent avoir un faible accès aux prestataires de soins de santé et des possibilités limitées d'être prises en compte dans les campagnes de vaccination qui sont généralement menées dans les écoles et les centres de santé. Des initiatives communautaires alternatives basées sur les lieux de culte religieux, les centres citoyens ou d'autres lieux de rassemblement social, devraient être utilisées pour atteindre ces populations afin d'augmenter la couverture vaccinale dans les populations cibles. En outre, il est essentiel de maintenir les stratégies et les politiques de vaccination liées aux contrôles du statut vaccinal dans les aéroports et de sensibiliser les prestataires de soins de santé à l'importance de vérifier le statut vaccinal des patients à chaque rencontre, quelle que soit leur origine, afin de contribuer aux efforts de rattrapage de la vaccination.

L'évaluation de la couverture vaccinale de la fièvre jaune a été effectuée à partir de la présentation du carnet de vaccination et de données déclaratives. Ces données ont donc pu être falsifiées et donner une surestimation de la couverture vaccinale dans la partie Est du territoire. Toutefois, une étude en cours sur la séroprotection contre la fièvre jaune tend à montrer les mêmes résultats que la couverture vaccinale : la partie ouest du territoire est moins protégée.

Nous avons estimé la séroprévalence globale pondérée de la fièvre Q en Guyane à environ 10% et mis en évidence un niveau constant de circulation à travers le territoire, touchant particulièrement les hommes d'âge moyen et les individus vivant à proximité (moins de 5 kilomètres) des élevages ovins. Il est important de noter que c'est la première fois que la proximité du bétail a été identifiée comme un facteur de risque important en Guyane française, ce qui est cohérent avec les observations faites dans d'autres parties du monde où il a été démontré que la plupart des infections sont transmises par des aérosols contaminés. Toutes les études précédentes menées en Guyane française n'ont pas indiqué un rôle du bétail dans la transmission et les études sérologiques menées chez les ongulés ont montré une faible contamination suggérant que l'épidémiologie de la fièvre Q était inhabituelle dans ce territoire (Epelboin *et al.*, 2016, Pfaff *et al.*, 1998, Gardon *et al.* 2001). Ces résultats pourraient être liés au fait que les travaux réalisés ont toujours été basés sur la distribution spatiale des cas confirmés qui est fortement dépendante des stratégies de dépistage et de l'accès aux soins. De plus, les seules études qui ont tenté d'évaluer la transmission dans les élevages, se sont toujours appuyées sur des enquêtes de séroprévalence réalisées sur un nombre très limité d'élevages et d'animaux. Des variations régionales significatives ont été observées, dans les communes entourant Cayenne, à savoir les communes de Rémire et Matoury, présentant une séropositivité plus élevée que les autres communes du territoire. L'analyse de la séroprévalence stratifiée en fonction de l'âge permet de mieux comprendre l'histoire de la circulation de la fièvre Q en Guyane. Ici, nous avons utilisé des modèles sérocatalytiques pour reconstruire les tendances temporelles de la FOI annuelle en supposant différents modes de circulation de l'agent pathogène. Nous avons montré que la fièvre Q circule activement en Guyane, et que le profil atypique de séroprévalence en Guyane pourrait être expliqué par une épidémie survenue au milieu et à la fin des années 1990 et au début des années 2000. Cette épidémie était très localisée et touchait principalement les habitants des communes de Rémire et Matoury. Cette recrudescence a probablement été favorisée par la multiplication des projets immobiliers dans la région de Rémire et Matoury qui ont pu entraîner une anthropisation importante de zones initialement peu habitées et par conséquent une aérosolisation de la bactérie sur les particules de poussière. Bien que nous ayons constaté qu'une grande partie de la séroprévalence pouvait être expliquée par l'épidémie, le risque constant était très élevé, avec une incidence annuelle d'environ 223/100 000. Ce chiffre est extrêmement élevé par rapport à d'autres régions du monde et même par rapport à l'incidence précédemment rapportée sur la base de cas en Guyane (chiffre exact = 17/100 000). Cette divergence pourrait être due au grand nombre d'infections asymptomatiques à *C. burnetii*, mais aussi au fait que les symptômes ne sont pas spécifiques. L'environnement ne s'est pas révélé être un facteur de risque

significatif. Nous ne pouvons pas exclure la coexistence d'un cycle sauvage et d'un cycle domestique en Guyane puisque *C. burnetii* a été retrouvé chez des mammifères sauvages, comme le paresseux tridactyle (*Bradypus tridactylus*) ou dans des échantillons fécaux de capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) (Christen *et al.*, 2020, Pommier de Santi *et al.* 2018) mais nos résultats indiquent pour la première fois que les animaux vivants jouent un rôle majeur dans la transmission en Guyane (Gardon *et al.*, 2001).

Il paraît important de noter que les personnes sans couverture sociale n'ont pas été retenues dans l'enquête (restriction de la législation française). Ces populations sont nombreuses dans la partie Ouest du territoire, ainsi que le long des fleuves. Cela a donc pu avoir un impact sur l'estimation de la prévalence et des facteurs associés, dans ces parties du territoire. Par exemple, six personnes sans statut d'assurance maladie ont été incluses parmi les ménages dont les référents étaient éligibles et inscrits à l'enquête. Seules trois d'entre elles avaient reçu une dose unique de vaccination contre la fièvre jaune, ce qui suggère que les immigrants récents, qui sont souvent en situation irrégulière et pris dans les filets des opérations de police, risquent de ne pas être vaccinés et sont difficiles à atteindre pour les professionnels de la santé. De plus, le calcul de la taille de l'échantillon de l'étude Epi-Arbo a été déterminé pour obtenir une estimation ponctuelle suffisante de la prévalence mais pas pour étudier les facteurs de risque de l'infection, de sorte que l'on puisse manquer de puissance pour les vérifier. Ainsi, les classes avec des effectifs faibles ont pu être regroupées avec d'autres afin d'éviter un manque de puissance dans nos analyses. Enfin, la réaction croisée entre les virus d'une même famille a pu affecter l'interprétation des résultats de la séroprévalence.

En décrivant les dynamiques spatiales des infections par les principaux arbovirus ayant émergés en Guyane, l'enquête sérologique Epi-Arbo et les résultats qui en émanent, ont permis d'estimer la charge d'infection partagée entre les individus des différentes communautés et, d'identifier les zones à cibler, afin de décliner de manière optimale, les stratégies de prévention et de réponse en cas de future épidémie.

