

***Quantification des risques
d'émergence d'épidémies
à choléra
dans le bassin méditerranéen
en relation avec le changement
climatique***

« CHOLCLIM »



GICC (2003-2006)

Convention 07-F/2002

Accord CV 02000198

Rapport final



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

**Remerciements aux deux bailleurs de fonds :
le M.E.D.D. et le C.N.E.S. (Sciences de la**



Institut de recherche
pour le développement

***I.T.R.D. et au C.N.R.S
pour leur aide administrative et technique***

FICHE RESUME

Titre du projet : Quantification des risques d'émergence d'épidémies à choléra dans le bassin méditerranéen en relation avec le changement climatique

Intitulé court : « *CHOLCLIM* »

Mots-clés : Méditerranée, choléra, épidémies, impact climatique, océanographie physique et biologique, bactériologie, épidémiologie mathématique, modélisation, prédiction, dynamique populationnelle

Thème(s) de l'APR concerné(s) :

Thème 3 – Evaluation, impacts potentiels et stratégies d'adaptation au risque climatique

Sous-thème 3.1 – Régionalisation du changement climatique et événements extrêmes

Sous-thème 3.2 – Impacts sur la santé

Sous-thème 3.3 – Impacts sur les hydrosystèmes et les milieux de transition occupés et aménagés par les sociétés humaines

Responsable/Coordonnateur scientifique :

Jean-François GUEGAN, U.M.R. 2724 C.N.R.S.-I.R.D., Centre I.R.D. de Montpellier, 911 avenue Agropolis, B.P. 64501, 34394 Montpellier cedex 5 France.

Téléphone : +33 (0)4 67 41 62 05
Fax : +33 (0)4 67 41 62 99
Mél : guegan@mpl.ird.fr
Site web : <http://cepm.mpl.ird.fr/cepm/edbs/fr/index.html>
Titre et fonctions : DR2, Habilitation à Diriger des Recherches

Résumé

Le choléra, dû aux souches pathogènes de la bactérie *Vibrio cholerae*, est une maladie très contagieuse, avec en 2004 au moins 100000 cas déclarés, principalement sur le continent africain. La nature autochtone de *V. cholerae* dans le milieu aquatique rappelle que cette bactérie, avant d'être pathogène pour l'homme, joue un rôle écologique dans son écosystème. Cette dernière propriété implique une influence directe des conditions environnementales et climatiques sur la présence, la persistance et l'abondance de la bactérie dans l'écosystème aquatique et donc indirectement sur l'émergence du choléra chez l'homme.

Cette relation choléra/environnement a déjà été étudiée en Asie (Bangladesh) et en Amérique du Sud (Pérou) mais aucune étude ne s'est intéressée à ce jour, à la situation de cette maladie en Mer Méditerranée et sur le continent le plus affecté, l'Afrique. Dans ce contexte, nous avons d'abord étudié les dynamiques de choléra dans différents pays d'Afrique du Nord et de l'Ouest par les analyses d'ondelettes. Ensuite, nous avons testé l'existence d'un lien entre ces dynamiques et différents paramètres caractérisant la variabilité climatique et environnementale globale et locale. Enfin, nous avons réalisé un *modèle épidémiologique* de type *SIR* intégrant des paramètres environnementaux de type océanographique pour expliquer la dynamique du choléra. L'application directe a été la mise en place d'un *premier outil de prédiction* des épidémies de choléra grâce à la surveillance de l'environnement par satellite.

Les résultats ont montré en dehors du cycle saisonnier déjà bien connu, pour les dynamiques de choléra un cycle compris entre 3 et 4 ans, ainsi qu'un synchronisme des épidémies de choléra entre différents pays. Ces résultats sont tout à fait similaires à ce qui était déjà connus pour le Pérou et le Bangladesh. De plus, des corrélations ont été détectées entre ces dynamiques et les variations climatiques et environnementales. Enfin, le développement d'un modèle mathématique a servi à l'élaboration d'un premier système d'alerte basé sur le suivi des conditions environnementales par télédétection spatiale, et ce afin de répondre à un meilleur contrôle de la maladie.

Equipes participantes : UMR IRD-CNRS 2724, Montpellier ; US IRD 140, Montpellier ; UMR 5119 CNRS - Université Montpellier II ; UMR 7625 CNRS - ENS, Paris ; IFREMER - Lab. Microbiologie, Brest ; CERMICS, Ecole Nationale des Ponts-et-Chaussées, Marne La Vallée ; Medias-France, Toulouse.

Contacts scientifiques étrangers : Pr. Rita Colwell, Université du Maryland (USA) ; Pr. Mercedes Pascual, Université du Michigan (USA) ; Pr. Andy Dobson, Université de Princeton (USA) ; Pr. Bryan Grenfell, Pennstate University (USA).

Introduction générale

Introduction générale

Le choléra : la bactérie, les symptômes phénotypiques

Le choléra, la maladie de la mort bleue, est un fléau qui a gardé toute sa modernité. C'est une maladie infectieuse diarrhéique, à caractère épidémique, d'origine bactérienne. L'agent pathogène responsable du choléra est le vibron cholérique, un bacille mobile, Gram négatif, oxydase positif, appartenant à la famille des *Vibrionaceae*, au genre *Vibrio*, et à l'espèce *V. cholerae*. Toutes les souches de l'espèce *V. cholerae* ne sont pas responsables de choléra. En effet, les souches appartenant à l'espèce *V. cholerae* peuvent être classées selon la structure de l'antigène O (Fournier, 1996b). A ce jour, près de 200 sérogroupes O sont connus (Lipp *et al.*, 2002), mais seules les souches appartenant aux sérogroupes O1 et O139 ont été associées à des épidémies majeures. Les souches de *V. cholerae* appartenant aux autres sérogroupes peuvent provoquer des diarrhées sporadiques, des abcès ou des septicémies (Hervio-Heath *et al.*, 2002). Parmi les souches de séro groupe O1, il est fait distinction de deux biotypes, le premier dit « classique » responsable des cinquième et sixième pandémies, et le second nommé « *El Tor* » responsable de la septième. Pour chacun des ces biotypes, il existe trois sérotypes : *Ogawa*, *Inaba* et *Hikojima*. Aussi, on assiste fin 1992, en Inde et au Bangladesh, à l'apparition d'une nouvelle souche de vibron cholérique désignée par un nouveau séro groupe O139 de l'espèce *V. cholerae* semblable à la souche O1. De plus, l'immunité acquise lors d'infections antérieures à *V. cholerae* O1 est inefficace face à cette nouvelle souche.

Le choléra résulte de l'absorption, par ingestion, du vibron cholérique présent dans l'eau ou les aliments, mais peut également être le résultat d'une contamination de personne à personne à partir de produits pathologiques (selles, vomissements, sueur). La dose infectieuse, déterminée expérimentalement, est de l'ordre de 10^8 à 10^{11} bactéries (Cash *et al.*, 1974). L'acidité gastrique est peu propice à la survie de la bactérie dans l'estomac. Lorsque les vibrions cholériques sont inclus dans des aliments ou que l'acidité gastrique a été neutralisée par une solution de bicarbonate de soude, la dose infectieuse est de l'ordre de 10^4 à 10^6 bactéries seulement. Après le passage de la barrière gastrique, les vibrions se fixent dans la partie proximale de l'intestin grêle, traversent la couche de mucus et sécrètent la toxine cholérique. Celle ci modifie les échanges d'eau et d'électrolytes en empêchant la pénétration du sodium à l'intérieur de la cellule. Cela provoque un passage dans la lumière du tube digestif d'une très grande quantité d'eau pouvant atteindre 15 litres par jour, et entraîne une déshydratation sévère chez l'individu malade (Fournier, 1996a).

Après une incubation de quelques heures à quelques jours, le choléra se manifeste par de violentes diarrhées, des vomissements, mais sans élévation de température. Les selles, fécaloïdes au début, deviennent rapidement aqueuses, couleur eau de riz. Cette importante fuite d'eau entraîne des crampes intenses se propageant dans tout le corps, enfonçant les yeux dans les orbites, crispant les muscles orbiculaires des lèvres conduisant alors à donner une allure cyanosée au visage du malade (la maladie de la mort bleue). Ces symptômes sont aussi à l'origine de l'expression « avoir une peur bleue » (Fournier, 1996a).

Toxicité et pathogénicité, le rôle important d'un bactériophage

La production de la toxine cholérique par les souches épidémiques et pandémiques de *V. cholerae* est responsable du phénotype de la maladie. La pathogénicité de ces souches est le résultat de l'action conjuguée d'un ensemble de facteurs autorisant la colonisation du milieu (motilité, attachement) et de toxines (Faruque *et al.*, 1998 ; Kaper *et al.*, 1995). Le génome du bactériophage filamenteux lysogène CTX Φ renferme les gènes *ctxAB* qui codent la toxine cholérique (Waldor & Mekalanos, 1996). CTX Φ , par sa capacité à lyser la paroi bactérienne, intègre son génome dans celui de *V. cholerae* et permet ainsi la production de la toxine (Kaper *et al.*, 1995). Cette transduction est un très bon exemple de transfert horizontal de gènes qui codent pour la toxine cholérique, ainsi que du transfert des gènes qui constituent l'îlot de pathogénicité de *V. cholerae* (Karaolis *et al.*, 1998). Un autre facteur important impliqué dans la virulence des souches pathogènes de *V. cholerae* est un poil co-régulé avec la toxine (TCP - "toxin co-regulated pili"). Son rôle a d'abord été identifié dans la colonisation par *V. cholerae* de la paroi intestinale (Kaper *et al.*, 1995), mais s'avèrerait, en réalité, plus directement lié au développement du pouvoir pathogène en servant de récepteur pour le bactériophage CTX Φ (Waldor & Mekalanos, 1996).

Les différentes souches pathogènes de *V. cholerae* libèrent par la suite de nouveaux bactériophages d'une part dans le tube digestif de l'hôte humain, et d'autre part dans l'environnement aquatique (Faruque *et al.*, 1998 ; Faruque *et al.*, 2005). L'identification et la quantification des bactériophages et des souches de *V. cholerae* dans des prélèvements d'eaux de rivières réalisés au cours d'un suivi au Bangladesh a montré que la densité de souches pathogènes et les incidences reportées localement étaient inversement corrélées à la densité de bactériophages (Faruque *et al.*, 2005). Ce phénomène ainsi que l'induction du CTX Φ pourraient jouer un rôle prépondérant dans la saisonnalité observée des épisodes épidémiques en zone d'endémicité du choléra (Faruque *et al.*, 2000 ; Faruque *et al.*, 2005).

L'épidémiologie et la dynamique du choléra aujourd'hui

Lorsque la propagation d'une maladie infectieuse dans les populations humaines est à l'échelle mondiale, on utilise le terme de pandémie. C'est à partir de 1817 que le choléra commença à se propager mondialement et pendant plus de cent ans après. Les historiens attribuent ce changement à la colonisation de nouveaux territoires par les Européens et à une augmentation des migrations et des restructurations des communautés locales (Kelley, 2001). On attribue à la souche *V. cholerae* O1, biotype « classique », les six premières pandémies. L'apparition en 1961 d'un biotype nouveau, dit « *El Tor* », sur l'île de Sulawesi en Indonésie a marqué le commencement de la septième pandémie. Nous sommes actuellement à la fois dans la septième pandémie qui continue de causer des épidémies saisonnières dans la plupart des pays en développement, et dans la huitième, suite à l'apparition en 1992 d'un nouveau sérotype, la souche pathogène O139 rapportée en Inde et au sud du Bangladesh (Cholera Working Group, 1993 ; Faruque *et al.*, 1998 ; Ramamurthy *et al.*, 1993). Au cours de la septième pandémie, l'introduction du choléra dans de nouvelles localités, notamment en Afrique et en Amérique du Sud, et l'endémisation de la maladie sont le résultat d'interactions complexes des différents modes de propagation de la maladie, interactions dans lesquelles le climat et l'interface climat-océan jouent un rôle prépondérant.

Bien que la maladie ait disparu de la plupart des pays développés, elle constitue toujours un problème majeur de santé publique pour les pays en développement, principalement en zone intertropicale (Faruque *et al.*, 1998 ; World Health Organization, 2005). En 2004, au moins 100000 cas de choléra et plus de 2300 décès ont été déclarés dans 56 pays avec la majorité de la morbidité et de la mortalité présente sur le seul continent africain (World Health Organization, 2005).

Le choléra : une maladie environnementale sensible au climat

Pour de nombreuses maladies, dites à transmission vectorielle, aérienne ou encore hydrique, la détection et l'isolement du pathogène ainsi que la prévalence de la maladie se caractérisent par une tendance saisonnière évidente. La saisonnalité et l'apparition simultanée d'épidémies de choléra dans des localités géographiques différentes et éloignées ont incité la recherche d'une origine exogène, et notamment d'ordre climatique, à ces phénomènes (Pascual *et al.*, 2002). De plus, depuis la première description en 1977 par Rita Colwell, de la présence naturelle de la bactérie *V. cholerae* dans l'écosystème aquatique, les évidences d'un lien entre le choléra et le climat s'accumulent. La bactérie *V. cholerae* se trouve, en effet, naturellement sous la forme de ses nombreux sérotypes dans les écosystèmes marins et estuariens. Avant d'être pathogène pour l'homme, la bactérie joue un vrai rôle écologique dans son environnement.

Un nouveau champ d'investigation dans l'étude des maladies infectieuses avec un fort déterminisme environnemental, comme pour le choléra, est désormais accessible dès lors que certains paramètres écologiques et environnementaux sont suivis et enregistrés par télédétection spatiale. En effet, cette technique permet un suivi au long terme de la caractérisation de l'environnement aquatique ou terrestre ainsi que du climat, et de leurs variabilités respectives.

L'apport de la télédétection spatiale en épidémiologie humaine

Les domaines d'applications de la télédétection spatiale sont très divers. Cette approche est employée en météorologie, en océanographie, en urbanisme, en agriculture, en géologie, à des fins militaires, et plus récemment en épidémiologie (Beck *et al.*, 2000 ; Epstein *et al.*, 1993 ; Hay *et al.*, 2002 ; Kitron 1998 ; Lobitz *et al.*, 2000 ; Rogers *et al.*, 2002 ; Tran, 2004).

Pour des maladies infectieuses, comme le choléra, qui se caractérisent par une forte composante environnementale, le suivi des conditions environnementales jouant sur l'abondance et la diversité du pathogène dans le milieu est indispensable pour la surveillance des risques d'émergences de la maladie chez l'homme. L'utilisation de la télédétection spatiale constitue dans ce domaine une avancée majeure (Lobitz *et al.*, 2000).

La télédétection spatiale apporte une grande diversité d'informations sur la surveillance de l'environnement terrestre et océanique, à différentes échelles spatiales (différentes résolutions) et temporelles (observations à différents pas de temps). De nombreux paramètres en lien avec l'étude des écosystèmes, de leur caractérisation et de leur évolution sont ainsi accessibles. Elle permet en particulier la surveillance des océans par la mesure des facteurs abiotiques (e.g. température de la surface de l'eau en degré Celsius) et biotiques (e.g. concentration en chlorophylle-a en mg/m^3) de l'environnement marin en relation directe, par exemple, avec l'écologie et la dynamique de la bactérie *Vibrio cholerae*.

A partir d'images satellitaires, il est possible d'extraire des séries temporelles de données environnementales pour mieux décrire et comprendre l'évolution des conditions du milieu. L'énorme source d'information obtenue par la télédétection spatiale et la possibilité de l'intégrer dans des objets de recherches nécessite au préalable une réflexion sur les échelles d'observations et d'analyses des phénomènes étudiés.

Niveaux d'organisation et changements d'échelles

Le choléra représente un très bon exemple de la compréhension d'une maladie infectieuse. Compréhension qui a évolué d'un modèle linéaire réductionniste focalisé sur la transmission fécale/orale (ou péril fécal) d'une bactérie aquaphile à son hôte humain, vers un modèle bien plus complexe de maladie infectieuse écologique (Wilcox & Colwell, 2005). Ce modèle résulte, en effet, de l'intégration supplémentaire de la variabilité climatique, de la variabilité des réservoirs aquatiques (zoo- et phyto- planctoniques) et des bactériophages dans l'environnement aquatique, et de la flexibilité de son génome... C'est un modèle biologique qui illustre la « biocomplexité » caractérisant la richesse des interactions entre la société humaine et les systèmes naturels (Colwell, 1998), organisée en niveaux d'échelles spatio-temporelles et d'organisations différents avec des structures emboîtées hiérarchiquement les unes dans les autres. Pour l'étude de la dynamique régionale ou locale d'une maladie en relation avec le climat, comme le choléra, il est nécessaire de définir et ajuster les échelles d'observations et d'analyses des paramètres étudiés. En effet, ces études intègrent des données de sources et de caractéristiques différentes ; la définition de l'échelle d'étude des phénomènes est donc un aspect à traiter en priorité. Pour cela, il faut agréger ou désagréger les données aussi bien dans le temps que dans l'espace en fonction des caractéristiques de chacune et des objectifs que l'on s'est fixés. Dans le cadre de ce programme, ce travail de définition et de caractérisation des échelles d'observations des phénomènes en fonction des paramètres sélectionnés a été réalisé. Le schéma structuré des hypothèses présenté à la suite illustre ce principe d'échelles et de niveaux d'organisation appliqués au cas du choléra (Figure 1). En effet, l'enchaînement des causalités se structure selon une cascade d'événements reliés entre eux par des probabilités conditionnelles :

1. La *variabilité climatique globale*, quantifiée par les indices de l'Oscillation Australe (SOI) et de l'Oscillation Indienne (IOI), influencerait par ses événements extrêmes, 'P(1)' ou n'influencerait pas '1-P(1)' les conditions environnementales locales en les rendant favorables ;

2. Les *conditions environnementales favorables*, quantifiées par la *température de surface terrestre* (Land Surface Temperature Anomalies, LSTA) et *océanique* (Sea Surface Temperature), influencerait, 'P(2)' ou n'influencerait pas '1-P(2)' la densité des réservoirs de la bactérie *V. cholerae* dans l'environnement aquatique ;

3. La *densité des réservoirs aquatiques*, quantifiée directement pour le phytoplancton par la *concentration en chlorophylle-a* à la surface de l'océan et indirectement pour le zooplancton qui s'en nourrit, influencerait, 'P(3)' ou n'influencerait pas '1-(P3)' la densité de pathogènes fixés sur ces derniers, et influencerait, 'P(3 et 4)' ou n'influencerait pas '1-P(3 et 4)' via la densité de pathogènes la probabilité d'ingestion par des humains ;

4.-1 La *densité de pathogènes* influencerait, 'P(4)' ou n'influencerait pas '1-(P4)' la probabilité d'ingestion de pathogènes par des humains en contact avec le milieu aquatique ;

4.-2 La probabilité *d'ingestion par des individus* influencerait, 'P(5)' ou n'influencerait pas '1-P(5)' l'émergence de la maladie, caractérisée ici par les *notifications des hospitalisations pour des diarrhées cholériques* déclarées à l'Organisation Mondiale de la Santé.

Couplée à l'approche statistique de l'analyse des données, la modélisation mathématique va permettre d'analyser et de définir par des équations mathématiques, plus ou moins compliquées, tout ou partie de cette chaîne de causalité de l'aléa environnemental à l'origine du risque d'émergence du choléra dans les populations humaines.

La modélisation mathématique

De façon générale, un modèle est un objet d'imitation utilisé comme image simplifiée de la réalité dans le but de comprendre les phénomènes observés. Parmi la variété des modèles utilisés, les modèles mathématiques développés en épidémiologie sont caractérisés par leur étroite intimité avec les données réelles (Constantin de Magny & Choisy, 2004 ; Choisy *et al.*, sous presse). L'utilisation conjointe des modèles mathématiques et des données épidémiologiques présente plusieurs avantages car elle permet :

1. d'estimer les paramètres du modèle. Un modèle mathématique décrit la réalité sous forme d'équations, c'est-à-dire de phrases dont les noms représentent des concepts (souvent notés par des lettres plus ou moins exotiques : χ , β , ξ , λ etc...), et les verbes sont des sommes, des variations, des multiplications (là encore notés par des signes cabalistiques : +, =, >, -, etc...).

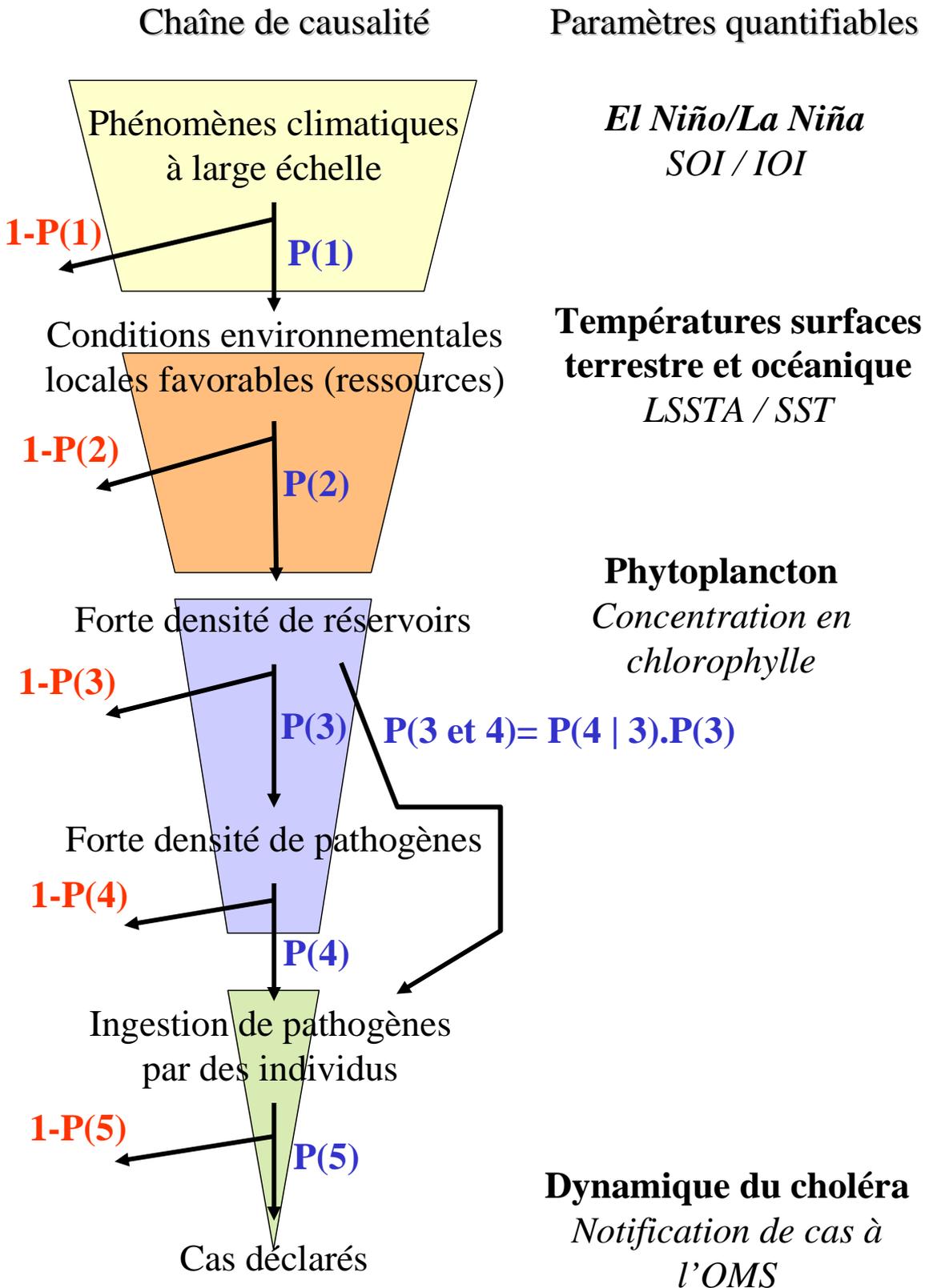


Figure 1 : Schéma conceptuel de la chaîne de causalité basée sur des probabilités conditionnelles du risque d'émergence environnementale du choléra dans les populations humaines.

On appelle paramètres du modèle les grandeurs χ , β , ξ , λ et leur estimation consiste à leur affecter une valeur numérique. Le bon choix de ces valeurs numériques se fait grâce aux données réelles. La valeur du paramètre retenue est celle qui permet au modèle de rendre compte le mieux des données observées.

2. de sélectionner les paramètres importants, *car un modèle est issu de compromis. Tous les modèles sont faux et plus les modèles sont compliqués (en terme de nombre de paramètres), moins ils sont faux mais moins ils sont universaux également. Les données aident à choisir parmi plusieurs modèles le plus parcimonieux et mettre ainsi en avant les paramètres les plus importants dans la compréhension du phénomène étudié.*

3. de tester des scénarios *fondés sur des hypothèses. Le modèle sélectionné correspondant aux hypothèses représente alors le scénario le plus probable. Par exemple, pour tester l'hypothèse d'un forçage climatique sur les épidémies, on pourra confronter deux modèles avec et sans forçage.*

4. de *prédire*. Jusqu'à présent les modèles mathématiques ont été élaborés à partir de données historiques. L'estimation des paramètres et la sélection du meilleur modèle permettent un gain dans la compréhension du phénomène étudié. Par exemple, il serait possible de tester si le climat joue un rôle dans la dynamique des maladies. Plus que ça, en faisant l'hypothèse que le futur ressemblera au passé, notre modèle acquiert un pouvoir prédictif, très important dans les applications en épidémiologie. C'est dans cet objectif que nous avons utilisé la modélisation afin d'étudier les effets des changements climatiques et/ou environnementaux sur la dynamique du choléra dans les populations humaines.

Actuellement, il y a très peu de modèles élaborés sur le choléra. Ils se focalisent soit (i) uniquement sur la dynamique épidémiologique dans une population de taille restreinte et sur une période de temps couvrant une épidémie, ou alors (ii) sur le couplage entre la dynamique d'un réservoir et son influence sur la dynamique épidémiologique mais par une approche purement théorique. Une revue détaillée sur la modélisation mathématique sur le choléra fait l'objet d'une annexe à ce document avec une proposition de modélisation intégrant des paramètres environnementaux issus du suivi de l'environnement aquatique par télédétection spatiale et des données d'incidence de cas de choléra observés.

Partie I

Ecologie de Vibrio cholerae et relation choléra/environnement : Etat de l'art

Partie I. Ecologie de *Vibrio cholerae* et relation choléra/environnement : Etat de l'art

I.1. Le genre *Vibrio*

Le genre bactérien *Vibrio* fait partie des bactéries autochtones, hétérotrophes et ubiquistes, des eaux et des zones côtières, et participe au fonctionnement de ces écosystèmes aquatiques (Fukushima & Seki, 2004). La mise à jour de la taxonomie de la dernière édition du *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (2005) décrit 68 espèces de *Vibrio* et de nouvelles espèces ont été identifiées depuis. Le site Web du NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) fait état actuellement de plus de 70 espèces du genre *Vibrio* dans la rubrique Taxonomie de la famille de *Vibrionaceae*¹. Parmi ces espèces, certaines sont pathogènes pour l'homme et les animaux aquatiques, et engendrent de plus en plus de problèmes de santé publique humaine et animale.

