

L'hiver arrive: émergence d'agents pathogènes dans les environnements saisonniers

Philippe Carmona, Sylvain Gandon

Version 2

Publié: 6 juillet 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954>

• >> Voir la pré-impression

Abstrait

De nombreuses maladies infectieuses présentent une dynamique saisonnière entraînée par des fluctuations périodiques de l'environnement. La prédiction du risque d'émergence d'agents pathogènes à différents moments est essentielle pour le développement de stratégies de santé publique efficaces. Nous étudions ici l'impact de la saisonnalité sur la probabilité d'émergence d'agents pathogènes directement transmis dans différents scénarios épidémiologiques. Nous montrons que lorsque la période de fluctuation est importante par rapport à la durée de l'infection, la probabilité d'émergence varie considérablement avec le moment où l'agent pathogène est introduit dans la population hôte. En particulier, nous identifions un nouvel effet de saisonnalité (l' *hiver arrive* effet) où la probabilité d'émergence est extrêmement faible même si la transmission des agents pathogènes est élevée. Nous utilisons ce cadre théorique pour comparer l'impact de différentes stratégies de lutte préventive sur la probabilité moyenne d'émergence. Nous montrons que, lorsque l'éradication des pathogènes n'est pas réalisable, la stratégie optimale consiste à agir de manière intensive dans un intervalle de temps étroit. Fait intéressant, la stratégie de contrôle optimale n'est pas toujours la stratégie minimisant R_0 , le rapport de reproduction de base du pathogène. Ce cadre théorique est étendu pour étudier la probabilité d'émergence de maladies à transmission vectorielle en milieu saisonnier et nous montrons comment il peut être utilisé pour améliorer les cartes de risque d'émergence du virus Zika.

Résumé de l'auteur

La saisonnalité entraîne des fluctuations de la probabilité d'émergence de pathogènes, avec des conséquences dramatiques pour la santé publique et l'agriculture. Nous montrons que cette probabilité d'émergence d'agents pathogènes peut être extrêmement faible *avant* la basse saison de transmission. Nous dérivons les conditions de l'existence de cet effet *hivernal à venir* et identifions des stratégies de contrôle optimales qui minimisent le risque d'émergence de pathogènes. Nous généralisons ce cadre pour tenir compte des différentes formes de variations environnementales, des différents modes de contrôle et des cycles de vie complexes des pathogènes. Nous illustrons comment ce cadre peut être utilisé pour améliorer les prédictions d'émergence de Zika à différents moments dans l'espace et dans le temps.

Citation: Carmona P, Gandon S (2020) L'hiver arrive: émergence d'agents pathogènes dans les environnements saisonniers. *PLoS Comput Biol* 16 (7): e1007954. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954>

Editeur: Mercedes Pascual, Université de Chicago, ÉTATS-UNIS

Reçu: 29 octobre 2019; **Accepté:** 15 mai 2020; **Publié:** 6 juillet 2020

Droit d'auteur: © 2020 Carmona, Gandon. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur n'importe quel support, à condition que l'auteur original et la source soient crédités.

Disponibilité des données: Toutes les données pertinentes se trouvent dans le manuscrit et ses fichiers d'informations complémentaires.

Financement: Philippe Carmona salue le financement du CNRS qui a soutenu une délégation à 50% en 2019 au CEFE de Montpellier, en tant que professeur invité. Il remercie également le Centre Henri Lebesgue ANR-11-LABX-0020-01 pour la création d'un environnement mathématique attractif. Ce projet a reçu le soutien financier du CNRS à travers le programme 80 | Prime. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Intérêts concurrents: les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

introduction

L'élaboration de stratégies de lutte efficaces contre l'émergence ou la réémergence d'agents pathogènes nécessite une meilleure compréhension des premières étapes menant à une épidémie [1, 2, 3, 4]. Les modèles classiques d'épidémiologie mathématique prédisent que l'émergence ou non d'une épidémie dépend de $R_0 = \frac{\lambda}{\mu}$ le rapport de reproduction de base du pathogène, où λ est le *taux de natalité* de l'infection (fonction du taux de transmission et de la densité d'hôtes sensibles) et μ est le *taux de mortalité* de l'infection (fonction des taux de guérison et de mortalité). Dans la description déterministe classique de la transmission de la maladie, le pathogène se propage si $R_0 > 1$ et s'éteint dans le cas contraire (Fig 1). Cette description déterministe de l'invasion d'agents pathogènes repose sur l'hypothèse sous-jacente que le nombre initial d'agents pathogènes introduits est important. Les premiers stades d'une invasion sont, cependant, généralement caractérisés par un petit nombre, n , d'hôtes infectés. Ces populations d'agents pathogènes sont donc très sensibles à la stochasticité démographique et peuvent être conduites à l'extinction même lorsque $R_0 > 1$. La probabilité d'émergence p_e^n fait référence à la probabilité qu'après l'introduction de n hôtes infectés, un pathogène non évolutif évite une extinction initiale et conduit à une épidémie. L'analyse des modèles épidémiologiques stochastiques et le calcul de la probabilité d'une épidémie majeure remontent aux travaux de Bailey (1953) et Whittle

(1955). Dans l'hypothèse raisonnable que la propagation initiale de la maladie directement transmise suit un processus de ramification unidimensionnel naissance-mort, la probabilité d'émergence est nulle lorsque $R_0 < 1$ et, lorsque $R_0 > 1$, elle est égale à [3 , 4 , 5 , 6 , 7]:

$$p_e^n = 1 - \left(\frac{1}{R_0}\right)^n. \tag{1}$$

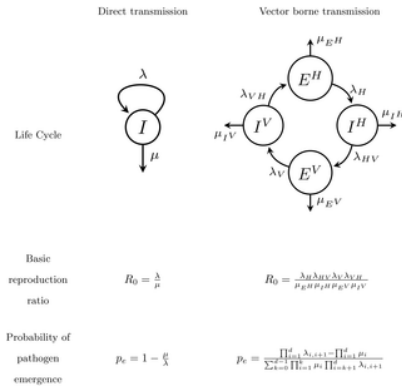


Fig 1. Mode de transmission et émergence des pathogènes sans saisonnalité.

Dans une dynamique de pathogène du modèle de transmission directe est entraîné par le taux de natalité λ et le taux de mortalité μ d'un seul compartiment infecté I . Dans un modèle de transmission vectorielle, la dynamique des pathogènes est déterminée par les taux de natalité et de mortalité de plusieurs compartiments: humains exposés et infectés (E^H, I^H), moustiques vecteurs exposés et infectés (E^V, I^V). En l'absence de saisonnalité (c'est-à-dire sans variation temporelle des taux de natalité et de mortalité), le rapport de reproduction de base R_0 peut être exprimé comme un rapport entre les taux de natalité et de mortalité. La probabilité d'émergence p_e après l'introduction d'un seul individu infecté peut également être exprimé en fonction de ces taux de natalité et de mortalité. Avec la transmission vectorielle, cette probabilité d'émergence dépend de l'hôte infecté qui est introduit (Figure E dans le [texte S1](#)). Nous donnons ici la probabilité d'émergence après l'introduction d'un seul humain exposé au pathogène, E^V , et où l'indice i se réfère aux quatre états consécutifs du cycle de vie du pathogène (voir les sections 2 et 3 du [texte S1](#)). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954.g001>