1.2 – Modèle de prédiction du risque entomologique des larves d'*Ae. aegypti*

Grâce à une grande quantité de données entomologiques, de variables environnementales et météorologiques, nous avons pu mettre en évidence des facteurs prédictifs de la présence/absence de larves à l'échelle de la maison. Les variables environnementales représentent l'environnement des maisons étudiées et la variabilité spatiale du modèle, car elles dépendent de la position géographique de chaque maison. L'environnement proche et plus éloigné des maisons a été étudié en considérant un rayon de 50, 100 et 200 m. Aucune variable à plus grande échelle n'a été associée au risque de présence de larves, ce qui indique que les phénomènes biologiques et physiques conduisant à la présence de larves se produisent plutôt à proximité des maisons. Pour les sols peu végétalisés dans une

zone de 100 m de rayon, la probabilité de présence de larves augmente avec la surface, avec un effet de coupure observé pour une surface médiane et pourrait être un facteur de risque pour la présence de poches d'eau. Cela pourrait montrer le manque d'entretien des abords des maisons, générant la présence de ces dépôts. Nous avons constaté que le type de sol influence la présence de larves dans un rayon de 50 m. Les caractéristiques des alentours d'une maison (cour, jardin) ont un impact sur la présence ou l'absence de dépôts d'eau et sur la capacité des larves à se développer dans leurs dépôts. Les caractéristiques du sol ont une relation avec les caractéristiques connues de la végétation. Ainsi, selon le sol et la végétation qui s'y trouvent, la présence d'*Ae. aegypti* peut être favorisée en fournissant de l'ombre sur les sites larvaires (Vezzani et Albicocco, 2009). Des sols humides à basse température favorisent le développement des larves (Hemme *et al.*, 2009). L'urbanisation leur fournit des gîtes artificiels et des repas sanguins, à cette échelle de 200 m. Nous avons également identifié trois variables météorologiques qui sont statiques dans l'espace et qui représentent à la fois la situation des jours précédents et le niveau saisonnier. La moyenne des températures moyennes des 5 jours précédents montre que la probabilité de présence des larves atteint 25,5°C. Cet effet est en accord avec l'effet mentionné ci-dessus de la température de l'eau des sites de reproduction, qui est défavorable aux larves lors de leur croissance. De plus, les températures élevées de l'air ne sont pas favorables à la survie des adultes. La température minimale moyenne des 25 jours précédents était positivement associée à la présence de larves avec 2 seuils à ~22,5 et 23,5°C. Les saisons fraîches ne sont donc pas propices à la présence de vecteurs. Enfin, le cumul des précipitations dans les 3 jours précédents était positif et atteignait rapidement une limite. Lorsqu'il a plu plus de dix millimètres en trois jours, la probabilité de la présence de larves a atteint son maximum. Dans la zone d'étude, les gîtes larvaires étaient de petite taille (tasses, pots et arrosoirs) et étaient donc rapidement remplis d'eau. L'extrapolation du modèle a montré que le mois de mars était moins favorable à la présence de larves que les autres mois de la saison des pluies. Ce mois correspond au " petit été de mars ", où les précipitations diminuent fortement, entre la petite saison des pluies (janvier-février) et la grande saison des pluies (avril-juin). Dès le début de la grande saison des pluies, la probabilité de présence de larves augmente à nouveau. Les cartes de risque spatio-temporelles produites dans cette étude représentent une contribution importante au développement de systèmes de contrôle opérationnels ciblés sur les arboviroses dans les zones urbaines. Ces cartes permettent d'orienter les actions de lutte antivectorielle vers les zones où le nombre de maisons positives pour les vecteurs est élevé. Il est largement admis que le risque entomologique seul n'est pas totalement prédictif de l'apparition de cas humains d'arboviroses, car d'autres facteurs sont également importants (niveau socio-économique, circulation du virus, moyens de protection contre les piqûres, etc.). Cependant, la présence de vecteurs est un élément particulièrement important pour évaluer le risque potentiel de transmission et les actions de prévention et d'éducation sanitaire. L'extrapolation du modèle aux communes de l'île de Cayenne a permis de connaître la taille de la maille permettant d'identifier au mieux les zones de risques vectoriels importants.

Dans cette étude, nous avons utilisé des images satellites, que nous avons classées pour avoir l'occupation du sol. Cette étape de classification des images satellites est semi-automatisée, cela signifie qu'une même image satellite ne sera pas classifiée à l'identique selon l'opérateur. Une des perspectives de l'opérationnalité de ce modèle sera d'automatiser cette partie de classification image. De plus, d'une année à l'autre, les images satellites ne sont pas toujours exploitables du fait de la présence d'une couverture nuageuse plus ou moins importante. Il n'est donc pas toujours possible d'utiliser une image de l'année en cours ou de l'année n-1. Le travail effectué ici prend en compte des données météorologiques et environnementales or, nous avons pu voir dans la première partie de cette thèse que le niveau socio-économique est souvent associé à l'incidence des infections liées aux *Ae. aegypti*. Afin d'étudier l'impact du comportement des résidents, il serait donc intéressant d'associer des données socio-économiques, mais aussi des données permettant de connaître les moyens de protection contre les piqûres, ou encore les connaissances et perceptions du risque lié à ces vecteurs. Pour l'opérationnalité des cartes choroplèthes et de notre approche, il sera important de prendre en compte le délai entre la phase larvaire et la phase adulte du moustique. En effet cela permettra d'estimer le temps de latence qu'il peut y avoir entre les actions de démoustication dans une zone évaluée à forte transmission, et le nombre d'individus infectés par la dengue et biologiquement confirmés. In fine, à moyen terme, il sera intéressant d'utiliser, de façon complémentaire aux cas biologiquement confirmés, d'autres indicateurs représentatifs du risque épidémiologique, comme des zones de hot-spots afin d'explorer davantage le lien entre risque entomologique et risque épidémiologique.

II – Conclusion générale

Les différents travaux réalisés ont permis d'avoir des informations spatiales, environnementales et socio-économiques que nous n'avions pas auparavant, permettant ainsi d'améliorer les connaissances relatives aux maladies infectieuses et émergentes, et d'optimiser les actions de prévention, de surveillance et de lutte dans le domaine des maladies et des vecteurs étudiés. Pour cela, il a été nécessaire de mettre en œuvre des approches multidisciplinaires s'appuyant sur la télé-épidémiologie, les biostatistiques ou la modélisation mathématique.

Ainsi, la description des dynamiques spatiales de certaines maladies a permis de localiser des hot-spots prioritaires pour le déploiement des actions de prévention, de surveillance et de lutte. Par exemple, l'estimation de la répartition de la couverture vaccinale de la fièvre jaune montre que les campagnes vaccinales doivent être ciblées sur le Maroni et notamment auprès d'enfants non scolarisés. La recherche des facteurs associés à ces taux de prévalence a pu mettre en avant des données environnementales. Ainsi l'étude de la prévalence de la fièvre Q et de ses facteurs associés, a montré que la présence d'élevages de bétails à proximité des ménages, est un facteur de risque

d'infection. Ce constat met en évidence l'intérêt de mettre en place rapidement un dispositif de surveillance animale et/ou humaine dans les zones d'élevage. Enfin, nous avons pu créer un modèle de prédiction de présence/absence de larves d'*Ae. aegypti* qui permet de connaître selon diverses échelles spatio-temporelles les zones où le risque entomologique est susceptible d'être le plus important. Ce modèle, dans le futur, pourrait contribuer à intensifier la surveillance entomologique tout en réduisant les coûts de main-d'œuvre. Il sera important à l'avenir, de mettre en place un travail collaboratif avec les opérateurs de lutte, pour s'approprier ce type d'outil, afin d'améliorer les stratégies de recherche.

