HAL open science

Modalités, trajectoires préférentielles et facteurs explicatifs des dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en République Démocratique du Congo (RDC)

Harry César Kayembe Ntumba

To cite this version:

Harry César Kayembe Ntumba. Modalités, trajectoires préférentielles et facteurs explicatifs des dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en République Démocratique du Congo (RDC). Sciences de l'environnement. Université de Liège (Belgique), 2023. Français. ⟨NNT : ⟩. ⟨tel-04652456⟩

HAL Id: tel-04652456

https://hal.science/tel-04652456v1

Submitted on 25 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Autorisation HAL

HAL Authorization

Université de Liège

Faculté des Sciences (Département des Sciences et Gestion de l'environnement)

Université de Kinshasa

Faculté de Médecine (Département des Sciences de base)

Modalités, trajectoires préférentielles et facteurs explicatifs des dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en République Démocratique du Congo (RDC)

Harry César KAYEMBE NTUMBA

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur en Sciences (Université de Liège) et Sciences Biomédicales (Université de Kinshasa)

Le 04 septembre 2023

Composition du jury

Président :	Michel MOUTSCHEN, Professeur, Université de Liège
Secrétaire :	Nicolas Antoine-Moussiaux, Professeur, Université de Liège
Promoteurs :	Pierre OZER, Professeur, Université de Liège
	Hippolyte SITUAKIBANZA, Professeur, Université de Kinshasa
Membres :	Didier BOMPANGUE, Professeur, Université de Kinshasa
	Catherine LINARD, Professeure, Université de Namur
	Jérémie MUWONGA, Professeur, Université de Kinshasa
	Jack KOKOLOMAMI, Professeur, Université de Kinshasa
	Denis Porignon, Senior Policy Advisor, Organisation Mondiale de la Santé

ACADÉMIE DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

RESUME

Le choléra est une maladie diarrhéique aigüe sévère causée par les souches de la bactérie *Vibrio cholerae* productrices de la toxine cholérique. La charge de morbidité et de mortalité due au choléra est très élevée en Afrique Subsaharienne. La République Démocratique du Congo (RDC) fait partie des pays les plus touchés au niveau africain. À l'échelle du pays, le choléra est endémique dans sa partie Est suite à la présence de zones bordant les lacs du Grand Rift Africain. Ces zones constituent les points d'origine d'épidémies qui diffusent vers d'autres zones avoisinantes et éloignées. Cependant, la compréhension des dynamiques de diffusion épidémique de choléra comporte encore des zones d'ombre à cause de la variabilité de leurs schémas spatio-temporels et de leurs mécanismes explicatifs. Cette recherche doctorale a été conduite pour décrire les modalités de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra, identifier leurs trajectoires préférentielles et déterminer les facteurs qui les modulent.

À l'aide de la revue de la littérature (1973-2018) et l'identification des clusters spatio-temporels de cas suspects de choléra (2000-2018) à l'échelle des zones de santé par le biais de la statistique de scan spatio-temporel rétrospectif de Kulldorf, quatre modalités de diffusion épidémique de choléra à partir des foyers endémiques lacustres de l'Est ont été décrites en fonction de grands espaces géographiques touchées ou traversées : les provinces endémiques de l'Est et les autres provinces non endémiques de l'Est, du Centre et de l'Ouest. Les trajectoires préférentielles des épidémies ont été déduites à partir de la directionnalité des clusters spatio-temporels de cas. Pour les épidémies majeures ayant atteint la partie Ouest de la RDC, des schémas de diffusion spatio-temporelle supplémentaires ont été identifiés le long du fleuve Congo, allant des foyers épidémiques du Sud-Ouest vers le Nord. En outre, les divers modèles appliqués dans cette étude ont permis de suggérer que le risque de propagation épidémique majeure de choléra en dehors des provinces endémiques, notamment le Nord et le Sud-Kivu, est potentialisé par l'exacerbation des conflits, suivie de l'intensification des mouvements de personnes déplacées internes et de l'amplification des flambées épidémiques de choléra autour du bassin du lac Kivu.

Cette étude a permis de montrer que les dynamiques de diffusion épidémique de choléra sont prévisibles. La prise en compte de leur caractère prédictif dans l'élaboration et l'implémentation des stratégies ciblées de lutte contribuera à atteindre les objectifs d'élimination de cette maladie.

Mots clés : Choléra, Diffusion spatio-temporelle, Foyers endémiques, Foyers épidémiques, Trajectoires préférentielles, Conflits, Personnes déplacées internes, RDC.

ABSTRACT

Cholera is a severe acute diarrheal disease caused by cholera toxin-producing strains of the bacterium *Vibrio cholerae*. The burden of disease and death due to cholera is very high in sub-Saharan Africa. The Democratic Republic of the Congo (DRC) is one of the most affected African countries. Cholera is endemic in the eastern part of the country due to the presence of areas bordering the Great Lakes of the African Rift. These areas are the points of origin of epidemics that spread to other neighboring and distant areas. However, the understanding of the dynamics of cholera epidemic spreading remains unclear due to the variability of their spatio-temporal patterns and their explanatory mechanisms. This doctoral research was conducted to describe the spatio-temporal diffusion patterns of cholera epidemics, identify their preferential trajectories and determine the factors that modulate them.

Based on the literature review (1973-2018) and the identification of spatio-temporal clusters of suspected cholera cases (2000-2018) at the health zone level using the Kulldorf retrospective space-time scan statistics, four modalities of spread of cholera epidemics from the endemic eastern lake areas were described according to the main geographical areas affected or crossed: Eastern endemic provinces and other non-endemic provinces in the East, Center, and West. Preferential epidemic routes were inferred from the directionality of the spatio-temporal clusters of cases. For the major epidemics that reached the western part of the DRC, other spatio-temporal diffusion patterns were identified along the Congo River, moving from southwestern to northern epidemic foci. Furthermore, the different models applied in this study suggest that the risk of a major cholera epidemic spreading outside the endemic provinces, notably North and South Kivu, is potentiated by the exacerbation of conflicts, followed by the intensification of movements of internally displaced persons and the amplification of cholera outbreaks around the Lake Kivu basin.

This study has shown that the dynamics of cholera epidemic diffusion are predictable. Considering their predictive character in the development and implementation of targeted control strategies will contribute to achieve the goals of eliminating this disease.

Key words: Cholera, Spatio-Temporal diffusion, Endemic foci, Epidemic foci, Preferential trajectories, Conflicts, Internally Displaced Persons, DRC.

REMERCIEMENTS

Au terme de ces cinq longues années riches scientifiquement et humainement, j'aimerais m'acquitter de ce devoir sacré qui est de témoigner ma reconnaissance et ma gratitude envers les diverses personnes ayant permis la concrétisation de cette thèse de doctorat.

Je remercie tout d'abord le Professeur Pierre OZER qui n'a pas hésité à accepter de diriger cette thèse. En dépit de vos multiples tâches et responsabilités, vous avez pu trouver du temps à me consacrer pour discuter et faire avancer les travaux de la présente recherche. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir fait entièrement confiance en me responsabilisant pour assurer diverses tâches tant de recherche qu'académiques dès le début de cette aventure scientifique.

Je remercie aussi de manière particulière le Professeur Hippolyte SITUAKIBANZA qui a été plus que présent et toujours disponible tout au long de ce parcours doctoral. Vos conseils avisés m'ont aidé à rester concentré et à viser l'excellence. Sans vos encouragements dans les moments difficiles, et Dieu sait qu'il y en a eu beaucoup, je n'aurais pas pu tenir jusqu'au bout. Vous êtes un véritable modèle pour moi. *Arigatō, sensei*.

Mes remerciements les plus sincères vont aussi au Professeur Didier BOMPANGUE, l'initiateur de cette thèse de doctorat. Vous avez été le premier à me tendre la main et m'avez donné l'opportunité de tracer mon chemin dans la recherche scientifique. Sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci à vous ainsi qu'à votre famille.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Catherine LINARD. Vous avez accepté sans hésitation d'intégrer le comité d'encadrement et vous vous êtes toujours rendue disponible pour échanger longuement sur les différents aspects de cette thèse. La pertinence de vos remarques, observations et orientations ont largement permis de faire avancer mes travaux de recherche. Merci également aux Professeurs Michel MOUTSCHEN et Jérémie MUWONGA pour leur soutien avec une perspective scientifique plus large et leurs conseils ayant permis l'aboutissement de ce projet de recherche.