Plusieurs espèces du genre *Vibrio*, telles que *Vibrio vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. mimicus* ou encore *V. alginolyticus* sont pathogènes pour l'homme et responsables d'épidémies de gastro-entérites. Ces espèces ont été isolées dans les eaux côtières de nombreux pays comme les Etats-Unis, l'Espagne, l'Italie, la France ou encore le Japon (Alam *et al.*, 2002 ; Arias *et al.*, 1999 ; Colwell *et al.*, 1977 ; DePaola *et al.*, 2003 ; Ripabelli *et al.*, 1999). Plus précisément, les infections à *V. vulnificus*, en particulier chez des personnes immunodéprimées, peuvent rapidement évoluer en septicémie. Cette espèce est présente dans les eaux côtières et saumâtres (à salinité variable) comme les estuaires et les lagunes (Pfeffer *et al.*, 2003).

Pour *V. cholerae*, où seuls les sérotypes O1 et O139 sont responsables du choléra, d'autres sérotypes non-O1/non-O139 sont aussi responsables de gastro-entérites chez l'homme. Moins virulents que les sérotypes O1/O139, ils ont toutefois été isolés dans les eaux côtières françaises de l'Atlantique et de la Manche (Hervio-Heath *et al.*, 2002) ainsi que dans des échantillons d'eau côtière méditerranéenne (Aubert *et al.*, 2001). Des travaux propres au présent programme ont aussi identifiés la présence de *V. cholerae* dans les eaux des lagunes palavasiennes dans la région de Montpellier. Ainsi, ces éléments illustrent la grande adaptation de ces organismes aux différents écosystèmes aquatiques, et pas uniquement dans la zone intertropicale.

I.2. Ecologie de *V. cholerae*, une bactérie environnementale

En 1977, la mise en évidence de la nature autochtone de *Vibrio cholerae* dans les eaux stagnantes et estuariennes de la baie de Chesapeake (*e.g.* Colwell *et al.*, 1977) a été un élément déterminant pour le développement de la recherche sur le choléra et de son écologie au cours de ces deux dernières décennies.

V. cholerae peut-être isolé par des techniques appropriées dans toutes les eaux côtières et plus précisément dans les eaux de la ceinture intertropicale (Lipp *et al.*, 2002). Des études, sur des expérimentations en microcosme simulant des environnements marins, estuariens, d'eaux saumâtres ou d'eaux douces, ont élargi les connaissances sur la physiologie de *V. cholerae*. Cela a permis entre autres de quantifier la relation entre l'abondance de la bactérie et la température de l'eau : il est, en effet, plus fréquent d'isoler la bactérie durant la période chaude. D'autres travaux ont montré que la fréquence d'isolement de la bactérie est également reliée avec la salinité du milieu, avec des valeurs optimales pour des salinités comprises entre 0,2 et 2‰ (Colwell & Huq, 1994).

I.2.a. Survie et adaptation de *Vibrio*

La détection de *V. cholerae* O1 dans l'environnement a été pendant longtemps peu fructueuse car les moyens de caractérisation utilisés étaient ceux développés pour le diagnostic du choléra à l'hôpital. L'avènement de la biologie moléculaire, associé à des méthodes immunologiques de détection directe, a permis de mettre en évidence la bactérie dans les prélèvements effectués dans l'environnement aquatique. De plus, il a été décrit pour des bactéries autochtones des milieux aquatiques comme *V. cholerae* O1 et

¹http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=662&lvl=3&p=mapview&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock

V. cholerae non-O1, la capacité de s'adapter à des stress provoqués par la variation de certains facteurs du milieu, comme la température, le *pH* ou le manque de ressources nutritives (Colwell *et al.*, 1985 ; Xu, 1982). L'adaptation de ces bactéries à leur environnement va se traduire par des changements métaboliques et phénotypiques qui vont conditionner leur survie ; ce qui peut être comparé à un phénomène de dormance. Les cellules sont dites alors « Viables mais Non Cultivables » (VNC) car le principal effet est la perte de la capacité d'être cultivée sur un milieu de culture bactériologique. Cet état de dormance a été décrit pour de nombreuses espèces de bactéries comme une stratégie de survie dans l'environnement naturel (Roszak & Colwell, 1987).

Le changement d'état vers un retour à l'état cultivable est possible en particulier si les facteurs à l'origine du stress redeviennent favorables au développement et à la croissance de la population bactérienne (Carroll *et al.*, 2001 ; Colwell *et al.*, 1985 ; Colwell *et al.*, 1990 ; Huq *et al.*, 1990 ; Jesudason *et al.*, 2000). Ce phénomène implique de reconsidérer le mode de pensée à propos de la survie de la bactérie pathogène disséminée dans l'environnement et de sa dynamique dans l'écosystème aquatique. Cette viabilité (VNC) des cellules est avancée comme une hypothèse possible à l'origine de la « disparition » observée de la bactérie de l'écosystème aquatique durant les mois les plus froids.

I.2.b. Une bactérie symbiotique et/ou commensale

V. cholerae se trouve donc à l'état libre dans l'environnement, mais elle présente une survie accrue lorsqu'elle est associée à d'autres organismes aquatiques, et en particulier avec de copépodes vivants (Huq *et al.*, 1984). La nature de cette relation entre la bactérie et ces organismes n'est pas clairement définie ; elle serait de *type commensale* (association entre deux organismes d'espèces différentes dans laquelle l'un des deux profite de la relation sans nuire à l'autre), ou *symbiotique* (association à bénéfices réciproques). La bactérie *V. cholerae* synthétise, en effet, deux enzymes plus particulièrement impliqués directement dans sa relation avec ses réservoirs (Huq *et al.*, 1983). D'une part, la synthèse de *chitinase* dégrade la chitine, constituée en majorité de mucopolysaccharides, qui est le constituant principal de la carapace des crustacés. Il a aussi été montré que la bactérie peut se développer sur un substrat avec de la chitine comme seule source de carbone (Colwell & Spira, 1992 ; Nalin, *et al.*, 1979). Les souches de *V. cholerae* colonisent ainsi la surface des copépodes (Chiavelli *et al.*, 2001 ; Huq *et al.*, 1983 ; Tamplin *et al.*, 1990) se fixant préférentiellement dans la partie buccale et les sacs ovigères chez les femelles de ces arthropodes (Colwell & Spira, 1992). D'autre part, la *mucinase*, une protéase hémagglutinine soluble, permet à la bactérie de coloniser plus facilement les algues bleues et favorise sa survie au long terme dans l'environnement aquatique. Par exemple, il a été mis en évidence en laboratoire une production accrue de toxine par la bactérie *V. cholerae* O1 lorsqu'elle est associée avec une algue verte commune, *Rhizoclonium fontanum* (Islam, 1990).

Ces organismes constituant donc les réservoirs principaux de la bactérie peuvent être des microphytes ou des macrophytes d'eaux douces ou marines, ou encore, des organismes du zooplancton, principalement les copépodes (Chiavelli *et al.*, 2001 ; Colwell & Huq, 1994 ; Islam *et al.*, 1994 ; Islam *et al.*, 1999). De plus, tous ces réservoirs de *V. cholerae* entretiennent des interactions continues de type "réseaux trophiques", favorisant ainsi la persistance et la propagation de la bactérie dans l'environnement aquatique.

Toutes ces caractéristiques écologiques de *V. cholerae* impliquent une influence directe des conditions environnementales sur la présence, la persistance et l'abondance de la bactérie dans l'écosystème aquatique. Ainsi, ces variations d'abondance de *V. cholerae* dans l'environnement conditionnent, en partie, la probabilité de contact avec les populations humaines, et sont, de fait, étroitement liées à l'émergence des cas de choléra chez l'homme (Bouma & Pascual, 2001 ; Colwell, 1996 ; Lipp *et al.*, 2002 ; Pascual *et al.*, 2002).

I.3. Relation choléra/viabilité environnementale

La nature environnementale de *V. cholerae*, expliquée ci-dessus, implique une part significative du rôle des facteurs environnementaux et du climat dans l'émergence et la dynamique de la maladie chez l'homme. Cette observation n'exclut pas évidemment l'importance des facteurs démographiques et immunitaires (taille des populations, immunité, conditions sanitaires) dans la propagation et la dynamique de la maladie (amplitude des épidémies). Ces derniers facteurs sont ceux généralement invoqués comme responsables des épidémies. D'ailleurs, c'est, par exemple, grâce aux infrastructures produisant de l'eau

potable et le traitement des eaux usées dans les pays industrialisés que la probabilité de transmission du choléra a été très fortement réduite (Tauxe *et al.*, 1995). Cependant, le climat et son influence sur le domaine océanographique et côtier où se rencontre la bactérie est un facteur important dans la dynamique de la maladie (Bouma & Pascual, 2001 ; Colwell, 1996 ; Lipp *et al.*, 2002 ; Pascual *et al.*, 2000 ; Rodo *et al.*, 2002).

1.3.a. La saisonnalité

La saisonnalité marquée du choléra, ou variabilité intra-annuelle, et l'apparition simultanée des cas en différents lieux géographiquement distants sont à l'origine de la recherche de "forçages environnementaux ou climatiques²" pour expliquer ces phénomènes d'émergence ou de résurgence parallèles et indépendants. Des facteurs physiques (*i.e.* extrinsèques), comme la température de l'eau, peuvent expliquer la saisonnalité de la maladie soit en exerçant une influence directe sur l'abondance et/ou la toxicité de *V. cholerae* dans l'environnement, soit en exerçant une influence indirecte, par exemple, sur les réservoirs ou même sur des paramètres ayant une incidence sur ces derniers (Colwell, 1996 ; Islam *et al.*, 1990).

D'autres paramètres physiques influençant les niveaux de l'eau, comme les précipitations, ont été invoqués pour expliquer la distribution de cas de choléra dans le monde. En effet, les inondations et les sécheresses n'affectent pas uniquement la concentration de la bactérie dans l'environnement mais aussi sa survie au travers des effets sur la salinité, le *pH* ou la concentration en nutriments dans le milieu (Pascual *et al.*, 2002).

Les liens choléra/environnement ne s'observent pas que dans la variabilité saisonnière de cas de choléra mais aussi dans la variabilité inter-annuelle, c'est-à-dire sur un pas de temps moyen de l'ordre de 3 à 8 ans.

1.3.b. Variabilité inter-annuelle

On entend par variabilité inter-annuelle, en partie, les phénomènes cycliques qui ont une fréquence d'apparition supérieure à une année. Au-delà des principales pandémies du choléra, ces phénomènes périodiques ont été mis en évidence depuis plus d'une centaine d'années. Il s'agit de cycles inter-annuels globalement compris entre 3 et 8 ans. Ils ont été décrits pour la région du Golfe du Bengale, où le choléra est endémique (Bellew, 1884 ; Pascual *et al.*, 2000 ; Rodo *et al.*, 2002 ; Russell, 1925-1926, 1926-1927). Par exemple, les travaux de Bellew (1884) font état d'observations reliant un cycle à trois ans des pics d'incidence de choléra avec les années de sécheresse et de famine, et ce, pour de nombreuses provinces ainsi que sur l'ensemble de l'Inde entre 1862 et 1881. Tout comme pour la saisonnalité, le climat a été rapidement l'une des causes invoquées à l'origine de ces cycles inter-annuels. Les différents facteurs supposés être impliqués sont les phénomènes liés d'une part aux précipitations, *i.e.* excédentaires ou déficitaires, favorisant respectivement la transmission et limitant l'accès à l'eau potable, et d'autre part, à la température ambiante, comme la sécheresse, induisant la prolifération du vibron cholérique et de ses réservoirs (Drasar, 1996 ; Rogers, 1928).

C'est plus récemment qu'un phénomène climatique à large échelle dont la période dominante d'apparition est de 4 ans, le fameux phénomène *El Niño/Oscillation Australe* (*El Niño Southern Oscillation*, ENSO) a été suspecté avoir un impact sur la dynamique inter-annuelle du choléra (Colwell, 1996 ; Pascual *et al.*, 2000). En effet, l'oscillation australe caractérise la renverse du système des hautes et basses pressions atmosphériques couvrant le bassin Pacifique à l'échelle pluriannuelle. Ce système de pressions atmosphériques et la variabilité de l'Océan Pacifique sont interdépendants ; on parle de mode couplé océan/atmosphère. Le terme « *El Niño* » désigne un événement de grande intensité issu d'une instabilité couplée océan-atmosphère reliant la température de surface de la mer et les alizés à l'échelle du bassin Pacifique et provoquant le réchauffement quasi-global du Pacifique équatorial (Pascual *et al.*, 2000 ; Rodo *et al.*, 2002). C'est la concomitance de l'explosion épidémique du choléra au Pérou en 1990/1991, sans notification de cas de choléra sur le continent sud américain depuis plus de cent ans, avec l'un des phénomènes ENSO les plus longs qui est à l'origine de l'hypothèse de l'impact de

² Un "forçage environnemental ou climatique" est l'effet contraignant d'un phénomène environnemental ou climatique sur une dynamique (exemple : des réservoirs, de la bactérie pathogène, ou encore de son expression pathologique, en nombre de cas, dans les populations humaines).

ce phénomène sur le choléra (Colwell, 1996). Ainsi, deux types d'observations ont été menés afin de mettre en évidence cette interaction :

1. des *observations qualitatives* de la relation entre un évènement *El Niño*, la température ambiante et côtière, et les admissions pour des diarrhées aiguës au Pérou (Checkley *et al.*, 2000 ; Colwell, 1996 ; Epstein, 1993 ; Speelman *et al.*, 2000).

2. des *observations quantitatives* de l'interaction entre la dynamique des phénomènes ENSO et celles du choléra au Bangladesh et au Pérou (Bouma & Pascual, 2001 ; Pascual *et al.*, 2000 ; Rodo *et al.*, 2002 ; Speelman *et al.*, 2000). Ce deuxième type d'étude est réalisable uniquement avec de longues séries temporelles, climatiques mais surtout épidémiologiques, concourantes. Ainsi, ces études concernent essentiellement les zones géographiques où la maladie est endémique, car la prise en charge et le suivi de la maladie est réalisé par des centres sanitaires, comme celui installé à Dhaka au Bangladesh³.

En résumé, ces différentes études mettent en évidence l'association temporelle entre la variabilité climatique globale, ENSO, et la variabilité inter-annuelle de la dynamique de cas de choléra, mais non constante au cours du temps. Cependant, les températures ambiantes et/ou de surface de l'océan ne seraient pas les seuls facteurs impliqués dans la chaîne de causalité entre les phénomènes ENSO et la déclaration de cas de choléra. D'autres facteurs comme ceux qui affectent la hauteur du niveau de la mer, la salinité ou encore les caractéristiques physico-chimiques des rivières sont invoqués comme avoir une importance dans l'émergence du choléra (Pascual *et al.*, 2002).

Aussi, ces études se sont focalisées sur des zones géographiques et démographiques restreintes, essentiellement où la maladie est endémique. Ainsi, par l'acquisition des longues séries épidémiologiques de cas morbides dus au choléra notifiés et publiés par l'Organisation Mondiale de la Santé, nous avons pu explorer et étudier lors de ce programme ce lien entre les dynamiques climatiques, environnementales et épidémiologiques à la fois pour certaines régions méditerranéennes ainsi que pour le continent actuellement le plus atteint par la maladie, l'Afrique, et pour lesquels aucune étude de cet ordre n'a été à ce jour réalisée, et dans un contexte où la maladie est acceptée être épidémique.

³ <http://202.136.7.26/index.jsp>

Partie II

Bases de données et méthodologie générale

Partie II. Bases de données et méthodologie générale

II.1. Les données : sources et méthodes d'extraction

II.1.a. Les données épidémiologiques

Les différents travaux présentés dans ce rapport à notre programme sont basés sur les incidences de choléra dans les populations humaines notifiées à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le choléra est une maladie à déclaration obligatoire d'après le règlement sanitaire international institué par l'OMS. Les données concernées correspondent aux notifications de cas et de décès de choléra publiées dans les relevés épidémiologiques hebdomadaires. Ces bulletins sont téléchargeables sur le site Internet de l'OMS (<http://www.who.int/wer/en/>). Il est à noter ici que l'OMS ne dispose pas d'une gestion informatique des données de cas, et la base de données de notre programme *CholClim* représente donc, à notre connaissance, la seule base de données informatisée actuellement disponible internationalement. Nous avons pu le vérifier lors de notre participation à une réunion récente de la *Global Task Force*, une cellule de veille et d'expertise sur le choléra créée par cette organisation internationale.

Afin de constituer le jeu de données épidémiologiques utilisé dans notre programme, toutes les notifications de cas et décès de choléra ont été saisies pour la période de janvier 1970 à décembre 2004 dans une base de données gérée par le logiciel ACCESS (Microsoft® ACCESS 2000). Cela représente 23734 notifications pour 149 pays. Les déclarations entre 1970 et juillet 1974 se caractérisent par une grande précision de la localisation géographique des notifications dans un pays puisqu'elles sont notifiées par province administrative, région, département, ou ville. Particularité à partir d'août 1974, les données sont agrégées géographiquement à l'échelle du pays. Bien que compilée, les données antérieures à 1975 (données à partir du début du XX^{ème} siècle) n'ont pas été utilisées car le recouvrement avec les données climatiques et environnementales n'est pas possible (la plupart des relevés sur les paramètres océanographiques et/ou issus de l'imagerie satellitale démarrant au début des années 1970), ce qui représente donc une contrainte importante pour ce genre de recherche.

Les données brutes ont été saisies avec le maximum d'informations publié comme : (i) la période concernée par le nombre de cas notifiés avec une date de début et une date de fin, (ii) les références géographiques des pays (noms), (iii) le nombre de cas déclarés, (iv) le nombre de décès, (v) la référence du bulletin de la notification, (vi) la spécification du caractère importé du cas ou non, (vii) ainsi que d'autres paramètres informatifs sur les notifications.

Une procédure automatique de vérification des données pour chaque localité, district, région, ou pays a été mise en place afin de rechercher les notifications chevauchantes temporellement ou en double. Le principe de sous-estimation systématique du nombre de cas déclarés a été suivi lors de la détection d'ambiguïtés. Une procédure automatisée de redressement des données a été mise en place sur des échelles temporelles fixes : la semaine, le mois, le trimestre, le semestre ou encore l'année. Afin de limiter l'introduction de biais dans les données, les cas ont été interpolés linéairement sur l'échelle temporelle déterminée au *pro rata* du nombre de jours concernés par la période de notification. Seules les notifications de cas non importés ont été prises en compte dans les différents travaux réalisés au cours de ce programme.

II.1.b. Les données environnementales issues de la télédétection spatiale

Dans la suite de ce rapport, seront regroupées sous la dénomination de données environnementales, les données issues de la télédétection spatiale du milieu océanique. Deux paramètres de l'environnement aquatique ont été sélectionnés en regard de leur implication dans le cycle biologique du pathogène et de ses réservoirs (voir Figure 1).

a) La télédétection spatiale

La télédétection spatiale est l'ensemble des connaissances et des techniques utilisées pour déterminer des caractéristiques physiques et biologiques d'objets par des mesures effectuées à distance, sans contact matériel avec ceux-ci. La télédétection est à la fois un

outil d'inventaire (en occupation des sols, par exemple), d'analyse (en météorologie, par exemple) et d'aide à la prévision (en agriculture, par exemple). Les principaux enjeux de l'observation de la Terre depuis l'espace sont donc scientifiques, économiques et stratégiques.

b) Les paramètres utilisés

La température de surface de l'eau. Ce paramètre physique du milieu aquatique directement impliqué dans la croissance, la survie et la reproduction, aussi bien de la bactérie que de ses réservoirs (voir Figure 1), est quantifiable par les mesures issues de la télédétection spatiale. Nous avons utilisé les produits GAC (*Global Area Coverage*) qui couvrent toute la surface des océans du globe, dérivées des données acquises par le radiomètre à infrarouge thermique AVHRR (*Advanced Very High Resolution Radiometer*) à bord des satellites de la NOAA (*National Oceanic Atmospheric Administration*, agence nord-américaine de surveillance météorologique et océanographique). La résolution spatiale des données est de 9 km et la résolution temporelle de 8 jours. La série de capteurs de la NOAA fournit des données de manière constante depuis le 01 janvier 1985. La mesure radiométrique permet de dériver la température des eaux de surfaces en degré Celsius.

Concentration en chlorophylle-a. Ce paramètre biotique du milieu aquatique représente la mesure indirecte de la densité de la bactérie et de ses réservoirs (Lobitz *et al.*, 2000). Nous avons utilisé également les produits GAC (*Global Area Coverage*) dérivées des données acquises par le capteur SeaWiFS (*Sea-viewing Wide Field-of-view Sensor*). La résolution spatiale des données est également de 9 km et la résolution temporelle de 8 jours. Ses huit canaux du vert au proche infrarouge analysent avec une grande précision les composants de la colonne d'eau et leurs concentrations. Le canal 1 est utilisé pour distinguer les substances jaunes ; les canaux 2,3,4 pour calculer la concentration en pigments chlorophylliens ; les canaux 6,7,8 pour évaluer la turbidité et corriger les effets atmosphériques. Dans le cas des eaux du large, la couleur de l'eau dépend essentiellement de la concentration chlorophyllienne. En revanche, pour les eaux côtières, l'interprétation des mesures radiométriques est plus complexe en raison de la présence simultanée de la matière organique en suspension, des particules en suspension et des pigments chlorophylliens. Afin de s'affranchir des incertitudes sur la mesure de concentration en chlorophylle-a, il a été décidé d'extraire à une distance importante des côtes les données utilisées pour la modélisation. Les données de concentration en chlorophylle-a dérivées de la mesure radiométrique sont en mg/m³. Les données sont disponibles depuis le 14 septembre 1997.

c) Extraction des données à partir d'images satellites

Chaque image satellite représente à un instant *t* une mesure en deux dimensions spatiales d'un paramètre avec une résolution spatiale de l'information par unités de 9 km². Une succession d'images dans le temps permet de reconstituer l'évolution du paramètre mesuré dans une dimension supplémentaire, la dimension temporelle. Ainsi, la compilation en chacune des unités d'informations uniformes spatialement, ou pixel, de la mesure sur un ensemble d'images successives dans le temps permet de reconstituer la dynamique temporelle du paramètre à une localisation précise (voir Figure 2). Afin de caractériser la variabilité de la température de surface et de la concentration en chlorophylle-a au large des côtes des pays considérés, nous avons utilisé le programme gestionnaire d'images de télédétection, *Seas-View* développé par Martin Desruisseaux (IRD) dans le cadre d'un projet de l'unité ESPACE (I.R.D., programme Palangre)⁴. Aussi, la caractérisation de l'environnement côtier proche, favorable au développement de la bactérie et de ses réservoirs auxquels sont exposées les populations humaines considérées, a été réalisée selon la procédure suivante (Figure 2) :

1. La bande côtière considérée a été définie d'une largeur de 100 km et subdivisée en trois tracés, à 10, à 50 et à 100 km, parallèlement au trait côtier.

⁴ Ce projet est intégré dans un programme international Open Source SEAGIS : <http://seagis.sourceforge.net>

2. Sur chacun de ces tracés et parallèlement au trait de côte, il a été défini un point d'extraction de la donnée environnementale tous les 100 km.

3. Pour chacune des images disponibles, la valeur du paramètre considéré par l'image a été extraite et stockée dans une base de données référencée. Les séries temporelles de chacun des paramètres pour chacune des localisations ainsi définies ont aussi été reconstituées avec un pas de temps de 8 jours (Figure 2).

II.1.c. Les données climatiques

a) Indice de l'Oscillation Australe (SOI) et l'Indice de l'Oscillation Indienne (IOI)

La caractérisation de la variabilité climatique globale est quantifiable par des indices climatiques définis à partir de mesures de paramètres climatiques. L'Indice de l'Oscillation Australe (*Southern Oscillation Index, SOI*) est calculé à partir des fluctuations mensuelles ou saisonnières de la différence de pression atmosphérique enregistrée entre Tahiti, Pacifique Est (20°S, 150°W), et Darwin, Pacifique Ouest (10°S, 130°E). Des valeurs négatives persistantes de *SOI* sont révélatrices d'évènements *El Niño*. Ces valeurs négatives sont généralement associées à (i) un réchauffement significatif de l'est et du centre de l'Océan Pacifique, (ii) une diminution de l'intensité des vents sur le Pacifique, (iii) une réduction des précipitations sur l'est et le nord de l'Australie. Des valeurs positives de *SOI* sont associées à une intensification des vents sur le Pacifique et à un réchauffement des eaux côtières du nord de l'Australie, appelé un évènement *La Niña*. Les eaux tropicales du centre et de l'est du Pacifique deviennent alors plus froides. Cela a pour conséquence d'augmenter la probabilité pour que les conditions climatiques de l'est et du nord de l'Australie soient plus humides que la normale. Les données mensuelles pour la période 1975 à 2002 ont été téléchargées sur le site de la NOAA⁵.

⁵ <http://www.cpc.ncep.noaa.gov/data/indices/index.html>

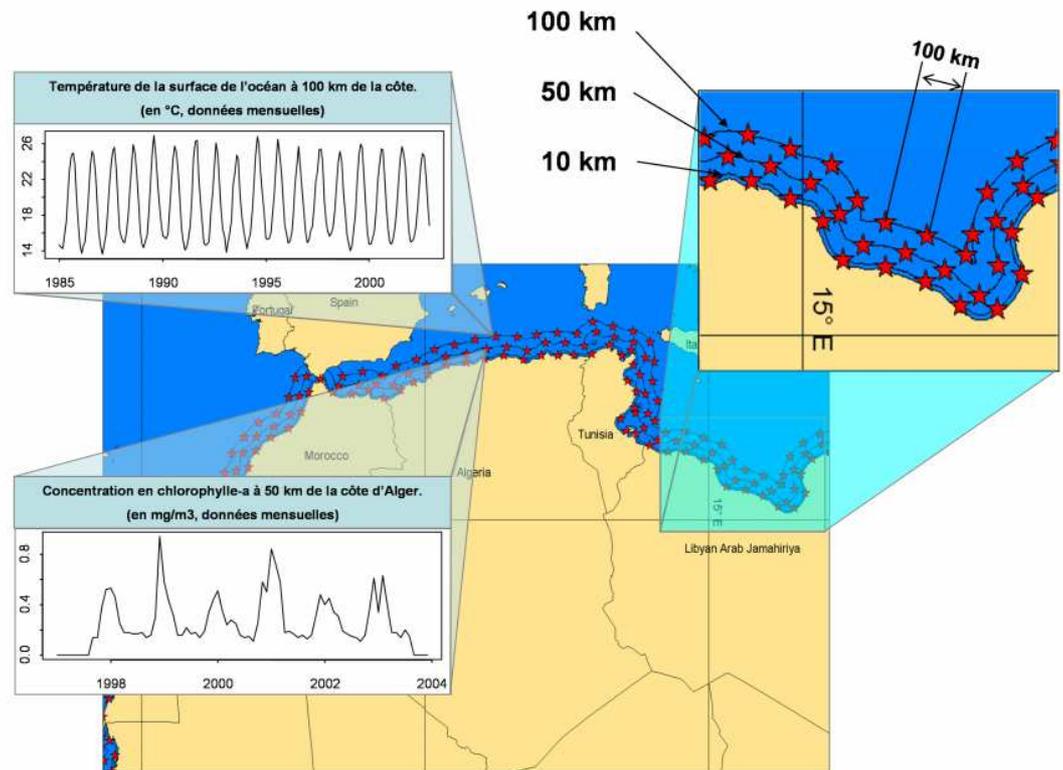


Figure 2 : Schématisation du protocole d'extraction des données environnementales par un exemple illustrant la dynamique temporelle de la concentration en chlorophylle-a et de la température de surface de l'eau au large des côtes algériennes.