In fine, les différents travaux ont permis de montrer l'utilité des données environnementales provenant d'images satellites et de données géolocalisées couplées à des données de divers champs disciplinaires. Grâce à la télé-épidémiologie, ces données ont pu être combinées, selon différentes méthodes, pour en extraire de nouvelles informations, sur les dynamiques spatiales des maladies chez l'homme et chez les vecteurs, ainsi que sur les déterminants associés. Les résultats obtenus montrent l'apport de la télé-épidémiologie pour la production de nouvelles informations dans le temps et dans l'espace. Ces travaux seront d'une utilité d'envergure pour orienter les actions de prévention, de lutte et de surveillance des maladies étudiées là où les transmissions sont les plus élevés.

BIBLIOGRAPHIE

- Adde, A., Roux, E., Mangeas, M., Dessay, N., Nacher, M., Dusfour, I., Girod, R., Briolant, S. (2016) Dynamical Mapping of *Anopheles darlingi* Densities in a Residual Malaria Transmission Area of French Guiana by Using Remote Sensing and Meteorological Data. *Plos One* 11(10):e0164685. doi: 10.1371/journal.pone.0164685.
- Angelakis, E., Raoult, D. (2010). Q fever. *Vet Microbiol* 140(3-4):297-309. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.07.016..
- Aubry, P., Gaüzère, BA., *Institut de médecine tropicale*, Université de Bordeaux. Arboviroses tropicales. [En ligne] <http://medecinetropicale.free.fr/cours/arboviroses.pdf>. Consulté le 10 juin 2021.
- Beck, LR., Rodriguez, MH., Dister, SW., Rodriguez, AD., Rejmankova, E., Ulloa, A., Meza, RA., Roberts, DR., Paris, JF., Spanner, MA., Washino, RK., Hacker, C., Legters, LJ. (1994) Remote sensing as a landscape epidemiologic tool to identify villages at high risk for malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 51(3):271-80. doi: 10.4269/ajtmh.1994.51.271. PMID: 7943544.
- Billey, A. (2018) Synergie des données Sentinel optiques et radar pour l'observation et l'analyse de la végétation du littoral du Pays de Brest. *Sciences de l'ingénieur*. dumas-02092722.
- Boudali, N. (2011) Classification multi source des données optique en intégrant la texture. *Rencontre sur la recherche en informatique*. [En ligne] <https://slideplayer.fr/slide/1296288/>. Consulté le 25 mai 2021.
- Bretel GIS, Comprendre une image satellitaire. *Les fiches du pôle métier Télédétection*. [En ligne] https://cms.geobretagne.fr/sites/default/files/fiches_2_comprendre_une_image_satellitaire.pdf. Consulté le 25 mai 2021.
- Catry, T., Pottier, A., Marti, R., Li, Z., Roux, E., Herbreteau, V., Mangeas, M., Demagistri, L., Gurgel, H., Dessay, N. (2018) Apports de la combinaison d'images satellites optique et RADAR dans l'étude des maladies à transmission vectorielle : cas du paludisme à la frontière Guyane française – Brésil. *Confins*, Numéro 37. <https://doi.org/10.4000/confins.15027>.
- Centre canadien de télédétection. Notions fondamentales de télédétection [En ligne] https://www.nrcan.gc.ca/sites/www.nrcan.gc.ca/files/earthsciences/pdf/resource/tutor/fundam/pdf/fundamentals_f.pdf
- Chevalier, V., Dupressoir, A., Tran, A., Diop, OM., Gottland, C., Diallo, M., Etter, E., Ndiaye, M., Grosbois, V., Dia, M., Gaidet-Drapier, N., Sall, AA., Soti, V., Niang, M. (2010) Environmental risk factors of West Nile infection in the Senegal River basin. *Epidemiology and infection*, 138:1601-1609.
- Chin, J. (2000) Control of Communicable diseases manual. 17th edition, Whashington DC, USA, *American Public Health Association*, pp. 577-579. <http://www.mtpinnacle.com/pdfs/ccdm.pdf>
- Christen, JR., Edouard, S., Lamour, T., Martinez, E., Rousseau, C., de Laval, F., Catzeflis, F., Djossou, F., Raoult, D., Pommier de Santi, V., Epelboin, L. (2020) Capybara and Brush Cutter

- Involvement in Q Fever Outbreak in Remote Area of Amazon Rain Forest, French Guiana, 2014. *Emerg Infect Dis.* ;26(5):993-997. doi: 10.3201/eid2605.190242.
- Cire Antilles-Guyane. (2014). *Le chikungunya dans les Antilles. Bulletin du 06 au 19 octobre 2014 (Semaines S2014-41 et S2014-42). Point épidémiologique N°32/2014.*
- Cire Antilles-Guyane. (2015). *Surveillance du chikungunya. Bulletin périodique : Semaines S2015-46-S2015-47. Point épidémiologique N°23/2015.*
- Cire Antilles-Guyane. (2016). *Surveillance du virus Zika aux Antilles-Guyane. Situation épidémiologique. Point épidémiologique N°40/2016.*
- Cire Antilles-Guyane. (2017). *Surveillance du virus Zika aux Antilles-Guyane. Situation épidémiologique. Point épidémiologique N°40/2017.*
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Arbovirus catalog. [En ligne] <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/>. Consulté le 15 juin 2021.
- Derrick, H. (1983). "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Reviews of Infectious Diseases. Volume 5, Issue 4, pages 790-800.* doi.org/10.1093/clinids/5.4.790
- Desenclos J.-C., De Valk H. (2005) Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Med Maladies Infect.*;35:49–61. doi: 10.1016/j.medmal.2004.09.005.
- Deubel, V., Rodhain, F. (1999) Variations climatiques et dengue : impacts directs et indirects, *Médecine et Maladies Infectieuses.* 29, 289-295. Doi:10.1016/S0399-077X(99)80059-6
- Dusfour, I.; Zorrilla, P.; Guidez, A.; Issaly, J.; Girod, R.; Guillaumot, L.; Robello, C.; Strode, C. (2015) Deltamethrin Resistance Mechanisms in *Aedes aegypti* Populations from Three French Overseas Territories Worldwide. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 9, e0004226, doi:10.1371/journal.pntd.0004226.
- Eldin, C., Mahamat, A., Demar, M., Abboud, P., Djoussou, F., Raoult, D. (2014) Review article: Q fever in French Guiana, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 91 (4), pp771-776. Doi: 10.4269/ajtmh.14-0282.
- Elith, J., Leathwick, J.R., Hastie, T., (2008) A working guide to boosted regression trees. *J. Anim. Ecol.* , 77, 802–813. doi:10.1111/j.1365-2656.2008.01390.x
- Epelboin, Y., Chaney, S.C., Guidez, A., Habchi-Hanriot, N., Talaga, S., Wang, L., Dusfour, I. (2018) Successes and Failures of Sixty Years of Vector Control in French Guiana: What Is the next Step? *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 113, doi:10.1590/0074-02760170398.
- Epelboin, L., Chroboczek, T., Mosnier, E., Abboud, P., Adenis, A., Blanchet, D., Demar, M., Guiraud, N., Douine, M., Mahamat, A., Aznar, C., Nacher, M., Couppié, P., Carne, B., Djoussou, F. (2016) L'infectiologie en Guyane: le dernier bastion de la médecine tropicale française. *La letter de l'infectiologie*, Tome XXXI.