Je ne peux oublier de citer les Professeurs Bien Aimé MANDJA et Doudou BATUMBO qui n'ont ménagé aucun effort pour la réalisation de cette thèse. Nos discussions sur les questions méthodologiques et votre implication personnelle dans plusieurs phases de cette thèse ont été d'un apport inestimable. Je vous dis sincèrement merci.

Je ne remercierai jamais assez mes parents, le Professeur Jean-Marie KAYEMBE et Emérence KAJA, pour tout le soutien inestimable qu'ils m'ont apporté tout au long de mon parcours. Loin de moi l'idée d'omettre tous mes frères et sœurs, toute ma famille élargie, tous les amis et proches… vous êtes tellement nombreux qu'il me sera difficile de vous citer tous. Veuillez juste trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

J'adresse aussi toute ma gratitude à tous mes collègues du Service d'Écologie et Contrôle des Maladies Infectieuses, Département des Sciences de Base, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa. Vous êtes également nombreux, tant dans l'administration que dans le laboratoire, présents ou ailleurs… je ne saurais vous citer tous. Je pense aussi à tous les apprenants du Master en Écologie des Maladies Infectieuses, Aléas Naturels et Gestion des Risques et du Master en Écologie et Gouvernance des Maladies Infectieuses.

Je ne pourrais terminer sans pour autant remercier l'Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES) qui a financé cette thèse de doctorat, sans oublier les Groupes de pilotage Nord et Sud de l'ARES ainsi que la Cellule de Gestion de la Coopération et des Relations Internationales de l'Université de Kinshasa.

Epigraphe

“If you're going through hell, keep going.”

Winston Churchill

TABLE DES MATIÈRES

RESUME 1

ABSTRACT 2

REMERCIEMENTS 3

LISTE DES FIGURES 9

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES 10

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES SOUS-TENDANT LA THÈSE ET AUTRES 12

INTRODUCTION 14

Problématique 15

Hypothèses 18

Objectifs 19

Plan de la thèse 20

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LE CHOLERA 22

1.1. Description de l'agent pathogène 23

1.2. Ecologie de *V. cholerae* 26

1.3. Pathogénicité des souches de *V. cholerae* 26

1.4. Modes de transmission de la maladie 28

1.5. Sensibilité de l'hôte humain 29

1.6. Aspects cliniques de la maladie 29

1.7. Diagnostic du choléra 31

1.7.1. Diagnostic clinique ou de suspicion du choléra 31

1.7.2. Diagnostic bactériologique du choléra 31

1.7.3. Tests de diagnostic rapide 32

1.7.4. Tests de diagnostic sérologique 33

1.7.5. Typage moléculaire des souches de *V. cholerae* 33

1.8. Prise en charge des cas de choléra 33

1.9. Prévention contre le choléra 37

1.10. Epidémiologie 37

1.10.1. Répartition géographique et évolution temporelle du choléra dans le monde ... 37

1.10.2. Choléra en Afrique et en RDC 38

1.10.3. Déterminants de la diffusion des épidémies des maladies infectieuses en général et de choléra en particulier 41

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES 44
2.1. Type d'étude 45
2.2. Site d'étude 45
2.2.1. Caractéristiques géographiques 45
2.2.2. Caractéristiques climatiques 47
2.2.3. Caractéristiques démographiques 47
2.2.4. Caractéristiques socio-économiques 49
2.2.5. Caractéristiques socio-politiques et sécuritaires 50
2.3. Organisation de la surveillance et de la lutte contre le choléra en RDC 52
2.4. Données de l'étude : types, sources, méthodes de collecte et organisation 54
2.4.1. Données épidémiologiques 54
2.4.2. Données relatives aux conflits 54
2.4.3. Données de mouvements relatifs aux PDIs 55
2.4.4. Données démographiques 55
2.4.5. Données relatives à la densité des réseaux de transport 56
2.4.6. Indicateurs d'accessibilité 56
2.4.7. Données relatives à l'accès à l'eau, l'assainissment et l'hygiène 57
2.5. Approches méthodologiques 57
2.5.1. Description des modalités de diffusion spatio-temporelle et identification des trajectoires préférentielles des épidémies de choléra 57
2.5.2. Détermination des facteurs modulateurs des dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra 58

CHAPITRE 3 : ETUDE DES MODALITES ET DES TRAJECTOIRES PREFERENTIELLES DE DIFFUSION DES EPIDEMIES DE CHOLERA A PARTIR DES FOYERS ENDEMIQUES DE L'EST 59
Résumé de l'article 1 : « Modalités et voies préférentielles de diffusion des épidémies de choléra à partir des zones endémiques de l'Est de la RDC » 60

CHAPITRE 4 : ETUDE DES PROCESSUS DE DIFFUSION SECONDAIRES A LA DYNAMIQUE EST-OUEST DES EPIDEMIES DE CHOLERA AU NIVEAU DES FOYERS EPIDEMIQUES DE L'OUEST 127
Résumé de l'article 2 : « La propagation du choléra dans la partie occidentale de la RDC n'est pas unidirectionnelle d'Est en Ouest : une analyse spatiotemporelle, 1973-2018 »..... 128

CHAPITRE 5 : ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES ET DES MECANISMES SOUS-JACENTS DES DYNAMIQUES DE DIFFUSION EPIDEMIQUE MAJEURE DE CHOLERA EN DEHORS DES PROVINCES ENDEMIQUES DE L'EST 141

Résumé de l'article 3 : « Déterminants des dynamiques de diffusion des épidémies de choléra en République Démocratique du Congo, 2000-2018 : une étude éco-épidémiologique » 142

CHAPITRE 6 : DISCUSSION GENERALE 195

6.1. Principaux résultats apportés par les travaux de cette recherche doctorale 196

6.2. Analyse et discussion des principaux résultats apportés par les présents travaux 196

6.2.1. Les voies préférentielles de diffusion épidémique du choléra en RDC en provenance de l'Est et les schémas de propagation supplémentaires à l'Ouest mais secondaires à la dynamique Est-Ouest 196

6.2.2. Risque de propagation des épidémies majeures de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est substantiellement accru lors de l'exacerbation des évènements de conflits, de l'intensification des mouvements de PDIs et de l'amplification des flambées épidémiques de choléra dans les zones endémiques du bassin du lac Kivu 202

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 208

Conclusion 209

Perspectives scientifiques 210

Perspectives opérationnelles 212

REFERENCES 213

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Micrographie électronique à transmission (TEM) de la bactérie V. cholerae. 23

Figure 2 : Principaux événements évolutifs dans l'épidémiologie du choléra depuis 1817. ... 25

Figure 3 : Représentation cartographique mondiale des évènements de propagation du choléra déduits de l'arbre phylogénétique de la septième pandémie. 25

Figure 4 : Pathogénicité des souches de V. cholerae dans l'environnement et chez l'hôte humain. 28

Figure 5 : Selles d'aspect classique « eau de riz » (à gauche) et présentation d'une patiente souffrant de choléra (à droite). 31

Figure 6 : Lits pour patient de choléra. 34

Figure 7 : Résumé de la prise en charge clinique des cas de choléra. 36

Figure 8 : Nombre de cas de choléra rapportés à l'OMS par année et par continent, 1989-2021. 37

Figure 9 : Voies de propagation de la septième pandémie de choléra à travers de l'Afrique. 39

Figure 10 : Carte administrative de la RDC. 46

Figure 11 : Evolution de la population de la RDC. 48

Figure 12 : Anneau urbain de la RDC. 49

Figure 13 : Cartographie des groupes armés opérant au Nord et au Sud-Kivu, décembre 2017. 51

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ACLED	Armed Conflict Location and Event Dataset
ACP	Analyse en composantes principales
AFDL	Alliance des Forces Démocratiques pour la Libération du Congo
AS	Aires de Santé
BM	Banque Mondiale
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
CS	Centre de Santé
CSR	Centres de Santé de Référence
CTC	Centre de Traitement du Choléra
DPS	Division Provinciale de la Santé
DSE	Direction de la Surveillance Épidémiologique
EDS-RDC II	Deuxième enquête démographique et de santé en RDC
HGR	Hôpitaux Généraux de Référence
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
INRB	Institut National de Recherche Biomédicale
MI	Maladies infectieuses
MICS-Palu	Enquête par grappes à indicateurs multiples avec volet paludisme
NA	Données manquantes
OCHA	Bureau des Nations Unies pour la Coordination des Affaires Humanitaires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAO	Plans d'Actions Opérationnels
PCR	Amplification en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction)
PDIs	Personnes déplacées internes
PMSEC	Plan Multisectoriel Stratégique d'Élimination du Choléra
RDC	République Démocratique du Congo
RECO	Relais communautaires
RGL	Région des Grands Lacs
SEIR	Susceptible-Exposed-Infected-Removed
SIMR	Surveillance intégrée des maladies et la riposte
SIR	Susceptible-Infected-Removed
SRO	Sel de réhydratation orale
TCP	Toxin coregulated pilus

TDR	Test de diagnostic rapide
V. cholerae	*Vibrio cholerae*
VAR	Modèles Vectoriels Auto-Régressifs
ZS	Zones de Santé

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES SOUS-TENDANT LA THÈSE ET AUTRES

Publications relatives à la thèse :

Kayembe HCN, Linard C, Bompangue D, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, and Ozer P. The spread of cholera in western Democratic Republic of the Congo is not unidirectional from East–West: a spatiotemporal analysis, 1973–2018. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1261. https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06986-9.