Les oscillations entre les masses d'air de part et d'autre de l'Océan Pacifique ont une influence sur celles des bords est et ouest de l'Océan Indien (Webster *et al.*, 1999). Les deux systèmes atmosphériques se rejoignent au dessus de l'Indonésie et les perturbations qui apparaissent dans le Pacifique peuvent également se répercuter sur l'Océan Indien (Pascual *et al.*, 2000). Par une analyse quantitative, Saji *et al.* (1999) ont montré que les événements ENSO expliquent 30% de la variabilité des anomalies de températures de surface de l'océan Indien. Tout comme pour *SOI*, l'indice de l'oscillation Indienne [Indian Oscillation Index, *IOI*, (Marsac & Le Blanc, 1998)] caractérise la variabilité des anomalies de pression atmosphérique de surface entre Mahé aux Seychelles (4°S, 55°E) et Darwin en Australie (10°S, 130°E). La série temporelle de l' *IOI* est construite à partir de données mensuelles d'anomalies standardisées de pression atmosphérique entre ces deux sites (Mahé moins Darwin). Les événements chauds, l'augmentation de la température de surface de l'océan et l'intensification des vents d'est à l'équateur sont associés à des valeurs de l' *IOI* inférieures à -1. A l'opposé, des valeurs supérieures à +1 sont associées aux événements froids (Marsac, 2001).

Nous avons recherché d'autres indices climatiques plus spécifiques à l'Océan Atlantique, nord ou central (transmission des données par B. Sultan du Locean, ex. Lodyc), ou à la Mer Méditerranée. L'indice relatif à cette dernière région (transmission des données par Y. Tourré de Médias-France, indice NAWA) s'est avéré peu utile notamment parce que les données correspondantes sont non continues, limitant donc les croisements statistiques avec les données de cas de choléra.

b) Anomalies de Températures Terrestre et Océanique

Les données mensuelles d'anomalies de températures terrestre et océanique (*Land and Sea Surface Temperature Anomalies*, LSSTA) pour la période de 1975 à 1995 ont été extraites de l'atlas global des températures de surface océanique (*Global Ocean Surface Temperature Atlas*, GOSTAplus). Les données sont disponibles sur le site internet de

l'agence spatiale national américaine⁶ (*National Space Agency, NASA*). Les données ont une résolution spatiale de 5 degrés carré de latitude et longitude, mais sont actuellement non disponibles après 1995.

c) Précipitations

Les données mensuelles de précipitations ont été extraites d'une base de données mondiale historique entre 1975 et 1995. Elles ont été téléchargées à partir du site Internet de l'unité de recherche sur le climat de l'Université d'East Anglia à Norwich (Royaume Uni)⁷ laquelle représente aujourd'hui la référence pour les experts dans le domaine. La résolution spatiale des données est de 2,5 degrés de latitude sur 3,75 degrés de longitude.

II.2. Analyses des séries temporelles

En général, l'analyse des séries temporelles met très souvent en évidence l'existence de périodicité dans la dynamique des systèmes étudiés, e.g. système biologique, physique, économique, ou encore climatique (Box *et al.*, 1994 ; Chatfield, 2004). Il existe différents outils mathématiques pour réaliser ces analyses, les plus classiques étant les autocorrélations temporelles⁸ et les analyses spectrales⁹. Ces deux outils déterminent l'existence ou non de périodicités au sein d'une série temporelle, mais ils n'intègrent pas la dimension temporelle. Ceci constitue un inconvénient majeur dans le cas des séries non stationnaires, c'est à dire des séries pour lesquelles les périodicités observées ne sont pas constantes au cours du temps, comme c'est le cas, en particulier, pour les dynamiques agents infectieux et parasitaires (Broutin *et al.*, 2004a ; Cazelles *et al.*, 2005 ; Pascual *et al.*, 2000 ; Rodo *et al.*, 2002). En effet, les fréquences observées peuvent évoluer au cours du temps, augmenter, diminuer ou même disparaître. Dans ce cas, l'interprétation des fréquences issues de ces analyses peut devenir ambiguë. L'outil actuel le plus performant pour l'analyse des séries temporelles, et plus particulièrement pour les séries non stationnaires, est l'analyse en ondelettes (Burke-Hubbard, 2000 ; Torrence & Compo, 1998).

II.2.a. Les ondelettes

Les ondelettes décomposent un signal complexe en une multitude de fonctions simples, dérivées d'une famille de fonctions déterminées préalablement, appelée 'l'ondelette mère'. Les fonctions simples issues de cette décomposition sont localisées en temps et en fréquence et correspondent à une succession d'ondelettes de même forme mais de tailles différentes. L'analyse en ondelette utilise une seule ondelette qui se contracte ou s'étire suivant la période prospectée dans le signal. L'ondelette mère la plus utilisée dans le cadre d'analyse de séries temporelles biologiques, épidémiologiques et climatiques est l'ondelette de Morlet (Cazelles & Stone, 2003 ; Grenfell *et al.*, 2001 ; Rohani *et al.*, 2003).

Le spectre résultant correspond à la corrélation entre l'ondelette et le signal en fonction de la fréquence (= taille de l'ondelette) et du temps. Ainsi, les périodicités, si elles existent, sont détectées à chaque instant et l'analyse met en évidence leur évolution au cours du temps. Le spectre d'ondelettes, en trois dimensions (période, temps et corrélation) permet donc de mettre en évidence la succession des fréquences dans le temps c'est à dire leur évolution, ce que n'autorise pas l'analyse spectrale simple. En appliquant cette méthode à l'étude des séries temporelles de cas de choléra et des variables environnementales et climatiques, nous avons caractérisé l'évolution dans le temps des cycles épidémiques du choléra, et l'évolution temporelle de la variabilité environnementale et climatique locale et/ou globale.

⁶ <http://podaac.jpl.nasa.gov/>

⁷ <http://www.cru.uea.ac.uk/~mikeh/datasets/global/>

⁸ La fonction d'autocorrélation permet de décrire la structure dépendante des séries temporelles univariées. Cela met en évidence la corrélation entre les observations de la série, les unes par rapport aux autres.

⁹ L'analyse spectrale est basée sur la transformée de Fourier qui convertit tout signal en une somme de fonctions périodiques élémentaires (sinus et cosinus caractérisées par des amplitudes et phases différentes). Chacune de ces fonctions élémentaires est pondérée par des coefficients représentant leur poids dans le signal, les coefficients de Fourier. Le spectre de Fourier permet de déterminer les fréquences qui contribuent le plus fortement au signal observé.

II.2.b. La cohérence

De la même manière que l'on étudie l'évolution des périodicités dans un signal, la méthode des ondelettes met en évidence comment localement au cours du temps deux séries non stationnaires sont corrélées en fonction de la période. Il s'agit de l'analyse de cohérence. La représentation est également sous forme de *spectre dit de cohérence*, en trois dimensions : Période-Temps-Corrélation entre les deux séries. La corrélation dans l'analyse de cohérence varie entre 0 et +1, où +1 définit une corrélation linéaire parfaite entre les deux séries. Ainsi lorsqu'une forte cohérence entre deux séries est observée, l'analyse des phases détermine si les deux séries sont synchrones ou décalées dans le temps. Tout comme pour le spectre d'ondelettes, le cône d'influence est représenté sur le spectre de cohérence.

II.2.c. Les analyses de phases

En complément aux analyses en ondelettes, il est possible d'extraire pour une bande de période donnée, l'évolution des phases des signaux. Le calcul de la différence entre les phases des deux signaux à un instant donné détermine si les signaux sont *synchrones* (en phase) ou *asynchrones* (en décalage de phase). Dans le second cas de figure, le signe de la différence de phase détermine quel signal est en avance ou en retard sur l'autre.

Partie III

Relations climat/épidémiologie pour le choléra en Méditerranée et le sous- continent nord-africain

Partie III. Relations climat/épidémiologie pour le choléra en Méditerranée et le sous-continent nord-africain

Contexte et objectifs

Dans un contexte d'évolution vers un réchauffement global sur le long terme et d'une plus grande variabilité du climat, l'étude de l'impact de ces changements sur les écosystèmes et les populations végétales, animales et humaines fait l'objet de nombreux travaux de recherche depuis ces dix dernières années (Colwell, 1996 ; Colwell & Huq, 2001 ; Epstein, 1999, 2001 ; Harvell *et al.*, 1999 ; Harvell *et al.*, 2002 ; Kovats *et al.*, 2003 ; Lipp *et al.*, 2002 ; Pascual *et al.*, 2000 ; Patz, 2002 ; Patz *et al.*, 1996). Aussi, la variabilité saisonnière (exemple : la mousson ouest africaine, ou encore indienne) ou la variabilité interannuelle du climat (exemple : événements *El Niño*) joue un rôle majeur sur la dynamique d'un grand nombre de maladies infectieuses humaines (Colwell, 1996).

Parmi les maladies les plus sensibles à la variabilité climatique, il y a celles dites 'à transmission vectorielle' comme le paludisme, la dengue ou encore les encéphalites virales (Colwell, 1996 ; Patz *et al.*, 1996). En effet, le climat peut influencer l'aire de répartition mais aussi la reproduction des vecteurs, le taux de morsure ou encore la période d'incubation du pathogène (Patz *et al.*, 1996). D'autres maladies dites 'à transmission hydrique' sont également influencées par l'effet du climat au travers, par exemple, de la disponibilité en eau ou de l'augmentation de la température de l'eau qui devient alors plus propice au développement des pathogènes (Colwell, 1996 ; Guernier *et al.*, 2004 ; Lipp *et al.*, 2002). Le choléra représente un très bon exemple de maladie influencée par le climat comme cela est détaillé par la suite.

Dans le cadre du programme *Cholclim*, nous nous sommes tout d'abord intéressés à comprendre l'apparition des épidémies de choléra sur la rive sud de la Méditerranée, et ce afin de vérifier deux hypothèses simples : (i) l'apparition des premiers cas de choléra dans les populations humaines vivant à proximité de la Mer Méditerranée, sous l'hypothèse d'une transmission de l'agent bactérien à partir du milieu marin, *versus* une acceptation courante qui est d'accepter que les épidémies sont transmises de l'extérieur par le phénomène d'immigration (exemple : pour l'Algérie à partir du Mali) , et (ii) l'existence d'un lien entre des composantes environnementales, et notamment bioclimatiques et océanographiques, et les crises de choléra observées dans cette partie du Monde. Initialement, nous avons été en contact avec les différents services de santé publique du Maroc, d'Algérie, de Tunisie, et d'Egypte notamment, ainsi qu'avec le Département des Maladies Infectieuses de l'Organisation Mondiale de la Santé à Genève. Progressivement, et cela a été le plus flagrant avec les services de santé du Royaume du Maroc, où le choléra est un véritable problème de santé publique, ces services ont interrompu tous dialogues et fermés leurs sites Internet à l'accès libre. Nous disposons d'un rapport imprimé sur l'état des épidémies de choléra au Maroc ces 15 dernières années qui montre des épidémies importantes allant jusqu'à 1500-1800 cas mensuellement dans plusieurs villes de ce royaume. Nous avons subi des refus catégoriques quant à l'obtention des données de cas. Nous discutons dans la partie de ce rapport consacré aux conclusions et perspectives à ce programme des raisons principales à voir aujourd'hui plusieurs pays interdire l'accès aux données de cas, voire même jusqu'à « cacher » l'existence de cas de choléra à l'OMS. Nos participations à plusieurs réunions avec les ingénieurs sanitaires de cette organisation internationale dans le cadre de la *Global Task Force*, nous ont convaincu sur l'importance d'une approche régionale à la compréhension des épidémies de choléra, et la nécessité du développement d'une approche « environnementaliste » pour traiter ce sujet. Nous présentons ici les principaux résultats obtenus sur notre compréhension aujourd'hui des crises de choléra en Algérie, et des liens probables entre cette maladie et le climat.

III.1. Approche locale : le cas du choléra en Algérie

La mise en place d'une collaboration scientifique entre l'Algérie et la France, et plus précisément, entre l'Institut National de Santé Publique (*INSP*) algérien et plusieurs équipes de l'Institut de Recherche pour le Développement à Montpellier, est à l'origine de cette étude. Les données épidémiologiques mensuelles d'incidence du choléra en Algérie pour la période de 1986 à 1998 ont une résolution spatiale à l'échelle des wilayas (divisions

administratives). Avec cette information spatiale relativement fine nous pouvons investiguer outre la dynamique temporelle de la maladie dans le pays, son évolution dans l'espace.

Au cours des différentes pandémies de choléra, seule la première pandémie a épargné l'Algérie. Les premiers cas de choléra de l'actuelle pandémie (7^{ème}) sont signalés en Algérie le 16 juillet 1971 à Tlemcen, extrémité nord-ouest de l'Algérie. Depuis, le choléra persiste selon un mode endémo-épidémique avec des poussées épidémiques tous les quatre ans environ (Laïd *et al.*, 1999 ; Ouchfoun & Hannoun, 1999). La mise en place du programme national de lutte contre les maladies transmissibles par voie hydrique en 1987, s'est révélée être une action sanitaire efficace dans la gestion et la prise en charge de la maladie puisqu'elle a permis de faire régresser la maladie dans la population algérienne. Le choléra reste cependant un problème de santé publique sur toute la façade sud de la Mer Méditerranée.

Un ensemble d'analyses statistiques sur la distribution spatiale des cas de choléra montre clairement que les zones à la fois les plus affectées par le choléra, mais aussi les plus régulièrement soumises aux épidémies sont les provinces de Relizane, Chlef, et Medea, qui sont des wilayas, où nous ne rencontrons pas les populations humaines les plus importantes et les plus denses, et situées proche de la côte méditerranéenne au nord-ouest du pays. Ces trois wilayas apparaissent très clairement se démarquer des autres provinces algériennes, et constituent des zones à risque cholérique plus élevées. Les populations des wilayas de Relizane et Chlef subissent, quantitativement parlant, les premiers épisodes épidémiques saisonniers, tendant à indiquer que ces deux zones présentent des particularités géographiques et environnementales favorables à l'émergence et à la transmission du choléra. Une analyse statistique plus poussée tend à écarter l'influence de paramètres socio-démographiques pour expliquer l'apparition de ces premiers cas dans ces zones (Magny *et al.*, en prép.)

Nous avons ensuite étudié la relation entre le choléra et (i) *la température de surface de l'océan* extraite à partir des images satellites au large de la côte algérienne (voir Figure 2), et (ii) *les précipitations*. La relation avec la chlorophylle-*a* n'a pas pu être effectuée du fait du non chevauchement de ces données avec les données épidémiologiques de cas. Cette dernière remarque, récurrente au cours de cet exposé, pose les limites de ce genre d'études où un lien océano-climatique est recherché avec des cas de maladies environnementales eau-dépendantes, et où les mesures physico-chimiques sont toujours limitées et limitantes.

Le choléra semble présenter un cycle interannuels de 3 à 6 ans, déjà démontré statistiquement pour différentes régions en Asie et en Afrique de l'Ouest (Bellew, 1884 ; Bouma & Pascual, 2001 ; Constantin de Magny *et al.*, en revue ; Pascual *et al.*, 2002 ; Rodo *et al.*, 2002 ; Russell, 1925-1926, 1926-1927), et une saisonnalité marquée (Bouma & Pascual, 2001 ; Glass *et al.*, 1982 ; Lobitz *et al.*, 2000 ; Pascual *et al.*, 2000).

En Algérie, la dynamique de la maladie se caractérise par une forte composante saisonnière depuis 1971 et jusqu'en 1995. Sur la période qui s'étend de 1971 à 1991, Laïd *et al.* (1999) ont montré que les cas surviennent chaque année entre le mois de juin et de novembre avec près de 67 % des cas qui apparaissent entre le mois d'août et septembre. L'analyse similaire sur les données mensuelles entre 1986 et 1998 met en évidence la même tendance.

Nous avons d'abord caractérisé la périodicité inter-annuelle du choléra en Algérie par une analyse d'ondelettes des données annuelles (1971-1998). Ensuite, nous avons pu aborder la saisonnalité du choléra par l'analyse en ondelettes de séries mensuelles. Finalement, nous avons testé l'hypothèse d'un gradient de diffusion nord/sud, et préférentiellement à partir de la zone nord-ouest, par des analyses de décalages de phases entre les dynamiques de choléra pour les trois zones géographiques le long de ce gradient.

L'analyse en ondelettes de la série de l'incidence mensuelle du choléra en Algérie entre 1971 et 1998 montre une récurrence d'épidémies de choléra avec une période centrée sur 4 ans, statistiquement significative sur la période 1980-1988 (Figure 3). Plusieurs hypothèses faisant intervenir des facteurs de nature différentes mais dont les effets peuvent engendrer le même résultat peuvent expliquer cette périodicité. Parmi celles-ci, l'impact du phénomène ENSO (présentant également une périodicité interannuelle entre 3 et 8 ans) sur la dynamique de la maladie dans d'autres régions du globe, le Pérou et le Bangladesh, a été mise en évidence.

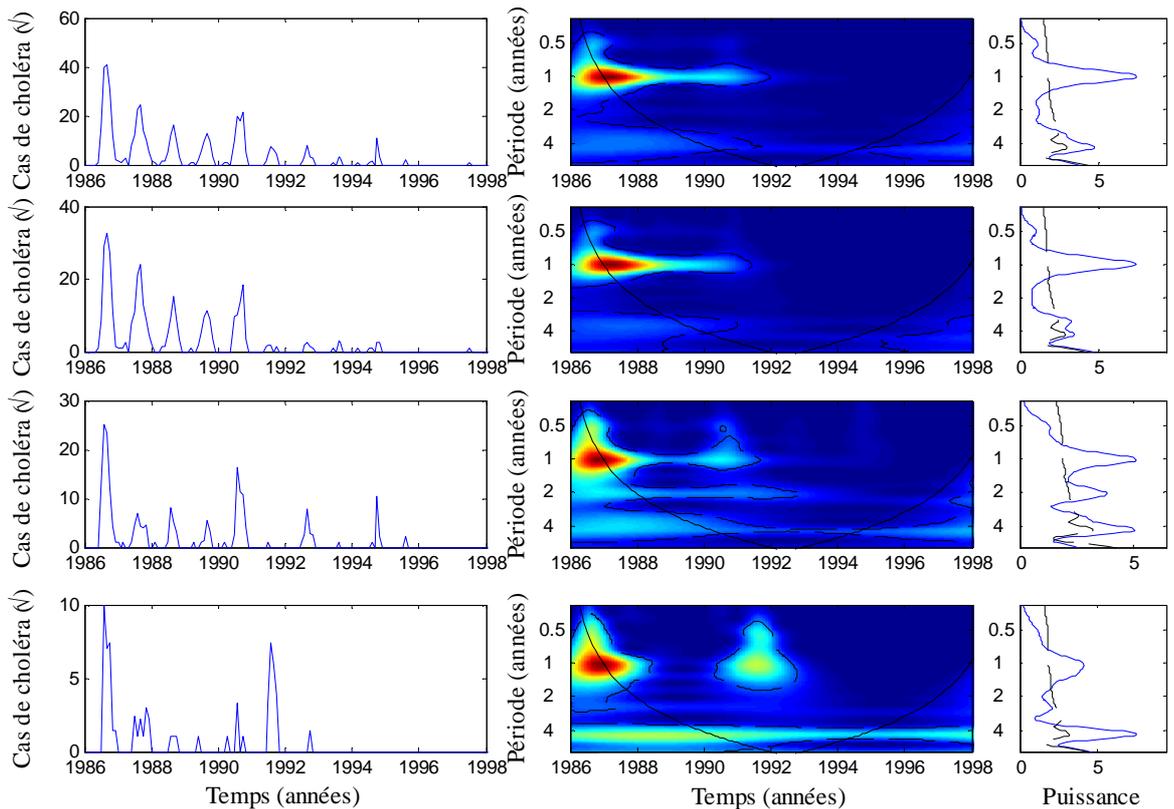


Figure 3 : Analyses en ondelettes des cas de choléra mensuels en Algérie sur la période de 1986 à 1998 : (A) Données nationales, (B) pour le Tell, (C) pour les Hautes plaines, (D) pour le Sahara. Les graphiques de gauche correspondent à la série temporelle (racine carrée). A gauche, les séries temporelles de cas, au centre, les spectres d'ondelettes, et à droite, les spectres moyens (traits bleus) avec le seuil de significativité à 5% (traits noir pointillés) après 1000 permutations.

Le résultat de la série pour la zone "Tell", la plus au nord, est quasi identique à celui de la série totale. En effet, cette zone géographique regroupe la plupart des wilayas les plus peuplées, et les plus touchées par la maladie. Pour la série dite "Haute Plaine", en position centrale sur le gradient nord-sud, le cycle annuel est également détecté sur la période 1986-1992 mais avec une baisse de l'intensité de la corrélation entre 1988 et 1990. Enfin, le cycle annuel pour la série "Sahara", la plus au sud, est discontinu. Il est présent sur les périodes de 1986-1988 puis 1990-1992 seulement.

Ainsi, la saisonnalité du choléra est clairement établie pour les trois zones géographiques sur la période 1986-1992. Cette saisonnalité marquée du choléra décrite dans de nombreuses régions du Monde (Pérou, Bangladesh, Afrique de l'Est, Afrique de l'Ouest, Afrique du Nord) est l'une des raisons majeures de la recherche de facteurs climatiques et environnementaux à l'origine de cette variabilité (Pascual *et al.*, 2002). Parmi les facteurs impliqués dans ce phénomène, nous avons choisi d'étudier en relation avec la dynamique du choléra en Algérie, la dynamique de *la température de surface de l'océan* à 50 km au large de la côte algérienne et *les précipitations* de la zone dite "Tell", c'est-à-dire de la zone la plus côtière.

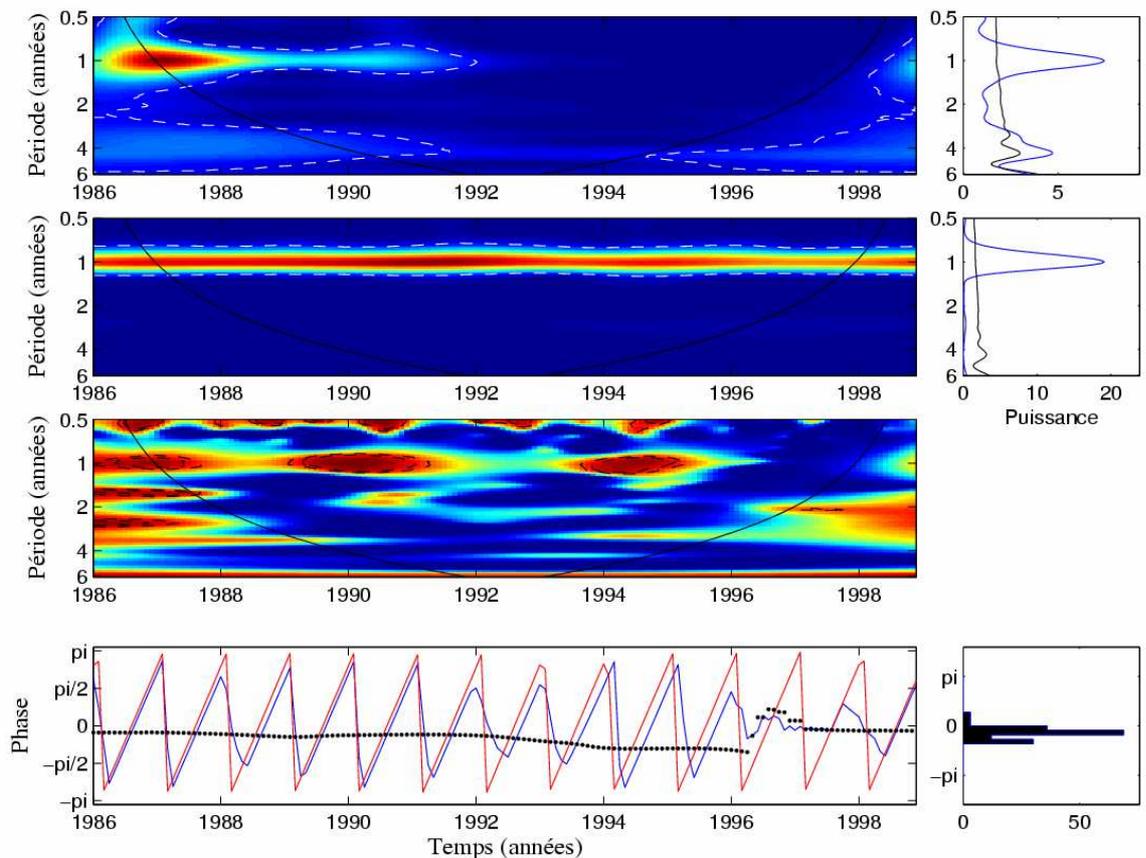


Figure 4 : Analyse des périodicités et du synchronisme entre la dynamique mensuelle du choléra en Algérie et de la température mensuelle de surface de l'océan à 50 km au large de la côte algérienne pour la période 1986 à 1998 : (A) spectre d'ondelettes de la série de cas de choléra (racine carrée) à gauche et spectre global à droite, (B) spectre d'ondelettes de la série des températures de surface de l'océan à gauche et spectre global à droite. (C) spectre de cohérence entre les deux séries. (D) diagramme des phases extraites dans la bande de période 0,8-1.2 ans avec, en rouge, la température de surface de l'océan et, en bleu, les cas de choléra.

Tout comme me l'analyse des périodicités de la dynamique des cas de choléra en Algérie qui présente un cycle annuel entre 1986 et 1992, l'analyse des périodicités de la série des précipitations montre une composante annuelle très marquée sur toute la période.

L'analyse de la cohérence entre les deux séries révèle une forte cohérence sur la bande périodique centrée sur 1 an entre 1986 et 1992. Nous avons choisi d'illustrer ici les résultats concernant les associations entre les cas de choléra et la température de surface de la Mer Méditerranée.

L'analyse des périodicités dans la série des températures de surfaces de l'océan (SST) à 50 km de la côte algérienne montre une composante annuelle très marquée sur toute la période (Figure 4B). L'analyse de la cohérence entre les deux séries révèle une cohérence sur la bande périodique centrée sur 1 an entre 1986 et 1992, mais non significative en 1988 (Figure 4C). Ainsi pour la bande de période comprise entre 0,8 et 1,2 ans sur la période de temps de forte cohérence, l'évolution des phases montre la température de surface de l'océan légèrement en avance par rapport aux cas de choléra (Figure 4D). En effet, le décalage entre les phases des deux signaux dans la bande périodique centrée sur 1 an est compris entre 0 et $-\pi/2$, soit compris entre 0 mois et -3 mois, mais très proche de 0 mois (presque synchrones).