- Epelboin, L., Chesnais, C., Boulle, C., Drogoul, A.S., Raoult, D., Djossou, F., Mahamat, A. (2012) Q fever pneumonia in French Guiana : prevalence, risk factors, and prognostic score, *Clin Infect Dis*. 55(1):67-74. doi: 10.1093/cid/cis288.
- Epelboin, L., Nacher, M., Mahamat, A., Pommier de Santi, V., Berlioz-Arthaud, A., Eldin, C., Abboud, P., Briolant, S., Mosnier, E., Mendonça Gomes Mdo, S., Vreden, SG., Pierre-Demar, M., Lacerda, M., Raoult, D., Sampaio de Lemos, ER., Djossou, F. (2016) Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? *PLoS Negl Trop Dis*; 10(5):e0004598. doi: 10.1371/journal.pntd.0004598.
- Flamand, C., Fabregue, M., Bringay, S., Ardillon, V., Quénel, P., Desenclos, J-C., Teisseire, M. (2014) Mining local climate data to assess spatiotemporal dengue fever epidemic patterns in French Guiana. *J Am Med Inform Assoc* . (e2):e232-40. doi: 10.1136/amiajnl-2013-002348
- Flamand, C., Fritzell, C., Matheus, S., Dueymes, M., Carles, G., Favre, A., Enfissi, A., Adde, A., Demar, M., Kazanji, M., Cauchemez, S., Rousset, D. (2017). The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Eurosurveillance*, 22(44). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102>
- Fouque, F., Carinci, R., Gaborit, P., Issaly, J., Bicout, D. J., Sabatier, P. (2006). *Aedes aegypti* survival and dengue transmission patterns in French Guiana. *Journal of Vector Ecology: Journal of the Society for Vector Ecology*, 31(2), 390-399.
- Fouque, F., Carinci, R. (1996) *Aedes aegypti* in French Guiana. Some Aspects of History, General Ecology and Vertical Transmission of the Dengue Virus. *Bull Soc Pathol Exot*, 89(2), 115–9.
- Gardon, J., Héraud, J-M., Laventure, S., Ladam, A., Capot, P., Fouquet, E., Favre, J., Weber, S., Hommel, D., Hulin, A., Couratte, Y., Talarmin, A. (2001) Suburban Transmission of Q Fever in French Guiana: Evidence of a Wild Reservoir. *J Infect Dis*, Volume 184, Issue 3, 278–84, doi :10.1086/322034.
- Garnier, A. (1903) La fièvre jaune à la Guyane avant 1902 et l'épidémie de 1902.
- Hemme, R. R., Tank, J. L., Chadee, D. D., & Severson, D. W. (2009). Environmental conditions in water storage drums and influences on *Aedes aegypti* in Trinidad, *West Indies*. *Acta Tropica*, 112(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.06.008>
- Heraud, JM., Hommel, D., Hulin, A., Deubel, V., Poveda, JD., Sarthou, JL., Talarmin, A. (1999). First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerging Infect Dis*. 5(3):429-32. doi: 10.3201/eid0503.990314.
- Hijmans, R., Elith, J. (2013) Species distribution modelling with R. doi:10.1016/B978-0-12-384719-5.00318-X
- Imanache L. (2010) Fièvre de la vallée du rift : mise en place d'un système de prévention et d'alerte précoce, http://temis.documentation.developpement-durable.gouv.fr/docs/Temis/0077/Temis-0077972/20657_D.pdf
- Institute of Medicine (US) Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century. (2003). *Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response*. (M. S. Smolinski,

- M. A. Hamburg, & J. Lederberg, Éd.). Washington (DC): National Academies Press (US). Consulté à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221486/>
- Kraemer, M. U., Sinka, M. E., Duda, K. A., Mylne, A. Q., Shearer, F. M., Barker, C. M., Moore, C. G., Carvalho, R. G., Coelho, G. E., Van Bortel, W., Hendrickx, G., Schaffner, F., Elyazar, I. R., Teng, H. J., Brady, O. J., Messina, J. P., Pigott, D. M., Scott, T. W., Smith, D. L., Wint, G. R., ... Hay, S. I. (2015). The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife*, 4, e08347. <https://doi.org/10.7554/eLife.08347>
- Lafaye, M. (2011) La « Télé-épidémiologie » une aide à la santé dans un contexte de changement climatique, *le Changement Climatique dans tous ses états*, SFM 23 mars 2011.
- L'Azou, M., Taurel, A.-F., Flamand, C., & Quénel, P. (2014). Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000-2012): a systematic literature review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(11), e3235. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003235>
- Leport, C., Guégan, JF. (2010) Maladies Infectieuses Emergentes : état de la situation et perspectives. Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, France.
- Linthicum, KJ., Anyamba, A., Tucker, CJ., Kelley, PW., Myers, MF., Peters, CJ. (1999) Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science*. 16;285(5426):397-400. doi: 10.1126/science.285.5426.397. PMID: 10411500.
- Machault, V., Yébakima, A., Etienne, M., Vignolles, C., Palany, P., Tourre, Y.M., Guérécheau, M., Lacaux, J.-P., (2014). Mapping Entomological Dengue Risk Levels in Martinique using High-Resolution Remote-Sensing Environmental Data. *ISPRS Int J Geo-Inf* 1352–1371. doi.org/10.3390/ijgi3041352.
- Mahamat, A., Edouard, S., Demar, M., Abboud, P., Patrice, J.Y., La Scola, B., Okandze, A., Djossou, F., Raoult, D. (2013). Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 19(7):1102-4. doi: 10.3201/eid1907.130044.
- Marechal, F., Ribeiro, N., Lafaye, M., Guell, A. (2008) Satellite imaging and vector-borne diseases: the approach of the French National Space Agency (CNES). *Geospat Health*, 3:1-5.
- Maurin, M., Raoult, D. (1999). Q fever. *Clin Microbiol Rev* 12(4):518-53. doi: 10.1128/CMR.12.4.518.
- Météo-France. (2020) Bulletin Climatique annuel, Année 2020, 973 Guyane. 4p.
- Meynard, J. B., Dussart, P., Cardoso, T., Langevin, S., Joly, N., Ardillon, V., Lamy, M., Gaquière, D., Matheus, S., Renner, J., Flamand, C., Ravachol, F., Quénel, P., Spiegel, A., Quatresous, I. (2009). Study on the seroprevalence of dengue fever among pregnant women in French Guiana, 2006. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, (No.33), 357-361.
- Morse, S. S. (2004). Factors and determinants of disease emergence. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 23(2), 443-451.
- Moua, Y., Roux, E., Girod, R., Dusfour, I., De Thoisy, B., Seyler, F., Briolant, S. (2016) Distribution of the habitat suitability of the main malaria vector in French Guiana using maximum entropy modeling. *Journal of medical entomology*, 54(3), 606-621.