Kayembe HCN, Bompangue D, Linard C, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, and Ozer P. Modalities and preferred routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern Democratic Republic of the Congo. PLoS ONE. 2022;17(2):e0263160. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263160.

Kayembe HC, Bompangue D, Linard C, Mandja BA, Batumbo D, Matunga M, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, and Ozer P. Drivers of the dynamics of the spread of cholera in the Democratic Republic of the Congo, 2000-2018: an eco-epidemiological study. PLoS Negl Trop Dis. 2023 (Accepté).

Autres publications parues durant la période de la thèse :

Ntumba HCK, Bompangue D, Situakibanza H, Tamfum J-JM, and Ozer P. Ebola response and community engagement: how to build a bridge? The Lancet. 2019;394(10216):2242. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32532-2/fulltext.

Ozer P, Thiry A, Kayembe Ntumba HC. Coronavirus: comment la Chine gère la crise ?. The Conversation. 2020. https://theconversation.com/coronavirus-comment-la-chine-gere-la-crise-130923.

Principales communications scientifiques :

Kayembe HCN. Dynamics of the spread of cholera epidemics in the Democratic Republic of the Congo: environmental, climatic and human factors. 3rd Young Researchers Overseas Day, Royal Academy for Overseas Sciences. Bruxelles, Belgique. Décembre 2018 (Poster).

Kayembe HCN. La gestion des crises sanitaires, besoin d'intégration entre professionnels sur le terrain. L'exemple du choléra en RD Congo. One health et changements climatiques : comment les défis du changement climatique appellent à davantage d'interdisciplinarité en santé ? Gembloux, Belgique. Octobre 2019 (Communication orale).

Kayembe HCN. Modalités de diffusion des épidémies de choléra en République Démocratique du Congo. Cadre du programme d'appui institutionnel entre l'Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES) et l'Université de Kinshasa. Gembloux, Belgique. Novembre 2019 (Communication orale format « Ma thèse en 180 secondes »)

Kayembe HCN. Factors associated with the westwards spread of the cholera epidemic in the Democratic Republic of the Congo: a pilot study. Biodiversity and health in the tropics, Royal Academy for Overseas Sciences. Bruxelles, Belgique. Décembre 2019 (Poster).

Kayembe HCN. Planification d'urgence dans les pays en voie de développement / Prise en charge collective en médecine humaine dans les pays à faible et moyen revenu : cas de crises sanitaires. Masters de spécialisation en Gestion des risques et des Catastrophes (GRC) et de gestion intégrée des risques sanitaires (GIRIS). Février 2020 (Communication orale).

Kayembe HCN. Modalités et trajectoires préférentielles de diffusion spatiale des épidémies de choléra à partir des foyers endémiques de l'Est de la RDC. La Coopération universitaire au développement à l'épreuve de l'après COVID-19. Kinshasa, République Démocratique du Congo. Novembre 2021 (Poster).

INTRODUCTION

Problématique

L'une des menaces majeures pour la santé au niveau global est la diffusion d'épidémies incontrôlées dues à des maladies infectieuses (MI) hautement pathogènes au regard de leur impact ravageur sur les sociétés, les économies et les systèmes de santé des pays affectés (1–3). Étant un véritable challenge de santé publique, la compréhension de l'origine et surtout des dynamiques de diffusion épidémique de ces MI est d'une importance capitale pour l'anticipation de leur prévention et de leur contrôle (4). Cela s'applique autant aux pathologies plus récentes et récurrentes qu'aux fléaux anciens et réémergents, tels que le choléra. Ce dernier est une maladie diarrhéique aigüe sévère à caractère endémique et épidémique, causée par les souches toxinogènes de la bactérie *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*), qui peut être rapidement mortelle en cas d'absence de traitement (5,6).

Dans le monde, la maladie touche entre 1,3 et 4 millions de personnes et cause 21 000 à 143 000 décès chaque année (7). Parmi les régions les plus sévèrement touchées au cours des deux voire trois dernières décennies, l'Afrique subsaharienne en a payé le plus lourd tribut avec plus de 90 % du nombre global des cas notifiés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), avant de passer à moins de 50 % en moyenne entre 2010 et 2020. Notons que ce shift épidémiologique mondial a été principalement marqué par des épidémies foudroyantes en Haïti (2010-2011) et au Yémen (2017-2020) (8–13).

Au niveau du continent africain, la République Démocratique du Congo (RDC), située dans sa partie centrale, fait partie des cinq pays qui concentrent la plus grande charge de morbidité et de mortalité du choléra. Selon l'OMS, pour la période 2000-2021, la RDC a rapporté plus de 517 000 cas de choléra, représentant respectivement près de 20 % des cas africains et environ 10 % des cas mondiaux. À titre d'exemple, en 2017 (année épidémique la plus importante de l'histoire moderne), la RDC a été le 3ème pays le plus touché dans le monde (56 190 cas avec 1190 décès) après le Yémen (1 034 123 cas avec 2261 décès) et la Somalie (75 414 cas avec 1007 décès) (11). Par ailleurs, la RDC est demeurée parmi les trois pays les plus touchés au monde, même depuis le début de la pandémie due à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (8,14).

Les tous premiers cas connus en RDC furent rapportés en 1973 dans le Sud-Ouest, plus précisément dans l'actuelle province du Kongo Central et dans la ville de Kinshasa. Cinq ans plus tard, des cas de choléra furent enregistrés dans la ville de Kalemie, bordée par le lac

Tanganyika, au Sud-Est de la RDC. Toutes ces épidémies étaient consécutives aux cas importés à partir des pays frontaliers dont l'Angola et la Tanzanie, respectivement (15,16). Depuis 1978, plusieurs épidémies de choléra successives ont été rapportées au niveau des zones de santé (ZS) dans l'Est de la RDC en se propageant principalement le long de la Région des Grands Lacs (RGL). Certaines d'entre elles ont pu diffuser vers d'autres grands espaces géographiques du pays, notamment à l'Ouest (17–19).

Une série d'études menées durant les années 2000 sur la compréhension de l'épidémiologie du choléra en RDC ont permis d'identifier un faciès épidémiologique évoluant selon un mode endémo-épidémique à l'Est, le long de la RGL (20–22). Cette endémicité a été expliquée par la présence de zones lacustres jouant le rôle de « sites sanctuaires » de la maladie (23). Ces derniers sont caractérisés par des conditions environnementales, socio-économiques et culturelles facilitant la transmission stable de la maladie. Ces zones sont également des espaces de persistance des cas de choléra lorsque les autres foyers sont en rémission complète et de récurrence des flambées épidémiques. Leur rôle dans la diffusion des épidémies de choléra vers d'autres zones non encore affectées a également été mis en évidence (20,22).