Les résultats ci-dessus reposent sur l'hypothèse que les taux de naissance et de mortalité de l'infection restent constants dans le temps (c'est-à-dire processus de ramification homogène dans le temps). Cependant, de nombreux agents pathogènes sont très sensibles aux fluctuations de l'environnement. Par exemple, il a été démontré que les fluctuations de la température et de l'humidité ont un impact énorme sur l'inféctivité de nombreux agents pathogènes viraux comme la grippe [8] et une diversité d'autres maladies infectieuses [9 , 10]. En outre, de nombreux agents pathogènes dépendent de la présence de vecteurs arthropodes pour la transmission et la densité des vecteurs est également très sensible aux facteurs environnementaux tels que la température et l'humidité [11]. Pour tenir compte de ces variations environnementales, les taux de natalité et de mortalité sont supposés être des fonctions du temps: $\lambda(t)$ et $\mu(t)$, respectivement. Le nombre de reproduction de base est plus difficile à calculer mais la probabilité d'émergence $p_e(t_0)$ lorsqu'un individu infecté est introduit (ie $n = 1$) au temps t_0 est bien connue (voir par exemple [12] ou [13 , chapitre 7]):

$$p_e(t_0) = \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{+\infty} \mu(t) e^{-(\varphi(t) - \varphi(t_0))} dt}, \tag{2}$$

avec $\varphi(t) := \int_0^t r(s) ds$ où $r(t) = \lambda(t) - \mu(t)$ est le taux de croissance malthusien de la population pathogène au temps t (une autre dérivation de (2) est donnée dans la section 2.5 du [texte S1](#)). Parce que nous nous intéressons à la variation saisonnière, nous pouvons nous concentrer sur des scénarios périodiques où $\lambda_T(t)$ et $\mu_T(t)$ ont la même période T , un an. Dans ce cas, le nombre de reproduction de base a été calculé dans [3 , 14] comme rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération, et est le rapport des moyennes temporelles des taux de natalité et de mortalité:

$$R_0 = \frac{\bar{\lambda}}{\bar{\mu}}, \quad \text{with } \bar{\lambda} = \frac{1}{T} \int_0^T \lambda_T(s) ds, \bar{\mu} = \frac{1}{T} \int_0^T \mu_T(s) ds. \tag{3}$$

Lorsque $R_0 < 1$, le pathogène ne produira jamais d'épidémies majeures et sera toujours conduit à l'extinction. Cependant, lorsque $R_0 > 1$, un pathogène introduit à un instant t_0 peut échapper à l'extinction. Dans ce cas, la probabilité d'émergence peut également être exprimée sous forme de rapport entre les taux moyens de natalité et de mortalité, mais avec des poids différents (voir la section *Émergence d'agents pathogènes avec saisonnalité* des [méthodes](#)):

$$p_e(t_0, T) = 1 - \frac{\int_0^T \mu_T(s + t_0) e^{-\varphi_T(s+t_0)} ds}{\int_0^T \lambda_T(s + t_0) e^{-\varphi_T(s+t_0)} ds}. \tag{4}$$

Notez que cette quantité fait référence à la probabilité d'épidémies majeures, la probabilité que la population de pathogènes ne s'éteigne pas. Des épidémies mineures vont probablement éclater si l'agent pathogène est introduit pendant la haute saison de transmission, mais ces flambées ne comptent pas comme des épidémies majeures si elles disparaissent pendant les saisons de

faible transmission.

Dans ce qui suit, nous montrons que de très bonnes approximations de la probabilité d'émergence de pathogènes peuvent être dérivées de cette expression générale lorsque la période est très grande (ou très petite) par rapport à la durée de l'infection. Ces approximations donnent des informations importantes sur l'effet de la vitesse et de la forme des fluctuations temporelles de l'environnement sur la probabilité d'émergence des pathogènes. Nous utilisons ce cadre théorique pour déterminer des stratégies de contrôle optimales qui minimisent le risque d'émergence de pathogènes. Nous fournissons des recommandations claires dans une gamme de scénarios épidémiologiques. Nous montrons également comment ce cadre théorique peut être étendu pour tenir compte de l'effet de la saisonnalité dans les maladies à transmission vectorielle. Plus précisément,

Résultats

Émergence d'agents pathogènes directement transmis

Par souci de simplicité, nous commençons notre analyse par une maladie directement transmise avec un taux de clairance constant $\mu(t) = \mu$, mais avec des fluctuations saisonnières du taux de transmission, $\lambda(t)$. Ce scénario épidémiologique peut saisir la saisonnalité de nombreuses maladies infectieuses. Par exemple, il a été démontré que l'augmentation des taux de contact parmi les enfants pendant les trimestres scolaires a un impact significatif sur la transmission de nombreuses infections infantiles [15, 16]. Les fluctuations saisonnières de la température et de l'humidité peuvent également entraîner des variations du taux de survie de nombreux virus et entraîner des variations saisonnières des taux de transmission [17, 18].

La vitesse et l'amplitude des fluctuations de $\lambda(t)$ peuvent affecter la probabilité d'émergence de pathogènes. Pourtant, lorsque la période T des fluctuations est courte par rapport à la durée $1/\mu$ (par exemple, les fluctuations induites par les cycles diurnes sont rapides), la probabilité d'émergence du pathogène peut être approximée par (Fig 2E et 2F, voir section *Asymptotiques pour de petites périodes des méthodes*):

$$p_e \approx 1 - \bar{\mu}/\bar{\lambda} = 1 - 1/R_0 \tag{5}$$

En d'autres termes, la probabilité d'émergence ne dépend pas du moment de l'événement d'introduction et elle n'est déterminée que par le débit de transmission moyen.

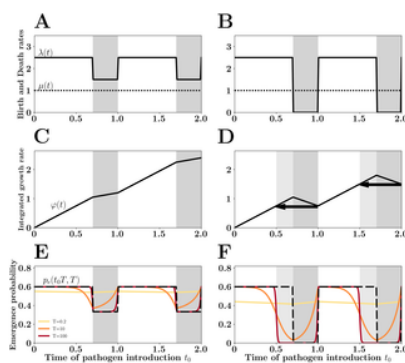


Fig 2. L' hiver arrive .

On suppose que le *taux de natalité* des agents pathogènes (c'est-à-dire le taux de transmission) $\lambda(t)$ varie périodiquement suivant une onde carrée (A et B). Pendant une partie $1 - \gamma$ de l'année, la transmission est maximale ($\gamma = 0,7$ sur cette figure) et $\lambda(t) = \lambda_0$. Dans la dernière partie de l'année, $\lambda(t)$ diminue (basse saison de transmission en gris). Dans A $\lambda(t)$ varie entre $\lambda_0 = 2,5$ et $1,5$ et, dans B $\lambda(t)$ varie entre $\lambda_0 = 2,5$ et 0 . *Taux de mortalité* des agents pathogènes $\mu(t)$ (une fonction du taux de récupération et de mortalité de l'hôte infecté) est supposée constante et égale à 1 sur cette figure. Lorsque le taux de croissance net du pathogène reste positif pendant la basse saison de transmission ($\lambda(t) > \mu(t)$), A, C et E), la probabilité d'émergence d'un pathogène introduit au temps t_0 peut être bien approximée par Eq.(6): $p_e(t_0) \approx 1 - \frac{\mu(t_0)}{\lambda(t_0)}$ (trait pointillé en E et F) si la durée de l'infection est courte par rapport à la période T de la fluctuation (E). En revanche, si la basse saison de transmission est plus sévère ($\lambda(t) < \mu(t)$), B, D et F), le taux de croissance négatif $\varphi(t)$ de la population pathogène pendant cette période crée un piège démographique et réduit la probabilité d'émergence à la fin de la saison de haute transmission. L'effet de cet *hiver arrive* est indiqué par une flèche noire en (D) et par un ombrage gris clair en (D) et (F). Cet effet est particulièrement prononcé lorsque la période des fluctuations de l'environnement est grande par rapport à la durée de l'infection (c.-à-d. T est grand, F). Lorsque la période T de la fluctuation est petite par rapport à la durée de l'infection, la probabilité d'émergence est bien approximée par l' équation (5): $p_e \approx 1 - \frac{1}{R_0}$ quel que soit le moment de l'introduction du pathogène (en A, $R_0 = 2,2$ et $p_e \approx 0,55$; en B, $R_0 = 1,75$ et $p_e \approx 0,43$). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954.g002>