- Pan American Health Organization, World Health Organization regional office for the Americas. (2018) *Laboratory Diagnosis of Yellow Fever Virus infection* [En ligne]. Disponible sur: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guidelines-5053&alias=46877-laboratory-diagnosis-of-yellow-fever-virus-infection&Itemid=270&lang=en. Consulté le 25 juin 2021.
- Paul S., Ducher G., Jobard I., Latarche C. et Lenco M. (1997) Terminologie en télédétection et photogrammétrie. Conseil international de la langue française. Paris, 455 p.
- Pfaff, F., François, A., Hommel, D., Jeanne, I., Margery, J., Guillot, G., Couratte-Arnaude, Y., Hulin, A., Talarmin, A. (1998) Q fever in French Guiana: new trends. *Emerging Infect Dis* 1998; 4(1):131-2. doi: 10.3201/eid0401.980124.
- Pommier de Santi, V., Marié, J.-L., Briolant, S., Mahamat, A., Djossou, F., Epelboin, L., Lamour, T., De Thoisy, B., Raoult, D., Edouard S., Davoust, B. (2016). Spécificités épidémiologiques de la fièvre Q en Guyane. *Bull Acad Vét France* 169(2): 148-154. doi.org/10.4267/2042/61397
- Pommier de Santi, V., Briolant, S., Mahamat, A., Ilcinkas, C., Blanchet, D., de Thoisy, B., Reynaud, Y., Hyvert, G., Marié, J.L., Edouard, S., Davoust, B., Raoult, D. (2018) Q fever epidemic in Cayenne, French Guiana, epidemiologically linked to three-toed sloth. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* ; 56:34-38. doi: 10.1016/j.cimid.2017.12.004.
- Pope, K., Sheffner, E., Linthicum, K., Bailey, C.L., Logan, T.M., Kasischke, E., Birney, K., Njogu, A., Roberts, C. (1992). Identification of central Kenyan Rift Valley Fever virus vector habitats with landsat TM and evaluation of their flooding status with airborne imaging radar. *Remote Sensing of Environment*, 40, pp 185-196.
- R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online at <https://www.R-project.org/>.
- Reynes, J. M., Laurent, A., Deubel, V., Telliam, E., Moreau, J. P. (1994). The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in French Guiana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 51(5), 545-553. PMID: 7985746.
- Ridgeway, G.(2013) Linking Prediction and Prevention, *Criminology & Public Policy*, Volume 12, Issue 3, p545-550, DOI: 10.1111/1745-9133.12057.
- Santé Publique France (2021) Situation épidémiologique de la dengue en Guyane. Point épidémiologique du 6 mai 2021.
- Talarmin, A., Chandler, L.J., Kazanji, M., de Thoisy, B., Debon, P., Lelarge, J., Labeau, B., Bourreau, E., Vié, J.C., Shope, R.E., Sarthou, J.L.. Mayaro Virus Fever in French Guiana: Isolation, Identification, and Seroprevalence. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59, 452–456, doi:10.4269/ajtmh.1998.59.452.
- Talarmin, A., Hommel, D., Pavéc, V., Héraud, J., Sarrouy, J., Laventure, S., Fouque, F., Joubert, M., Seroux, Y., Meignant, F., Le Guenno, B., Deubel, V., Poveda, J.D., Hulin, A., Sarthou, J.L. (1998) et al. Fièvre jaune en Guyane : une menace toujours présente. *BEH*. 98(39):170-1.
- Toma, B.,Thiry, E. (2003) Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Epidemiologie et Santé Animale*, (44), 1-11.

- Tran, A. (2001) Télédétection et épidémiologie des maladies transmissibles en Guyane – Cas du paludisme et de la fièvre Q, *Institut pasteur de la Guyane, Institut de recherche pour le développement*, 40p.
- Tran, A., Gaidet, N., L'Ambert, G., Balenghien, T., Balanca, G., Chevalier, V., Soti, V., Ivanès, C., Etter, E., Schaffner, F., Baldet, T., De La Rocque, S. (2007) The use of remote sensing for the ecological description of multi-host disease systems: a case study on West Nile virus in southern France. *Veterinaria Italiana*, 43(3):687-697.
- Vallet, B., Antona, D., Quet, F., Herida, M., Comolet, T. (2018) Yellow fever vaccination coverage in French Guiana. *Lancet Infect Dis.* 18 :28. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30701-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30701-6).
- Vasilakis, N., Cardoso, J., Hanley, KA., Holmes, EC., Weaver, SC.. (2011) Fever from the forest: prospects for the continued emergence of sylvatic dengue virus and its impact on public health. *Nat Rev Microbiol.*;9(7):532-41. doi: 10.1038/nrmicro2595. PMID: 21666708; PMCID: PMC3321645.
- Vezzani, D., Albicocco, A. P. (2009). The effect of shade on the container index and pupal productivity of the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* breeding in artificial containers. *Medical and Veterinary Entomology*, 23(1), 78–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00783.x>.
- Weaver, S. C., Reisen, W. K. (2010). Present and future arboviral threats. *Antiviral Research*, 85(2), 328-345. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.008>

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête EPI-ARBO

- 1- Enquêteur :
- 2- Commune :
- 3- Numéro de logement : __ __ __ __
- 4- Identifiant individu (Numéro étiquette tube) : __ __ __ __
- 5- Référent du foyer Oui Non - (Si non passer au questionnaire individuel)

A - Volet FOYER

- 6- Dans quelle zone se situe le foyer ? Urbaine Semi-urbaine Rurale
- 7- Type d'habitat Logement collectif/Immeuble Maison individuelle Carbet ouvert Habitat de fortune
- 8- Combien de personnes au total vivent dans le logement ? (Au moins 4 jours par semaine) _ _ _
- 9- Combien de personnes âgées de 2 à 75 ans vivent dans le logement ? (Au moins 4 jours par semaine) _ _ _
- 10- Langue (s) parlée (s) : d'habitat Français Créole Portugais Anglais Espagnol Langue amérindienne Langue Bushi-Kondé Chinois Hmong Autre
-
- 11- Êtes-vous actuellement locataire ou propriétaire ? Locataire Propriétaire
- 12- Avez-vous toujours vécu dans cette maison ? Oui Non si oui passer à la question Q18
- 13- Depuis combien de temps vivez-vous dans cette maison ? _____ Années (si moins d'1 an mettre 1 an)
- 14- Avez-vous toujours vécu dans ce quartier/village ? Oui Non si oui passer à la question Q18
- 15- Depuis combien de temps vivez-vous dans ce quartier/village ? _____ Années
- 16- Avez-vous toujours vécu dans cette commune ? Oui Non si oui passer à la question Q18
- 17- Depuis combien de temps vivez-vous dans cette commune ? _____ Années
- 18- Comme se fait l'accès à l'eau dans votre logement ?