Toutefois, les études ayant abordé la question des dynamiques de diffusion des épidémies de choléra en RDC ont présenté certaines limites. La majorité d'études épidémiologiques ont essentiellement porté sur des séquences uniques de diffusion spatiale ou spatio-temporelle à partir des foyers sanctuaires, et ce, durant des périodes relativement courtes (tout au plus une année) (18,20,21,24,25). Ce qui parait insuffisant pour permettre la mise en évidence d'une probable régularité spatiale et temporelle des schémas de diffusion épidémique. En outre, la quasi-totalité des études sus évoquées ont permis de reconstituer ou décrire ces séquences de diffusion uniques en identifiant les foyers endémiques d'origine et les foyers épidémiques secondaires faisant office de zones réceptrices (20,21,24,25). Il a été admis que les flux migratoires saisonniers des pêcheurs et des commerçants locaux ont été des facteurs favorisants des processus de diffusion observés (22,25). Cependant, 80 % des vagues de diffusion concernées étaient toutes restées confinées dans les provinces endémiques de l'Est. Pour le peu d'épidémies majeures ayant diffusé dans tout le pays, dont celles qui ont progressivement touché les zones des provinces situées dans la partie occidentale, les principaux foyers endémiques à l'origine de ces vagues d'extension et leurs mécanismes de diffusion n'ont pas été clairement expliqués. En effet, toutes les provinces bordées par les différents lacs de la vallée du Rift Africain dans son intégralité ont été globalement évoquées dans quelques études

épidémiologiques et phylogénétiques, malgré leurs longues séries de données, respectivement de 4 ans, 10 ans, 20 ans et 49 ans (19,26–28).

La situation épidémiologique du choléra durant la période de 2015-2018, où presque toutes les provinces avaient été touchées (10,11,29,30), a laissé transparaître la possibilité de l'existence de schémas de diffusion spatio-temporelle « **variés** » dont les modes, les voies et les trajectoires présenteraient un caractère « **multidirectionnel** », « **multifocal** », « **multifactoriel** » et surtout « **imprévisible** ». La compréhension de ces caractéristiques supposées existantes constitue un large champ d'investigation en ce qui concerne les dynamiques de diffusion épidémique.

Il sied de rappeler qu'un large éventail de modèles statistiques et mathématiques ont été développés en vue d'analyser les dynamiques de diffusion des MI. Les dernières pandémies de la grippe A (H1N1) et, surtout, de la COVID-19, ont significativement influencé l'élaboration et la mise en œuvre des politiques de santé publique mondiales en positionnant la modélisation des épidémies en première ligne (31,32). Les modèles épidémiques les plus couramment utilisés dans la prédiction à court et à long terme de la propagation des MI, et dans l'évaluation des mesures de contrôle, sont les modèles compartimentaux (33). Ces derniers, découlant des travaux de Kermack et McKendrick sur l'épidémie de peste en Inde (34), se basent sur un système d'équations différentielles ordinaires qui répartit les individus d'une population en différentes strates épidémiologiques appelées « compartiments ». Il s'agit du modèle de type SIR (Susceptible-Infected-Removed).

Plusieurs variantes du modèle classique SIR ont ensuite vu le jour dans le but de le complexifier, notamment le modèle SEIR (Susceptible-Exposed-Infected-Removed) (35). Bien que ces modèles permettent d'estimer les variations temporelles de la propagation des épidémies, leur application présenterait certaines limites quant à l'analyse spatiale des processus épidémiques (36,37). D'où les approches de modélisation spatiale des dynamiques de diffusion à différentes échelles géographiques sont les plus indiquées pour déterminer les schémas et les tendances spatiaux et temporels des épidémies. Elles permettent de mieux comprendre les relations entre différents facteurs de risque (environnementaux, démographiques, socioéconomiques, culturels, etc.) susceptibles de favoriser ou d'inhiber l'expansion des MI (37–39). Par conséquent, la composante spatiale dans lesdites approches est essentielle pour les prédictions géographiques de diffusion spatiale et temporelle des MI (37).

Les défis liés à la modélisation et la prédiction géographique de diffusion des MI étant encore plus importants dans les pays à ressources limitées et difficiles tels que la RDC, il est nécessaire de développer des outils et méthodes d'optimisation des systèmes de surveillance visant à évaluer et déterminer la régularité de l'évolution spatiale et temporelle des flambées épidémiques, dont celles du choléra. En effet, comprendre la diffusion des MI équivaut à savoir où, quand et comment elles se propagent ou peuvent se propager (38). Dans notre contexte, l'enjeu et l'importance de la compréhension des dynamiques de diffusion géographique et temporelle des épidémies de choléra reposent sur la possibilité d'orienter efficacement les stratégies de lutte ciblées pour prévenir la récurrence du choléra dans le cadre de la mise en œuvre du Plan Multisectoriel Stratégique d'Élimination du Choléra (PMSEC) qui, par ailleurs, est cohérent avec la feuille de route mondiale d'élimination du choléra d'ici 2030 (40). Ainsi, dans la présente étude, plusieurs questions émergent, à savoir :

- Quelles sont les modalités de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra ?
- Existe-t-il des trajectoires préférentielles de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en fonction des modalités supposées existantes ?
- Quels sont les facteurs qui modulent les dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra ?

Hypothèses

Le présent travail repose sur trois hypothèses :

(1) Il existe plusieurs modalités de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en RDC en fonction de foyers endémiques d'origine (zones sources) et des foyers épidémiques secondairement atteints (zones réceptrices). Ainsi, les principales modalités suivent des schémas d'extension épidémique en provenance des foyers sanctuaires de l'Est vers d'autres zones non encore affectées à travers des dynamiques spatiales et temporelles bien distinctes : (i) Celles concernant les processus de diffusion épidémique qui restent confinés dans les provinces endémiques de l'Est ; (ii) Celles concernant les processus de diffusion épidémique qui vont au-delà des provinces endémiques de l'Est. Pour ces dernières, en l'occurrence la dynamique d'extension Est-Ouest, il existe des dynamiques secondaires à la précédente qui laissent transparaitre des schémas de diffusion supplémentaires au niveau des foyers épidémiques de l'Ouest.

(2) Les dynamiques de diffusion spatio-temporelle du choléra sont certes multidirectionnelles et multifocales mais elles ne sont pas imprévisibles. En effet, les phénomènes de diffusion et de propagation des MI étant inextricablement liés à la mobilité humaine, les mouvements épidémiques y relatifs peuvent être clairement identifiés. Par conséquent, il est possible de mettre en évidence des trajectoires préférentielles de diffusion épidémique de choléra à partir des modes et voies d'extension observés, rapportés ou non encore décrits dans notre contexte.

(3) L'Est de la RDC est en proie à des situations de violence et de conflits récurrents depuis plus de deux décennies. À cet effet, il est suggéré dans cette étude que l'exacerbation des conflits et l'aggravation consécutive des mouvements de populations, notamment les personnes déplacées internes (PDIs), associées à des flambées épidémiques majeures de choléra dans les foyers sanctuaires sous-tendent les dynamiques de propagation de la maladie en dehors des provinces endémiques de l'Est, voire vers la partie occidentale de la RDC. Le déterminisme des dynamiques sus-évoquées s'ajoute à celles de la diffusion régulière du choléra dans la RGL influencées par d'autres facteurs de vulnérabilité, à savoir : la mobilité structurelle de la population, les interruptions d'approvisionnement en eau potable, la densité de population, les activités socio-économiques, les aspects culturels, etc.

Objectifs

L'objectif général de la présente étude est d'analyser les modalités, les trajectoires préférentielles et les facteurs explicatifs des dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en RDC. De manière spécifique, les objectifs assignés dans le cadre de ce travail sont les suivants :

- Décrire les modalités de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en RDC ;
- Identifier les trajectoires préférentielles de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en fonction des modalités existantes en RDC ;
- Déterminer les facteurs qui modulent les dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en RDC.

Plan de la thèse

Cette thèse est structurée autour de six chapitres précédés d'une introduction. Le premier chapitre passe en revue les généralités sur le choléra, suivi de la description de ce fléau en Afrique et en RDC. Les facteurs contribuant à la diffusion des épidémies des MI en général et du choléra en particulier sont également évoqués. Le deuxième chapitre porte sur les matériel et méthodes. Il présente le contexte général de l'étude à travers la description des caractéristiques géographiques, climatiques, démographiques, socio-économiques et socio-politiques. En outre, ce chapitre décrit l'organisation du système de surveillance et de lutte contre le choléra en RDC. Pour finir, il synthétise les informations sur les types, les sources, les méthodes de collecte et d'organisation des données incluses dans cette étude.