Nous observons la même tendance entre le choléra en Algérie et la SST que dans les autres zones (Pérou, Bangladesh et Afrique de l'Ouest) où cette relation a été quantitativement étudiée avec les outils les plus modernes en dynamique non-linéaire. En

effet, la température des réservoirs aquatiques et plus précisément la température de surface de l'océan des zones côtières s'avère être un facteur important dans la dynamique environnementale des vibrions et de ses réservoirs. Ce paramètre est considéré comme un facteur important pour la prédiction du choléra car il est révélateur des conditions de température qui règnent dans la couche superficielle de l'océan où se concentre, en particulier, les principaux réservoirs de la bactérie (Colwell, 1996 ; Lobitz *et al.*, 2000). En plus d'être une mesure directe de la température de surface de l'environnement aquatique côtier, la SST peut être également interprétée comme une mesure indirecte de la température atmosphérique ambiante. En effet, la surface de l'océan est à l'interface entre air et eaux plus profondes et donc soumise aux influences des deux. La température ambiante étant également un facteur mis en cause dans la dynamique du choléra au Pérou par exemple (Speelmon *et al.*, 2000).

En résumé, la saisonnalité marquée du choléra, qui coïncide avec la période où la température de surface de l'océan au large de la côte algérienne est la plus chaude dans l'année, ainsi que le décalage avec les précipitations, confirme l'influence probable du climat sur la dynamique saisonnière du pathogène et/ou de ses hôtes aquatiques sur les côtes algériennes. La rythmicité des épisodes épidémiques sur un pas de temps supplémentaire de 4 ans environ est tout à fait comparable à ce qui a déjà été observé pour le choléra au Pérou, au Bangladesh et en Afrique de l'Ouest. Concernant le Maroc, l'examen des cartes de distribution de cas ainsi que les dates d'apparition des épidémies semblent coïncider avec ce que nous identifions pour les côtes algériennes, mais malheureusement l'impossibilité d'approfondir quantitativement cette recherche pour le Maroc, par rupture des contacts avec les autorités de santé publique, ne nous a pas permis de valider nos hypothèses pour cette autre région méditerranéenne.

III.2. Approche régionale : synchronisme et climat

L'approche comparative, déjà développée en macroécologie, consiste à mettre en évidence l'existence ou non de schèmes globaux (voir Figure 5) c'est-à-dire de caractériser les similarités dans les phénomènes (Brown, 1995). Dans le cas de notre étude, les schèmes globaux analysés peuvent être soit d'ordre géographique (*i.e.* dynamiques des cas de choléra similaires entre pays) ou d'ordre climatique (*i.e.* dynamiques des cas de choléra similaires pour des pays soumis aux mêmes influences climatiques). C'est par cette approche que nous avons étudié la relation entre la dynamique des cas de choléra dans le Golfe de Guinée pour plusieurs pays et la variabilité climatique à l'échelle locale et globale.

Ainsi, à partir de la comparaison de séries temporelles sélectionnées pour cinq pays limitrophes du Golfe de Guinée, nous avons cherché à caractériser :

- les périodicités dans les dynamiques,
- les éventuels synchronismes ou décalages entre les dynamiques de cas de choléra

dans les pays,

le lien entre le climat et ces dynamiques de cas.

Les données épidémiologiques concernent les notifications de cas de choléra pour la Côte d'Ivoire, le Bénin, le Togo, le Ghana, et le Nigeria, cinq pays géographiquement proches du Golfe de Guinée. Les données climatiques et environnementales mensuelles entre 1975 et 1996 concernent (i) l'indice de l'Oscillation Indienne (IOI) et (ii) les précipitations. Nous avons utilisé les analyses en ondelettes pour caractériser les périodicités, cohérences et synchronismes ou décalages. Chacune des séries temporelles, *i.e.* cas de choléra et facteurs climatiques, a d'abord été analysée indépendamment, puis nous avons étudié le synchronisme entre les différents pays. Enfin, nous avons étudié la cohérence entre les séries épidémiologiques et les séries temporelles de précipitations et d'IOI.

L'analyse comparative des dynamiques de cas de choléra pour cinq pays africains de la façade atlantique couplée aux dynamiques des facteurs climatiques locaux et globaux a mis en évidence pour la période 1975-2002 (voir Figures 6 et 7):

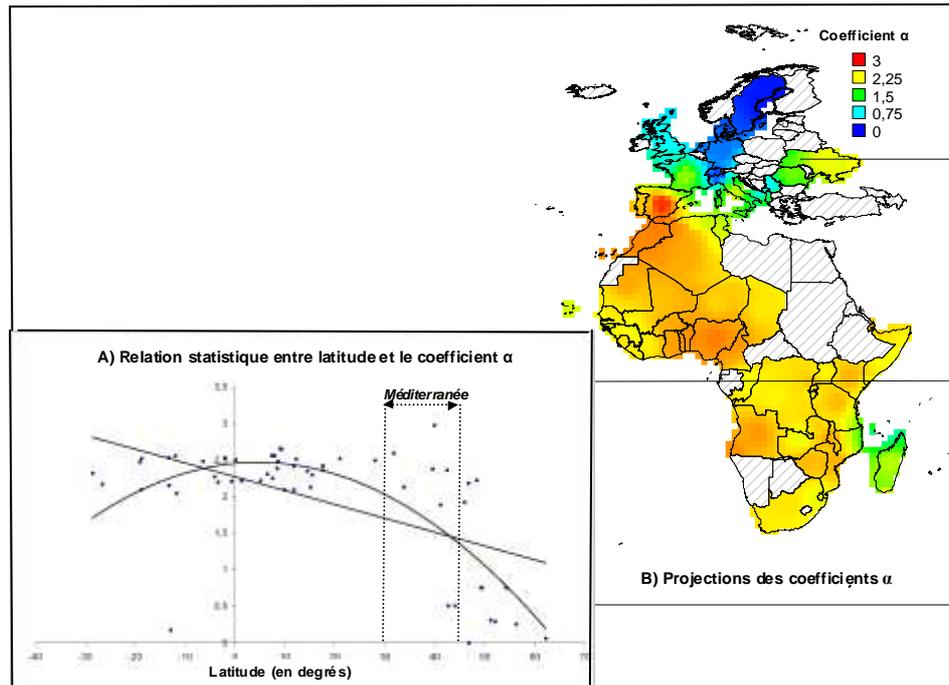


Figure 5 : Illustration de ce que représente un schème global en macroécologie par l'analyse ici de l'évolution du coefficient α de la loi de Taylor pour exprimer la dynamique de populations du choléra le long d'un axe latitudinal courant de l'Afrique du Sud jusque l'Europe du Nord et passant par la Mer Méditerranée. (A) Relation statistique entre la latitude moyenne (distinction entre hémisphère Nord et hémisphère Sud) et la valeur du coefficient α . (B) projection des valeurs sur une carte de l'Afrique, de la Méditerranée occidentale et de l'Europe de l'Ouest. Les pays de la Méditerranée orientale ne sont pas ici représentés. Les zones représentées par des traits obliques sont des zones pour lesquelles nous ne disposons pas de données ou pour lesquelles nous avons des séries temporelles trop courtes.

- une *périodicité commune* à 2-3 ans, entre 1989 et 1994, pour les séries climatiques et toutes les séries épidémiologiques, exceptée celle qui concerne la Côte d'Ivoire (Figure 6);

- un *synchronisme des épidémies* dans ces cinq pays pour cette même période de temps ;

- une *cohérence significative* entre les dynamiques de cas de choléra (excepté pour la Côte d'Ivoire) et les deux variables climatiques soit les précipitations (Figure 6) et *IOI*.

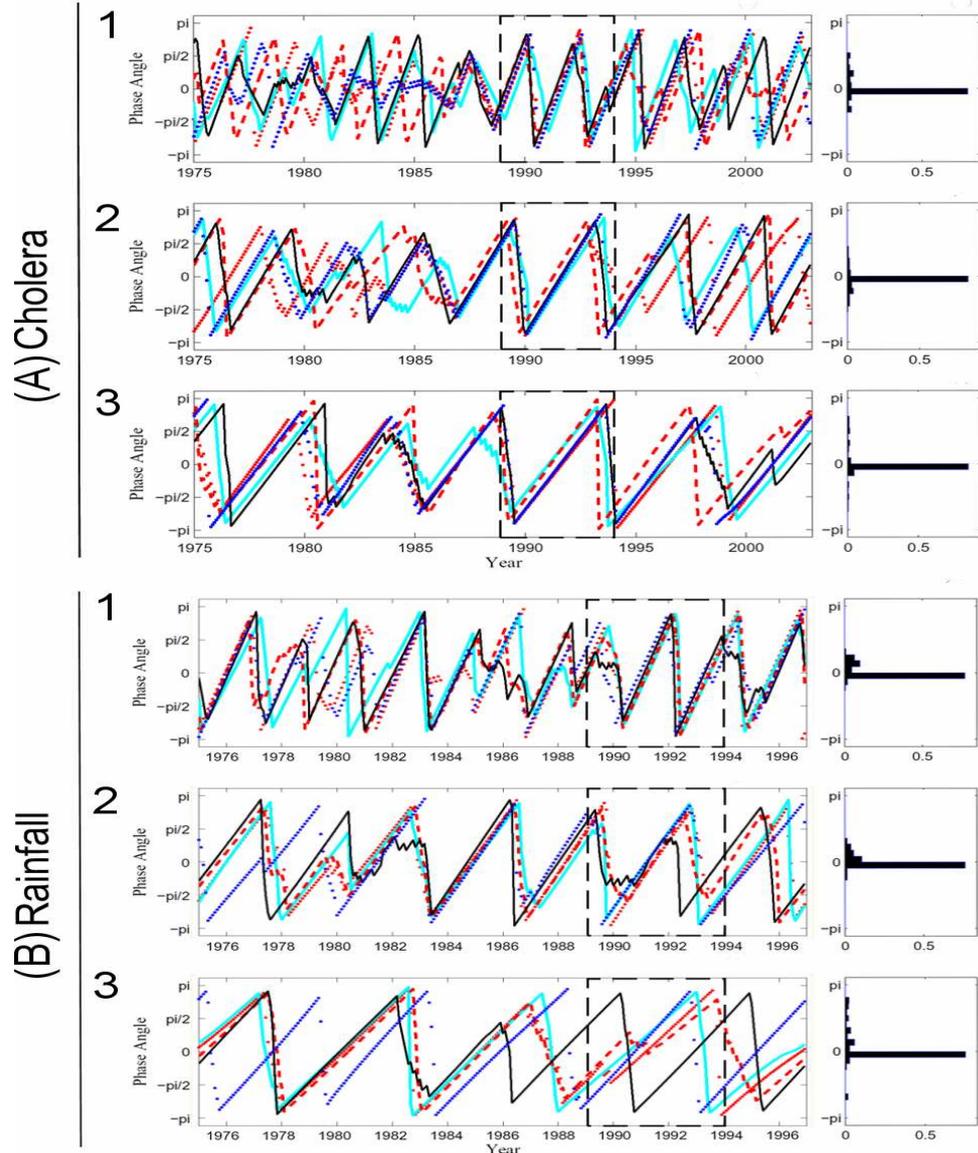


Figure 6 : Illustration des synchronisations dans les dynamiques (A) pour les séries de cas de choléra entre 1975 et 2002 (données mensuelles), et (B) pour les pluviométries de 1975 à 1996 (données mensuelles) pour le Bénin (en rouge continu), la Côte d'Ivoire (en bleu cyan), le Ghana (en rouge continu), le Nigéria (en noir) et le Togo (en bleu marine). Les diagrammes de droite illustrent les distributions de fréquence des différences de phase de 1989 à 1994. Les analyses de séries ont été réalisées pour les trois bandes périodiques (1) 1,8-2,5 ans, (2) 2-3 ans, et (3) 4-5 ans.

Une question importante soulevée par ces résultats obtenus concerne la synchronisation observée des épidémies : correspond-elle à une réponse des populations à un forçage externe ? Ce phénomène appelé "effet Moran" en biologie des populations caractérise la synchronisation des dynamiques de populations indépendantes. Ce forçage extérieur a pour conséquence d'uniformiser les conditions dans lesquelles évoluent les populations et de synchroniser leurs dynamiques (Blasius & Stone, 2000 ; Cazelles & Boudjema, 2001 ; Hudson & Cattadori, 1999 ; Moran, 1953). Dans le cas des dynamiques de cas de choléra, la variabilité climatique globale, décrite par IOI , pourrait être interprétée comme le facteur de forçage à l'origine de la synchronisation des épidémies de choléra dans les années 1990.

Incidence/Pluviométrie

Incidence/ IOI

Pluviométrie/ IOI

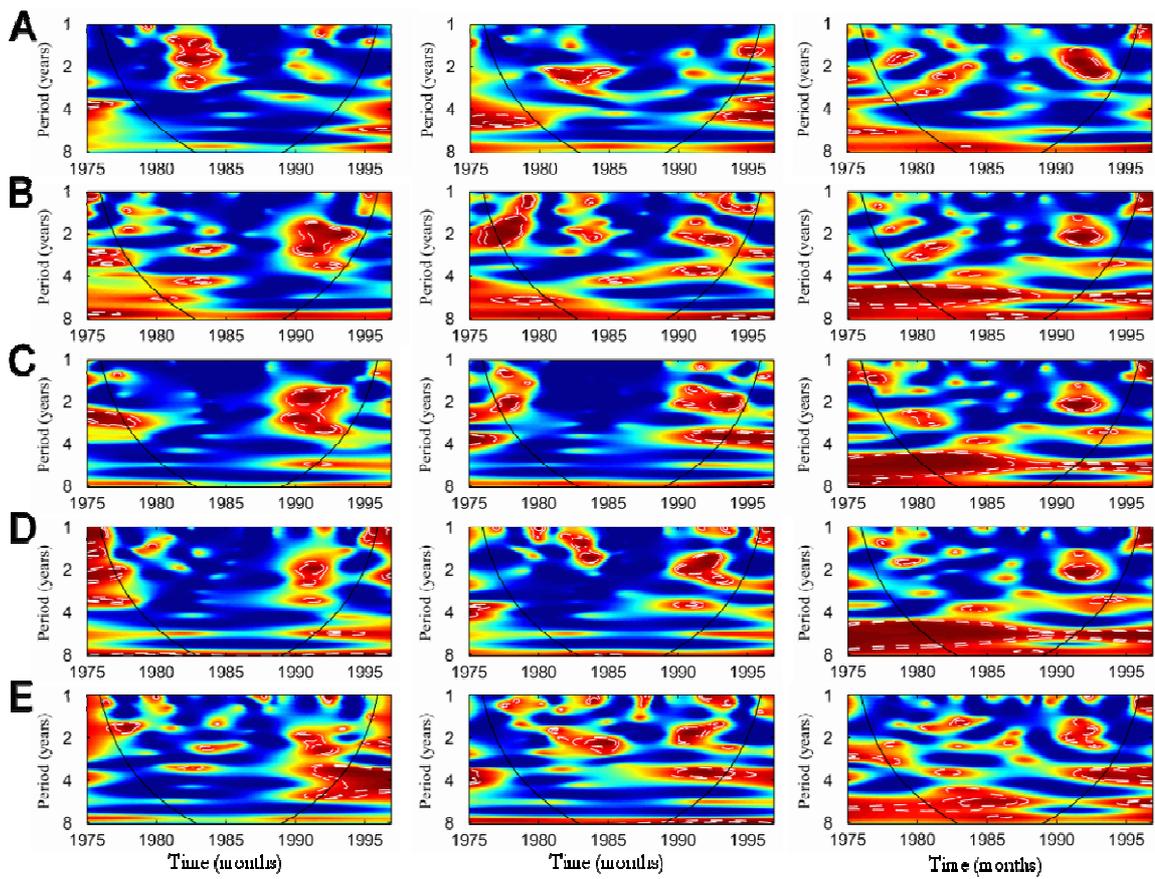


Figure 7 : Analyses de cohérences entre les incidences de choléra, la pluviométrie et l'indice de l'oscillation indienne pour les mêmes 5 pays que dans la figure précédente. Sur les spectres de cohérence, la couleur bleue indique des niveaux de cohérence bas, et la couleur rouge des niveaux de cohérence élevés. Les lignes pointillées de couleur blanche donnent les zones de significativité à 5% et à 10%. La ligne noire de forme conique montre les régions influencées par les effets de bord.

Un scénario aujourd'hui envisageable est que le ou les phénomènes climatiques les plus intenses, caractérisés par de fortes valeurs de l'indice *IOI*, se répercuteraient par les téléconnexions au travers de la variabilité climatique locale sur la transmission de la maladie dans les populations. En effet, le lien entre des événements climatiques extrêmes, comme les phénomènes ENSO, et la dynamique du nombre de cas de choléra ont été mis en évidence au Pérou, mais surtout pour le Bangladesh avec les phénomènes ENSO a récemment été illustré pour une autre maladie, la dengue (Cazelles *et al.*, 2005).

D'autres facteurs influencent la dynamique du choléra dans les populations humaines comme les flux migratoires, le niveau de pauvreté ou encore la densité de population (Ali *et al.*, 2002 ; Faruque *et al.*, 1998 ; Faruque *et al.*, 2005). Cependant, le climat semble jouer un rôle important sur la dynamique du choléra (Bouma & Pascual, 2001 ; Colwell, 1996 ; Colwell & Huq, 2001 ; Koelle *et al.*, 2005 ; Pascual *et al.*, 2002). Ces nouveaux résultats mettent en perspectives l'intérêt de l'approche comparative en élargissant la fenêtre d'étude des maladies.

La périodicité de 3 à 4 ans des cycles épidémiques de choléra décrite en Asie, en Amérique du Sud et désormais aussi en Afrique du Nord et de l'Ouest, apparaîtrait comme une constante, une propriété émergente, propre à la dynamique de la maladie en interactions avec son environnement et les populations hôtes. De plus, les cohérences significatives observées entre ces dynamiques de choléra et les variables climatiques renforcent l'hypothèse de l'existence d'un lien, non stationnaire, entre la variabilité climatique globale et locale, et la dynamique du choléra. C'est ainsi vrai à travers désormais toute la

ceinture intertropicale mais aussi pour une région importante du sud de la Mer Méditerranée qui représente la zone géographique la plus septentrionale où cette relation est aujourd'hui mise en évidence.

Ces approches et études sur le long terme des processus dynamiques d'une maladie comme le choléra sont essentielles dans la perspective de l'élaboration de système d'alerte et de prévention des populations les plus à risques. En effet, la caractérisation des phénomènes et les approches quantitatives sont les éléments de base pour la création de modèles mathématiques prédictifs basés sur l'observation de la variabilité climatique et environnementale à l'échelle globale et locale (Sultan *et al.*, 2005), et font l'objet de la dernière partie de ce rapport de programme.

Partie IV

La modélisation mathématique comme outil de prédiction

Partie IV. La modélisation mathématique comme outil de prédiction

Introduction

Pour le choléra, les quelques modèles épidémiologiques jusqu'alors proposés, fondés sur une structure compartimentée en modèle de type *SI* (Susceptibles-Infectés), ne tiennent curieusement pas compte de la classe des guéris (*R* comme Rétablis dans les modèles de type *SIR*). Le premier modèle mathématique pour le choléra a été proposé par Capasso et Paveri-Fontana en 1979 pour décrire la dynamique de l'épidémie de choléra de 1973 à Bari en Italie (Capasso & Paveri-Fontana, 1979). Ce modèle est constitué de deux équations différentielles dont l'une décrit l'évolution de la concentration de la bactérie dans l'eau de mer à proximité de la ville de Bari et l'autre décrit le nombre de personnes infectées dans la population (Capasso & Paveri-Fontana, 1979). Avec l'accroissement des connaissances sur l'écologie de la bactérie pathogène *Vibrio cholerae*, notre collègue et amie, Claudia Codeço en 2001 propose une extension du modèle de Capasso et Paveri-Fontana afin d'étudier du point de vue théorique la dynamique du choléra sur le long terme ; elle introduit en particulier un nouveau compartiment représentant l'évolution du nombre de susceptibles et complexifie le compartiment représentant la concentration de la bactérie pathogène dans l'environnement aquatique (Codeço, 2001). Enfin, Pascual et ses collaborateurs en 2002, propose un développement du modèle de Codeço avec un autre compartiment supplémentaire correspondant au volume d'eau dans lequel évolue les pathogènes (Pascual *et al.*, 2002). Cela leur permet de prendre en considération l'effet de la variation du volume d'eau, par les précipitations et le débit des rivières, sur la concentration du pathogène dans l'environnement. Cependant, ce dernier modèle qui n'est pas accompagné des résultats de simulation, reste entièrement formel. Notons au passage, que tous ces modèles épidémiologiques sur le choléra sont relativement récents montrant bien l'engouement très actuel à modéliser des maladies infectieuses présentant une forte composante environnementale. Le présent programme *Cholclim* participe à ce même effort international de recherche sur le choléra, une maladie clairement oubliée parce qu'acceptée trop vite être maîtrisée, et qui pourtant ré-émerge ici et là, souvent de manière très inquiétante !

A partir de cet état de l'art des différents modèles proposés pour caractériser la dynamique du choléra dans les populations, nous avons élaboré un modèle mathématique épidémiologique beaucoup plus complet que ceux rapidement présentés ci-dessus, et qui intègre, en particulier, la variabilité environnementale côtière caractérisée par les images de télédétection spatiale. L'objectif à long terme de l'élaboration d'un tel modèle est son intégration dans un système opérationnel de prédiction du risque cholérique, à l'aide d'imageries issues de la télédétection spatiale (voir Lobitz *et al.*, 2000, mais aussi dernière partie de ce rapport). Le risque est une notion complexe que l'on modélise par le croisement de deux composantes distinctes : l'aléa et la vulnérabilité. L'aléa caractérise le phénomène lui-même, physique ou biologique (dans notre cas un bloom phytoplanctonique suivi d'un autre zooplanctonique - en réalité un modèle proies-prédateurs), et la vulnérabilité rend compte du statut épidémiologique de la population (forte réceptivité *versus* résistance) dans la zone concernée par le risque. Cette approche s'applique notamment à l'ensemble des risques naturels et à certains risques technologiques. Les étapes suivantes sont la quantification du résultat de cette modélisation, donc du risque, puis son expression sous une forme pédagogique par une interface cartographique pour le système de surveillance et de prévention du risque sanitaire pour les populations exposées. Ce système évolutif intègre, en temps réel, les données de télédétection (concentration en chlorophylle-*a*), et pourra donc prédire le risque d'épidémies de choléra, initiées par des blooms phytoplanctoniques côtiers. Nous avons élaboré et paramétré le modèle en fonction de données épidémiologiques et environnementales observées pour deux pays des côtes de l'Afrique de l'Est, le Mozambique et la Somalie. Le choix c'est porté sur ces deux pays car les données épidémiologiques et environnementales étaient chevauchantes sur la plus longue période limitée par la disponibilité des images satellitaires de la couleur de l'eau (concentration en chlorophylle-*a*), disponibles que depuis le mois août 1997. A nouveau, notons ici que les limites à ce genre d'approches résident essentiellement dans l'acquisition des données environnementales obtenues à l'aide de l'imagerie satellitaire, lesquelles sont souvent très récentes, et ne permettent donc pas l'obtention de zones de recouvrement suffisantes avec les données épidémiologiques de cas pour effectuer des analyses

statistiques non linéaires robustes. Ce travail a été développé lors d'une université européenne d'été en « Mathématiques et applications en biologie et en médecine »¹⁰.

IV.1. Modélisation des épidémies

IV.1.a. Les données

Les données épidémiologiques correspondent aux notifications mensuelles entre 1997 et 2004 du nombre de cas de choléra au Mozambique et en Somalie. La fenêtre temporelle a été déterminée en fonction de la période pour laquelle les données environnementales étaient disponibles (voir remarque précédente).

Les données environnementales correspondent aux concentrations hebdomadaires en chlorophylle-*a* (en mg/m³) extraites à 50 km au large des côtes des pays étudiés.

IV.1.b. Méthodes

Nous avons utilisé un modèle déterministe en temps continu, puis ultérieurement en temps discret, à quatre compartiments : *S* pour les personnes saines ou susceptibles, *I* pour les infectés et les infectieux, *R* pour les guéries et immunisées temporairement, et *D* pour celles qui ont succombé à la maladie ou d'une autre cause (naturelle, accidentelle ou autre maladie...). Cette structure, assez typique en modélisation épidémiologique, est nouvelle pour le cas du choléra.

Trois hypothèses ont été intégrées et elles concernent la taille de la population totale, l'immunité acquise par une infection, et la concentration en chlorophylle-*a* :

- *Taille de la population totale* : étant donné que le modèle est ajusté sur des données observées sur le long terme dans les populations humaines, nous n'avons pas considéré les populations théoriques avec une taille constante. En effet, nous avons défini un facteur (*b-d*) de croissance de population, avec *b*, le taux de natalité de la population, et *d*, le taux de mortalité. Nous avons appliqué ce facteur de croissance aux susceptibles et aux guéris.

- *Immunité* : nous avons supposé l'existence d'une immunité temporaire après infection. Plusieurs études ont, en effet, mis en évidence la perte d'immunité après l'infection par un vibrion cholérique (Clemens *et al.*, 1991 ; Glass *et al.*, 1982 ; Levine *et al.*, 1981 ; Longini *et al.*, 2002). Toutefois, la durée de l'immunité n'est pas clairement établie et les estimations sont hautement variables (de 6 mois à plusieurs années). Nous avons choisi arbitrairement de fixer dans notre modèle la durée de l'immunité, ρ' , à 6 mois. Ce paramètre pourra naturellement être modifié dans le modèle à la lumière de nouvelles informations sur les valeurs possibles, valeurs qui manquent cruellement, en général, pour un grand nombre de maladies infectieuses.

- *La concentration en chlorophylle-*a** : nous avons choisi de considérer ici l'évolution du maximum de la concentration en chlorophylle-*a* le long des côtes qui caractérise le mieux les plus fortes densités probables de vibrions cholériques dans l'environnement aquatique. Ce paramètre sera complété ultérieurement dans le cadre d'une collaboration avec le Professeur Rita Colwell de l'Université du Maryland à la concentration en copépodes marins sur la base de données à disposition chez l'équipe américaine collaboratrice.

Le modèle est décrit par le système d'équations différentielles suivant :

¹⁰ Ce travail a été initié au cours du mois d'août 2004 dans le cadre de l'Université européenne d'été à Marseille, en partenariat entre l'Université de Pau, l'École des Ponts-et-Chaussées, l'ENS-Paris et nous-mêmes.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_t}{dt} = (b - d)S_t - \beta S_t I_t - \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} + \rho' R_t \\ \frac{dI_t}{dt} = \beta S_t I_t + \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} - \tau I_t \\ \frac{dD_t}{dt} = \lambda \tau I_t + d(S_t + R_t) \\ \frac{dR_t}{dt} = (1 - \lambda)\tau I_t + (b - d)R_t - \rho' R_t \end{array} \right.$$

La description des variables et des paramètres du modèle est résumée dans le tableau ci-dessous.

Liste des variables et paramètres du modèle *SIDR*.