- Accès direct au réseau public Bornes fontaines monétiques Pompe à bras/ pompe à motricité humaine (PMH)
 Récupération d'eau de pluie Récupération d'eau du fleuve Puits Autres :

- 19- Avez-vous un accès à l'électricité ? Oui Non
- 20- Combien de pièces y a t'il dans la maison (chambre, pièces à vivre) ? ____
- 21- Possédez-vous une piscine ? Oui Non
- 22- Possédez-vous un jardin ? Oui Non
- 23- Avez-vous une pelouse dans votre jardin ? Oui Non
- 24- Avez-vous des grands arbres ou arbres fruitiers ? Oui Non
- 25- Avez-vous des plantes en pot ou un potager ? Oui Non
- 26- Avez-vous des déchets ou d'autres objets abandonnés dans votre jardin ? Oui Non
- 27- Avez-vous des animaux domestiques ? Oui Non
- 28- Avez-vous des moustiquaires à vos fenêtres ? Oui Non
- 29- Avez-vous un système de climatisation à votre domicile ? Oui Non
- 30- Disposez-vous d'un réfrigérateur ? Oui Non
- 31- Disposez-vous d'un accès internet ? Oui Non
- 32- Disposez-vous d'un poste de télévision ? Oui Non
- 33- Disposez-vous d'un pote radio ? Oui Non
- 34- Disposez-vous d'un téléphone mobile ? Oui Non
- 35- Disposez-vous d'une voiture ? Oui Non
- 36- Disposez-vous d'un scooter/engin/moto ? Oui Non
- 37- Disposez-vous d'un vélo ? Oui Non
- 38- Disposez-vous d'un bateau/coque alu /pirogue ? Oui Non

- 39- Selon vous, quel est le montant total mensuel des revenus de tous les membres du logement (tous revenus condondus) ?

- <500 € [500 € -1000 €] [1000 € -2000 €] [2000 €-3000
 [3000 €-5000 €] [5000 €-7500 €] >7500 € Ne se prononce pas

B- Volet INDIVIDUEL (à administrer aux parents pour les enfants de moins de 12 ans)

Uniquement pour les gens qui ont une couverture santé (Régime général / autre / CMU /AME)

40- Type de couverture de santé

Régime général/agricole/social des indépendants/spécial CMU AME Autre

41- Avez-vous une complémentaire santé (mutuelle) ? Oui Non

42- Sexe Homme Femme

43- Lieu de naissance Guyane DOM/TOM Sainte-Lucie Haïti République dominicaine France métropolitaine Brésil Surinam Autre.....

44- Date de naissance (jj/mm/aaaa): ____ / ____ / _____

45- Depuis combien d'années vivez-vous en Guyane : _____

46- Mineur Oui Non Si non passer à Q.48, si oui passer à Q47

Partie spécifique réservée mineurs

47- Classe de l'enfant Maternelle petite section Maternelle moyenne section Maternelle grande section CP CE1 CE2 CM1 CM2 6^{ème} 5^{ème} 4^{ème} 3^{ème} Lycée Non scolarisé Autre (CLIS, IME)

Attention : passer ensuite à la **question 84** pour les mineurs

Partie spécifique réservée aux adultes

48- Diplôme le plus élevé obtenu

- Vous n'avez pas été scolarisé
- Aucun diplôme mais scolarité jusqu'en école primaire ou collège
- CEP (Certificat d'études primaires)
- BEPC, brevet élémentaire, brevet des collèges
- CAP, brevet de compagnon
- BEP
- Baccalauréat général, brevet supérieur
- Baccalauréat technologique ou professionnel, brevet professionnel ou de technicien, BEA ? BEC, BEI, BEH, capacité en droit
- Diplôme de 1^{er} cycle universitaire, BTS, DUT, Licence, diplôme des professions sociales ou de la santé, d'infirmier (ère)
- Diplôme de 2^{ème} ou 3^{ème} cycle universitaire (y compris médecine, pharmacie, dentaire), diplôme d'ingénieur, d'une grande école, doctorat, etc...

49- Quelle est votre situation principale vis à vis du travail ?

- Apprenti (e) sous contrat ou en stage rémunéré (hors stages universitaires)
- Salarié (e) de l'état ou des collectivités locales
- Salarié (e) du privé, entreprise, artisan, association, chez un particulier

} **Aller à question Q.50**

- Profession indépendante non salariée, activité libérale
- Mère ou père au foyer

}

- Demandeur d'emploi
- Retraité ou en pré-retraite
- Scolaire/étudiant
- Autre situation, précisez :

Aller à question Q.51

50- Quelle est votre profession ? Aller à question Q.53

51- Avez- vous déjà travaillé, même s'il y a longtemps ? Oui Non

52- Quelle est la dernière profession que vous avez exercée ?

53- Percevez-vous des allocations ? Oui Non Ne se prononce pas Si non aller à la question Q.55

54- Si oui, laquelle ou lesquelles ?

- Revenu de Solidarité Active (RSA)
- Allocations familiales
- Revenu de solidarité (RSO)
- Allocation pour adulte handicapé (AAH)
- Allocation de solidarité aux personnes âgées (Aspa)
- Allocation personnalisée d'autonomie
- Allocation supplémentaire d'invalidité
- Allocation logement (APL)
- Indemnités chômage
- Autres (précisez)

55- Avez-vous déjà entendu parler du moustique Aedes Aegyti ? Oui Non

Si non, préciser qu'il s'agit du moustique qui transmet la dengue, le chikungunya et le Zika pour poursuivre

56- Quel est, selon vous, son moment de piqûre favori ? (une réponse possible)

- Au cours de la journée
- Au cours de la nuit
- NSP

57- Quel est selon vous son ou ses lieux de ponte favoris ? (plusieurs réponses possibles)

- En forêt
- A l'extérieur des habitations
- A l'intérieur des habitations
- Dans les eaux claires et stagnantes
- Dans les eaux sales
- NSP

58- 63 Quelle note donneriez vous de 0 à 10 aux maladies suivantes, sachant que 10 signifie que vous les jugez très graves, et que 0 signifie que vous ne les jugez pas graves du tout.