Cependant, lorsque les fluctuations sont plus lentes, la probabilité d'émergence d'agents pathogènes dépend du moment de l'introduction. La probabilité d'émergence diminue avec le taux de transmission (Fig 2E et 2F). Lorsque la période de fluctuation est longue, une approximation naturelle est (voir la section *Asymptotiques pour de grandes périodes de Méthodes*):

$$p_e(t_0) \approx 1 - \mu(t_0)/\lambda(t_0) \tag{6}$$

C'est une très bonne approximation chaque fois que le taux de natalité de l'infection reste supérieur au taux de mortalité tout au long de l'année (c.-à-d. $\lambda(t) > \mu(t)$, figure 2). Cependant, lorsque $\lambda(t)$ peut descendre en dessous de $\mu(t)$, l'approximation ci-dessus ne parvient pas à saisir la réduction spectaculaire de la probabilité d'émergence survenant à la fin de la saison de transmission élevée. Lorsque le temps d'introduction du pathogène est suivi de peu d'une basse saison de transmission, le

pathogène introduit est condamné car il souffrira des mauvais moments à venir (voir la section *Asymptotiques pour de longues périodes* de [Méthodes](#)). Nous appelons cela le *hiver arrive*. Les figures 2D et 2F fournissent une interprétation géométrique de cet effet. Pendant la basse saison de transmission, le taux de croissance intégré $\varphi(t)$ diminue avec t car le taux de croissance malthusien du pathogène est négatif. Toute épidémie débutant pendant (ombrage gris foncé) ou juste avant (ombrage gris clair) cette période est peu susceptible d'échapper à l'extinction à cause de ce piège démographique. Nous explorons plus avant cet effet dans la figure A du [texte S1](#), sous différents types de variations saisonnières: ondes carrées et ondes sinusoïdales. Comme prévu, l' *hiver arrive* l'effet est particulièrement prononcé lorsque la période des fluctuations est longue par rapport à la durée de l'infection ([Fig 2F](#)).

Contrôle optimal.

Notre cadre théorique peut être utilisé pour identifier des stratégies de contrôle optimales. L'objectif est de minimiser la probabilité moyenne d'émergence en supposant que le temps d'introduction est uniformément réparti sur l'année:

$$\langle p_e \rangle := \int_0^1 p_e(t_0) dt_0$$

Le contrôle est supposé agir via une réduction instantanée $\rho(t)$ de la vitesse de transmission du pathogène: $\lambda_\rho(t) = \lambda(t)(1 - \rho(t))$. Nous supposons également qu'une intensité de contrôle plus élevée est coûteuse et nous définissons le coût d'une stratégie de contrôle donnée en fonction de l'intensité et de la durée du contrôle:

$$C := \int_0^1 \rho(s) ds$$

Plus explicitement, nous supposons que la stratégie de contrôle est régie par trois paramètres: t_1 et t_2 , les instants de début et de fin du contrôle, respectivement, et ρ_M l'intensité du contrôle pendant l'intervalle $[t_1, t_2]$. Le coût d'une telle stratégie de commande est donc: $C = (t_2 - t_1) \rho_M$. Pour un investissement donné dans la lutte contre la maladie C , quelles sont les valeurs de t_1 , t_2 et ρ_M qui minimisent la probabilité moyenne d'émergence $\langle p_e \rangle$?

Nous répondons d'abord à cette question lorsque la fluctuation de transmission est une onde carrée où $\lambda(t)$ oscille entre λ_0 (pour une fraction $1 - \gamma$ de l'année) et 0, tandis que $\mu(t) = 1$ tout au long de l'année ([Fig 3](#)). Par exemple, une telle périodicité peut être dictée par les trimestres avec une transmission élevée entre les élèves lorsque l'école est ouverte et une faible transmission lorsque l'école est fermée [19]. La reproduction de base après le contrôle dans la période de transmission élevée est égale à $R_0 - C$ (voir section 1 de [S1 Text](#)). En d'autres termes, dans ce scénario, lorsque l'investissement dans le contrôle atteint un seuil (c'est-à-dire lorsque $C > R_0 - 1$), la reproduction de base (après contrôle) du pathogène tombe en dessous de un et la probabilité d'émergence disparaît. La [figure 3](#) montre comment $\langle p_e \rangle$ varie avec différents types d'interventions lorsque ce niveau de contrôle est inaccessible (par exemple parce que la valeur de R_0 est trop élevée). Nous supposons que l'investissement dans le contrôle est fixe et égal à $C = (t_2 - t_1) \rho_M = 0,2$ et nous explorons comment différentes valeurs de t_1 et ρ_M affectent $\langle p_e \rangle$. Une stratégie naïve où le contrôle est appliqué tout au long de la saison de forte transmission ($t_1 = 0, t_2 = 0,7, \rho_M = 2/7$) donne une probabilité moyenne d'émergence égale à $\langle p_e \rangle = 0,233$. De nombreuses stratégies alternatives où le contrôle est appliqué plus intensément mais dans une partie limitée de la saison de transmission élevée ([figures 3A, 3C et 3E](#) et [S2](#)) donnent des valeurs inférieures de $\langle p_e \rangle$. En particulier, toutes les stratégies qui s'inscrivent dans la courbe rouge pointillée de la [figure 4A](#) ont $\langle p_e \rangle = 0,166$. En effet, toutes les stratégies qui tombent dans cette région maximisent l'effet de l' *hiver à venir*. Les [figures 3C et 3E](#) montrent comment le moment du contrôle (indiqué par l'ombrage bleu) pour l'une de ces stratégies optimales minimise la probabilité d'émergence via une extension des effets de la basse saison de transmission.

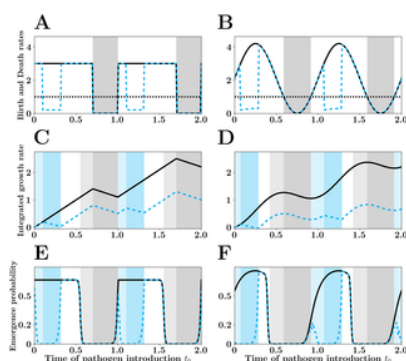


Fig 3. Contrôle optimal pour les ondes carrées (A, C et E) et les taux de natalité sinusoïdaux (B, D et F).

En A et B, nous représentons le taux de natalité de l'agent pathogène avant (ligne noire) et après le contrôle optimal (ligne bleue en pointillés) qui minimise la probabilité moyenne d'émergence $\langle p_e \rangle$ (voir également la [figure 4](#)). L'onde carrée suppose que $\lambda(t) = 3 \mathbf{1}_{(0 < t < 0,7)}$. L'onde sinusoïdale suppose que $\lambda(t) = 2(1 + \sin(2\pi t))$. Comme sur la [figure 2](#), les nuances de gris se réfèrent à la saison de faible transmission (gris) et l'effet *hiver arrive* (gris clair). De même, nous indiquons la faible période de transmission supplémentaire induite par le contrôle (ombrage bleu) et l' *hiver* supplémentaire *arrive* effet induit par le contrôle (ombrage bleu clair).