Symbole	Description
Variables	
S	Nombre d'individus susceptibles
I	Nombre d'individus infectés
D	Nombre d'individus décédés
R	Nombre d'individus guéris et immunisés temporairement
C	Maximum de la concentration en chlorophylle-a (mg/m ³)
Paramètres	
H	Taille initiale de la population
b	Taux de natalité (en %) (seulement pour les individus susceptibles et guéris)
d	Taux de mortalité non induit par l'infection (en %) (seulement pour les individus susceptibles et guéris)
δ	Paramètre de délai (en mois ⁻¹)
β	Taux de contact infectant entre infectés et susceptibles (en mois ⁻¹)
κ	Concentration de chlorophylle-a pour laquelle on a 50% de chance d'être infecté par la bactérie pathogène
τ	Taux de rémission (en mois ⁻¹)
λ	Taux de mortalité induit par l'infection à <i>V.cholerae</i> pathogène (en %)
ρ'	Durée de l'immunité (en mois ⁻¹)
γ	Taux de contact entre les individus susceptibles et l'eau contaminée (en mois ⁻¹)

Un aspect important du modèle concerne *la transmission de la maladie*. En effet, le modèle tient compte des deux voies possibles d'infection de l'individu : (1) le terme $\beta S_t I_t$ correspond à la *transmission directe de personne à personne (infection interhumaine)* du fait de la contagiosité de la maladie, ce qui est le plus habituellement pris en compte par les médecins ; (2) le terme $\gamma S_t C_{t-\delta} / \kappa + C_{t-\delta}$ représente l'infection de l'individu par le contact avec le milieu aquatique porteur de vibrions (*infection "environnementale"*). L'intégration de ces deux termes dans le modèle permet d'initier (i) de nouvelles épidémies lors d'un bloom phytoplanctonique, et (ii) de caractériser la propagation par des contacts de personne à personne. Ultérieurement (travail en cours), nous intégrerons la production d'un bloom zooplanctonique, suite à l'explosion du bloom phytoplanctonique, afin de « mimer » l'explosion du réservoir de la bactérie dans l'environnement aquatique dans le modèle afin de le rendre plus proche de la réalité observée. Ce modèle plus complexe reproduira alors un phénomène naturel de cascade trophique dans lequel l'explosion de blooms phytoplanctoniques est suivie de celle des prédateurs, réservoirs aujourd'hui acceptés de la bactérie *Vibrio cholerae*.

Certains paramètres aux modèles sont fixés comme ceux notamment relatifs à la démographie des populations humaines exposées, ou encore des paramètres physiologiques propres à la bactérie *Vibrio cholerae*. Les autres paramètres ont été estimés par la méthode du 'downhill simplex' (Nelder & Mead, 1965). Nous avons utilisé la fonction 'fmincon()' du logiciel MatLab qui permet d'estimer les paramètres dans un espace paramétrique borné afin de contraindre la méthode à déterminer les paramètres dans des ordres de grandeurs compatibles avec les variables biologiques à modéliser.

IV.1.c. Résultats

Les résultats sont présentés dans l'article à suivre « *Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics* », G. Constantin de Magny, C. Paroissin, B. Cazelles, M. de Lara, J.F. Delmas et J.F. Guégan (2004). In *Mathematics and applications to biology and medicine* (eds. E. Cancès & J. F. Gerbeau), pp. 156-173. EDP Sciences, Paris.

MODELING ENVIRONMENTAL IMPACTS OF PLANKTON RESERVOIRS ON CHOLERA POPULATION DYNAMICS

GUILLAUME CONSTANTIN DE MAGNY¹, CHRISTIAN PAROISSIN², BERNARD CAZELLES³,
MICHEL DE LARA⁴, JEAN-FRANÇOIS DELMAS⁵ AND JEAN-FRANÇOIS GUÉGAN⁶

Abstract. Cholera remains a major public health problem with significant mortality, and numerous re-emergences have been observed in the last decade in many developing countries. Previous analyses have suggested a complex process for cholera disease emergence and spread, particularly related to environmental factors associated to aquatic habitats. To disentangle the complexity of these ecological and epidemiological processes and to understand the dynamics of cholera epidemics, mathematical models are needed. Here we review the state-of-the-art of cholera models before proposing a modified model that integrates some influential environmental drivers. Particularly, as statistical analyses have revealed that chlorophyll a concentration had a significant influence over cholera epidemics our model incorporates this association, we suggest a new model where the disease starts with a bloom of phytoplankton, and then spreads in human community.

Résumé. Le choléra demeure un grave problème de santé publique avec une mortalité importante et avec de nombreux phénomènes de ré-émergences ces dix dernières années dans les pays en développement. Les analyses antérieures ont évoqué des processus complexes à l'origine de la dynamique de la maladie et plus particulièrement des relations avec les écosystèmes aquatiques et les facteurs environnementaux associés. Les modèles mathématiques sont nécessaires pour améliorer notre compréhension de la complexité de ces processus écologiques et épidémiologiques, et pour mieux appréhender la dynamique des épidémies de choléra. Ici, nous passons en revue l'état de l'art des modèles sur le choléra avant de proposer un modèle modifié intégrant des forçages environnementaux. En particulier, des analyses statistiques ayant révélé que la concentration en chlorophylle-a avait une influence significative sur les épidémies de choléra, notre modèle intègre cette association et nous proposons un nouveau modèle dans lequel la maladie est initiée par un bloom phytoplanctonique puis se propage dans la population humaine.

¹ Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724, IRD, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France;
e-mail: magny@mpl.ird.fr

² MODAL'X, UFR SEGMI, Université Paris X Nanterre, 200 avenue de la République, 92001 Nanterre Cedex, France;
e-mail: cparoiss@u-paris10.fr

³ UMR CNRS 7625, Ecole Normale Supérieure, 46 rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex, France;
e-mail: cazelles@biologie.ens.fr

⁴ ENPC-CERMICS, 6 avenue Blaise Pascal, Champs-sur-Marne, 77455 Marne-la-Vallée Cedex, France;
e-mail: delara@cermics.enpc.fr

⁵ ENPC-CERMICS, 6 avenue Blaise Pascal, Champs-sur-Marne, 77455 Marne-la-Vallée Cedex, France;
e-mail: delmas@cermics.enpc.fr

⁶ Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724, IRD, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France;
e-mail: guegan@mpl.ird.fr

INTRODUCTION

Cholera fever is an ancient disease which had disappeared from most of the developed countries in the last fifty years, but still reemerges in many parts of the world with serious epidemics most often localized in tropical areas. This highly contagious disease is due to the bacteria *Vibrio cholerae* after ingestion of contaminated water or seafood. *V. cholerae* is naturally present in the environment and is autochthonous in many coastal and estuarine ecosystems [14, 15, 20]. This bacteria is strongly associated with both phytoplanktonous and zooplanktonous organisms forming commensal or symbiotic relationships [11, 22, 48].

Any changes in the density of *V. cholerae* reservoirs may imply modifications in the bacteria density in the environment [10, 21]. In this context, any climatic and/or environmental changes are potentially responsible for the emergence of cholera disease in human populations [10, 31, 41, 46, 49].

Despite the importance of sanitary conditions and wealth in cholera epidemics, and the indisputable rise of safe structures and sewage treatment in industrialized nations, and even in some developing countries, cholera is re-emerging very recently in many tropical countries like in Senegal¹. The new emergences are really questioning about the exact factors responsible of disease outbreaks in spite of better quality of life and sanitary conditions improvement in many parts of the world.

Colwell and Huq [11] were the first to propose a model for cholera transmission based on environmental parameters. Lipp *et al.* [30] revisited this previous model and suggested a scaling up-and-down scenario to interpret the significance of climate and the environment on *V. cholerae* population dynamics and its incidence in terms of cholera cases community (see figure 1 of [30]). The first mathematical model including a dynamics for cholera was studied by Capasso and Paveri-Fontana [5] in 1979. Since this period, few models also included environmental parameters. Recently, the ascension of the remote sensing data offers new perspectives of research on cholera models. One of these could be the elaboration of a more complex mathematical model with remote sensing data as indirect measurement of plankton reservoirs as input variables.

First, we will detail the epidemiological and environmental available data for two east coastal African countries. We then review mathematical models previously studied about cholera and environmental influences. Finally, we suggest a new model where the disease starts by a bloom of phytoplankton, and then spreads in the human populations.

1. EPIDEMIOLOGICAL AND ECOLOGICAL BACKGROUNDS

In this section, we briefly recall the epidemiological and ecological context necessary for a better understanding of mathematical models as exposed in the present paper.

1.1. Epidemiology

Cholera is an acute intestinal infection caused by the bacteria *V. cholerae* O1 and O139. It has a short incubation period, from less than one day to five days, and produces an enterotoxin that causes a copious, painless, watery diarrhoea that can quickly leads to severe dehydration, and death may occur within 12 hours after the first symptoms [2] if treatment is not promptly given. Vomiting also occurs in most patients. In humans, *V. cholerae* infection results from ingestion of the bacteria, and depends on the size of pathogen inoculum. The incubation period for *V. cholerae* can range from several hours to five days, and again is dependent in part on the inoculum size [28]. In one volunteer study, five of nine healthy American prison inmates developed disease after ingestion of inocula ranging from 10^8 to 10^{11} *V. cholerae* serotype O1 organisms [6]. When stomach acidity was neutralized with sodium bicarbonate (two grams immediately prior to administration of the inoculum) attack rate of 90 % was seen with an inoculum of 10^6 [6]. Food has a buffering capacity comparable to that seen with sodium bicarbonate. Ingestion of 10^6 vibrios with food such as fish and rice resulted in the same high attack rate as when this inoculum is administered with buffer (Levine *et al.* [28], cited in Kaper *et al.* [25]). Cholera is spread by contaminated water and food. Sudden large outbreaks are usually caused by a contaminated water

¹W.H.O. website : www.who.int/csr/don/2004.11.02/en/index.html

supply. The different pathways of disease transmission highlighted during the Latin America outbreak between 1991 and 1994 are the following [51]:

- water-borne: municipal water, surface water, putting hands in water vessel;
- food-borne: street vendor's foods, street vendor's beverages, street vendor's ices, leftover rice, fruits/vegetables;
- seafood: uncooked seafood, cooked seafood.

1.2. Ecology of *V. cholerae*

The main reasons in the search for external forcing, i.e. environmental and climatic drivers, responsible for more or less cholera periodic resurgences, are the marked seasonality of the disease and the often quoted simultaneous appearance of cases at different locations [17, 47]. This seasonal pattern is remarkable but varies geographically in endemic area. *V. cholerae*, is a part of the normal, free living (autochthonous) bacteria flora in estuarine areas, marine and brackish waters [13, 14]. Climatic factors such as water temperature would drive seasonality through their direct influence on the abundance and/or toxicity on *V. cholerae* in the environment [45], or alternatively, through their indirect influence on other aquatic organisms such as zooplankton, phytoplankton (marine microphytes, freshwater, green algae and blue-green algae) and macrophytes (marine and fresh water macrophytes), to which the pathogen is found to be attached [13, 22–24]. For example, monsoon, floods and droughts, temperature in aquatic reservoirs or modifications of water levels, salinity and pH were reviewed by Pascual *et al* [40]. However, quantitative studies of climate influences on seasonality of the disease are few [40]. Ideally, to verify the sequence of events linking ocean parameters, e.g., plankton blooms, which are linked to cholera cases, the exploration of numerous research fields is necessary [31]. But it is both difficult, expensive and time-consuming to obtain such data [31]. Among physical factors, temperature perhaps has the most direct and significant effect on the ecology of most bacteria. Concerning the *V. cholerae*, warmer temperatures in combination with elevated pH and plankton blooms can influence its attachment, growth, and multiplication in the aquatic environment, particularly in association with copepods [19] (cited in [7, 11, 30]). Commonly, phytoplankton blooms are strongly associated with the development of zooplankton blooms [26], which both have an impact upon the *V. cholerae* life-cycle. Phytoplankton masses and movements can be monitored by Remote Sensing Imagery using chlorophyll a concentration as a proxy, and some recent researches have started to establish a model tracking the spatial and temporal development of phytoplankton blooms in relation to outbreaks of cholera [12, 31].

2. REVIEW OF MATHEMATICAL MODELS

To our knowledge, the first mathematical model including a dynamics for cholera was studied by Capasso and Paveri-Fontana [5] in 1979. Their model had two variables (see hereafter 2.1): the mean concentration of *V. cholerae* (measured in bacteria/cm³) and the number of infected people. The model was used to describe the 1973's cholera epidemic in the town of Bari (Italy).

Two decades later, Codeço [9] proposed, in 2001, an extension of Capasso's model. She included a dynamics of the susceptible population in order to study the long term dynamics of cholera (see hereafter 2.2). Thus, her model contained three variables: the number of susceptible individuals, the number of infected and the concentration of toxigenic *V. cholerae* in water (measured in cells/ml).

More recently, Pascual *et al.* [40] reviewed some quantitative facts about cholera and climate. In a short section, they proposed a more general model with four variables (see hereafter 2.3): the number of susceptible individuals, the number of infected, the number of fomites (or bacterial abundance) and the water volume, but the authors did not really go further with the model proposed, e.g. as doing simulations against real data cases.

We also present in the section 2.4 some other models which appear to be more or less related to our model (see the following section).

Indeed, except for the model proposed by Capasso and Paveri-Fontana [5], all the mathematical models presented here are based on the so-called SIR model (see for instance [18, 36, 52]). In such model, S represents the susceptible population, I the infected one, and R the removed one.

2.1. Capasso's model

Capasso and Paveri-Fontana [5] proposed the first model of cholera epidemics involving a dynamics for bacteria population. The application of their model was a cholera epidemic in Bari (Italy) in 1973. This model is reduced to a system of two differential equations

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -a_{11}x_1 + a_{12}x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = g(x_1) - a_{22}x_2 \end{cases} \quad (1)$$

where x_1 is the mean concentration of *V. cholerae* in the sea water surrounding the city of Bari, and x_2 is the mean number of infective people in the community. The function g has to satisfy some assumptions about its regularity. First, they considered a general form for g , and then they studied the case of a continuous piecewise-linear form for g .

2.2. Codeço's model

Codeço [9] proposed a model with a constant human population size, H , described by the following system of differential equations

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = n(H - S) - a\lambda(B)S \\ \frac{dI}{dt} = a\lambda(B)S - \tau I \\ \frac{dB}{dt} = B(n_b - m_b) + eI \end{cases} \quad (2)$$

with

$$\lambda(B) = \frac{B}{K + B}$$

The term $\lambda(B)$ can be interpreted as the rate or the probability for a susceptible to be infected by contaminated water. This probability is an increasing function of the concentration of toxigenic *V. cholerae*. Codeço chose a logistic form for the probability such that $\lambda(B) = 0.5$ if $B = K$. In fact, K is related to the inoculum size, which is the total number of bacteria necessary to cause the disease, i.e. 10^6 to 10^8 for *V. cholerae*. Table 1 gives the list of variables and parameters used in Codeço's model.

Codeço considered three hypothetical human communities, corresponding to three different sets of values for the parameter's values (see Table 2). The initial values remained fixed: $S(0) = H$, $I(0) \geq 0$ and $B(0) = 0$. Figures 1 are redrawn from the article by Codeço.

- Community 1 (cholera-free): in this case, the equilibrium quantities are $S^* = H$, $I^* = 0$ and $B^* = 0$.
- Community 2 (epidemic): with the parameters values in Table 2 and $I(0) = 1$, we get the trajectories as given by Codeço. Figure 1 A, gives the short-term evolution of the four variables of the model. This figure is a little misleading since one can imagine that the number of susceptibles is stationary. Indeed the number of susceptibles reaches its initial value $H (= 10,000 \text{ ind.})$ as the time goes to infinity.
- Community 3 (endemic): with the parameters values of Table 2 and $I(0) = 1$, we get the following behaviors figures (Figure 1, B) for the evolution of the variables S , I and B on the long-term evolution. The number of susceptibles oscillates around a value $S_C = \frac{rK(m_b - m_b)}{ae}$.

TABLE 1. Codeço's model with the list of variables and parameters used in the model.

Symbol	Description
Variables	
S	number of susceptible individuals (ind.)
I	number of infected individuals (ind.)
B	concentration of toxigenic <i>V. cholerae</i> in water (cells/ml)
Parameters	
H	total human population (ind.)
n	human birth and death rates (day^{-1})
a	rate of exposure to contaminated water (day^{-1})
K	concentration of <i>V. cholerae</i> in water that yields 50% chance of catching cholera (cells/ml)
r	rate at which people recover from cholera (day^{-1})
$n_b - m_b$	difference between the growth and loss rates of <i>Vibrio cholerae</i> in the aquatic environment (day^{-1})
e	contribution of each infected people to the population of <i>V. cholerae</i> in the aquatic environment ($\text{cells/ml day}^{-1} \text{ person}^{-1}$)

TABLE 2. Codeço's model - list of parameters for three distinct hypothetical communities.

Parameters	Community 1	Community 2	Community 3
Expected cholera dynamics	cholera-free	epidemic	endemic
H	10,000 ind.	10,000 ind.	10,000 ind.
n	0.0001	0.0001	0.001
a	0.5	1	1%
K	10^6 cells/ml	10^6 cells/ml	10^6 cells/ml
r	0.2	0.2	0.2
$n_b - m_b$	-0.33	-0.33	-0.33
e	10 cells/ml	10 cells/ml	10 cells/ml

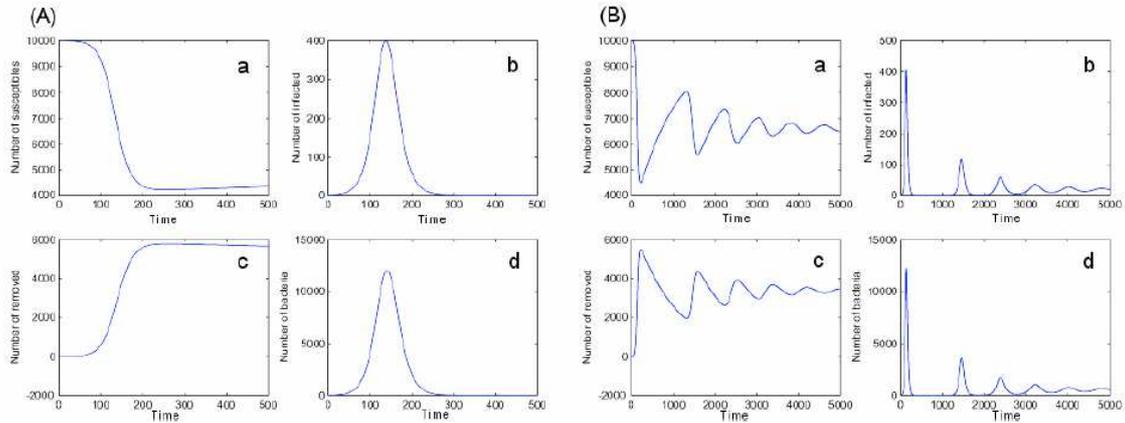


FIGURE 1. Codeço's model - time evolution in (A) epidemic situation, and (B) endemic situation of the four variables, (a) Susceptibles, (b) Infected, (c) Removed, (d) Concentration in bacteria within the aquatic environment.

Codeço [9] concluded that “in the limit, [...] endemism in sanitized communities requires a permanent reservoir while endemism in poor communities requires just transient reservoirs (and a sufficiently high turnover of susceptible)”. This result suggests that cholera endemism in the US Golf Coast, for example, may be due to a permanent reservoir of *V. cholerae*. During the last two decades, evidence has been accumulated from Australia and the United States, showing that both these countries might have environmental reservoirs for toxigenic *V. cholerae* O1 [3]. In some African regions where poor conditions occur, a situation of endemism can be maintained even in the absence of an environmental reservoir [33, 53]. This conclusion – as well as the fact that the Codeço’s model does not take into account the possibility that the infected people contaminate the healthy people directly – will lead us to propose, in the present work, a new model based on Codeço’s model. Our model integrates the possibility for infected people to supply the susceptible compartment with toxic *V. cholerae* bacteria.

2.3. Pascual *et al.* model

Pascual *et al.* [40] in section 5 of their paper deal with mathematical models. After reviewing very briefly the mathematical models previously studied, Pascual and collaborators suggested a new model but without any further explanations on it (either theoretically or based on simulations). Pascual’s tentative model is described by the following set of differential equations:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = (b-d)(H-S-I) + \rho I - \beta \frac{SF}{kW+F} \\ \frac{dI}{dt} = \beta \frac{SF}{kW+F} - (d+\rho+\alpha)I \\ \frac{dF}{dt} = (r-\mu)F + \lambda I \\ \frac{dW}{dt} = p+s-DW \end{cases} \quad (3)$$

Table 3 gives the list of variables and parameters used in Pascual *et al.* model. Notice that they envisaged that some parameters (p and s) could vary in time (on an annual cycle).

2.4. Other models

Notice that there exists some other published mathematical models of cholera epidemics, but without any consideration on the existence of an ecological component in the bacteria life-cycle. However some of them are here interesting to mention. In particular, Pourabbas *et al.* [43] studied a model with seasonal fluctuations and temporary immunity, and interestingly they fitted observed data for three distinct countries (El Salvador, Nicaragua and Somalia) during the course of an epidemic from 1993 to 1994 to their model predictions. Note that the period is not exactly the same for the three countries. They concluded that the estimate of number of infected $I(t)$ is expected to be reasonably accurate if this quantity has slow temporal variations. If high-frequency components are present in the time behaviour of I , they cannot be recovered by the described procedure.

3. A MATHEMATICAL MODEL WITH TEMPORARY IMMUNITY INCLUDING ENVIRONMENTAL IMPACT

In this section, we propose a new mathematical model partly inspired by two papers mentioned previously (Codeço [9] and Pascual *et al.* [40]) which consider an ecological, environmental component to *V. cholerae* life-cycle.

TABLE 3. Pascual's model with the list of variables and parameters used in the model.

Symbol	Description
Variables	
S	number of susceptible individuals
I	number of infected individuals
F	number of fomites (or bacterial abundance)
W	water volume
Parameters	
H	total human population (not specified in the paper)
b	host per capita birth rate
d	host per capita death rate
β	infection rate at which fomites cause infection in susceptible hosts
ρ	recovery rate of infected individuals
k	scaling constant that modifies water volume to determine number of fomites required to induce infection in a susceptible
α	increased mortality rate of infected hosts
r	reproductive rate of free-living fomites (may be a function of temperature)
μ	death rate of free-living infective stages
λ	rate at which infected produce infective stages
p	precipitation rate (may vary on an annual cycle)
s	river flow rate (may vary on an annual cycle)
D	drainage rate of water downstream from site of infection per volume of water

3.1. Description of observed data

For a large number of African coastal countries, we dispose of epidemiological and ecological data: number of cholera cases and concentration of chlorophyll a (measured in mg/m^3) in marine coastal environments. Here we only consider two countries: Mozambique and Somalia. Figure 2 illustrates the number of cholera cases and the chlorophyll a concentration, for these two African countries.

3.1.1. Cholera cases

The total number of cholera cases comes from the *Weekly Epidemiological Record* published by the World Health Organization (W.H.O.), which are available at the WHO website². Figure 3 shows an extract of one *Weekly Epidemiological Record* (76th year, number 41, 12 October 2001). Generally, each country gives to the W.H.O. headquarters a notification of the number of cases and deaths for a certain period, and this period may differ in time and by country.

For each of the two East African countries, we recorded in a database the number of cholera for each month between January 1975 and December 2002. Since the periods of notification are not identical for a given time series, we transformed the data by a linear interpolation to get *monthly data*. For instance, from the extract of the *Weekly epidemiological record* illustrated on figure 3, we consider that in Mozambique there was 112.36 cases in August 2001 and 505.63 cases in September 2001 (provided that no other notifications were given between August and September 2001, for the Mozambique). This data transformation was done for the sake of simplicity; it should certainly be revised in future works.

²W.H.O. website : www.who.int/wer/en

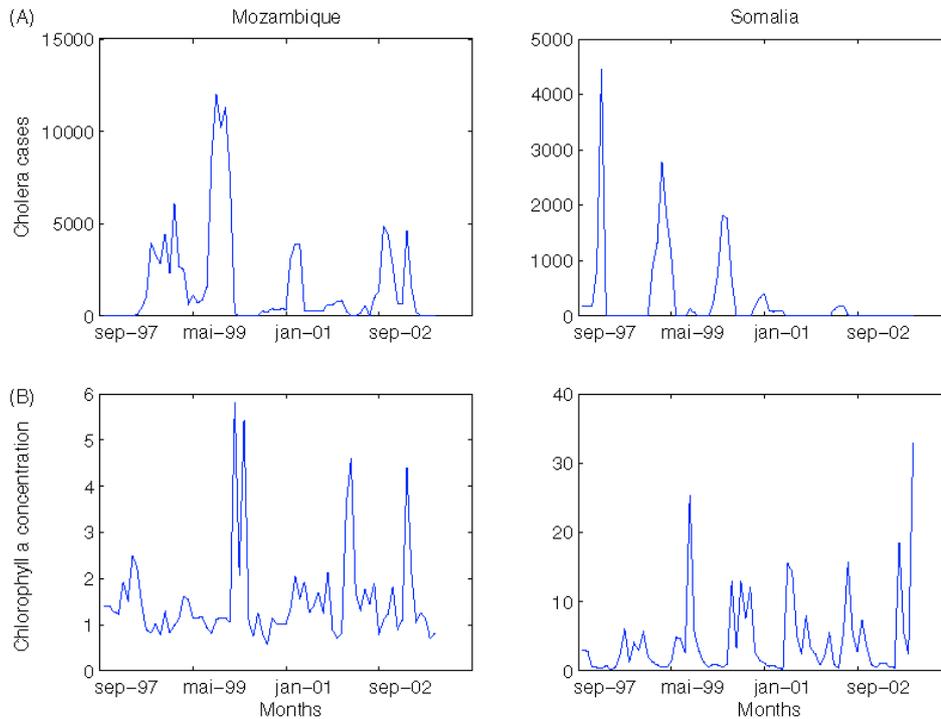


FIGURE 2. (A) Number of cholera cases for Mozambique and Somalia based on corrected monthly data (source: W.H.O. reports), and (B) maximum concentration of chlorophyll a at 50 km off the coast (source: N.A.S.A.).

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÉGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL			
Notifications of diseases received from 5 to 11 October 2001 / Notifications de maladies reçues du 5 au 11 octobre 2001			
Cholera / Choléra			
	Cases / Deaths		Cases / Deaths
Africa / Afrique	Cas / Décès	Asia / Asie	Cas / Décès
Guinea / Guinée	6.VIII-23.IX 155	Hong Kong Special	
Mozambique	28.VIII-18.IX 618	Administrative Region of	
Togo	17.VII-30.IX 1 226	China / Hong Kong, Région	
		administrative spéciale	4.X
		de la Chine	1
			0

FIGURE 3. Extract from one *Weekly Epidemiological Record* (76th year, n41, 12 October 2001)

3.1.2. Chlorophyll *a* concentration

The *weekly data* for the oceanic concentration of phytoplankton was estimated by SeaWiFS derived chlorophyll *a* concentration (measured in mg/m^3) data from September 1997 to August 2002 (see the Distributed Active Archive Center³; see also [39]). Image data were downloaded from the NASA web site. The figure 4 is an example of such an image.

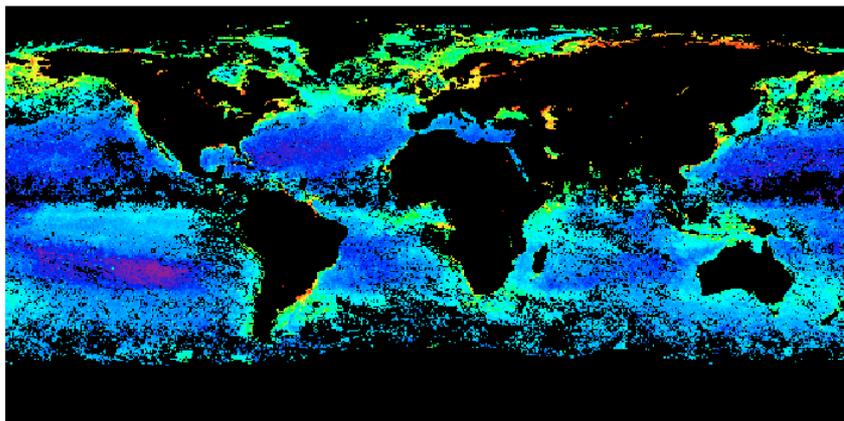


FIGURE 4. SeaWiFS-derived chlorophyll concentration for August 21th 2002 to August 28th 2002.