Dengue	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
Chikungunya	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
Zika	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
Fièvre jaune	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
Paludisme	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
VIH/SIDA	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10

64- Selon-vous, la dengue se transmet par: (plusieurs réponses possibles)

- L'air Voie sexuelle Le moustique Le sang La salive De la mère à l'enfant NSP

65- Selon vous, sur 100 personnes qui ont la dengue, combien d'entre elles présentent des symptômes ou signes de maladie (comme de la fièvre) ? 0 si personne ne présente des symptômes, 100 si tout le monde :

_____ NSP

66- Selon-vous, le chikungunya se transmet par : (plusieurs réponses possibles)

- 67- L'air Voie sexuelle Le moustique Le sang La salive De la mère à l'enfant NSP

68- Selon vous, sur 100 personnes qui ont le chikungunya, combien d'entre elles présentent des symptômes ou signes de maladie (comme de la fièvre) ? 0 si personne ne présente des symptômes, 100 si tout le monde

_____ NSP

69- Selon-vous, le zika se transmet par: (plusieurs réponses possibles)

- 70- L'air Voie sexuelle Le moustique Le sang La salive De la mère à l'enfant NSP

71- Selon vous, sur 100 personnes qui ont le zika, combien d'entre elles présentent des symptômes ou signes de maladie (comme de la fièvre) ? 0 si personne ne présente des symptômes, 100 si tout le monde présente des symptômes :

72- Selon vous, pour qui le Zika est-il le plus dangereux ? Une seule réponse possible

- Pour les enfants Pour les femmes enceintes et leur fœtus
 Pour les adultes Pour les personnes âgées

73- Est-ce que vous vous protégez contre les moustiques ?

- Jamais Parfois Souvent Tous les jours

74- A quelle fréquence vous arrive t 'il de vous faire piquer ?

- Jamais Parfois Souvent Tous les jours NSP

75- 82 Quels sont parmi ces moyens de protection contre les moustiques, ceux que vous utilisez quand vous vous protégez ?

Les lotions, sprays, crèmes répulsives sur la peau	<input type="checkbox"/>
Les bombes insecticides dans la maison	<input type="checkbox"/>
Les prises électriques, les diffuseurs insecticides dans la maison	<input type="checkbox"/>
Les serpentins ou diffuseurs insecticides en dehors de la maison	<input type="checkbox"/>
Les moustiquaires autour des lits	<input type="checkbox"/>
Les moustiquaires aux fenêtres	<input type="checkbox"/>
L'élimination des eaux stagnantes chez vous et autour de chez vous	<input type="checkbox"/>
La couverture des bidons, des réservoirs d'eau autour de chez vous	<input type="checkbox"/>
Fermer les fenêtres et éviter de sortir à certaines heures de la journée	<input type="checkbox"/>
Les vêtements longs et couvrants	<input type="checkbox"/>

83- Selon vous, quel budget consacrez-vous en moyenne par mois, à l'achat de produits pour vous protéger contre les moustiques, comme des diffuseurs électriques ou des lotions répulsives ?

0 € 0-5 euros 5-10 euros 10-20 euros >20 euros NSP

84- Dans les 5 dernières années, avez-vous déjà présenté les symptômes qui vous ont fait penser que vous aviez la dengue, le chikungunya ou le Zika ?

Oui Non Si non, passer à la question Q86

85- Si oui, quels étaient ces symptômes (discuter avec la personne avant de cocher le groupe, 1 case par épisode)

- Fièvre + Rash
- Fièvre + douleurs musculaires
- Fièvre + douleurs articulaires
- Fièvre + douleurs musculaires + douleurs articulaires
- Rash + douleurs musculaires
- Rash + douleurs articulaires
- Fièvre + Rash + douleurs musculaires
- Fièvre + Rash + douleurs articulaires
- Rash + douleurs musculaires + douleurs articulaires
- Fièvre + Rash + douleurs musculaires + douleurs articulaires
- Fièvre + conjonctivite
- Rash + conjonctivite
- Fièvre + conjonctivite + douleurs articulaires ou musculaires
- Rash + conjonctivite + douleurs articulaires ou musculaires
- Fièvre + rash + conjonctivite + douleurs articulaires
- Fièvre + rash + conjonctivite + musculaires
- Fièvre + rash + conjonctivite + douleurs articulaires ou musculaires
- Rash + conjonctivite
- Fièvre isolée

86- Pensez-vous avoir déjà eu la dengue ? Vous : Oui Non NSP - Si non ou NSP aller à Q.90

87- Si oui, en quelle année ? _____

88- Le diagnostic a-t-il été fait par un médecin ? Oui Non

89- Avez-vous eu une confirmation biologique à cette occasion ? Oui Non

90- Pensez-vous avoir déjà eu le chikungunya ? Vous : Oui Non NSP - Si non ou NSP aller à Q.94

91- Si oui, en quelle année ? _____

92- Le diagnostic a-t-il été fait par un médecin ? Oui Non

93- Avez-vous eu une confirmation biologique à cette occasion ? Oui Non

94- Avez-vous déjà eu le zika ? Vous : Oui Non NSP Si non ou NSP aller à Q.98

95- Si oui, en quelle année ? _____

96- Le diagnostic a-t-il été fait par un médecin ? Oui Non

97- Avez-vous eu une confirmation biologique à cette occasion ? Oui Non

98- Avez-vous déjà été vacciné contre la fièvre jaune Oui Non NSP Si non ou NSP aller à Q.100

99- Présentation du carnet de vaccination Oui Non

100- Année de la première injection _____ 101- Nombre de rappels ____ 102 Année de la dernière injection _____

103 Lieu de vaccination : Guyane France métropolitaine Autre

104 Type de service de vaccination de la dernière injection :

- Hôpital / Centre de santé des voyageurs / Centre de vaccination Médecin généraliste libéral Centre Croix-Rouge
 Centre Délocalisé de Prévention et de Soins Centre PMI Aéroport Autres :

105- Dans une journée normale combien d’heures passez- vous en dehors de la maison ? (heures)

106- Dans une journée normale combien d’heures passez- vous en dehors de votre commune de résidence ? (heures)

107-136 - Dans quels communes/pays vous êtes vous rendu au cours des périodes suivantes ? (case à cocher)

Ville	[1-7] derniers jours	[7-30] derniers jours	[30]- 12 derniers mois]	Au moins une fois dans ma vie	Jamais
Cayenne					
Matoury					
Rémire - Montjoly					
Saint-Laurent du Maroni					
Kourou					
Apatou					
Macouria					
Maripasoula					
Mana					
Awala					
Camopi					
Grand-Santi					
Iracoubo					
Papaïchton					
Montsinnery-Tonnegrande					
Régina					
Roura					
Saint-Georges					
Sinnamary					
Saül					
Saint-Elie					
Ouanary					
Brésil					
Surinam					
France métropolitaine					
Antilles / caraïbes					
Amérique du Sud (hors Brésil/Sur)					
Océan Indien (Réunion, Mayotte, ..)					
Afrique					
Asie					

136- Souhaitez vous recevoir les résultats par voie postale ? _____ Oui Non

Si oui :

Num logement

Num individu.....