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954.g003>

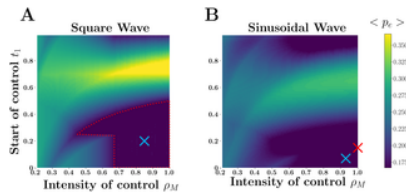


Fig 4. Probabilité moyenne d'émergence de pathogènes pour différentes stratégies de contrôle avec des fluctuations d'onde carrée (A) et d'onde sinusoïdale (B).

Nous avons utilisé les mêmes scénarios que sur la [figure 3](#) et nous fixons l'investissement en contrôle (coût du contrôle $C = \rho_M (t_2 - t_1) = 0,2$). Nous explorons comment l'intensité du contrôle (ρ_M) et le moment du contrôle (entre t_1 et t_2) affectent $\langle p_e \rangle$, la probabilité moyenne d'émergence du pathogène (un ombrage plus clair se réfère à des valeurs plus élevées de $\langle p_e \rangle$). Pour le scénario d'onde carrée, nous identifions une gamme de stratégies optimales avec la courbe en pointillés rouge où $\langle p_e \rangle$ est minimisé. Les stratégies optimales utilisées sur la [figure 3](#) sont indiquées par une croix bleue à la fois pour l'onde carrée (A) et l'onde sinusoïdale (B). Les valeurs minimale et maximale pour $\langle p_e \rangle$ sont: 0,166 - 0,366 (onde carrée) et 0,085 - 0,31 (onde sinusoïdale). Pour l'onde carrée (A), $R_0 = 1,5$ ne dépend pas du timing et de l'intensité du contrôle. Pour l'onde sinusoïdale (B), il y a une seule stratégie minimisant R_0 , à savoir $R_0 = 1,28$ pour $t_1 = 0,15$ et $\rho_M = 1,0$, marqué d'une croix rouge en B. Avec l'onde sinusoïdale il y a un seul contrôle stratégie minimisant $\langle p_e \rangle$ pour $t_1 = 0,07$ et $\rho_M = 0,93$ (croix bleue en B).

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954.g004>

Deuxièmement, nous considérons un environnement saisonnier où $\lambda(t)$ suit une onde sinusoïdale, tandis que $\mu(t) = 1$ tout au long de l'année ([Fig 3B, 3D et 3F](#)). Une telle périodicité peut survenir avec des changements plus graduels de l'environnement abiotique en raison de la saisonnalité climatique [[19](#)]. Dans ce scénario, la transmission des agents pathogènes varie continuellement et la reproduction de base après la lutte dépend du moment auquel la lutte est appliquée. Le rapport de reproduction de base est minimisé lorsque l'intensité du contrôle est maximale ($\rho_M = 1$) dans un intervalle de temps centré sur le moment auquel la transmission du pathogène atteint son pic (croix rouge sur la [figure 4B](#)). En revanche, la stratégie de contrôle optimale qui minimise $\langle p_e \rangle$ commence plus tôt, dure plus longtemps et est un peu moins intense (croix bleue sur la [figure 4B](#)). Comme discuté dans le scénario d'onde carrée, le moment du contrôle dans la stratégie optimale prolonge l'effet de l'hiver. [Les figures 3D et 3F](#) montrent que la stratégie optimale (indiquée par l'ombrage bleu) prolonge l'effet de la basse saison de transmission.

Émergence d'agents pathogènes à transmission vectorielle

Ensuite, nous voulons étendre l'analyse ci-dessus à un cycle de vie des pathogènes plus complexe. En effet, de nombreux agents pathogènes émergents sont à transmission vectorielle [[1](#), [20](#)] et la probabilité d'émergence de pathogènes peut également être calculée dans le cadre de ce cycle de vie [[6](#), [7](#), [21](#), [22](#)]. Les arbovirus, par exemple, utilisent différentes espèces de moustiques comme vecteurs et sont responsables de grandes épidémies émergentes dans les populations humaines [[23](#)]. Dans ce qui suit, nous utilisons un modèle épidémiologique classique de transmission du virus Zika qui a été paramétré à l'aide d'ensembles de données empiriques pour déterminer la probabilité d'émergence sous divers régimes de saisonnalité (voir section 3 du [texte S1](#)). Dans ce modèle, le pathogène peut apparaître dans quatre états différents ([Fig 1](#)): moustiques exposés et infectieux (E^V et I^V), humains exposés et infectieux (E^H et I^H). La description stochastique de ce modèle épidémiologique donne un processus de ramification naissance-décès multi-types à quatre dimensions (voir la section 2 du [texte S1](#)). En l'absence de saisonnalité (cas homogène), le rapport de reproduction de base du pathogène est le rapport du produit des taux de natalité par le produit des taux de mortalité ([Fig 1](#)). La probabilité d'émergence après l'introduction d'un seul hôte infecté dans l'état $\epsilon \in (E^H, I^H, E^V, I^V)$:

$$p_e = \frac{\prod_{i=1}^d \lambda_{i,j+1} - \prod_{i=1}^d \mu_j}{\sum_{k=0}^{d-1} \prod_{i=1}^k \mu_i \prod_{i=k+1}^d \lambda_{i,i+1}} \quad (7)$$

où l'indice i fait référence aux d états consécutifs des pathogènes, en commençant par l'état dans lequel le pathogène est introduit. Ainsi, $\lambda_{i, j+1}$ désigne le *taux de natalité* d'une infection à l'état $i+1$ d'une infection à l'état i , et μ_j désigne le *taux de mortalité* d'une infection à l'état i . Notez que l'état de l'infection introduite peut avoir un impact énorme sur la probabilité d'émergence de l'agent pathogène ([Figure E](#) dans le [texte S1](#)). On peut s'attendre à ce que si l'épidémie commence dans un hôte de mauvaise qualité avec un faible $R_i = \frac{\lambda_{i,i+1}}{\mu_i}$ ratio le pathogène est plus susceptible de s'éteindre que s'il commence avec un hôte de bonne qualité (avec un rapport R_i élevé). Nous montrons dans la sous-section 2.2 du [texte S1](#) que c'est bien le cas en dimension $d = 2$ (voir aussi [[21](#), [22](#)]). Mais les choses deviennent plus complexes lorsque $d > 2$ parce que la qualité des hôtes suivants dans le cycle de transmission est également importante. En d'autres termes, nous pouvons observer qu'un *hôte faible est à venir* effet sur la probabilité d'émergence. Cet effet s'apparente à l'effet de l'arrivée de l'hiver dont nous avons discuté ci-dessus, mais il est motivé par l'alternance de la qualité des hôtes et non par la saisonnalité.