Then, images were imported into Seas-View, an image processing software (geographic information system) developed by Martin Desruisseaux (IRD) within the framework of OpenSource project SEAGIS⁴. At each unit of time (weekly data), the chlorophyll *a* value of pixels in the images were extracted from respectively 25 and 20 points located at 50 km off the coast of Mozambique and Somalia respectively, each being distant of 100 km from the other. Then, we retained the maximum value of the chlorophyll *a* concentration at these points. We considered that the maximum of chlorophyll *a* concentration could be responsible of the beginning of epidemic.

3.2. A continuous time model

As previous reviewed models, our mathematical model will also be based upon a classical SIRS modelling (see for instance [18, 36, 52]), and it will integrate the first two assumptions detailed in the following subsection.

3.2.1. Assumptions

- Growth of the human population: in order to consider long time series, we assume that the population is increasing with time. Since the infective period is rather short (see later for a discussion about this duration), only susceptible and recovered individuals will have offspring. We will also assume that recovered individuals may transmit their immunity to their offspring.
- Temporary immunity: in contrast with previously studied mathematical models (see the previous section on Codeço's model [9] and Pascual *et al.* model [40]), we here consider a class for the recovered individuals which may develop an immunity against cholera. The strongest evidence for the existence of infection-derived immunity to *V. cholerae* comes from volunteer studies conducted at the University of Maryland. These studies show that volunteers experimentally infected with virulent *V. cholerae* are solidly protected against illness upon subsequent re-infection with the bacteria [6, 29]. Protection

³DAAC-NASA website : <http://daac.gsfc.nasa.gov>

⁴<http://seagis.sourceforge.net>

against disease conferred by an initial infection with a classical strain lasts for at least 3 years, the longest interval tested within the same biotype [27]. Epidemiological studies in Bangladesh also support the idea that substantial protective immunity is generated by infection with *V. cholerae*. Recently, Clemens et al. [8] also found evidence of infection-derived immunity. They noticed striking differences between biotypes of *Vibrio*: an initial infection with classical strain of *V. cholerae* was associated with complete protection, while initial infections with the specific El Tor strains were associated with insignificant protection. The best correlation with protection is a serum vibriocidal antibody response. This assay measures the killing of *V. cholerae* cells in the presence of immune sera and complement. Studies in Bangladesh have shown that the prevalence and geometric mean titer of vibriocidal antibody increases with age and that, for every twofold increase in geometric mean vibriocidal titer, the incidence of cholera falls by approximately one-half [34, 35].

This leads us to distinguish between dead individuals (D) and recovered individuals (R), in contrast with the previous mathematical models by Pascual *et al.* where they are considered as belonging to the same group of removed individuals (as it is done in the basic version of the SIR model).

- Concentration of chlorophyll a: we retain the maximum value of the chlorophyll a concentration along the coast because we consider that it could be responsible of the beginning of epidemic.

The ecological component of the model is derived from Codeço's model [9]. We finally obtain the following equations:

$$\begin{cases} \frac{dS_t}{dt} &= (b - d)S_t - \beta S_t I_t - \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} + \rho' R_t \\ \frac{dI_t}{dt} &= \beta S_t I_t + \frac{\gamma S_t C_{t-\delta}}{k + C_{t-\delta}} - \tau I_t \\ \frac{dD_t}{dt} &= \lambda \tau I_t + d(S_t + R_t) \\ \frac{dR_t}{dt} &= (1 - \lambda)\tau I_t + (b - d)R_t - \rho' R_t \end{cases} \quad (4)$$

Time is measured in months. This choice is natural since the epidemiological data are recorded more or less monthly.

The human population size is denoted by H . Since a recovered individual loses his immunity after a while, we have to distinguish dead individuals from recovered individuals as previously said. Hence the human population is divided into four classes: susceptible individuals (S), infected individuals (I), recovered individuals (R) and dead individuals (D); thus $H = S + I + R$. We will not assume that the population size is constant in order to be able to consider, if needed, long time series data for disease. Figure 5 summarizes the possible transitions between the different variables.

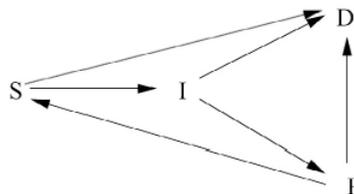


FIGURE 5. SIDR model as used in this work with transition between the different possible states.

Table 4 gives the list of variables and parameters used in our present model.

TABLE 4. SIRD model - list of variables and parameters

Symbol	Description
Variables	
S	number of susceptible individuals
I	number of infected individuals
D	number of dead individuals (not only due to cholera)
R	number of recovered individuals
C	concentration of chlorophyll a (mg/m^3)
Parameters	
H	initial total population
b	human birth rate in % (only for susceptible and recovered individuals)
d	human death rate in % (only for susceptible and recovered individuals)
δ	delay parameter (month^{-1})
β	contact infection rate from infected individuals to susceptible individuals (month^{-1})
k	quantity of phytoplankton yields 50% chance of catching cholera (mg/m^3)
τ	removed rate (month^{-1})
λ	case-fatality rate (%)
ρ'	loss of immunity rate (month^{-1})
γ	contact infection rate from contaminated water to susceptible individuals (month^{-1})

Our present model also contains one environmental variable : C is the maximum chlorophyll a concentration in the sea surface. This variable has its own dynamics which is really independent of the epidemiological variables. However, this variable plays a crucial role in the emergence of a cholera epidemic. The term involving C in the model is similar to the one used in Codeo's model (i.e. a saturation dose response), except that we here introduced a time delay parameter δ . In this model, we introduced a delay parameter for the concentration of chlorophyll a, since this quantity is measured in the sea at 50 kilometers of the coast line. Auto- and cross-correlations were computed between two time series (cholera cases and chlorophyll a concentration). The results, not presented in this document, show a 14 weeks delay between the two series with chlorophyll a in being in advance on the cholera (G. Constantin de Magny, *thesis in preparation*).

The newly introduced parameters are the following: b and d are the human birth rates (only for susceptible individuals) and death rates, respectively. These parameters could depend on time (especially if we consider long time series). Notice that, in order to have a constant human population size, one has $b = d$. For a review about models with exponentially changing size and other models, see the section 3 of [18].

The parameter β is the contact infection rate (from infected individuals to susceptible individuals). Indeed, it is not a direct contact infection as in classical SIR model, but rather the main way of transmission of the disease (essentially food-borne). The parameter γ corresponds to the contamination of susceptible individuals by direct contact with contaminated sea water: γ is the rate of exposure to contaminated water. The parameter k is related to the size of inoculum as detailed in paragraph 1.1, which also appears in Codeo's model [9].

The first transmission term (the one involving the variables S and I) corresponds to the vision of 'contagionists' and the second transmission term (the one involving the variables S and C) corresponds to the vision of 'localists'.

Individuals stay infected during $1/\tau$ units of time, in average. Either an infected individual dies or becomes immune. The proportion of dead individuals because of cholera is the case-fatality rate (CFR) and equal to λ . A recovered individual becomes again susceptible after a mean duration of $1/\rho'$ units of time.

3.3. Parameters estimation

Model (4) depends on four initial conditions and nine parameters, among which some are known for geographical or biological reasons. The remaining initial conditions and parameters – I_0 , R_0 , β , γ and k – will be estimated by least-square minimization between observations and computed outputs.

For the initial condition of the differential system (4), we choose $S_0 = H - I_0 - R_0$ and $D_0 = 0$. The other parameters are fixed as follows: the demographic parameters depend on the country considered, and the other ones have the same values for all countries according to biological reasons (see Table 5).

TABLE 5. SIDR model - value for fixed parameters

Parameters	Mozambique	Somalia
b	0.0033 month ⁻¹	0.0038 month ⁻¹
d	0.0013 month ⁻¹	0.0015 month ⁻¹
H	3,960,000 ind.	1,980,000 ind.
τ	15.25 month ⁻¹	15.25 month ⁻¹
λ	8 %	8 %
ρ'	0.167 month ⁻¹	0.167 month ⁻¹
δ	3.5 month	3.5 month

The demographic parameters b , d and H were found on the website www.populationdata.net⁵, and converted into monthly rates for b and d . For population size, we considered only the population living on the coast, and we chose H equal to 33 % of this number, since only a minority of individuals infected with the classical biotype of Cholera Toxin [CT]-producing *V. cholerae* may develop the most severe manifestations of the disease [16]. It was estimated that, for patients infected with the classical biotype, only 41 % of people developed symptoms compared with 25 % infected with the El Tor biotype.

The removed rate τ is fixed to 15.25 months⁻¹, which corresponds to a mean infection period of 2 days. Notice that it was fixed at 5 days in Bradley *et al.* [4] and Codeo [9].

The case-fatality rate (CFR) denoted by λ is fixed to 8 %. However this rate may probably not be constant during a whole epidemic (this rate decreases in time from the beginning of the epidemic) and may differ across regions. On the PAHO/WHO website, we obtained data about a cholera epidemic in Peru in 1991, and the CFR ranges between 0.25 % and 17.5 %.

As shown by Levine *et al.* [27], the longest interval tested within the same biotype was three years for immunity protection. Kaper *et al.* [25] noticed contrasted results about protective immunity generated by infection with *V. cholerae*, and only few data are really available on this parameter. However Kaper *et al.* concluded on the existence of a strong protective immunity conferred by an infection. In this context, we decided to put the mean duration of loss-immunity lower than three years and fixed it at six months. This is why we have $\rho' = 0.167$ months⁻¹. We are totally conscious that this choice may appear arbitrary.

Available epidemiological data are the number of hospitalized individuals (who will then be immune) and the number of dead individuals (due to cholera). So, the observed number of hospitalization and death ΔY_k in the time interval $[(k-1)\Delta t, k\Delta t]$ is

$$\Delta Y_k = \int_{(k-1)\Delta t}^{k\Delta t} \tau I_s ds. \quad (5)$$

Hence we will be able to compare the output of our model to the data given by the World Health Organization.

⁵Data for Somalia: <http://www.populationdata.net/somalie.html>
Data for Mozambique: <http://www.populationdata.net/mozambique.html>

For a discussion about observed data in a SIR model, see Murray [36] (p. 324), Pourrabas *et al.* [43] and Ng *et al.* [37].

The values of the other initial conditions parameters will be estimated by minimizing the sum of least-square errors between observed data and model output as follows,

$$\inf_{I_0, R_0, \beta, \gamma, k} J(I_0, R_0, \beta, \gamma, k) = \inf_{I_0, R_0, \beta, \gamma, k} \sum_{k=0}^N \left| \Delta Y_k - \int_{(k-1)\Delta t}^{k\Delta t} \tau I_s ds \right|^2, \quad (6)$$

where the evolution of I_t is described by the differential system (4). The value of horizon N depends on the value of δ . Indeed N will be at most equal to 59 months since chlorophyll a concentration data are available from September 1997 to August 2002.

Notice that the goal function J does not depend upon τ since we assume that its value is known. This differs from the classical situation when dealing with estimation in a classical SIR model (see for instance Ng *et al.* [37]).

For each model and for each country, some initial condition values and some parameters are estimated. We used the softwares Scilab⁶ and Matlab⁷. To solve (6), we tried two algorithms: the Levenberg-Marquardt algorithm which is used in the function `lsqrsolve()` of Scilab and the downhill simplex method (Nelder-Mead algorithm) which is used in the function `fminsearch()` of Matlab (for some details about these algorithms, see respectively the section 10.4 and 15.5 of [44]⁸). Before fitting the model to the observed data, we tested these two algorithms as follows: we computed the numerical solution of the differential system with known parameters, we perturbed it by a random noise and, we estimated the parameters (starting with initial values of the parameters different from the true value of them). For this kind of problem, the downhill simplex method seems to be more efficient than the Levenberg-Marquardt algorithm (which gives a solution too far away from the true values of the parameter). Hence, we chose to fit the model to the data with the function `fminsearch()` of Matlab. We applied a multi-start strategy with random initial values for the unknown parameters. The result we got was not satisfying since sometimes we obtained a too large value for k . Thus we used the function `fmincon()` of Matlab which is an optimization function with constraints (this function is also based on the Nelder-Mead algorithm). We just used this function to specify an upper bound (and sometimes a lower bound) for each parameter. To end up, notice that we did not fit the data for the whole time range (since January 1998 to at most December 2002 - depending on the quality of the data).

3.4. Numerical Results

3.4.1. Estimated parameters

Model (4) depends on four initial conditions and nine parameters. The values of fixed initial conditions and parameters are summarized in Table 5. The five values for the remaining estimated parameters are presented in Table 6, together with the lower and upper bound fed into the function `fmincon()` for the minimization procedure.

3.4.2. Numerical results

The numerical computations results were presented on Figures 6 and 7 for Mozambique and Somalia respectively.

⁶Downloadable at www.scilab.org

⁷www.mathworks.com

⁸Also available on the web at www.library.cornell.edu/nr/bookcpdf.html

TABLE 6. Optimal value of the parameters for the SIRD model.

Parameters	Mozambique	Lower bound	Upper bound	Somalia	Lower bound	Upper bound
I_0	37,438	0	1,188,000	4,144	0	594,000
R_0	8,920	0	1,188,000	8,377	0	594,000
β	1.76×10^{-10}	1.76×10^{-10}	1.76×10^{-08}	7.22×10^{-08}	1.76×10^{-09}	1.76×10^{-07}
γ	2.18×10^{-03}	3.80×10^{-04}	3.80×10^{-02}	2.20×10^{-04}	5.05×10^{-05}	5.05×10^{-03}
k	0.79	1×10^{-03}	10	0.26	1×10^{-03}	10

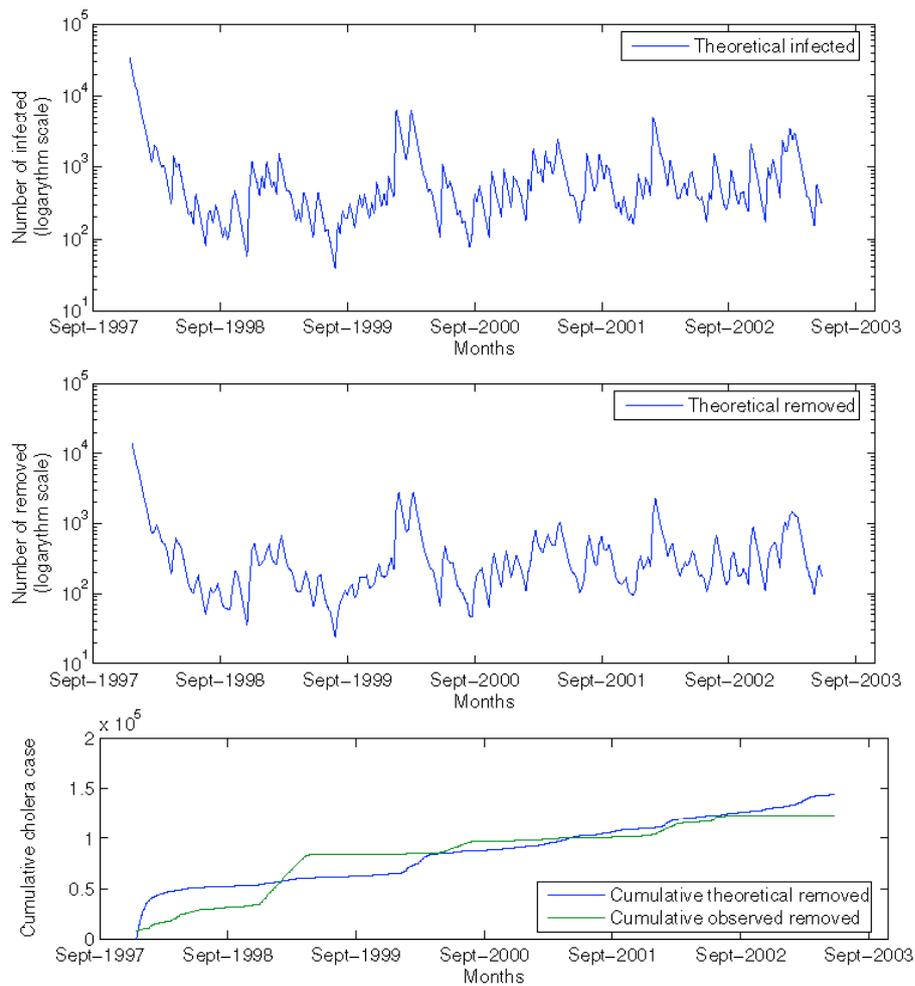


FIGURE 6. Time evolution of three variables of the SIRD model for Mozambique, Theoretical Removed, Theoretical Infected, and both Cumulative Theoretical and Observed Removed.

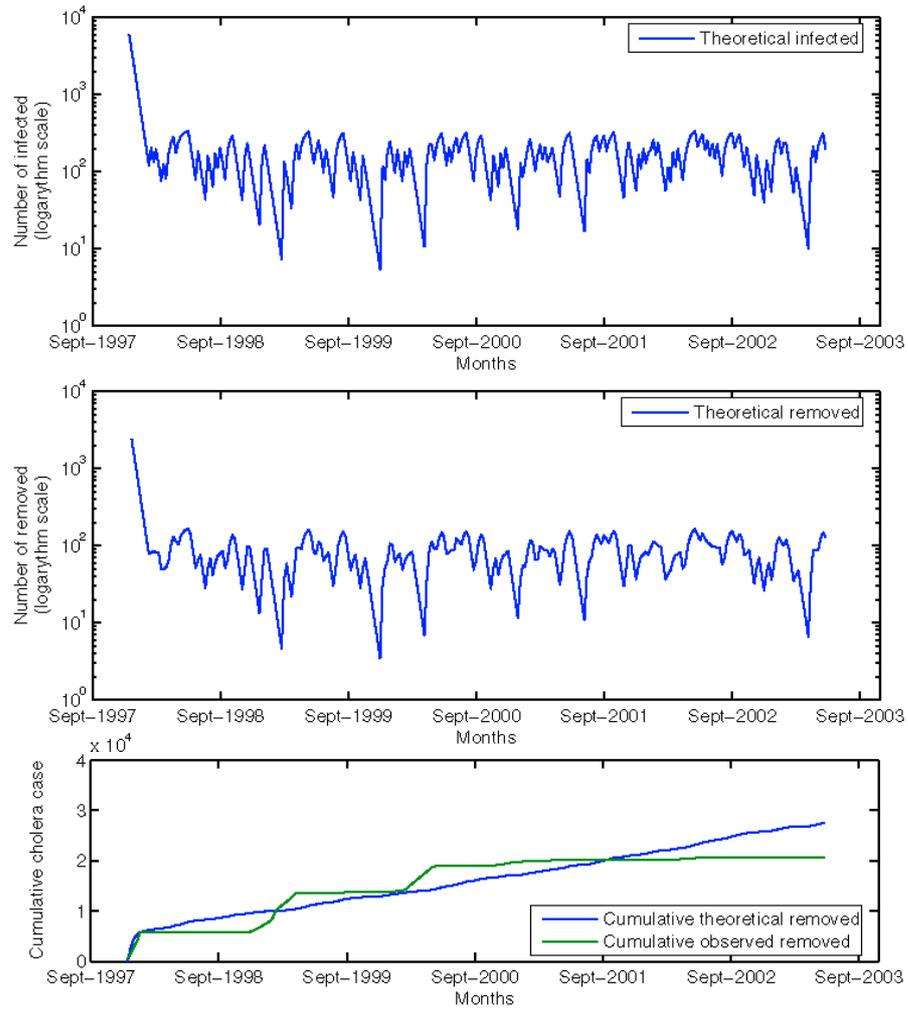


FIGURE 7. Time evolution of three variables of the SIRD model for Somalia, Theoretical Removed, Theoretical Infected, and both Cumulative Theoretical and Observed Removed.

4. DISCUSSION AND CONCLUSION

V. cholerae is an environmentally-persistent aquatic microorganism, and several reports have shown that some free living organisms like plants or crustaceans may play the role of environmental reservoirs for this human pathogen [22, 30]. We need to combine a variety of approaches to tackle the disease in both epidemic and endemic contexts, monitoring the aquatic environment by remote sensing to inform the sanitary policy of one potential risk. In this context, remote sensing and mathematical models can have several functions. They may be phenomenological and descriptive in trying to predict the immediate future [1]. The model we propose and explore here is the first which tries to fit derived chlorophyll concentration and cholera observed data. We started to account for the data collected on the disease using the standard epidemiological model, the Susceptible-Infected-Removed-Death (SIDR) epidemic model. Our model is at the crossroad between two points of view, that of the localists and that of the contagionists, because we assume that a susceptible can be infected by contact either with phytoplankton or with an infected person. Merrell *et al.* [32] have recently uncovered heightened pathogen infectivity following passage of the pathogen in the human host, which would reinforce the transmission feedback from infected to susceptible individuals. Indeed a high level of chlorophyll a (which is a direct measurement of a bloom and an indirect measurement of bacteria density in marine ecosystem) initiates an epidemic and is relieved by intra-population transmission. The other originality of our model is that we consider temporary immunity initiated by infection; this leads us to introduce a class of recovered. The results show a good correspondence between the observed cholera cases and the output of our models for the two East African countries studied. However, the synchrony between observed and simulated epidemics was not observed and more has to be done to better describe the initiation of a given epidemics.

These preliminary results incite us to propose evolution of this first model:

- Elaborating a discrete time model, with months as time unit (recall that epidemiological data are recorded more or less monthly). Taking stochasticity into account in the dynamics is rather straightforward in discrete time models. This allows to let aside mathematical technicalities of continuous time modelling which are not central.
- A threshold relationship for the impact of chlorophyll a concentration. If the chlorophyll a concentration is lower than a threshold J_t (a new parameter to be estimated), the probability of catching cholera by contact with the phytoplankton is null; otherwise, the probability is a function of C_t .
- Model with asymptomatics: above only 33% of infected show the symptoms and thus can die because of cholera. Indeed, the other fraction of infected individuals do not develop symptoms (asymptomatics), but they could play a role in the spread of the disease: first, they constitute a human reservoir of bacteria and can infect susceptibles, and second their offspring are immune.
- Multi-level of immunity age-dependent model: we can distinguish three classes of ages: less than 2 years old, between 2 and 18 years old and more than 18 years old. Individuals less than 2 years old are the more resistant face to cholera (immunity from the mother); individuals more than 18 years old are a little less resistant; and the class of individuals between 2 and 18 years old is the least resistance class.
- Time-dependent rates: one can imagine that contact rates (i.e. the parameters β and γ) decrease quickly after the start of an epidemic, due to the sensitization of the population by the authorities.
- Modelling different stochastic components, at the epidemiological level (the epidemiological processes) and at the observational level (the data acquisition process). Together with the natural monthly time unit, this is another argument in favor of developing a discrete time model.

In the long term, we wish to construct a new model, based on the same hypothesis than the one presented here, in discrete time and incorporating new phenomena. This new model would include the sea-surface temperature (SST) and precipitation as two predictive parameters. The interest is that we have at disposal longer time series for both precipitation and SST which are more reliable (although these data are also obtained by remote sensing). The goal is to get a dynamics involving both chlorophyll a concentration, SST and precipitation to produce a predictive model of cholera cases based on environmental parameters.

REFERENCES

- [1] R.M. Anderson and R.M. May. Infectious diseases in humans: dynamics and control. Oxford University Press, Oxford, 1991.
- [2] M.L. Bennish. Cholera: Pathophysiology, clinical features, and treatment. In I.K. Wachsmuth, P.A. Blake, and O. Olsvik, editors, *V. cholerae and cholera: molecular to global perspectives*, pages 229–255. American Society for Microbiology, Washington DC., 1994.
- [3] P.A. Blake. Endemic cholera in Australia and the United States. In I.K. Wachsmuth, P.A. Blake, and O. Olsvik, editors, *V. cholerae and cholera: molecular to global perspectives*, pages 309–319. American Society for Microbiology, Washington DC., 1994.
- [4] M. Bradley, R. Shakespeare, A. Ruwende, M.E.J. Woolhouse, E. Mason, and A. Munatsi. Epidemiological features of epidemic cholera (El Tor) in Zimbabwe. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 90: 378–382, 1996.
- [5] V. Capasso and S.L. Paveri-Fontana. A mathematical model for the 1973 cholera epidemic in the European Mediterranean region. *Rev. Epidém. et Santé Pub.*, 27: 121–132, 1979.
- [6] R.A. Cash, S.I. Music, J.P. Libonati, M.J. Snyder, R.P. Wenzel, and R.B. Hornick. Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. *J. Infect. Dis.*, 129: 45–52, 1974.
- [7] D.A. Chiavelli, J.W. Marsh, and R.K. Taylor. The manose-sensitive hemagglutinin of *V. cholerae* promotes adherence to zooplankton. *Appl. Environ. Microbiol.*, 67: 3220–3225, 2001.
- [8] J.D. Clemens, F. van Loon, D.A. Sack, M.R. Rao, F. Ahmed, J. Chakraborty, B.A. Kay, M.R. Kahn, M. Yunus, J.R. Harris, A.-M. Svennerholm, and J. Holmgren. Biotype as determinant of natural immunising effect of cholera. *Lancet*, 337: 883–884, 1991.
- [9] C.T. Codeço. Endemic and epidemic cholera: the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect. Dis.*, 1(1), 2001.
- [10] R.R. Colwell. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science*, 274(5295): 2025–2031, 1996.
- [11] R.R. Colwell and A. Huq. Environmental reservoir of *V. cholerae*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 740: 44–54, 1994.
- [12] R.R. Colwell, A. Huq, B. Lobitz, L. Beck and B. Wood. Remote Sensing of Cholera Outbreaks. CHAART project at <http://geo.arc.nasa.gov/sge/health/projects/cholera/cholera.html>, 2000.
- [13] R.R. Colwell, J.B. Kaper, and S.W. Joseph. *V. cholerae*, *V. Parahaemolyticus* and other vibrios: occurrence and distribution in Chesapeake Bay. *Sciences*, 198: 394–396, 1977.
- [14] R.R. Colwell and W.B. Spira. The ecology of *V. cholerae*. In D. Barua and W.B. Greenough, editors, *Cholera*, number III, pages 107–127. Plenum Medical Book Co., New-York, 1992.
- [15] S.M. Faruque, Asadulghani, M.N. Saha, A.R. Alim, M.J. Albert, K.M. Islam and J.J. Mekalanos. Analysis of clinical and environmental strains of nontoxigenic *Vibrio cholerae* for susceptibility to CTXF: Molecular basis for origination of new strains with epidemic potential. *Infect. Immun.*, 66: 5819–5825, 1998.
- [16] E.J. Gangarosa and W.H. Moshley. Epidemiology and surveillance of cholera. In D. Barua and W. Burrows, editors, *Cholera*, pages 381–403. W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1974.
- [17] R.I. Glass, S. Becker, M.I. Huq, B.J. Stoll, M.U. Kahn, M.H. Merson, J.B. Lee, and R.E. Black. Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966–1980. *Am. J. Epidemiol.*, 116(6): 959–970, 1982.
- [18] H.W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 42(4): 599–653, 2000. (electronic).
- [19] A. Huq. *The role of planktonic copepods in the survival and multiplication of V. cholerae in the environment*. PhD thesis, University of Maryland, College Park, 1984.
- [20] A. Huq and R.R. Colwell. Vibrios in the marine and estuarine environment tracking of *Vibrio cholerae*. *J. Ecosyst. Health*, 2: 198–214, 1996.
- [21] A. Huq, E.B. Small, P.A. West, M.I. Huq, R. Rahman and R.R. Colwell. Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Appl. Environ. Microbiol.*, 45: 275–283, 1983.
- [22] S.M. Islam, B.S. Drasar, and D.J. Bradley. Long term persistence of toxigenic *V. cholerae* O1 in the mucilaginous sheath of a blue-green alga *Anabaena variabilis*. *J. Trop. Med. Hyg.*, 93: 133–139, 1990.
- [23] S.M. Islam, B.S. Drasar, and D.J. Bradley. Attachment of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 to various freshwater plants and survival with a filamentous green alga, *Rhizoclonium fontanum*. *J. Trop. Med. Hyg.*, 92: 396–401, 1989.
- [24] S.M. Islam, B.S. Drasar, and D.J. Bradley. Survival of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 with a common duckweed, *Lemna minor*, in artificial aquatic ecosystems. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 84: 422–424, 1990.
- [25] J.B. Kaper, J.G. Morris JR, and M.M. Levine. Cholera. *Clin. Microbiol. Rev.*, pages 48–86, Jan. 1995.
- [26] T. Kiorboe and T.J. Neilson. Copepods. *Limnol. Oceanog.*, 39: 493–507, 1994.
- [27] M.M. Levine, R.E. Black, M.L. Clements, L. Cisneros, D.R. Nalin, and C.R. Young. Duration of infection-derived immunity to cholera. *J. Infect. Dis.*, 143: 818–820, 1981.
- [28] M.M. Levine, R.E. Black, M.L. Clements, D.R. Nalin, L. Cisneros, and R.A. Finkelstein. Volunteer studies in development of vaccines against cholera and enterotoxigenic *Escherichia Coli*: a review. In T. Holme, J. Holmgren, M.H. Merson, and R. Mollby, editors, *Acute enteric infections in children. New prospects for treatment and prevention*, pages 443–459. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1981.