Les chapitres 3 à 5 abordent les analyses réalisées et les résultats produits afin de répondre aux trois objectifs spécifiques assignés à la présente thèse :

- Le troisième chapitre analyse les modalités et les trajectoires préférentielles de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra à partir des foyers endémiques de l'Est. À cet effet, une reconstitution historique des expansions épidémiques majeures décrites dans la littérature a été réalisée, suivie de la cartographie des phénomènes de diffusion et de propagation des cas hebdomadaires de choléra à l'échelle des ZS, puis de la détection des clusters spatio-temporels des cas de choléra à l'aide de la statistique de scan de Kulldorff.
- Le quatrième chapitre porte sur les modes et voies de propagation et de diffusion primaires et secondaires du choléra dans les foyers épidémiques de l'Ouest. Ici également, une reconstitution historique des expansions épidémiques majeures décrites dans la littérature a été réalisée, suivie de la détection des clusters spatio-temporels des cas de choléra à l'aide de la statistique de scan de Kulldorff.
- Le cinquième chapitre traite sur les facteurs associés et les mécanismes qui sous-tendent les dynamiques de propagation et de diffusion des épidémies majeures de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est. Il démontre comment l'exacerbation des conflits associée à l'aggravation des mouvements des PDIs et aux récurrences épidémiques majeures de choléra dans le foyer endémique autour du lac Kivu amplifient

le risque de propagation et de diffusion de la maladie vers les ZS situées dans les provinces non-endémiques de l'Est et de l'Ouest.

Quant au sixième chapitre, il s'agit d'une discussion générale qui reprend les principaux résultats obtenus dans les trois chapitres précédents et les soumet à une analyse critique en fonction des connaissances scientifiques actuelles. Ce chapitre se conclut avec, d'une part, la formulation des perspectives opérationnelles et, d'autre part, la proposition des perspectives scientifiques futures visant à encore mieux comprendre les dynamiques de diffusion et de propagation du choléra pour améliorer la lutte contre cette menace majeure de santé publique en RDC ainsi qu'en Afrique.

CHAPITRE 1 :

GENERALITES SUR LE CHOLERA

1.1. Description de l'agent pathogène

L'agent causal du choléra est un bacille Gram négatif, anaérobie facultatif et oxydase positif qui appartient à la famille des *Vibrionaceae*, du genre *Vibrio* et de l'espèce *V. cholerae* (41,42). Mesurant 1 à 3 µm sur 0,5 à 0,8 µm, cette bactérie est en forme de bâtonnet incurvé possédant un flagelle polaire qui lui assure une grande mobilité (Figure 1) (43). *V. cholerae* a été pour la première fois observé par Filippo Pacini en 1854, puis isolé pour la première fois en culture pure par Robert Koch en 1884 (6). Néanmoins, il existe d'autres espèces de *Vibrio* non cholérique qui sont des agents pathogènes humains capables de provoquer une gastro-entérite légère, voire une septicémie primaire (en cas d'ingestion d'aliments contaminés crus ou insuffisamment cuits), ou encore une infection des plaies cutanées, voire une septicémie secondaire (en cas d'exposition à de l'eau contaminée). Il s'agit principalement de : *V. parahaemolyticus, V. vulnificus, V. alginolyticus, V. fluvialis, V. hollisae, V. mimicus et V. metschnikovii* (44).

Figure 1 : Micrographie électronique à transmission (TEM) de la bactérie *V. cholerae.*

Source : https://www.sciencephoto.com/media/11080/view/tem-of-vibrio-cholerae-bacterium.

À ce jour, environ 200 sérogroupes de vibrions cholériques ont été identifiés et classifiés sur la base structurelle de l'antigène O du lipopolysaccharide de surface. Seuls les sérogroupes O1 et O139 sont à la fois pathogènes pour l'homme et en cause dans les épidémies de choléra, à travers la sécrétion de la toxine cholérique provoquant la manifestation clinique de la maladie (5,6). Notons par ailleurs que la détermination du sérogroupe se fait par agglutination des souches de *V. cholerae* avec les sérums anti-O1 et anti-O139. Les souches qui n'agglutinent pas

avec ces derniers sont appelées *V. cholerae* non O1 et non O139 (5). Les autres sérogroupes non épidémiques peuvent être impliqués dans la survenue des gastro-entérites et d'autres infections extra-intestinales chez l'homme (45,46).

Les souches du sérogroupe O1 comprennent deux biotypes, Classique et El Tor, qui peuvent être différenciés sur le plan phénotypique à l'aide de tests d'hémolyse, d'hémagglutination, de la réaction de Voges-Proskauer et de sensibilité à la polymyxine B et aux phages spécifiques (5,47). Les propriétés génotypiques permettent également de différencier les biotypes de *V. cholerae* O1 à travers l'identification des gènes spécifiques tels que : tcpA (toxin coregulated pilin A), ctxB (cholera toxin B), rstR (repeat sequence transcriptional regulator) et l'analyse des épitopes de l'une des deux sous-unités de la CtxB (48). En outre, la différenciation entre les deux biotypes est possible à travers d'autres propriétés, à savoir : le potentiel pathogène, la capacité de survie et le mode d'infection chez l'hôte humain (48). En effet, il a été démontré que le biotype classique présente une symptomatologie de la maladie beaucoup plus explosive, tandis que le biotype El Tor est associé à des infections asymptomatiques et moins fatales, une meilleure survie dans l'environnement et chez l'hôte humain avec une transmission interhumaine plus active (5,49).

Les biotypes du sérogroupe O1 de *V. cholerae* sont, à leur tour, subdivisés en deux sérotypes majeurs : Ogawa et Inaba. Ces derniers produisent les antigènes A et B (Ogawa) et les antigènes A et C (Inaba). Il existe un troisième sérotype, Hikojima, qui est une forme rare et instable (5). Quant au sérogroupe O139, découvert en 1992, il serait dérivé de la souche El Tor du *V. cholerae* O1 à la suite du transfert latéral d'un îlot génomique substituant l'antigène O139 à l'antigène O1 (6,50,51). Il cause principalement des épidémies de choléra en Inde et au Bangladesh (5,6).

Selon la littérature, le biotype classique de *V. cholerae* O1 aurait vraisemblablement causé les six premières pandémies ayant touché plusieurs continents en provenance du delta du Golfe du Bengale respectivement en : 1817 – 1824, 1829 – 1837, 1840 – 1860, 1863 – 1875, 1881 – 1896 et 1899 – 1923 (Figure 2) (6). En revanche, la souche El Tor est à l'origine de la septième pandémie ayant débuté en 1961 dans l'archipel de Sulawesi, en Indonésie, avant de se propager vers d'autres pays d'Asie du Sud (1963), d'Europe, du Moyen-Orient et d'Afrique (années 1970), d'Amérique latine (début 1990), et des Caraïbes (fin 2010) (Figure 3) (28,52).

Les analyses phylogénétiques ont révélé que les souches de la septième pandémie provenaient d'un ancêtre commun depuis la baie du Bengale dans les années 1950 et se sont propagées en trois vagues transcontinentales bien distinctes mais chevauchant entre-elles. Les deux dernières vagues diffèrent de la première par l'acquisition de l'élément SXT/R391 qui code pour la résistance à plusieurs antibiotiques (53).

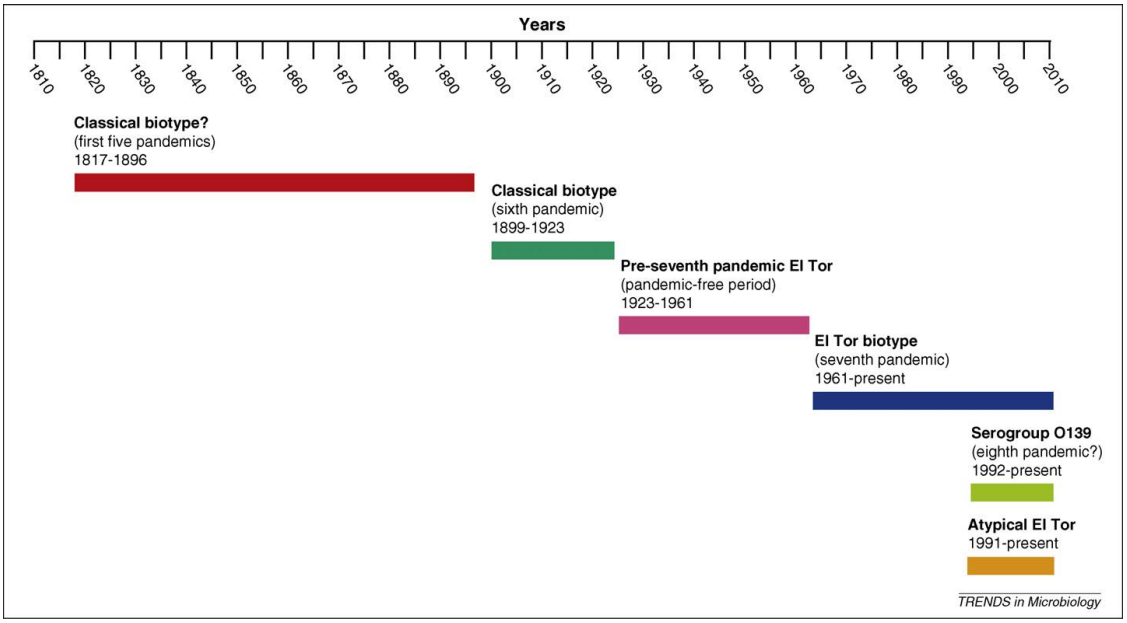


Figure 2 : Principaux événements évolutifs dans l'épidémiologie du choléra depuis 1817.