Nom :

Prénom :

Adresse :

EVENEMENTS INDESIRABLES

Q.43 Le volontaire a-t-il présenté un évènement indésirable? Oui Non

Si Oui, veuillez compléter la section « Evénements indésirables »

Recueil des Evènements indésirables

Evènement / Symptôme	Date de survenue	Intensité	Action	Evolution	Date de disparition	E. I. grave (*)
	JJ/MM/AAAA	1=Faible 2=Moyenne 3=Fort	1=Aucune 2=Traitement(s) symptomatique(s) seul(s) 3=Hospitalisation(*) 4=Autre (préciser en commentaire)	1=Guérison 2=Non encore rétabli 3=Séquelles(*) 4=Décès(*) 9=Inconnue	JJ/MM/AAAA	0=Non 1=Oui

(*) En cas d'évènement indésirable grave, prévenir immédiatement le promoteur par fax au fax au 01 40 61 39 77 ou email vigilance@pasteur.fr au moyen du formulaire de « déclaration des évènements indésirables graves ». En cas de traitement(s) symptomatique(s), compléter la section des traitements concomitants.

Traitements concomitants

Nom Commercial	Posologie	Dosage	Date de début	Date de fin	Indication

Annexe 2 : Classification finale de l'occupation du sol de la zone d'étude de Matoury



(a)

		TERRAIN								
CLASSE		Arbre	Pelouse	Sol nu	Sol peu végétalisé	Eau	Asphalte	Bâti	Piscine	Total
Unclassified		324	14	2411	489	4236	939	8953	288	18052
Arbre		1177083	689	0	2	151	4	17	1	1177947
Pelouse		4660	18542	0	3338	0	0	1	0	26541
Sol nu		0	0	59056	545	0	0	217	0	59818
Sol peu végétalisé		2182	2252	639	34625	0	52	49	0	39849
Eau		4	0	0	0	35957	0	0	0	35961
Asphalte		719	13	0	1529	0	20873	413	0	23547
Toit		32	8	0	0	0	75518	45	0	75603
Piscine		0	0	0	0	0	0	11	1377	1388
Total		1185004	21518	62156	40528	40344	21868	85179	1711	1458308

		TERRAIN								
CLASSE		Arbre	Pelouse	Sol nu	Sol peu végétalisé	Eau	Asphalte	Bâti	Piscine	Total
Unclassified		0.03	0.07	3.68	1.21	10.50	4.29	10.51	16.83	1.24
Arbre		99.33	3.20	0.00	0.00	0.37	0.02	0.02	0.05	80.75
Pelouse		0.39	86.17	0.00	8.24	0.00	0.00	0.00	0.00	1.82
Sol nu		0.00	0.00	95.01	1.34	0.00	0.00	0.25	0.00	4.10
Sol peu végétalisé		0.18	10.47	1.11	85.43	0.00	0.24	0.05	0.00	2.73
Eau		0.00	0.00	0.00	0.00	89.13	0.00	0.00	0.00	2.47
Asphalte		0.06	0.05	0.00	3.77	0.00	95.95	0.48	0.00	1.61
Toit		0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	88.56	2.63	5.18
Piscine		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	80.48	0.10
Total		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

(b)

Figure 17: Classification finale de l'occupation du sol de la zone de Matoury (a), matrice de confusion de la classification (b), de l'image du 10/10/2013.

Annexe 3 : Indices de végétation, d'eau et de sol

Tableau 6: Tableau des indices calculés sur la zone de Matoury.

Indices	Formules	Commentaires
Indices de végétation		
NDVI	$(PIR-R)/(PIR+R)$	Indice sensible à la vigueur et à la quantité de végétation.
TNDVI ou TVI	$\sqrt{[(PIR-R)/(PIR+R)+0.5]}$	NDVI transformé dont les propriétés sont sensiblement les mêmes que celle du NDVI mais dont la racine carré produit une meilleure corrélation statistique.
RVI	PIR/R	Premier indice de végétation ayant été défini; indice non limité (indice ouvert).
SAVI	$((PIR-R)/(PIR+R+L))*(1+L)$	Indice de végétation ajusté pour les effets du sol. Le paramètre L caractérise le sol et son degré de couverture. Il prend la valeur 0,25 pour une forte densité de végétation, 1 pour une faible densité et 0,5 pour une densité intermédiaire. Dans notre situation L=0,5.
MSAVI2	$0.5*[2(PIR+1)-\sqrt{([2*PIR+1]^2-8[PIR-R])}]$	Indice de végétation ajusté pour les effets du sol, dont la réponse du sol est encore diminuée par rapport au SAVI. Le facteur d'ajustement L est non plus défini comme une constante mais déduit des bandes spectrales.
GEMI	$GEMI=\eta*(1-0.25*\eta)-[(R-0.125)/(1-R)]$ où $\eta=(2*(PIR^2-R^2)+1.5*PIR+0.5*R)/(PIR+R+0.5)$	Indice de végétation non linéaire prenant en compte les effets de l'atmosphère qui se comporte comme le NDVI en végétation dense et comme le RVI en végétation éparse.
ARVI	$(PIR-RB)/(PIR+RB)$ où $RB=R-\gamma(B-R)$ où γ dépend du type d'aérosol (0.5 si inconnu)	Indice de végétation qui prend en compte les effets de l'atmosphère sur le rayonnement via la bande bleue.
AVI	$\tan^{-1}[(I(PIR)-I(B))/I(R)] + \tan^{-1}[(I(G)-I(B))/I(R)]$ Où I(X) est la longueur d'onde centrale de la bande X	Indices de végétation normalisant à la fois les effets du sol et ceux de l'atmosphère. Il est basé sur un concept géométrique de l'angle défini entre les réflectances sur les bandes verte, rouge et proche infra-rouge, caractérisant l'absorption de la chlorophylle.
IPVI	$PIR/(PIR+R) = 0.5*(NDVI+1)$	Indice de végétation qui supprime la soustraction par la bande rouge au dénominateur du NDVI.
Indices de sol		
RI	R^2/G^3	Indice de sol révélant des nuances de couleurs de sol imperceptible à l'oeil nu et caractérisant la nature des sols.

IB	$\sqrt{(G^2+R^2)}$	Indice de brillance des sols caractérisant notamment l'albédo des sols et donc leur humidité, la couverture végétale (liée à l'utilisation du sol) etc...
IB2	$\sqrt{(G^2+R^2+PIR^2)}$	Variante du IB ayant les mêmes caractéristiques.
Indices liés à l'eau		
NDWI2	$(G-NIR)/(G+NIR)$	Indice liés à l'eau qui caractérise les zones en eaux.
NDTI	$(R-G)/(R+G)$	Indice permettant notamment d'estimer la turbidité des zones en eaux.