La saisonnalité peut entraîner la transmission d'agents pathogènes par les fluctuations de la densité disponible du moustique vecteur. Suivant [[24](#)], nous supposons que la densité des moustiques fluctue avec la température et est maximale à T_{opt} , la température optimale pour la reproduction des moustiques (voir sup info). Le taux de I^H, E^V au cours de laquelle les moustiques sont exposés au parasite est directement proportionnelle à N_V / N_H . Dans un tel environnement fluctuant, R_0 est le rayon spectral de l'opérateur de prochaine génération, voir [[3](#), [14](#)] mais il n'y a pas d'expression analytique pour R_0 . Pourtant, il est tentant d'utiliser l'[Eq.\(7\)](#) avec les fonctions de taux de natalité et de mortalité du temps d'introduction t_0 , pour obtenir une approximation $p_e(t_0)$ pour de grandes périodes. La probabilité exacte d'émergence peut être efficacement calculée numériquement grâce aux travaux fondateurs de [[25](#)]. [Fig 5](#) explore la différence entre cette attente naïve et la valeur exacte de la probabilité d'émergence. Surtout, nous retrouvons les mêmes schémas qualitatifs observés dans le modèle de transmission directe. En particulier, on remarque que lorsque le produit des taux de natalité reste supérieur au produit des taux de mortalité, l'espérance naïve de probabilité d'émergence n'est pas trop éloignée de la valeur exacte de $p_e(t_0)$. Cependant, lorsque la saisonnalité induit des baisses plus fondatrices de la transmission, on récupère l'effet *hiver arrive* où la probabilité d'émergence peut être très faible avant la basse saison de transmission ([Fig 5D](#)). Il est également possible d'identifier numériquement les stratégies de contrôle optimales minimisant la probabilité d'émergence du virus Zika ([Figure F](#) dans le [texte S1](#)).

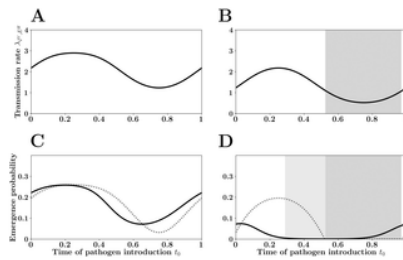


Fig 5. Probabilité d'émergence de Zika dans l'espace et le temps.

Les figures du haut (A et B) montrent les variations saisonnières de λ_I^V, E^H , le taux de transmission des humains aux vecteurs en raison des fluctuations de la densité des vecteurs dans deux habitats (cela illustre l'effet de l' *espace* sur l'émergence de Zika) : une variation mineure de la température moyenne, 29 ° C (A et C) versus 27 ° C (B et D), a un impact massif sur la transmission et, par conséquent, sur l'émergence des pathogènes. En C et D nous illustrons l'effet du *temps* d'introduction t_0 sur l'émergence de Zika. La ligne noire en pointillé fait référence à l'attente naïve de la probabilité d'émergence du pathogène au temps t_0 si tous les taux étaient constants et figés à leurs valeurs t_0 (voir (Z)). L'ombrage gris en B et D fait référence à la basse saison de transmission où le produit des taux de transmission est inférieur au produit des taux de mortalité (voir [texte S1](#)). La probabilité exacte d'émergence $p_e(t_0, T)$ est indiquée par un trait noir plein. Une saisonnalité plus élevée (B et D) augmente l'écart entre l'espérance naïve et la valeur exacte de la probabilité d'émergence du pathogène. Cet écart est dû à l' *arrivée de l'hiver* (dégradé gris clair en D). Les valeurs des paramètres sont données dans le tableau S1 A (modèle I) de la section 3 du [texte S1](#). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954.g005>

Discussion

L'effet de la saisonnalité sur la probabilité d'émergence du pathogène dépend de manière critique de la durée de l'infection $1/\mu$ par rapport à la période T de la fluctuation. Lorsque la période de fluctuation est petite (c.-à-d. $T < 1/\mu$), l'environnement change très rapidement et la probabilité d'émergence ne dépend pas du moment de l'introduction du pathogène mais des taux de transition moyens du cycle de vie du pathogène. Lorsque la période de fluctuation est grande (c.-à-d. $T > 1/\mu$) la probabilité d'émergence varie avec le moment de l'introduction du pathogène. Cette probabilité diminue lorsque l'agent pathogène est introduit à un moment où les conditions sont défavorables (faible transmission et / ou taux de récupération élevés). De manière plus surprenante, nous montrons que la probabilité d'émergence d'agents pathogènes peut également être très faible dans les périodes où les conditions sont favorables si elles sont suivies d'un environnement particulièrement hostile. Cet *hiver arrive* l'effet résulte de l'existence de conditions défavorables qui introduisent des pièges démographiques (où le taux de reproduction net est négatif) et l'émergence d'agents pathogènes n'est possible que si l'introduction d'agents pathogènes se produit suffisamment loin avant ces pièges. Cet effet devrait également agir sur la taille des épidémies dans les modèles déterministes. Les épidémies déclenchées à la fin de la saison de transmission élevée devraient être moins importantes car elles n'ont pas le temps de s'étendre avant d'atteindre la saison de faible transmission [26]. Il existe de bonnes preuves de cet effet dans la rougeole [27].

Notez que notre approche néglige la dépendance à la densité qui survient généralement après un certain temps avec des épidémies majeures. Notre probabilité d'émergence de pathogènes fournit donc une approximation supérieure de la probabilité d'émergence. En effet, avec la dépendance de la densité, la taille de la population de pathogènes peut être trop petite pour survivre même à des pièges démographiques très peu profonds. Dans la section 5 du [texte S1](#), nous montrons comment une telle dépendance à la densité peut amplifier l'effet de l' *hiver à venir*.

Comprendre cet effet nous permet d'identifier le déploiement optimal de stratégies de contrôle minimisant la probabilité moyenne d'émergence de pathogènes dans les environnements saisonniers. Nous avons identifié des stratégies de contrôle optimales dans différents scénarios épidémiologiques en supposant que le temps d'introduction est homogène (figures 3, 5 et A, D dans le [texte S1](#)). Cette hypothèse peut être facilement modifiée pour tenir compte des variations temporelles de la probabilité d'événements d'introduction, ce qui donne des recommandations différentes pour le moment du contrôle (voir la sous-section 1.3 et la figure C dans le [texte S1](#)).

Ce travail peut être étendu pour explorer le moment optimal d'autres stratégies de contrôle. Par exemple [19] étudie le moment optimal de la vaccination par impulsions dans un environnement saisonnier et montrent pour une gamme de scénarios épidémiologiques qu'une vaccination par impulsions appliquée périodiquement 3 mois avant le taux de transmission maximal minimise R_0 . Pourtant, comme indiqué ci-dessus, la stratégie minimisant R_0 peut ne pas toujours coïncider avec la stratégie minimisant $\langle p_e(t_0) \rangle$ (voir Fig 4). En effet, un examen de la figure H dans le [texte S1](#) montre que la probabilité d'émergence est minimisée si la vaccination par impulsions survient un peu plus tôt que le moment où R_0 est minimisé (3,71 au lieu de 3 mois avant le pic de transmission).

Jusqu'à présent, nous nous sommes concentrés sur des stratégies de contrôle qui réduisent la transmission des pathogènes. Notre approche peut également être utilisée pour optimiser les mesures de contrôle qui n'agissent pas sur le taux de transmission mais sur la durée de l'infection. Par exemple, quel est le moment optimal d'un effort synchronisé pour utiliser des antibiotiques afin de minimiser l'émergence de pathogènes bactériens? Nous avons constaté que le moment choisi pour ces jours de traitement n'a aucun impact sur R_0 , mais l'émergence des agents pathogènes est minimisée lorsque le traitement a lieu 1,3 mois avant le pic de la saison de transmission. Cette stratégie crée des pièges plus profonds et se traduit par un *hiver* plus fort. Fait intéressant, [28] ont exploré le moment optimal du traitement antibiotique de masse pour éliminer la chlamydia oculaire qui cause le trachome cécitant. Des simulations numériques ont montré que la vitesse d'éradication est maximisée (le temps d'extinction est minimisé) lorsque le traitement est appliqué 3 mois avant la basse saison de transmission. Un résultat similaire a été obtenu en [29] montrant qu'il est préférable de traiter le paludisme en basse saison de transmission. L'écart apparent entre ces recommandations est motivé par l'utilisation de différentes fonctions objectives (émergence de pathogènes, vitesse d'éradication ou nombre cumulé de cas).