Source : Safa et al. (48)

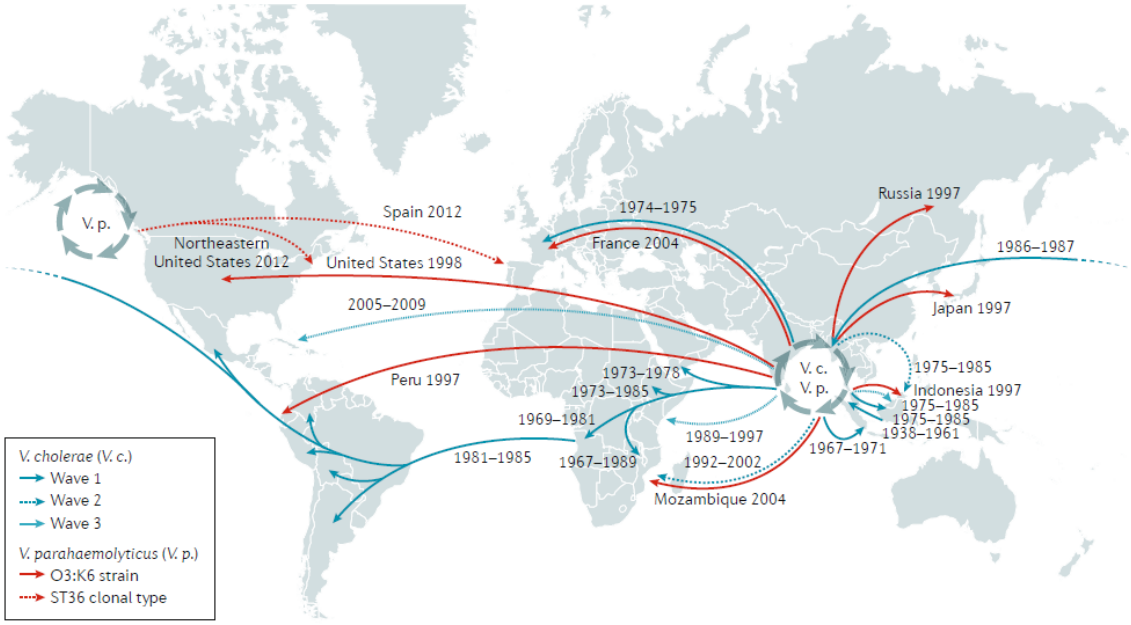


Figure 3 : Représentation cartographique mondiale des évènements de propagation du choléra déduits de l'arbre phylogénétique de la septième pandémie.

Source : Mutreja et al. (53) ; Baker-Austin et al. (44).

1.2. Ecologie de *V. cholerae*

V. cholerae, tout comme d'autres vibrions non cholériques, est naturellement retrouvé à l'état libre dans les milieux aquatiques et marins, notamment les eaux saumâtres (légèrement salines) côtières et des estuaires (54,55). La bactérie est abondamment présente dans ce milieu naturel, car toutes les conditions favorables à sa survie, sa croissance et sa multiplication y sont réunies. Hormis la salinité, ces eaux sont, d'une part, caractérisées par une température élevée (> 20°C) avec un pH légèrement alcalin et, d'autre part, particulièrement riches en nutriments tels que l'azote, le soufre, le fer, le phosphore et le sodium (56–58). Néanmoins, les conditions abiotiques prépondérantes à la survie du bacille sont la salinité, la température et le pH (58).

Il importe de souligner qu'en cas de perturbation des conditions abiotiques, le milieu aquatique devient hostile pour la bactérie. Cependant, cette dernière est capable de s'adapter à ce nouvel environnement à l'aide de modifications métaboliques et phénotypiques qui la transforment en une forme viable mais non-cultivable (59). À ce stade, la bactérie se met dans un état de quiescence. Le retour à la forme cultivable n'est possible que si les facteurs qui sous-tendent ces perturbations redeviennent favorables au développement et à la croissance de la bactérie (59).

Nonobstant le fait que *V. cholerae* vit à l'état libre dans son milieu naturel, elle s'attache à d'autres organismes aquatiques, tels que les zooplanctons et les phytoplanctons, sous-forme de biofilm pour survivre beaucoup plus longtemps (60). Cette association, permettant à la bactérie de faire face à un bon nombre de stress environnementaux (changements de température, limitation des nutriments, prédation, …), se fait à l'aide de la synthèse de deux enzymes : la chitinase et la mucinase. La première, composée majoritairement de mucopolysaccharides, aide la bactérie à se fixer préférentiellement au plancton chitinisé, par exemple les copépodes, en dégradant la chitine qui constitue l'exosquelette de ce dernier (61). La seconde, qui est une protéase hémagglutinine soluble, permet, de par son activité chimiotactique, la liaison de la bactérie aux algues vertes filamenteuses (62) et à certaines espèces d'algues bleues (cyanobactéries) (63).

1.3. Pathogénicité des souches de *V. cholerae*

La virulence d'une souche pathogène de *V. cholerae* n'est pas intrinsèque à la bactérie. Elle est acquise consécutivement à l'inclusion conjuguée de deux génomes viraux appelés îlots de pathogénicité provenant des bactériophages, CTXΦ et VPIΦ, dans le génome bactérien (64–

66). Le premier, ayant la capacité de lyser la paroi bactérienne, incorpore son génome qui contient les gènes codant pour les sous-unités A et B de la toxine cholérique (*ctxAB*) dans celui de la bactérie afin de produire l'entérotoxine responsable des symptômes caractéristiques du choléra (49,64). Le second est un poil co-régulé avec la toxine (TCP – toxin coregulated pilus) qui a pour rôle de coder pour un récepteur spécifique permettant au CTXΦ de se fixer au *V. cholerae* afin d'intégrer son génome dans celui de la bactérie (64). Dans l'hôte humain, le TCP contient les gènes qui codent pour la synthèse de protéines filamenteuses permettant la colonisation de la paroi intestinale par *V. cholerae* (49,65). Notons par ailleurs qu'il existe d'autres souches qui sont la variante d'El Tor CTXΦ dont les gènes codent pour la sous-unité B de la toxine cholérique secrétée par les souches O1 classique (67). Ces nouvelles variantes ont été responsables de plusieurs épidémies au Bangladesh et au Mozambique (68,69).

Chez l'hôte humain, durant le passage dans l'estomac, l'acidité gastrique est peu favorable à la survie de la majorité de *V. cholerae* (6). La dose infectieuse estimée expérimentalement est entre 10^5 à 10^8 bactéries. En cas d'inclusion des vibrions cholériques dans les aliments ou de neutralisation de l'acidité gastrique à l'aide des antiacides, la dose infectieuse est plus faible, soit de l'ordre de 10^3 bactéries (70). Les vibrions qui arrivent à survivre à l'acidité gastrique atteignent la partie proximale de l'intestin grêle où ils se fixent, puis traversent la couche du mucus et adhèrent aux entérocytes grâce à leurs pili, notamment les pili de type IV constitués de la protéine TCP (gène *tcp*A). Les souches toxinogènes de *V. cholerae* sécrètent alors la toxine cholérique qui est constituée de cinq sous-unités B et d'une sous-unité active A (71).