IV.1.d. Discussion

Ces premiers résultats sont encourageants et ouvrent une perspective d'optimisation du modèle.

En particulier, le choix d'un modèle en temps discret présenterait une amélioration significative en vue d'une simplification du modèle et d'une diminution du temps de calcul. Un point en particulier à développer désormais concerne *l'influence de la concentration en chlorophylle-a* dans le modèle selon un *processus à effet de seuil*. Actuellement, quelque soit la valeur du maximum de la concentration en chlorophylle-a, il y a toujours de nouveaux infectés par cette voie. Or, dans la dynamique du choléra dans ces populations, il est observé des périodes sans nouveaux cas. La prise en compte d'un effet de seuil dans la voie de transmission des vibrions rendrait donc le modèle plus proche de la réalité en simulant des périodes sans cas liées à des valeurs trop faibles de la concentration en chlorophylle-a pour contaminer des individus. Une autre voie à privilégier serait *l'intégration de la température de surface de l'eau* dans le modèle qui peut, elle aussi, être extraite à partir d'images satellites disponibles depuis 1984. Une recherche plus approfondie de modèles intégrant les deux paramètres servira de base pour élaborer de nouvelles générations du modèle. Enfin, d'autres paramètres sont aussi à explorer comme *l'influence des facteurs intrinsèques* de la maladie, en particulier l'immunité des individus et des populations.

Ce *couplage entre télédétection et modélisation* pour modéliser la dynamique du choléra ouvre un champ d'application très important dans l'aide au développement en particulier. La prédiction du risque épidémique permettrait une gestion optimisée des moyens sanitaires et de prévention à déployer lors d'épidémies, comme cela a été le cas au Sénégal, à Dakar au cours de l'année 2005. Cette approche pourrait se concrétiser par la mise en place d'un outil intégré de *prédiction de l'aléa environnemental pour le risque épidémique de choléra* dans les populations côtières. Un aspect qui fait l'objet du deuxième volet de cette partie.

IV.2. Prédiction du risque épidémique en Afrique de l'Ouest et dans le bassin méditerranéen : l'application CHOLCLIM Viewer

La télédétection spatiale nous permet aujourd'hui de suivre l'évolution de paramètres environnementaux et climatiques avec une excellente résolution spatiale et temporelle. Elle apporte, en effet, un continuum d'échelles d'observations, dans l'espace et dans le temps, des structures de l'environnement tant océanique que terrestre. Cette nouvelle source de données, en particulier les données océaniques, intégrées à un premier modèle épidémiologique permet aujourd'hui de proposer des cartes d'aléas environnementaux en lien avec le risque d'épidémies à choléra dans les populations humaines des zones côtières. Ce type d'outils s'inspire de ceux réalisés au sein de l'unité ESPACE dans le domaine de l'halieutique pour la prévision du potentiel de pêches dans l'Océan Indien.

IV.2.a. Objectif

L'objectif de ce travail est la mise au point d'un outil intégré multi-tâches (logiciel) qui gère les flux d'informations issues 1) de la télédétection, 2) d'informations géographiques, et 3) d'informations épidémiologiques afin d'interagir avec un logiciel de modélisation mathématique dans le but de constituer des cartes d'aléa environnemental de choléra. Dans cet objectif, nous avons développé une application intitulée *CHOLCLIM Viewer* (voir Figure 8).

IV.2.b. Schéma conceptuel

Cette application s'organise en sept étapes majeures qui peuvent être représentées dans un schéma conceptuel précisant les tâches et les fonctionnalités de l'application (Figure 8) :

- *Etape 1* : Suivi de la disponibilité d'images temps réel ou anciennes : l'application est autonome pour *interroger* les bases de données d'images (température de surface de l'océan (SST), concentration en chlorophylle-a (Chl-a), hauteur du niveau de la mer...) sur les serveurs Internet spécifiques (agence spatiale américaine, centre national d'études spatiales...) et *actualiser* leur disponibilité.
- *Etape 2* : *Téléchargement* et stockage des images brutes de télédétection.
- *Etape 3* : *Conversion* en images exploitables géo référencées des images importées, le plus souvent compressées.

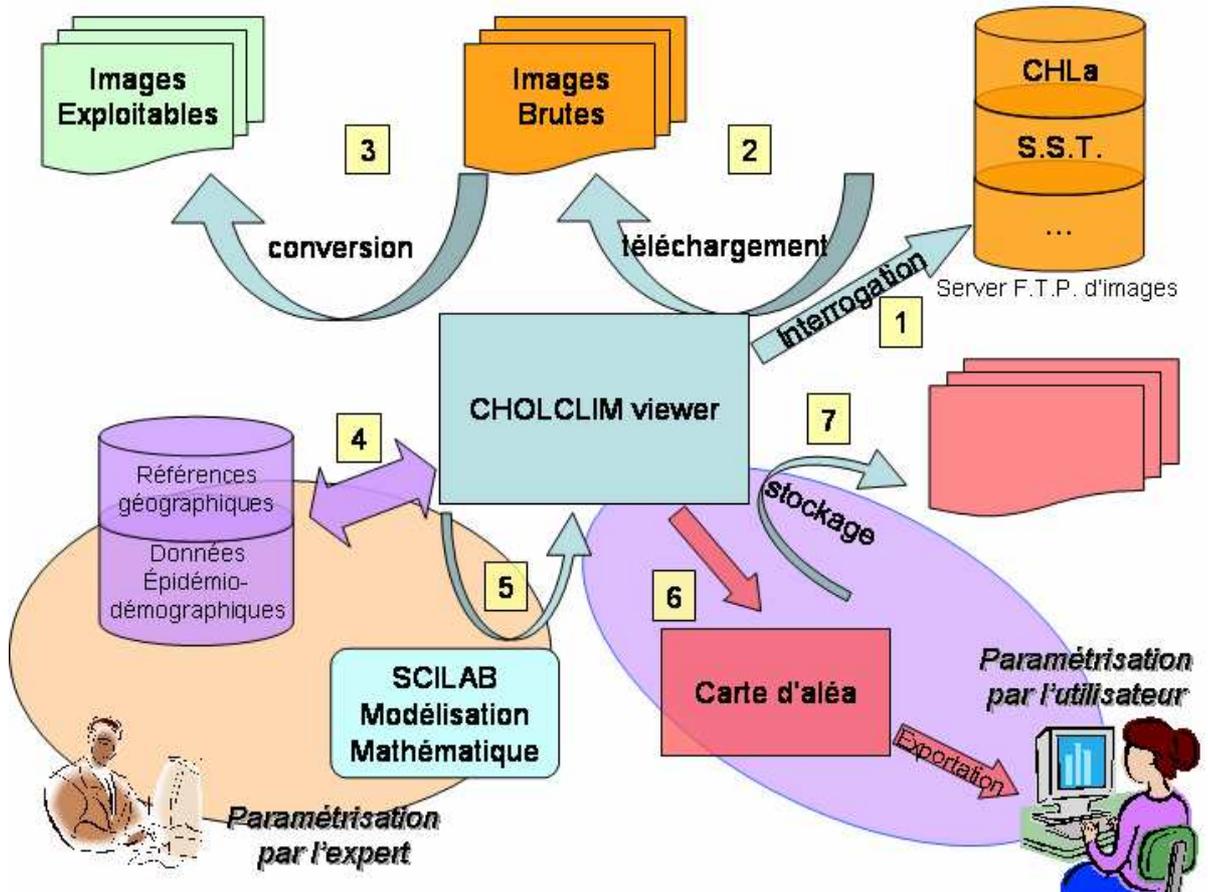


Figure 8 : Schéma conceptuel de l'application "CHOLCLIM Viewer" © UMR 2724 et Unité ESPACE (S140).

- *Etape 4* : *Extraction* des données environnementales aux positions géographiques spécifiées dans 'Données géographiques' (points définis en longitude/latitude en degrés décimaux) sur toutes les images disponibles pour le(s) paramètre(s) sélectionné(s) (SST et/ou Chl-a). Ces positions correspondent donc aux zones proches des populations humaines pour lesquelles nous cherchons à réaliser la carte de risque.
- *Etape 5* : *Exportation* des séries environnementales vers SCILAB (logiciel de modélisation), et *exécution du script de modélisation* qui renvoie jusqu'à quatre variables dont la *valeur du risque basée sur l'aléa environnemental*.
- *Etape 6* : *Cartographie du risque* sur la zone délimitée par l'utilisateur avec possibilité d'exportation de(s) la carte(s).
- *Etape 7* : *Stockage des cartes de risque* dans une base de données avec la possibilité de visionner ultérieurement ces cartes.

IV.2.c. Spécificités

L'état des lieux des spécificités de chaque partie n'est que partiel pour l'instant, et sera précisé tout au long de l'élaboration du logiciel.

Images satellitaires : pour les deux paramètres, SST et *Chl-a*, il s'agit d'images de synthèse sur 8 jours de 9 km de résolution (GAC). La résolution n'est pas un paramètre figé, c'est à dire qu'il est possible d'envisager l'utilisation des images à plus fine résolution spatiale (1 km, LAC). Par contre la résolution temporelle étant directement liée à la modélisation, il est nécessaire qu'elle soit fixe.

Données géographiques : il s'agit des coordonnées des points d'extractions de l'information environnementale contenue dans les images satellitaires. Il y en a plusieurs par pays car elles sont spécifiées par l'expert selon le mode opératoire suivant : un point à 10, 50 ou 100 km de la côte espacé du point précédent de 100 km suivant le trait de côte.

Données épidémiolo-démographiques : il s'agit de caractéristiques propres à chaque pays et spécifiées par l'expert ; elles sont utilisées lors de la phase de calcul pour la modélisation épidémiologique. Il s'agit d'une table avec six variables fixes.

Modélisation mathématique : le script, géré par SCILAB, est accessible et modifiable par l'expert. Suite à la modélisation, les résultats sont stockés dans un fichier de plusieurs variables cartographiables dont le risque épidémiologique basé sur la prédiction du nombre d'infectés théoriques calculé par le modèle épidémiologique. Une première génération de modèles épidémiologiques a été créée, et nous poursuivons ce travail pour la production de modèles épidémiologiques plus élaborés. Ce travail est donc évolutif et perfectible. Dans le cadre d'une collaboration avec l'Université du Maryland, et en particulier le département de recherche du Professeur Rita Colwell, nous pensons dans les 2 ans qui suivent produire des modèles épidémiologiques plus proches de la réalité épidémiologique observée.

Carte de risque : visualisation de ces variables pour chaque pays, ou région, sélectionnée sous forme de polygone centré sur la zone côtière du pays.

IV.2.d. Les domaines d'actions des intervenants

Les experts peuvent intervenir sur la base de données qui rassemble les données géographiques et épidémiolo-démographiques ainsi que sur le script de modélisation afin de faire évoluer le modèle.

Les utilisateurs peuvent définir la zone géographique ciblée, un modèle de prédiction du risque basé sur un ou plusieurs paramètres environnementaux (*Chl-a*, SST). Ils peuvent visualiser sous forme de carte une à plusieurs des quatre variables de sortie de modèle. Ils peuvent également visualiser les images des données environnementales converties.

IV.2.e. L'application

La société *GAIA Environmental Software*, incubée par l'unité ESPACE de l'IRD, a été en charge de la réalisation du développement de l'application *CHOLCLIM Viewer*. Le projet est actuellement en cours de finition pour le prototype de génération 1. Le mode de représentation du risque épidémique est basé sur une cartographie dynamique. En fonction de l'état d'avancement de l'élaboration de nouveaux modèles, il sera possible d'implémenter de nouvelles cartes.

IV.3. Conclusion

CHOLCLIM Viewer est l'illustration du développement d'outil scientifique et technologique d'aide à la gestion et à la décision dédié aux acteurs principaux de santé publique. Il concrétise la mise en application d'un travail de recherche basé sur une compréhension « environnementaliste » des épidémies de maladies à fortes composantes environnementale. La caractérisation d'un risque élevé d'initiation d'épidémies par la caractérisation de l'aléa environnemental devrait permettre d'anticiper la mobilisation des moyens de prévention et de lutte contre la maladie. La perspective de ce travail s'oriente vers l'élaboration de modèles mathématiques de nouvelles générations permettant d'intégrer de nouveaux paramètres et d'augmenter le pouvoir prédictif du modèle. En effet, deux modèles épidémiologiques sont actuellement disponibles et ajustés pour des séries de données de cas de choléra en Afrique. Cependant, nous sommes conscients que les estimations du risque actuel comportent un biais très important causé par l'utilisation de paramètres optimisés pour une région donnée. Il s'agit dans un premier temps du développement, de la mise en place du système et de phase d'évaluation du projet général. D'autres voies d'évolution sont possibles. En particulier avec l'élaboration de modèles basés sur des données plus locales. Cette perspective s'offre à nous aujourd'hui avec le

démarrage d'une collaboration avec le département de recherche du Professeur Rita Colwell, Université du Maryland, dans le cadre d'une coopération scientifique sur un projet conjoint *National Science Fondation* - NOAA.

Cette mise en place de l'architecture technique et informatique basée sur l'intégration de données de télédétection spatiale offre également la possibilité de transposer ce système à d'autres maladies infectieuses où la modélisation est également déjà bien avancée. La prévision du risque de transmission de maladies vectorielles, par exemple, comme le paludisme ou la dengue hémorragique pourrait faire l'objet du développement de systèmes intégrés dynamiques semblables.

***Conclusion -
Perspectives***

Conclusion - Perspectives

L'ensemble de ce travail de recherche sur le choléra, l'une des maladies infectieuses parmi les plus sensibles aux conditions climatiques, a permis d'apporter des éléments nouveaux sur la compréhension de sa dynamique spatio-temporelle en lien avec la variabilité climatique et/ou environnementale, et ce pour plusieurs régions, en Afrique du Nord et en Afrique de l'Ouest notamment. Bien que considérée évoluer selon un mode épidémique sur ce continent, la dynamique du choléra apparaît, tout comme dans les régions d'endémisme comme le Bangladesh, influencée par la variabilité climatique locale et globale. Cela concerne aussi bien la zone intertropicale, le Golfe de Guinée, qu'une région plus septentrionale méditerranéenne, l'Algérie. Nous avons également pu mettre en évidence que la dynamique inter-annuelle des épidémies de choléra dans ces populations humaines évoluait suivant un cycle compris entre 3 et 4 ans montrant une synchronisation assez forte de ces épidémies (effet Moran) entre elles. Ainsi, le rapprochement de ces résultats avec ceux déjà décrits dans la littérature (Cf. Introduction) permet aujourd'hui d'avoir une vision plus globale de la dynamique de la maladie dans le monde.

L'étude de la dynamique de la maladie à une échelle relativement fine à l'intérieur du territoire algérien a permis d'étudier le phénomène de persistance de la maladie et également d'aborder les aspects de diffusion dans la population humaine. Nous avons ainsi montré que la maladie diffusait principalement des côtes nord-ouest de l'Algérie vers les zones extérieures à cette région, un résultat conforme à nos prédictions d'une origine environnementale aquatique à la bactérie causant le choléra, lorsque traditionnellement on admet que le choléra arrive en Algérie essentiellement par les migrations issues du Mali. Les recherches de *Vibrio cholerae* dans les lagunes palavasiennes de la région de Montpellier ont aussi permis de caractériser la présence de cette bactérie à l'état autochtone dans le sud de la France, et de quantifier son abondance relative dans les échantillons d'eau prélevés. Des travaux sont actuellement en cours avec les collègues de l'IFREMER de Brest pour analyser les prélèvements réalisés au large du Delta du Rhône lors d'une campagne océanographique effectuée en 2005 (voir annexes).

Le choléra est une maladie à déclaration obligatoire à l'Organisation Mondiale de la Santé, mais au cours de plusieurs réunions officielles (notamment celles de la *Global Task Force*) auxquelles nous avons pu participer, cette institution internationale a reconnu son impossibilité de contrôler les déclarations faites par les états membres ; certains notamment des rives est et sud méditerranéennes allant jusqu'à ne pas déclarer de cas, alors mêmes que des épidémies de choléra sont reconnues être présentes ! Les exemples du Maroc (où un rapport sur cette maladie existe ! ; ce rapport est en notre possession) et de l'Egypte sont ici flagrants. Au cours de ce programme, nous avons été systématiquement confronté à ce problème d'une maladie traditionnellement acceptée être honteuse, et donc cachée par les autorités sanitaires et/ou publiques, essentiellement pour des raisons économiques d'ordre touristiques. Ce point explique en grande partie les raisons pour lesquelles notre programme a dû s'orienter vers une autre région très frappée par les crises épidémiques de choléra, l'Afrique de l'Ouest.

L'écologie de la bactérie *Vibrio cholerae*, dont l'étiologie a été considérablement revue par le Pr. Rita Colwell (nous sommes en relation avec cette personnalité scientifique) et ses collaborateurs à partir des années 1980 (voir Introduction), montre qu'il s'agit d'une maladie à très forte composante environnementale en interface entre les conditions climatiques et océanographiques notamment (voir Figure 1). Notre programme s'oriente donc aujourd'hui dans le cadre d'une collaboration avec la *National Science Fondation* et la *National Oceanographic and Atmospheric Administration* américaines, au travers de liens scientifiques avec le Pr. Rita Colwell de l'Université du Maryland, à compléter les premiers modèles épidémiologiques que nous avons développés au cours de ce programme. Ces modèles, de type mécanistique, sont aujourd'hui ceux les plus avancés, à notre connaissance, internationalement. La prise en compte des conditions environnementales de concentration en chlorophylle-*a* et de température de surface, lesquelles seront complétées dans un avenir proche par les concentrations en zooplancton (travail effectué au cours de cette année), ouvre une perspective intéressante de modélisation de l'aléa environnemental d'épidémies de ce type de maladie hydrique. Nous envisageons très rapidement produire une première génération de cartes de cet aléa « épidémique », cette approche ayant pour avantage de « régionaliser » le problème, les mêmes conditions environnementales plus locales tendant à engendrer les mêmes conséquences en terme d'épidémies.

La mise au point d'une technique fiable pour la recherche spécifique de *Vibrio cholerae* par PCR parmi toutes les espèces de *Vibrio spp.* ainsi que la possibilité de quantification des cellules bactériennes de *Vibrio cholerae* par la méthode MPN en APW/PCR, à partir d'échantillons d'eau provenant de différentes lagunes palavasiennes de la région de Montpellier (travail de l'UMR 5119), nous autorise aujourd'hui à poursuivre le travail en analysant systématiquement dans les prélèvements d'échantillons d'eau effectués la présence/abondance de cellules bactériennes, la température de surface, la concentration en chlorophylle-a et la concentration en zooplancton.

Nous n'avons malheureusement pas pu réaliser le « branchement » avec les physiciens du climat afin de connecter nos modèles épidémiologiques aux modèles d'évolution du climat. Il existe plusieurs raisons à cela qu'il restera à analyser. L'une d'entre elles est très probablement l'éloignement encore trop important entre les disciplines, mais nous espérons bien que ceci puisse se faire dans les deux années à venir, les rapprochements notamment avec la NOAA américaine étant en cours. Enfin, le programme a permis de constituer des liens aujourd'hui forts entre plusieurs équipes de l'IFREMER, de l'ENS, des Ponts et Chaussées, de l'Université de Montpellier II, du CNRS, et de l'IRD, favorisant l'émergence d'un groupe de recherche près à répondre à d'autres appels d'offre, nationaux ou européens.

***Rapports, publications
et autres***

- **Mémoires universitaires :**

Meryet-Figuière Matthieu (2005). Evaluation d'une méthode culturale et de biologie moléculaire pour quantifier *Vibrio cholerae* dans les eaux des écosystèmes lagunaires méditerranéens. Mémoire Stage M1. Filière Microbiologie/Parasitologie, Université de Montpellier II, Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier.

Rougeron V. (2006). Nouveau concept : les bactériophages impliqués dans la cyclicité des épidémies de choléra au Bangladesh. Mémoire Stage M2. Filière Microbiologie/Parasitologie, Université de Montpellier II, Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier.

Constantin de Magny G. (2006). Evolution climatique et santé. Eco-épidémiologie du choléra. Thèse d'Université, Université de Montpellier II, Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier (rapporteurs : Pr. R. Colwell, Dr. J. Lebel).

Constantin de Magny G. (2006-2008). Post-doctorat à l'Université du Maryland, USA (éq. Du professeur Rita Colwell). Fonds NSF-NOAA.

- **Participation à une Ecole Thématique Européenne interface Biologie - Mathématiques :**

Deux personnes du programme ont participé à une école de mathématiques appliquées sur la modélisation des épidémies à choléra, en août 2004, Université d'Aix-Marseille (CEMRACS 2004).

- **Articles scientifiques :**

Constantin de Magny G., Paroissin C., Cazelles B., de Lara M., Delmas J.F. and Guégan J.F. (2005). Modelling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics. In European Series in Applied and Industrial Mathematics (*ESAIM*), pp. 156-172.

Constantin de Magny G., Laïd Y., Petit M. and Guégan J.F. Modeling spatial population dynamics of cholera fever in Algeria and its connections with climate. *Submitted*.

Guégan J.F. and Constantin de Magny G. (2006). Epidemiology in a Changing World. In *Encyclopaedia of Infectious Diseases* (Tibayrenc M. ed.), Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA. *In press*.

Constantin de Magny G., Guégan J.F., Petit M. and Cazelles B. Regional-scale synchrony of cholera epidemics and climate in the equatorial Atlantic coast. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. *In review*.

Constantin de Magny G. and Choisy M. (2004). Mathematical and technological tools: when cholera meets the satellite. In: *Biodiversity and Global Change*, Chapter V (eds. R. Barbault, B. Chevassus-au-Louis), ADPF/MAE editions, Paris, pp 126-128.

Constantin de Magny G. et Choisy M. (2004). Outils mathématiques, outils technologiques : Lorsque le choléra rencontre le satellite. In : *Biodiversité et Changements Globaux*, Chapitre V (eds. R. Barbault, B. Chevassus-au-Louis), ADPF/MAE editions, Paris, pp 126-128.

Constantin de Magny G., Cazelles B. and Guégan J.F. Disease cholera threat to humans in Ghana, Western Africa, under the influence of both global and local climate variability. *Environmental Health Perspectives*. *In review*.

Cazelles B., Chavez M., Constantin de Magny G., Guégan J.F. and Hales S. Why using wavelet analysis for epidemiological time-series. *Submitted*.

Constantin de Magny G., Paroissin C., Cazelles B., de Lara M., Delmas J.F. and Guégan J.F. Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics: a discrete-time series model. *In preparation*.

- **Communications orales à des congrès internationaux :**

- Guégan J.F. (2004). Macroecology of population dynamics of infectious diseases: connecting geographical distributions with population processes. Jacques-Monod Conferences, 4-8th of September 2004, Roscoff, France.
- Guégan J.F., Broutin H., Guernier V. and Constantin de Magny G. (2005). Macroecology of population dynamics of infectious diseases: connecting geographical distributions with population processes. 2nd Conference de l'International Biogeography Society, 5-9th of January 2005, West Virginia, USA.
- Constantin de Magny G., Cazelles B., Petit M. and Guégan J.F. (2005). Regional-scale synchrony of cholera epidemics in the equatorial Atlantic coast. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark.
- Constantin de Magny G., Cazelles B., and Guégan J.F. (2005). Regional-scale synchrony of cholera epidemics in the Equatorial Atlantic Coast (Gulf of Guinea). November 2005, *Vibrio2005*, University of Ghent, Belgium.
- Constantin de Magny G., Cazelles B., Petit M. and Guégan J.F. (2005). Trophic Cascades and Disease: Modeling Cholera Cases Population Dynamics. August 2005, 1st International Conference on Health and Biodiversity, Galway, Ireland.
- Guégan J.F. (2005). Macroecology of population dynamics of infectious diseases: connecting geographical distributions with population processes. International UNESCO Conference on Biodiversity, Science and Gouvernance, 24-28th of January 2005, Paris, France.
- Constantin de Magny G., Guégan J.F., Petit M. and Cazelles B. (2006). Regional-scale synchrony of cholera epidemics and climate in the equatorial Atlantic coast. Conference *EcoHealth*, Madison, Wisconsin, October 2006

- **Communications orales à des congrès nationaux et réunions institutionnelles**
:

- Constantin de Magny G., Petit M. and Guégan J.F. (2004). Variabilité climatique et épidémie de choléra. Action Thématique Interdépartementale de l'IRD « Evolution Climatique et Santé » à Montpellier, septembre 2004.
- Constantin de Magny G., Petit M. and Guégan J.F. (2004). Evolution climatique et épidémie de choléra. Action Thématique Interdépartementale de l'IRD « Evolution Climatique et Santé » à Montpellier, septembre 2005.
- Constantin de Magny G., Petit M. and Guégan J.F. (2004). Déterminants écologiques dans l'émergence du choléra. Juin 2005, 2^{ème} séminaires RES'Eaux: (réseau des experts sanitaires des eaux), financé par le ministère français des affaires étrangères et l'OMS. Ecole Nationale de Santé Publique de Rennes, France.
- Constantin de Magny G., Petit M. and Guégan J.F. (2003). Epidémiologie Environnementale : le cas du choléra. Mars 2003, Séminaire de « Modélisation en épidémiologie », Institut des Etudes Scientifiques, Cargèse, France.
- Guégan J.F. (2003). Climat et santé. 1ères assises mondiales sur le Développement Durable organisées par la Présidence de la République, Paris, 2003.
- Constantin de Magny G., Guégan J.F., Paroissin C., Cazelles B., de Lara M. and Delmas J.F. (2005). Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics. Conférence donnée à l'Université Antilles-Guyane, Guadeloupe, mars 2005.