Les exemples ci-dessus montrent que notre analyse a des implications très pratiques sur la compréhension et le contrôle des maladies infectieuses émergentes dans les environnements saisonniers. Ce cadre théorique pourrait être utilisé pour produire des cartes avec une mesure très pertinente du risque épidémique: la probabilité d'émergence de pathogènes dans l'espace et le temps (Fig.5). Les cartes des risques actuellement disponibles sont souvent basées sur des indices intégrés d'aptitude des agents pathogènes ou des vecteurs [30 , 31 , 32 , 33]. Ces quantités peuvent être biologiquement pertinentes mais le lien entre ces quantités et la probabilité d'émergence de pathogènes n'est pas très clair. Nous soutenons que l'utilisation de cartes de risque basées sur $p_e (t_0)$ serait sans ambiguïté et plus informative. Notre modèle pourrait ainsi contribuer au développement de la «science des épidémies» [34] et aider les services de santé publique à prévoir l'emplacement et le calendrier des épidémies futures. Plus généralement, la même approche pourrait également être utilisée pour améliorer la prévention contre les invasions par des espèces non indigènes [35].

Les tests expérimentaux de prédictions théoriques sur l'émergence de pathogènes sont très rares car la nature stochastique de la prédiction nécessite des nombres massifs de répliques. Certains systèmes microbiens offrent cependant de nombreuses opportunités pour étudier l'émergence de pathogènes dans des expériences de laboratoire contrôlées et massivement répliquées [36]. Il serait intéressant d'utiliser ces systèmes microbiens pour étudier l'impact des oscillations périodiques de l'environnement pour mimer l'influence de la saisonnalité. Une autre façon d'explorer cette question de manière expérimentale serait d'utiliser des données sur l'inoculation expérimentale d'hôtes. En effet, l'inoculation expérimentale de quelques bactéries chez un hôte vertébré (qui pourrait être considéré comme une «population» de cellules sensibles) équivaut à l'introduction de quelques pathogènes dans une population hôte. Le résultat de ces inoculations est stochastique et la probabilité d'une infection réussie (mort de l'hôte) équivaut à une probabilité d'émergence. Fait intéressant, une certaine périodicité quotidienne des infections bactériennes a été observée chez la souris [37 , 38]. Les souris inoculées tôt le matin (4 heures du matin) ont une probabilité de survie plus élevée que les souris inoculées à tout autre moment. Ce schéma est susceptible de résulter d'un contrôle circadien du système immunitaire des vertébrés [39], ce qui est susceptible d'avoir un impact sur les taux de naissance et de mortalité des bactéries. Étant donné que le temps de génération d'une bactérie est inférieur à un jour, il n'est pas surprenant de voir une probabilité d'émergence en fonction du temps d'inoculation (voir Eq.6). En d'autres termes, nos travaux peuvent également être utilisés pour éclairer la dynamique stochastique intra-hôte des infections pathogènes. On pourrait imaginer que de simples changements dans les pratiques thérapeutiques tenant compte de l'heure de la journée peuvent affecter les soins cliniques et limiter le risque d'infections nosocomiales. Notre travail fournit une boîte à outils théorique qui peut intégrer une description détaillée de la nature périodique des cycles de vie des agents pathogènes à différentes échelles spatiales et temporelles (au sein et entre les hôtes, sur une période d'un jour ou d'un an) pour chronométrer des stratégies de contrôle optimales.

Méthodes

Émergence d'agents pathogènes avec saisonnalité

Le cycle de vie d'un pathogène directement transmis est régi par ses taux de natalité et de mortalité (λ et μ , respectivement). En l'absence de saisonnalité, ces taux de natalité et de mortalité sont constants ($\lambda > 0$, $\mu > 0$), le nombre de reproduction de base est $R_0 = \frac{\lambda}{\mu}$ et la probabilité d'extinction, commençant initialement avec un individu, est $q = \inf \left(1, \frac{1}{R_0} \right)$ (Fig.1). Ce résultat a été obtenu pour la première fois par [40].

Dans un environnement saisonnier, les taux de natalité et de mortalité sont supposés être des fonctions du temps, notées respectivement $\lambda (t)$ et $\mu (t)$, le nombre de reproduction de base est plus difficile à calculer mais la probabilité d'extinction est bien connue (voir par exemple [12] ou [13 , chapitre 7]). Cela donne (Eq.2) pour $p_e (t_0)$, la probabilité d'émergence du pathogène lorsqu'un seul hôte infecté est introduit dans la population hôte au temps t_0 .

Considérons maintenant les taux avec période $T > 0$, notée λ_T et μ_T . En conséquence, nous désignons $\varphi_T(t) := \int_0^t (\lambda_T(s) - \mu_T(s)) ds$ et $p_e (t_0 , T)$ la probabilité d'émergence correspondante. Le nombre de reproduction de base a été dérivé dans [3 , 14] comme le rayon spectral de l'opérateur de la prochaine génération, et est le rapport des taux de natalité et de mortalité moyennés dans le temps (voir Eq.(3)). Puisque $\varphi_T(t) \sim_{t \rightarrow +\infty} (\bar{\lambda} - \bar{\mu})t$, on trouve que $p_e (t_0 , T) = 0$ si $R_0 \leq 1$.

Si $R_0 > 1$, on peut réorganiser la formule (2) et exprimer $p_e (t_0 , T)$ comme Eq.(4) qui varie avec le rapport des taux moyens de natalité et de mortalité, mais avec un poids qui tient compte de la moyenne taux de croissance de la population pathogène. En effet, notons d'abord que depuis $\varphi_T'(t) = \lambda_T(t) - \mu_T(t)$ on a

$$\int_{t_0}^t \lambda_T(s) e^{-\varphi_T(s)} ds - \int_{t_0}^t \mu_T(s) e^{-\varphi_T(s)} ds = [-e^{-\varphi_T(s)}]_{t_0}^t = e^{-\varphi_T(t_0)} - e^{-\varphi_T(t)}. \quad (8)$$

Puisque $\varphi_T(t) \rightarrow +\infty$ cela implique

$$\int_{t_0}^{\infty} \lambda_T(s) e^{-\varphi_T(s)} ds = e^{-\varphi_T(t_0)} + \int_{t_0}^{\infty} \mu_T(s) e^{-\varphi_T(s)} ds. \quad (9)$$

Nous utilisons maintenant la périodicité pour obtenir, d'abord celle pour l'entier k ,

$$\varphi_T(t + kT) = \varphi_T(t) + k \int_0^T \varphi_T(s) ds = \varphi_T(t) + kT(\bar{\lambda} - \bar{\mu}), \quad (dix)$$

Et ainsi

$$\int_{t_0}^{\infty} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds = \sum_{k=0}^{+\infty} \int_{t_0 + kT}^{t_0 + (k+1)T} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds \quad (11)$$

$$= \sum_{k=0}^{+\infty} \int_{t_0}^{t_0+T} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0) - kT(\bar{\lambda} - \bar{\mu}))} ds \quad (12)$$

$$= \frac{1}{1 - e^{-T(\bar{\lambda} - \bar{\mu})}} \int_{t_0}^{t_0+T} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds. \quad (13)$$

De même,

$$\int_{t_0}^{\infty} \mu_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds = \frac{1}{1 - e^{-T(\bar{\lambda} - \bar{\mu})}} \int_{t_0}^{t_0+T} \mu_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds. \quad (14)$$