Une fois sécrétée, la toxine cholérique se fixe sur un récepteur spécifique exposé à la surface des entérocytes, le monosialosyl ganglioside GM1, à travers ses sous-unités B. En se fixant sur ce récepteur, les sous-unités B libèrent la sous-unité active A de la toxine qui pénètre dans la cellule hôte, par la voie des endosomes, où il stimule la protéine G qui active l'adénylate cyclase. Cette activation provoque une augmentation de l'AMPc (Adénosyl monophospate cyclique), suivie d'une augmentation de la phosphorylation de protéines kinase AMPc-dépendantes. Cela aboutit à une augmentation de la sécrétion d'ions chlorure par les canaux chlore à la surface apicale des entérocytes et une inhibition de l'absorption neutre de chlorure de sodium par les villosités des entérocytes. Cette perturbation ionique provoque un afflux massif d'eau et d'électrolytes des cellules vers la lumière intestinale. Le volume sécrété excède la capacité d'absorption normale du gros intestin et entraîne la diarrhée aqueuse sécrétoire qui caractérise le choléra (72). Le liquide diarrhéique contient également de grandes quantités de sodium, de chlorure, de bicarbonate et de potassium (6).

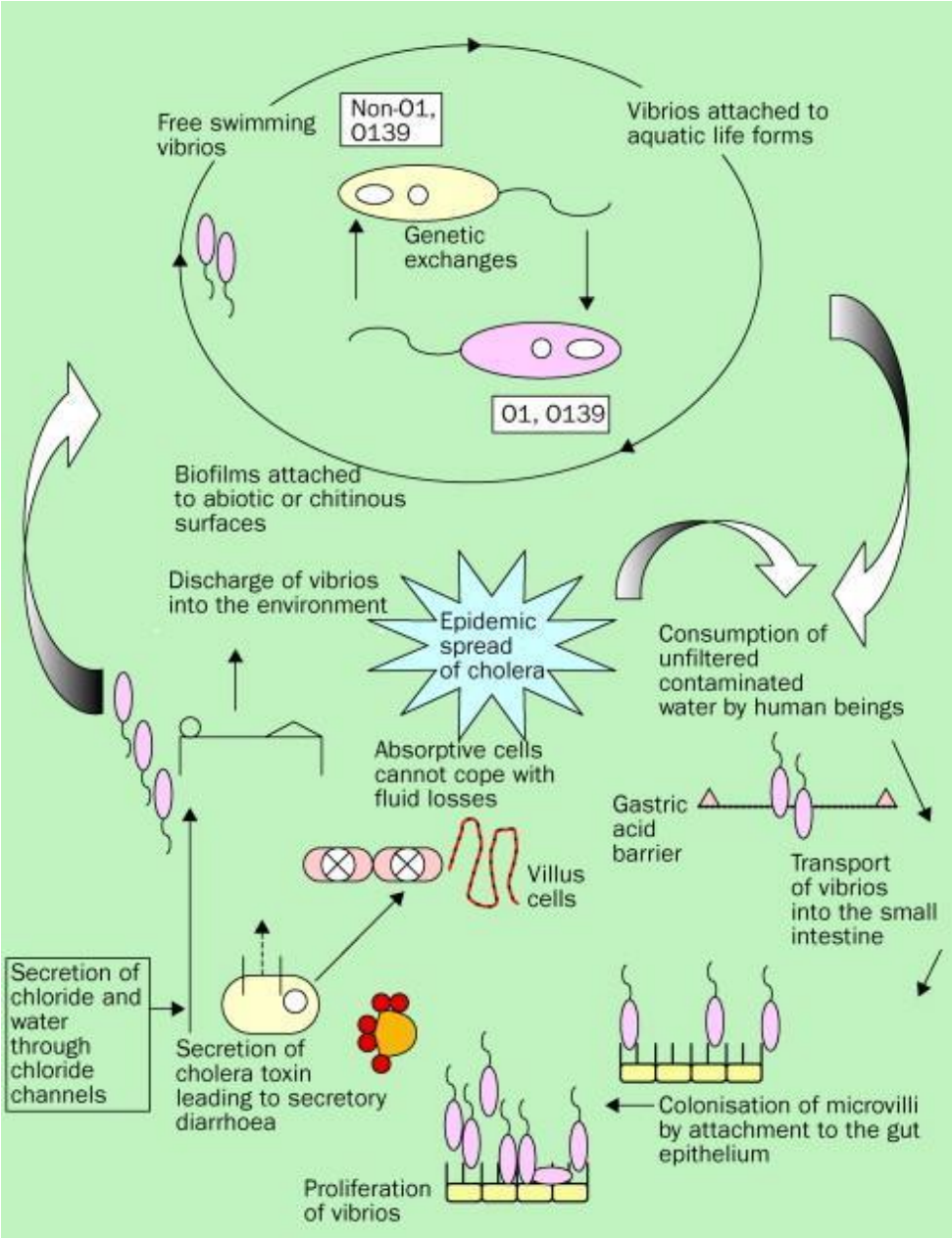


Figure 4 : Pathogénicité des souches de *V. cholerae* dans l'environnement et chez l'hôte humain.

Source : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603153287.

1.4. Modes de transmission de la maladie

Le choléra se contracte par ingestion d'aliments ou d'eaux contaminés par les vibrions cholériques à partir d'un réservoir environnemental (5,52). Néanmoins, la transmission par voie féco-orale directe, c'est-à-dire de personne-à-personne, n'en demeure pas moins négligeable. Elle est rendue possible par le biais des produits biologiques souillés tels que les selles, les vomissements et la sueur (73).

Au cours de ces dernières années, un nombre croissant de preuves a permis d'établir le rôle de l'environnement dans la transmission du choléra (74). Ainsi, on considère la combinaison suivante dans les zones endémiques : (i) La transmission primaire, en référence à une origine environnementale de la contamination ; (ii) La transmission secondaire, en référence à une transmission de personne-à-personne par contact entre les individus sains mais sensibles et ceux déjà infectés (75).

1.5. Sensibilité de l'hôte humain

Un bon nombre de facteurs exercent des effets modulateurs sur la sensibilité de l'hôte humain au choléra. L'hypo acidité gastrique est, dans la majorité des cas, fortement liée à la survenue du choléra à l'aide des faibles doses infectieuses des bactéries *V. cholerae* (70). Selon le système de groupes sanguins ABO, l'appartenance au groupe O est à haut risque des formes sévères de choléra (76). Cela est dû à une potentialisation de la toxine cholérique dans l'activation de l'AMP cyclique au niveau des cellules entériques des personnes du groupe O (77). Sur le plan nutritionnel, l'absence d'allaitement et de l'immunité passive qui en résulte chez le nouveau-né expose ce dernier à un risque plus accru au choléra dans les régions endémiques (78). Aussi, la déficience en rétinol augmente considérablement le risque de faire les formes symptomatiques de la maladie (79).

L'immunité non spécifique ou innée et l'immunité spécifique ou acquise jouent également un rôle dans la sensibilité de l'hôte humain au choléra. Une étude sur la susceptibilité génétique humaine a révélé l'hyper régulation spécifique d'un gène, parmi plusieurs impliqués dans la défense innée contre le choléra, codant pour la protéine antibactérienne LPLUNC1. Cette dernière fait partie des deux protéines antibactériennes induites par une interaction directe de la toxine cholérique avec les épithéliums intestinaux (80). Pour ce qui est de l'immunité acquise, l'exposition initiale à l'infection à *V. cholerae* dans les zones d'endémie peut conférer une protection contre des épisodes récurrentes pendant au moins trois ans (81).

1.6. Aspects cliniques de la maladie

Les personnes infectées par le choléra restent majoritairement asymptomatiques. En effet, 75 % des personnes ne développent aucun symptôme après avoir été contaminées. Cependant, elles demeurent potentiellement contagieuses car elles continuent à excréter les vibrions cholériques dans leurs selles (82). Concernant les cas symptomatiques restants (25 %), seulement 10 à 20 % d'entre eux développent la forme sévère de la maladie. Ce stade d'expression clinique

explosive est précédé par une période d'incubation dont la durée médiane est de 1,4 jour, avec des extrêmes allant de 12 heures (dans 5 % des cas) à 4,4 jours (dans 95 % des cas) (83).

La forme grave du choléra se caractérise par une apparition brutale des nausées, des vomissements (en début de maladie) et d'une diarrhée très rapidement aqueuse, afécale, d'odeur fétide et contenant quelques grumeaux blanchâtres lui conférant l'aspect classique appelé « eau de riz » sans douleur abdominale ni fièvre. La présence des douleurs ou des crampes abdominales suggèrent une distension intestinale liée à l'accumulation des fluides (6). Les pertes excessives d'eau peuvent atteindre 15 litres par jour, ce qui explique la sévérité de la déshydratation chez l'individu malade (84).