- **Valorisations de la recherche :**

- Guégan J.F. (2003). *Climatologie : un risque accru de maladies*. Rubrique Sciences du Figaro.
- Guégan J.F. (2003). *Au Bangladesh, le sari plus efficace contre le choléra que les vaccins*. Rubrique Sciences du Figaro.
- Guégan J.F. (2003). Effets de l'environnement sur la santé des populations. Conférence invitée à l'OMP de Toulouse, 16 décembre.
- Guégan J.F. (2003). Ecosystèmes, diversité biologique et santé. Conférence invitée au Palais de La Découverte, novembre 2003.
- Guégan J.F. (2005). Maladies émergentes. Participation invitée aux Journées de la Science de Chamonix, 8 mai 2005.
- Guégan J.F. et Constantin de Magny G. (mai 2005). Le choléra une maladie négligée. Interview pour l'Atelier des Sciences, Radio France Internationale magazines, 20mn01.

- **Posters :**

Constantin de Magny G., Petit M. and Guégan J.F. (2004). Ecological epidemiology: towards predicting cholera outbreaks. IXth European Multicolloquium Of Parasitology, Valencia, Spain, Sunday 18 - Friday 23 July 2004.

Nous sommes aussi aujourd'hui en contact étroit avec les services de santé publique des DDASS françaises qui collaborent avec l'OMS au travers de leur réseau d'ingénieurs en santé publique sur les risques de choléra, notamment en Afrique, ainsi qu'avec la *Global Task Force* de l'OMS en charge du choléra.

Bases de données

Tel que nous l'avons déjà écrit, les informations sont contenues dans une base de données *Access*, déjà très imposante en taille. Nous souhaitons garder la confidentialité de ces données tant que les articles qui pourront en être extraits ne sont pas publiés ou sous presse. Cette base de donnée est bien entendu évolutive, et elle constitue déjà un outil potentiel de négociation avec des organismes internationaux, et notamment l'OMS qui très curieusement ne dispose pas d'une telle base de données.

***Valorisation sur le site
Internet GICC***

Les premières simulations sur cartes de l'aléa environnemental d'épidémies à choléra pourront faire l'objet d'une valorisation sur le site Internet *G/CC* dès ces cartes faites. Nous sommes actuellement dans la phase finale pour produire ces cartes d'aléas.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- Alam M. J., Tomochika K. I., Miyoshi S. I. and Shinoda S. (2002) Environmental investigation of potentially pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in the Seto-Inland Sea, Japan. *FEMS Microbiol Lett* **208**, 83-87.
- Ali M., Emch M., Donnay J. P., Yunus M. and Sack R. B. (2002) The spatial epidemiology of cholera in an endemic area of Bangladesh. *Soc Sci Med* **55**, 1015-1024.
- Anderson R. M. and May R. M. (1991) *Infectious diseases of humans: dynamics and control* Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Arias C. R., Macian M. C., Aznar R., Garay E. and Pujalte M. J. (1999) Low incidence of *Vibrio vulnificus* among *Vibrio* isolates from sea water and shellfish of the western Mediterranean coast. *Journal of Applied Microbiology* **86**, 125-134.
- Aubert G., Carricajo A., Vermesch R., Paul G. and Fournier J. M. (2001) Isolement de vibrions dans les eaux côtières françaises et infection à *V. cholerae* non-O1/non-O139. *La Presse Médicale* **30**, 631-633.
- Bartlett M. S. (1957) Measles periodicity and community size. *J. R. Stat. Soc. A* **120**, 48-70.
- Bartlett M. S. (1960) The critical community size for measles in United States. *J.R. Statist. Soc., Ser.A* **123**, 37-44.
- Beck L. R., Lobitz B. M. and Wood B. L. (2000) Remote sensing and human health: new sensors and new opportunities. *Emerg Infect Dis* **6**, 217-227.
- Bellew H. W. (1884) *The History of Cholera in Indian from 1862-1881*.
- Bernoulli D. (1760) Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculum pour la prévenir. In: *Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci.*, pp. 1-45, Paris.
- Bjornstad O. N., Ims R. A. and Lambin X. (1999) Spatial population dynamics: analyzing patterns and processes of population synchrony. *Trends in Ecology and Evolution* **14**, 427-432.
- Black F. L. (1966) Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication. *J Theor Biol* **11**, 207-211.
- Blasius B. and Stone L. (2000) Ecology. Nonlinearity and the Moran effect. *Nature* **406**, 846-847.
- Bouma M. J. and Pascual M. (2001) Seasonal and interannual cycles of endemic cholera in Bengal 1891-1940 in relation to climate and geography. *Hydrobiologia* **460**, 147-156.
- Box G. E. P., Jenkins G. M. and Reinsel G. C. (1994) *Time Series Analysis: Forecasting and Control* Holden-Day.
- Broutin H., Elguero E., Simondon F. and Guégan J. F. (2004a) Spatial dynamics of pertussis in a small region of Senegal. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **271**, 2091-2098.
- Broutin H., Simondon F. and Guégan J. F. (2004b) Whooping cough metapopulation dynamics in tropical conditions: disease persistence and impact of vaccination. *Proc. R. Soc. London B (Suppl.)* **271**, S302-S305.
- Brown J. H. (1995) *Macroecology* University of Chicago Press, Chicago.

- Burke-Hubbard B. (2000) *Ondes et Ondelettes, la saga d'un outil mathématique*, Belin-Pour la Science edn., Paris.
- Capasso V. and Paveri-Fontana S. L. (1979) A mathematical model for the 1973 cholera epidemic in the European Mediterranean region. *Rev Epidemiol Sante Publique* **27**, 121-132.
- Carroll J. W., Mateescu M. C., Chava K., Colwell R. R. and Bej A. K. (2001) Response and tolerance of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 to cold temperatures. *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* **79**, 377-384.
- Cash R. A., Music S. I., Libonati J. P., Snyder M. J., Wenzel R. P. and Hornick R. B. (1974) Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. *J Infect Dis* **129**, 45-52.
- Cazelles B. and Boudjema G. (2001) The Moran effect and phase synchronization in complex spatial community dynamics. *American Naturalist* **157**, 670-676.
- Cazelles B., Chavez M., McMichael A. J. and Hales S. (2005) Nonstationary influence of El Nino on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Med* **2**, e106.
- Cazelles B. and Stone L. (2003) Detection of imperfect population synchrony in an uncertain world. *Journal of Animal Ecology* **72**, 953-968.
- Chatfield C. (2004) *The analysis of time series: an introduction*, 6th edn. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL.
- Checkley W., Epstein L. D., Gilman R. H., Figueroa D., Cama R. I., Patz J. A. and Black R. E. (2000) Effect of El Nino and ambient temperature on hospital admissions for diarrhoeal diseases in Peruvian children. *Lancet* **355**, 442-450.
- Chiavelli D. A., Marsh J. W. and Taylor R. K. (2001) The mannose-sensitive hemagglutinin of *Vibrio cholerae* promotes adherence to zooplankton. *Appl Environ Microbiol* **67**, 3220-3225.
- Choisy M., Guégan J.-F. and Rohani P. (*in press*) Mathematical modeling of infectious diseases dynamics. In: *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies* (ed. M. Tibayrenc). Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA.
- Cholera Working Group, International Center for Diarrheal Disease Research, Bangladesh. (1993) Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal. *Lancet* **342**, 387-390.
- Clemens J. D., van Loon F., Sack D. A., Rao M. R., Ahmed F., Chakrabort Y. J., Kay B. A., Khan M. R., Yunus M. D., Harris J. R. and et al. (1991) Biotype as determinant of natural immunising effect of cholera. *Lancet* **337**, 883-884.
- Codeco C. T. (2001) Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect Dis* **1**, 1.
- Colwell R. R. (1996) Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science* **274**, 2025-2031.
- Colwell R. R. (1998) Balancing the complexity of planet's living systems: a twenty-first century task for science. *BioScience* **48**, 786-787.
- Colwell R. R., Brayton P. R., Grimes D. J., Roszak D.-R., Huq A. and Palmer L. M. (1985) Viable, but non-culturable *Vibrio cholerae* and related pathogens in the environment: Implication for release of genetically engineered microorganisms. *Biotechnology* **3**, 817-820.
- Colwell R. R. and Huq A. (1994) Environmental reservoir of *Vibrio cholerae*. The causative agent of cholera. *Ann N Y Acad Sci* **740**, 44-54.

- Colwell R. R. and Huq A. (2001) Marine ecosystems and cholera. *Hydrobiologia* **460**, 141-145.
- Colwell R. R., Kaper J. and Joseph S. W. (1977) *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, and other vibrios: occurrence and distribution in Chesapeake Bay. *Science* **198**, 394-396.
- Colwell R. R. and Spira W. M. (1992) The ecology of *Vibrio cholera*. In: *Cholera* eds. D. Barua and W. B. Greenough), pp. 107-127. Plenum Medical Book Co., New York.
- Colwell R. R., Tamplin M. L., Brayton P. R., Gauzens A. L., Tall B. D., Herrington D., Levine M. M., Hall S., Huq A. and Sack D. A. (1990) Environmental aspects of *Vibrio cholerae* in transmission of cholera. In: *Advances in research on cholera and related diarrheas* eds. R. B. Sack and Y. Zinnaka), pp. 327-343. KTK Scientific Publishers, Tokyo.
- Constantin de Magny G., Cazelles B. and Guégan J. F. (soumis-a) The cholera threat to humans in Ghana is influenced by both global and regional climatic variability. *Environ Health Perspect.*
- Constantin de Magny G. and Choisy M. (2004) Mathematical and technological tools: when cholera meets the satellite. In: *Biodiversity and Global Change* eds. R. Barbault and B. Chevassus-au-Louis), pp. 126-128. ADPF/MAE editions, Paris.
- Constantin de Magny G., Guégan J. F., Petit M. and Cazelles B. (soumis-b) Regional-scale synchrony of cholera epidemics in western Africa with climate variability. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Cooke K. L., Caleg D. F. and Level E. V. (1977) Stability or chaos in discrete epidemic models. In: *Nonlinear systems and applications: an international conference* (ed. V. Lakshmikantham), pp. 73-93. Academic Press, New York.
- DePaola A., Nordstrom J. L., Bowers J. C., Wells J. G. and Cook D. W. (2003) Seasonal abundance of total and pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in Alabama oysters. *Applied and Environmental Microbiology* **69**, 1521-1526.
- Drasar B. S. (1996) Problems of the epidemiology of cholera and the ecology of *Vibrio cholerae*. In: *Cholera and the Ecology of Vibrio cholerae* eds. B. S. Drasar and B. D. Forrest). Chapman & Hall, London.
- Epstein P. R. (1993) Algal blooms in the spread and persistence of cholera. *Biosystems* **31**, 209-221.
- Epstein P. R. (1999) Climate and health. *Science* **285**, 347-348.
- Epstein P. R. (2001) Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes Infect* **3**, 747-754.
- Epstein P. R., Rogers D. J. and Slooff R. (1993) Satellite imaging and vector-borne disease. *Lancet* **341**, 1404-1406.
- Faruque S. M., Albert M. J. and Mekalanos J. J. (1998) Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Microbiol Mol Biol Rev* **62**, 1301-1314.
- Faruque S. M., Asadulghani, Rahman M. M., Waldor M. K. and Sack D. A. (2000) Sunlight-induced propagation of the lysogenic phage encoding cholera toxin. *Infect Immun* **68**, 4795-4801.
- Faruque S. M., Naser I. B., Islam M. J., Faruque A. S., Ghosh A. N., Nair G. B., Sack D. A. and Mekalanos J. J. (2005) Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 1702-1707.

- Finkenstadt B., Keeling M. and Grenfell B. T. (1998) Patterns of density dependence in measles dynamics. *Proc Biol Sci* **265**, 753-762.
- Fournier J. M. (1996a) Choléra. In: *Maladies infectieuses*, pp. 5, 8-026-F-010. Elsevier, Paris.
- Fournier J. M. (1996b) Choléra. In: *Maladies infectieuses*, pp. 5,8-026-F-010. Elsevier, Paris.
- Fukushima H. and Seki R. (2004) Ecology of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* in brackish environments of the Sada River in Shimane Prefecture, Japan. *Fems Microbiology Ecology* **48**, 221-229.
- Fulford G. R., Roberts M. G. and Heesterbeek J. A. (2002) The metapopulation dynamics of an infectious disease: tuberculosis in possums. *Theor Popul Biol* **61**, 15-29.
- Garrity G. M., Bell J. A. and Lilburn T. G. (2005) Taxonomic Outline of the Prokaryotes Release 5.0 Bergey's manual® of systematic bacteriology, p. 399. Springer, New York.
- Girvan M., Callaway D. S., Newman M. E. and Strogatz S. H. (2002) Simple model of epidemics with pathogen mutation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* **65**, 031915.
- Glass R. I., Becker S., Huq M. I., Stoll B. J., Khan M. U., Merson M. H., Lee J. V. and Black R. E. (1982) Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966-1980. *Am J Epidemiol* **116**, 959-970.
- Grenfell B. and Harwood J. (1997) (Meta)population dynamics of infectious diseases. *Trends in Ecology & Evolution* **12**, 395-399.
- Grenfell B. T., Bjornstad O. N. and Kappey J. (2001) Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature* **414**, 716-723.
- Grenfell B. T. and Bolker B. M. (1998) Cities and villages: infection hierarchies in a measles metapopulation. *Ecology letters* **1**, 63-70.
- Grenfell B. T. and Dobson A. P. (1998) *Ecology of infectious diseases in Natural populations* Cambridge University press, Cambridge.
- Gualde N. (2003) *Les microbes aussi ont une histoire*, Les empêcheurs de penser en rond / Le seuil edn., Paris.
- Guégan J.-F. and Constantin de Magny G. (sous presse) Epidemiology in a Changing World: the Need for a Bigger Picture! In: *Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern methodologies* (ed. M. Tibayrenc). Wiley & Sons Ltd., Chichester, USA.
- Guernier V., Hochberg M. E. and Guegan J. F. (2004) Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biol* **2**, e141.
- Hamer W. H. (1906) Epidemic disease in England. *The Lancet*, i:733-739.
- Harvell C. D., Kim K., Burkholder J. M., Colwell R. R., Epstein P. R., Grimes D. J., Hofmann E. E., Lipp E. K., Osterhaus A. D., Overstreet R. M., Porter J. W., Smith G. W. and Vasta G. R. (1999) Emerging marine diseases--climate links and anthropogenic factors. *Science* **285**, 1505-1510.
- Harvell C. D., Mitchell C. E., Ward J. R., Altizer S., Dobson A. P., Ostfeld R. S. and Samuel M. D. (2002) Climate warming and disease risks for terrestrial and marine biota. *Science* **296**, 2158-2162.
- Hay S. I., Myers M. F., Maynard N. and Rogers D. J. (2002) From remote sensing to relevant sensing in human health. *Photogrammetric Engineering & Remote Sensing* **68**, 109-111.

- Hervio-Heath D., Colwell R. R., Derrien A., Robert-Pillot A., Fournier J. M. and Pommepey M. (2002) Occurrence of pathogenic vibrios in coastal areas of France. *Journal of Applied Microbiology* **92**, 1123-1135.
- Hethcote H. W., Lewis M. A. and van den Driessche P. (1989) An epidemiological model with a delay and a nonlinear incidence rate. *J Math Biol* **27**, 49-64.
- Hudson P. J. and Cattadori I. M. (1999) The Moran effect: a cause of population synchrony. *Trends in Ecology and Evolution* **14**, 1-2.
- Huq A., Colwell R. R., Rahman R., Ali A., Chowdhury M. A., Parveen S., Sack D. A. and Russek-Cohen E. (1990) Detection of *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment by fluorescent-monoclonal antibody and culture methods. *Appl Environ Microbiol* **56**, 2370-2373.
- Huq A., Small E. B., West P. A., Huq M. I., Rahman R. and Colwell R. R. (1983) Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Appl Environ Microbiol* **45**, 275-283.
- Huq A., West P. A., Small E. B., Huq M. I. and Colwell R. R. (1984) Influence of water temperature, salinity, and pH on survival and growth of toxigenic *Vibrio cholerae* serovar O1 associated with live copepods in a laboratory microcosms. *Appl Environ Microbiol* **48**, 420-424.
- Islam M. S. (1990) Increased toxin production by *Vibrio cholerae* O1 during survival with a green alga, *Rhizoclonium fontanum*, in an artificial aquatic environment. *Microbiol Immunol* **34**, 557-563.
- Islam M. S., Drasar B. S. and Bradley D. J. (1990) Long-term persistence of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 in the mucilaginous sheath of a blue-green alga, *Anabaena variabilis*. *J Trop Med Hyg* **93**, 133-139.
- Islam M. S., Drasar B. S. and Sack R. B. (1994) The aquatic flora and fauna as reservoirs of *Vibrio cholerae*: a review. *J Diarrhoeal Dis Res* **12**, 87-96.
- Islam M. S., Rahim Z., Alam M. J., Begum S., Moniruzzaman S. M., Umeda A., Amako K., Albert M. J., Sack R. B., Huq A. and Colwell R. R. (1999) Association of *Vibrio cholerae* O1 with the cyanobacterium, *Anabaena* sp., elucidated by polymerase chain reaction and transmission electron microscopy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **93**, 36-40.
- Jesudason M. V., Balaji V., Mukundan U. and Thomson C. J. (2000) Ecological study of *Vibrio cholerae* in Vellore. *Epidemiol Infect* **124**, 201-206.
- Kaper J. B., Morris J. G., Jr. and Levine M. M. (1995) Cholera. *Clin Microbiol Rev* **8**, 48-86.
- Karaolis D. K., Johnson J. A., Bailey C. C., Boedeker E. C., Kaper J. B. and Reeves P. R. (1998) A *Vibrio cholerae* pathogenicity island associated with epidemic and pandemic strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 3134-3139.
- Keeling M. J. and Gilligan C. A. (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* **407**, 903-906.
- Kelley L. (2001) The global dimension of cholera. *Global Change & Human Health* **2**, 6-17.
- Kitron U. (1998) Landscape ecology and epidemiology of vector-borne diseases: Tools for spatial analysis. *Journal of Medical Entomology* **35**, 435-445.
- Koelle K. (2004) Disentangling extrinsic from intrinsic factors in disease dynamics: a nonlinear time series approach with an application to cholera. *Am Nat* **163**, 901-913.

- Koelle K., Pascual M. and Yunus M. (2005) Pathogen adaptation to seasonal forcing and climate change. *Proc Biol Sci* **272**, 971-977.
- Kovats R. S., Bouma M. J., Hajat S., Worrall E. and Haines A. (2003) El Nino and health. *Lancet* **362**, 1481-1489.
- Laid Y., Atek M. and Ouchfoun A. (1999) Impact de l'environnement sur la situation des Maladies Transmissibles par voie Hydrique (MTH) en Algérie. In: *Reflet de la situation épidémiologique, 10 ans déjà!*, pp. 72-76. Ministère de la Santé et de la Population, Institut National de Santé Publique, Alger.
- Levine M. M., Black R. E., Clements M. L., Cisneros L., Nalin D. R. and Young C. R. (1981) Duration of infection-derived immunity to cholera. *J Infect Dis* **143**, 818-820.
- Lipp E. K., Huq A. and Colwell R. R. (2002) Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clin Microbiol Rev* **15**, 757-770.
- Lobitz B., Beck L., Huq A., Wood B., Fuchs G., Faruque A. S. and Colwell R. (2000) Climate and infectious disease: use of remote sensing for detection of *Vibrio cholerae* by indirect measurement. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 1438-1443.
- Longini I. M., Jr., Yunus M., Zaman K., Siddique A. K., Sack R. B. and Nizam A. (2002) Epidemic and endemic cholera trends over a 33-year period in Bangladesh. *J Infect Dis* **186**, 246-251.
- Lucenet M. (1985) *Les grandes pestes en France*, Aubier edn., Paris.
- Marsac F. (2001) Climate and oceanographic indices appraising the environmental fluctuations in the Indian Ocean. *IOTC Proceedings* **4**, 293-301.
- Marsac F. and Le Blanc J. L. (1998) Interannual and ENSO-associated variability of the coupled ocean-atmosphere system with possible impacts on the *yellowfin tuna* fisheries of the Indian and Atlantic oceans. *ICCAT Collective Volume of Scientific Papers* **50**, 345-377.
- Moran P. (1953) The statistical analysis of the Canadian lynx cycle. II. Synchronisation and meteorology. *Aust J Zool* **1**, 291-298.
- Nalin D. R., Daya V., Reid A., Levine M. M. and Cisneros L. (1979) Adsorption and growth of *Vibrio cholerae* on chitin. *Infect Immun*, 768-770.
- Nelder J. A. and Mead R. (1965) A Simplex Method for Function Minimization. *Comput. J.* **7**, 308-313.
- Ouchfoun A. and Hannoun D. (1999) Epidémiologie du choléra en Algérie de 1971 à 1991. In: *Reflet de la situation épidémiologique, 10 ans déjà!*, pp. 77-83. Ministère de la Santé et de la Population, Institut National de Santé Publique, Alger.
- Pascual M., Bouma M. J. and Dobson A. P. (2002) Cholera and climate: revisiting the quantitative evidence. *Microbes Infect* **4**, 237-245.
- Pascual M., Rodo X., Ellner S. P., Colwell R. and Bouma M. J. (2000) Cholera dynamics and El Nino-Southern Oscillation. *Science* **289**, 1766-1769.
- Patz J. A. (2002) A human disease indicator for the effects of recent global climate change. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 12506-12508.
- Patz J. A., Epstein P. R., Burke T. A. and Balbus J. M. (1996) Global climate change and emerging infectious diseases. *Jama* **275**, 217-223.
- Pavé A. (1994) *Modélisation en biologie et en écologie* Aléas, Lyon.

- Pfeffer C. S., Hite M. F. and Oliver J. D. (2003) Ecology of *Vibrio vulnificus* in estuarine waters of eastern North Carolina. *Appl Environ Microbiol* **69**, 3526-3531.
- Pollitzer R. (1959) Cholera. World Health Organisation, Geneva.
- Post E. and Forchhammer M. C. (2004) Spatial synchrony of local populations has increased in association with the recent Northern Hemisphere climate trend. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 9286-9290.
- Ramamurthy T., Garg S., Sharma R., Bhattacharya S. K., Nair G. B., Shimada T., Takeda T., Karasawa T., Kurazano H., Pal A. and Takeda Y. (1993) Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet* **341**, 703-704.
- Renaud F. (2005) L'élevage intensif favorise la grippe aviaire. *La Recherche* **392**, 59-62.
- Ripabelli G., Sammarco M. L., Grasso G. M., Fanelli I., Caprioli A. and Luzzi I. (1999) Occurrence of *Vibrio* and other pathogenic bacteria in *Mytilus galloprovincialis* (mussels) harvested from Adriatic Sea, Italy. *International Journal of Food Microbiology* **49**, 43-48.
- Rodo X., Pascual M., Fuchs G. and Faruque A. S. (2002) ENSO and cholera: a nonstationary link related to climate change? *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 12901-12906.
- Rogers D. J., Randolph S. E., Snow R. W. and Hay S. I. (2002) Satellite imagery in the study and forecast of malaria. *Nature* **415**, 710-715.
- Rogers L. (1928) The periodicity of cholera. *Letter to the Lancet* **20**.
- Rohani P., Earn D. J. and Grenfell B. T. (1999) Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science* **286**, 968-971.
- Rohani P., Green C. J., Mantilla-Beniers N. B. and Grenfell B. T. (2003) Ecological interference between fatal diseases. *Nature* **422**, 885-888.
- Ross R. (1911) The prevention of Malaria. Murray, London.
- Rozsak D. B. and Colwell R. R. (1987) Survival strategies of bacteria in the natural environment. *Microbiol Rev* **51**, 365-379.
- Russell A. J. H. (1925-1926) The epidemiology of cholera I. *Ind. J. Med. Res.* **XIII**, 427-439.
- Russell A. J. H. (1926-1927) The epidemiology of cholera III. *Ind. J. Med. Res.* **XIV**, 1-26.
- Saji N. H., Goswami B. N., Vinayachandran P. N. and Yamagata T. (1999) A dipole mode in the tropical Indian Ocean. *Nature* **401**, 360-363.
- Salazar-Lindo E., Pinell-Salles P., Maruy A. and Chea-Woo E. (1997) El Nino and diarrhoea and dehydration in Lima, Peru. *Lancet* **350**, 1597-1598.
- Shears P. (1994) Cholera. *Ann Trop Med Parasitol* **88**, 109-122.
- Speelman E. C., Checkley W., Gilman R. H., Patz J., Calderon M. and Manga S. (2000) Cholera incidence and El Nino-related higher ambient temperature. *Jama* **283**, 3072-3074.
- Sultan B., Labadi K., Guégan J.-F. and Janicot S. (2005) Climate drives the meningitis epidemics onset in West Africa. *PLoS Med* **2**, 43-49.
- Tamplin M. L., Gauzens A. L., Huq A., Sack D. A. and Colwell R. R. (1990) Attachment of *Vibrio cholerae* serogroup O1 to zooplankton and phytoplankton of Bangladesh waters. *Appl Environ Microbiol* **56**, 1977-1980.

- Tauxe R. V., Mintz E. D. and Quick R. E. (1995) Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies. *Emerg Infect Dis* **1**, 141-146.
- Tilman D. and Kareiva P. M. (1997) *Spatial ecology : the role of space in population dynamics and interspecific interactions* Princeton University Press, Princeton, N.J.
- Torrence C. and Compo G. P. (1998) A practical guide to wavelet analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society* **79**, 61-78.
- Tran A. (2004) *Téledétection et Épidémiologie : Modélisation de la dynamique de populations d'insectes et application au contrôle de maladies à transmission vectorielle* Science, Université Louis Pasteur.
- Venables W. N. and Ripley B. D. (2002) *Modern applied statistics with S*, 4th edn. Springer, New York.
- Waldor M. K. and Mekalanos J. J. (1996) Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. *Science* **272**, 1910-1914.
- Webster P. J., Moore A. M., Loschnigg J. P. and Leben R. R. (1999) Coupled ocean-atmosphere dynamics in the Indian Ocean during 1997-98. *Nature* **401**, 356-360.
- Wilcox B. and Colwell R. (2005) Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Biocomplexity as an Interdisciplinary Paradigm. *EcoHealth* **2**, 244-257.
- World Health Organization (2005) Cholera, 2004. *Weekly Epidemiological Record* **80**, 261-268.
- Xu H.-S. (1982) Survival and viability of non-culturable *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* in the estuarine and marine environment. *Microbial Ecology* **8**, 313-323.
- Zhou G., Minakawa N., Githeko A. K. and Yan G. (2004) Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 2375-2380.