Par conséquent,

$$p_e(t_0, T) = \frac{1}{\int_{t_0}^{\infty} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds} = \frac{1 - e^{-T(\bar{\lambda} - \bar{\mu})}}{\int_{t_0}^{t_0+T} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds} \quad (15)$$

et

$$p_e(t_0, T) = 1 - \frac{\int_{t_0}^{\infty} \mu_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds}{\int_{t_0}^{\infty} \lambda_T(s) e^{-(\varphi_T(s) - \varphi_T(t_0))} ds} \quad (16)$$

$$= 1 - \frac{\int_0^T \mu_T(s + t_0) e^{-\varphi_T(s+t_0)} ds}{\int_0^T \lambda_T(s + t_0) e^{-\varphi_T(s+t_0)} ds}. \quad (17)$$

Résultats asymptotiques pour de petites et grandes périodes

Sous l'hypothèse que $R_0 = \frac{\bar{\lambda}}{\bar{\mu}} > 1$ on sait que $p_e(t_0, T) > 0$ pour tout t_0 . Dans ce qui suit, nous remettons le temps à l'échelle pour que les T fonctions périodiques λ_T, μ_T deviennent 1 fonctions périodiques définies par

$$\lambda(t) := \lambda_T(tT), \quad \mu(t) := \mu_T(tT). \quad (18)$$

Et de même,

$$\varphi(t) = \int_0^t (\lambda(s) - \mu(s)) ds = \frac{1}{T} \varphi_T(tT). \quad (19)$$

Ainsi, le temps d'introduction t_0 se réfère au temps d'introduction entre 0 et 1 et par un changement de variables on obtient

$$p_e(t_0 T, T) = \frac{1 - e^{-T(\bar{\lambda} - \bar{\mu})}}{T \int_0^1 \lambda(s + t_0) e^{-T(\varphi(s+t_0) - \varphi(t_0))} ds}, \quad (t_0 \in [0, 1]). \quad (20)$$

Dans ce qui suit, nous dérivons des expressions plus simples pour $p_e(t_0 T, T)$ dans les cas limites où T est très petit ou très grand.

Asymptotiques pour de petites périodes: lorsque $T \rightarrow 0$

Nous voyons dans l' Eq.(20) que lorsque $R_0 = \frac{\bar{\lambda}}{\bar{\mu}} > 1$ que nous avons

$$\lim_{T \rightarrow 0} p_e(t_0 T, T) = \frac{\bar{\lambda} - \bar{\mu}}{\bar{\lambda}} = 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (21)$$

En d'autres termes, lorsque $T \rightarrow 0$, on peut remplacer les taux variables par leurs moyens. En effet on a d'une part, comme $T \rightarrow 0$,

$$1 - e^{-T(\bar{\lambda} - \bar{\mu})} \sim T(\bar{\lambda} - \bar{\mu}). \quad (22)$$

D'autre part, puisque λ a la période 1,

$$\int_0^1 \lambda(s + t_0) e^{-T(\varphi(s+t_0) - \varphi(t_0))} ds \sim \int_0^1 \lambda(s + t_0) ds = \int_0^1 \lambda(s) ds = \bar{\lambda}. \quad (23)$$

Asymptotiques pendant de longues périodes: Lorsque $T \rightarrow +\infty$

On observe sur divers exemples que pour un grand T , $p_e(t_0 T, T)$ peut parfois être très petit sur des sous-intervalles de $[0, T]$.

Nous allons donner une formulation mathématique à cette observation. Définir

$$\pi_e(t_0) := \begin{cases} 1 - \frac{\mu(t_0)}{\lambda(t_0)} & \text{if } \lambda(t_0) > \mu(t_0); \\ 0 & \text{if } \lambda(t_0) \leq \mu(t_0). \end{cases} \quad (24)$$

être la *supposition* que nous faisons pour de grandes périodes en substituant dans la formule la probabilité d'émergence pour un taux constant $\lambda(t_0)$ et $\mu(t_0)$ à λ et μ . Il est naturel de définir la *période hivernale*, W , comme

$$W = \{t_0 : \lambda(t_0) \leq \mu(t_0)\}. \quad (25)$$

Cependant, la période où la probabilité d'émergence est infinitésimale est plus grande que W . Nous appelons cet intervalle (ou ensemble d'intervalles) *WIC* (pour *Winter Is Coming*) et nous avons (voir la proposition 6.1 de la section 6 du [texte S1](#)):

$$\lim_{T \rightarrow +\infty} P_e(t_0 T, T) = \begin{cases} 1 - \frac{\mu(t_0)}{\lambda(t_0)} & \text{if } t_0 \notin WIC, \\ 0 & \text{if } t_0 \in WIC, \end{cases} \quad (26)$$

avec

$$WIC = \{t_0 \in [0, 1] : \lambda(t_0) \leq \mu(t_0) \text{ or } \exists s > t_0, \varphi(s) \leq \varphi(t_0)\}. \quad (27)$$

En d'autres termes, un temps t_0 est dans l'intervalle *WIC* s'il est déjà en W (*période hivernale*) ou s'il y a un piège démographique dans le futur. Un piège démographique se produit s'il y a un temps $s > t_0$ pour lequel la taille attendue de la population $X(s)$ au temps s est inférieure à la taille d'origine au moment d'introduction $X(t_0)$:

$$\mathbb{E}[X(s) | X(t_0) = x_0] = x_0 e^{\rho(s) - \varphi(t_0)} \leq x_0. \quad (28)$$

Renseignements à l'appui

Texte S1. Ce document contient des éléments complémentaires qui appuient les résultats dont nous discutons dans le corps principal de l'article.

Nous présentons: (1) un calcul de la probabilité d'émergence d'un pathogène directement transmis pour différents scénarios de saisonnalité, (2) une généralisation de nos résultats lorsque le cycle de vie du pathogène passe par plusieurs étapes avant de terminer son cycle de vie, (3) un l'exploration de l'effet de l' *hiver arrive* sur la dynamique saisonnière du virus Zika, (4) une analyse d'un scénario qui implique des interventions par impulsions (vaccination ou traitement), (5) une exploration de l'effet de la dépendance à la densité sur l' *hiver est à venir* effet, (6) calculs et preuves supplémentaires.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007954.s001>

(PDF)

Remerciements

Nous remercions Mike Boots et Sébastien Lion pour leurs commentaires sur une version antérieure. Philippe Carmona remercie le Centre Henri Lebesgue ANR-11-LABX-0020-01 pour la création d'un environnement mathématique attractif.

Les références

1. Woolhouse ME. Biologie des populations d'agents pathogènes émergents et réémergents. *Tendances en microbiologie*. 2002; 10 (10): s3 à s7. pmid: 12377561
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Keeling MJ, Rohani P. Modélisation des maladies infectieuses chez l'homme et l'animal. Presses universitaires de Princeton; 2011.
3. Diekmann O, Heesterbeek H, Britton T. Outils mathématiques pour comprendre la dynamique des maladies infectieuses. Série Princeton en biologie théorique et computationnelle. Princeton University Press, Princeton, NJ; 2013.
4. Heesterbeek H, Anderson RM, Andreasen V, Bansal S, De Angelis D, Dye C, et al. Modélisation de la dynamique des maladies infectieuses dans le paysage complexe de la santé mondiale. *Science*. 2015; 347 (6227). pmid: 25766240
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. Gandon S, Hochberg ME, Holt RD, Day T. Qu'est-ce qui limite l'émergence évolutive des pathogènes? *Transactions philosophiques de la Royal Society B: Sciences biologiques*. 2013; 368 (1610): 20120086.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
6. Allen LJS, L GE Jr. Seuils d'extinction dans les modèles épidémiques déterministes et stochastiques. *Journal de dynamique biologique*. 2012; 6 (2): 590–611. pmid: 22873607
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
7. Allen LJS, van den Driessche P. Relations entre les seuils déterministes et stochastiques pour l'extinction de la maladie dans les modèles de maladies infectieuses à temps continu et discret. *Biosciences mathématiques*. 2013; 243 (1): 99-108. pmid: 23458509
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

8. Shaman J, Kohn M. L'humidité absolue module la survie, la transmission et la saisonnalité de la grippe. Actes de l'Académie nationale des sciences. 2009; 106 (9): 3243–3248.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
9. Altizer S, Dobson A, Hosseini P, Hudson P, Pascual M, Rohani P. La saisonnalité et la dynamique des maladies infectieuses. *Lettres d'écologie*. 2006; 9 (4): 467–484. pmid: 16623732
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. Martinez ME. Le calendrier des épidémies: cycles saisonniers des maladies infectieuses. *Pathogènes PLoS*. 2018; 14 (11): e1007327. pmid: 30408114
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Mordecai EA, Paaijmans KP, Johnson LR, Balzer C, Ben-Horin T, de Moor E, et al. La température optimale pour la transmission du paludisme est considérablement inférieure aux prévisions précédentes. *Lettres d'écologie*. 2013; 16 (1): 22–30. pmid: 23050931
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. Kendall DG. Sur le processus généralisé de «naissance et mort». *Statistiques Ann Math*. 1948; 19: 1–15.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
13. Bailey NTJ. Les éléments des processus stochastiques avec des applications aux sciences naturelles. John Wiley & Sons, Inc., New York-Londres-Sydney; 1964.
14. Bacaër N, Guernaoui S. Le seuil épidémique des maladies à transmission vectorielle avec saisonnalité. Le cas de la leishmaniose cutanée à Chichaoua, Maroc. *J Math Biol*. 2006; 53 (3): 421–436.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
15. Fine PE, Clarkson JA. Rougeole en Angleterre et au Pays de Galles — I: une analyse des facteurs sous-jacents aux tendances saisonnières. *Revue internationale d'épidémiologie*. 1982; 11 (1): 5–14.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
16. Finkenstädt BF, Grenfell BT. Modélisation de séries chronologiques des maladies infantiles: une approche systémique dynamique. *Journal de la Royal Statistical Society: Série C (statistiques appliquées)*. 2000; 49 (2): 187–205.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
17. Cook S, Glass R, LeBaron C, Ho MS. Saisonnalité mondiale des infections à rotavirus. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*. 1990; 68 (2): 171. pmid: 1694734
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Pascual M, Bouma MJ, Dobson AP. Choléra et climat: revisiter les preuves quantitatives. *Microbes et infection*. 2002; 4 (2): 237–245. pmid: 11880057
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. Grassly NC, Fraser C. Épidémiologie des maladies infectieuses saisonnières. Actes des sciences biologiques, The Royal Society. 2006; 273: 2541–2550.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
20. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Tendances mondiales des maladies infectieuses émergentes. *La nature*. 2008; 451 (7181): 990. pmid: 18288193
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Bartlett M. La pertinence des modèles stochastiques pour les phénomènes épidémiologiques à grande échelle. *Journal de la Royal Statistical Society: Série C (statistiques appliquées)*. 1964; 13 (1): 2–8.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
22. Lloyd AL, Zhang J, Root AM. Stochasticité et hétérogénéité dans les modèles hôte – vecteur. *Journal de l'interface de la Royal Society*. 2007; 4 (16): 851–863.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
23. Weaver SC, Barrett AD. Cycles de transmission, gamme d'hôtes, évolution et émergence de la maladie arbovirale. *Nature Reviews Microbiology*. 2004; 2 (10): 789. pmid: 15378043
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
24. Zhang Q, Sun K, Chinazzi M, Pastore y Piontti A, Dean NE, Rojas DP, et al. Propagation du virus Zika dans les Amériques. Actes de l'Académie nationale des sciences. 2017; 114 (22): E4334 à E4343.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
25. Bacaër N, Ait Dads EH. Sur la probabilité d'extinction dans un environnement périodique. *J Math Biol*. 2014; 68 (3): 533–548. pmid: 23143337
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Otero M, Solari HG. Modèle éco-épidémiologique stochastique de la transmission de la dengue par le moustique *Aedes aegypti*. *Biosciences mathématiques*. 2010; 223 (1): 32–46. pmid: 19861133
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Stone L, Olinsky R, Huppert A. Dynamique saisonnière des épidémies récurrentes. *La nature*. 2007; 446: 533–536. pmid: 17392785

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

28. Lee DC, Chidambaram JD, Porco TC, Lietman TM. EFFETS SAISONNIERS DANS L'ÉLIMINATION DU TRACHOME. *L'American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005; 72 (4): 468–470. pmid: 15827288
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Gao D, Amza A, Nassirou B, Kadri B, Sippl-Swezey N, Liu F, et al. Moment saisonnier optimal de l'azithromycine par voie orale pour le paludisme. *Suis J Trop Med Hyg*. 2014; 91 (5): 936–942. pmid: 25223942
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Kitron U. Cartes des risques :: Transmission et charge des maladies à transmission vectorielle. *La parasitologie aujourd'hui*. 2000; 16 (8): 324–325.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
31. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Tendances mondiales des maladies infectieuses émergentes. *La nature*. 2008; 451 (7181): 990. pmid: 18288193
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
32. Kraemer MU, Hay SI, Pigott DM, Smith DL, Wint GW, Golding N. Progrès et défis dans la cartographie des maladies infectieuses. *Tendances en parasitologie*. 2016; 32 (1): 19–29. pmid: 26604163
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
33. Nsoesie EO, Kraemer M, Golding N, Pigott DM, Brady OJ, Moyes CL, et al. Distribution mondiale et adéquation environnementale pour le virus du chikungunya, 1952 à 2015. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = Bulletin européen des maladies transmissibles*. 2016; 21 (20).
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
34. Rivers C, Chrétien JP, Riley S, Pavlin JA, Woodward A, Brett-Major D, et al. Utiliser la «science des épidémies» pour renforcer l'utilisation des modèles pendant les épidémies. *Communications de la nature*. 2019; 10 (1): 3102.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
35. Lodge DM, Williams S, Maclsaac HJ, Hayes KR, Leung B, Reichard S, et al. Invasions biologiques: recommandations pour la politique et la gestion américaines. *Applications écologiques*. 2006; 16 (6): 2035–2054.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
36. Chabas H, Lion S, Nicot A, Meaden S, van Houte S, Moineau S, et al. Émergence évolutive de maladies infectieuses dans des populations hôtes hétérogènes. *PLOS Biology*. 2018; 16 (9): 1–20.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
37. Feigin RD, San Joaquin VH, Haymond MW, Wyatt RG. Périodicité quotidienne de la sensibilité des souris à l'infection pneumococcique. *La nature*. 1969; 224 (5217): 379. pmid: 5343888
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Shackelford PG, Feigin RD. Périodicité de la sensibilité à l'infection pneumococcique: influence de la lumière et des sécrétions corticosurrénales. *Science*. 1973; 182 (4109): 285–287. pmid: 4147530
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
39. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Contrôle circadien du système immunitaire. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13 (3): 190. pmid: 23391992
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Whittle P. Le résultat d'une épidémie stochastique - une note sur l'article de Bailey. *Biometrika*. 1955; 42: 116–122.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)