Si la déshydratation n'est pas promptement corrigée ou prévenue, elle atteint le compartiment extracellulaire avec une diminution des volumes intravasculaires. Ensuite, cette déshydratation atteint le compartiment intracellulaire en affectant les fonctions cellulaires. Lorsque le volume intravasculaire diminue de plus de 20 %, l'hypotension et le collapsus cardiovasculaire entraînent la mort, endéans un à trois jours dans 25 à 50 % des cas (71). D'autres complications peuvent causer le décès endéans quelques heures, notamment l'acidose métabolique, l'hypokaliémie, l'hyponatrémie et l'hypocalcémie (5,6). Des cas d'hypoglycémie sévère peuvent être rencontrés chez les enfants (85).

Le choléra présente des caractéristiques différentes selon qu'on est dans un contexte endémique ou épidémique. Dans les milieux endémiques, non seulement les taux d'infection asymptomatique à *V. cholerae* vont de 40 % à 80 %, mais aussi le choléra peut se présenter sous la forme d'une légère diarrhée semblable à une infection causée par d'autres entéropathogènes (6,42). De plus, les jeunes enfants et les personnes non initialement exposées sont les plus gravement touchés. En revanche, dans le contexte épidémique, les cas graves sont fréquemment observés aussi bien chez les adultes que chez les enfants et sont associés à des taux de létalité très élevés (19).

Figure 5 : Selles d'aspect classique « eau de riz » (à gauche) et présentation d'une patiente souffrant de choléra (à droite).

Sources respectives : Chowdhury et al. (86) et https://www.samaritanspurse.org/es/article/battling-cholera-in-remotest-haiti/ .

1.7. Diagnostic du choléra

1.7.1. Diagnostic clinique ou de suspicion du choléra

Le diagnostic du choléra est tout d'abord clinique. Ainsi, selon les définitions standards recommandées par l'OMS, est considéré comme cas suspect de choléra : « Toute personne âgée de deux ans ou plus, se présentant avec déshydratation grave ou décès suite à une diarrhée aqueuse aiguë et des vomissements » dans les zones où une épidémie de choléra n'a pas été déclarée. Par contre, dans les zones où une épidémie de choléra est déclarée : « Toute personne présentant une diarrhée aqueuse aiguë ou décédant des suites de celle-ci » (87).

1.7.2. Diagnostic bactériologique du choléra

Le diagnostic bactériologique est indispensable pour confirmer les cas cliniques suspects signalés dans une région à risque. Il se fait par l'isolement et l'identification de *V. cholerae* dans les selles dont les prélèvements doivent être effectués avant toute antibiothérapie. Ces prélèvements doivent être conditionnés pour leur transport, soit dans un milieu liquide (eau peptonée hypersalée alcaline), soit dans un milieu semi-solide (milieu de Cary-Blair), avant d'être envoyés au laboratoire à température ambiante (71,88).

Au laboratoire, les échantillons sont soumis à une phase d'enrichissement dans de l'eau peptonée hypersalée alcaline suivie d'une phase d'isolement sur gélose nutritive alcaline ou sur gélose sélective thiosulfate-citrate-bile-saccharose (TCBS). À partir des colonies suspectes isolées, la phase d'identification présomptive des vibrions cholériques intervient suite à l'étude de quelques caractères – morphologiques (mobilité polaire à l'état frais), culturaux et enzymatiques (coloration de Gram négative et réaction à l'oxydase positive) – et à la recherche de l'agglutination de la souche suspecte par les sérums anti-O1 et anti-O139. La souche suspecte doit obligatoirement agglutiner (en moins de deux minutes) avec l'un des deux sérums. L'ensemble de ces éléments associés aux contextes clinique, épidémiologique et écologique permettent de confirmer le diagnostic bactériologique du *V. cholerae* avec une quasi-certitude (71,88).

Au-delà du diagnostic bactériologique, le laboratoire a également pour rôle de déterminer le profil de sensibilité aux agents antimicrobiens de la souche isolée et de suivre d'éventuels changements dans ce profil au cours de l'épidémie. La sensibilité aux agents antimicrobiens est étudiée à l'aide de la méthode de diffusion en milieu gélosé ou méthode des disques (71,88). Lors d'une flambée épidémique, il est recommandé de tester cette sensibilité sur un échantillon représentatif de souches isolées afin d'orienter le traitement, mais cela n'est pas nécessaire pour chaque patient (82).

Les antibiotiques habituellement testés sont les tétracyclines (doxycycline, tétracycline), les quinolones et fluoroquinolones (acide nalidixique, ciprofloxacine, ofloxacine, pefloxacine), les macrolides (érythromycine, azithromycine), les aminopénicillines (ampicilline), les sulfamides et associations (trimethoprime-sulfamethoxazole), le chloramphenicol, les nitrofuranes, les polymyxines (polymyxine B, colistine), les céphalosporines de 1ère et 3ème générations (céfotaxime, céfalotine) (71,88).

1.7.3. Tests de diagnostic rapide

Dans les zones dépourvues de laboratoires équipés ou avec faible accès aux soins, les tests de diagnostic rapide (TDR) peuvent être utilisés pour détecter précocement des cas de choléra. Les TDR permettent d'identifier directement les vibrions cholériques dans les selles, en détectant, par immunochromatographie utilisant des anticorps monoclonaux, les lipopolysaccharides O1 ou O139 de *V. cholerae* (89). Ces tests, ne nécessitant aucun équipement, peuvent être utilisés facilement par un personnel non spécialisé (90).

Comparativement aux tests de culture et d'amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction – PCR), les performances des kits de TDR de nouvelle génération se sont révélées de plus en plus similaires en termes de sensibilité et de spécificité dans les situations d'épidémie ou de flambée épidémique. Le TDR constitue une alternative durable à la confirmation biologique du choléra, mais leur utilisation en tant qu'outil de référence aux points d'intervention doit encore être améliorée (91,92).

1.7.4. Tests de diagnostic sérologique

La recherche des anticorps vibriocides sériques peut permettre de diagnostiquer *a posteriori* le choléra dans les cas où la souche n'a pas pu être isolée. Du point de vue épidémiologique, les tests sérologiques permettent de révéler qu'il y a eu contact avec les vibrions cholériques (71).

1.7.5. Typage moléculaire des souches de *V. cholerae*

Les techniques de typage moléculaire basées sur l'ADN permettent de détecter les gènes de virulence des souches de *V. cholerae* en circulation, de les caractériser et de les différencier. Les analyses sont réalisées à l'aide de la PCR qui cible des gènes caractéristiques du facteur de virulence des souches potentiellement toxigènes de *V. cholerae*. Ces gènes sont considérés comme des marqueurs génétiques, notamment : le gène *ompW* (codant pour la protéine de la membrane externe), le gène *ctxAB* (codant pour la toxine cholérique), les gènes *tcpA* (impliqué dans la détermination du biotype) et le gène régulateur *toxR* (codant pour les antigènes de surface O1 et O139, *rfb*) (93,94).

À ce jour, la méthode MLVA (Multi Locus Variable number of tandem repeat Analysis) et le Whole Genome Sequencing (séquençage du génome entier) ont montré un pouvoir de discrimination important lors de leur utilisation dans la surveillance épidémiologique des souches circulant dans le monde. Cependant, leur utilisation est respectivement recommandée pour des études épidémiologiques menées sur un temps limité, comme au cours d'une épidémie, et des analyses de phylogénomique sur le court et le long terme (95).

1.8. Prise en charge des cas de choléra

Une fois l'épidémie confirmée, la mise en place des structures de traitement de choléra se fait dans les plus brefs délais afin d'assurer une prise en charge optimale des cas et de réduire la létalité. À l'admission des cas, une évaluation rapide et précise est effectuée pour (96) :

(i) Confirmer le diagnostic de diarrhée aqueuse aigüe ; (ii) Evaluer le degré et la sévérité de la déshydratation ; (iii) Evaluer la présence ou non de malnutrition ; (iv) Identifier d'éventuelles comorbidités.

À l'issue de cette évaluation clinique rapide, les malades sont répartis en trois catégories en fonction de l'état d'hydratation dont les critères sont (97,98) :

- Pas de déshydratation (perte de moins de 5% du poids corporel) : Patient éveillé avec pouls facilement palpable et yeux normaux, buvant normalement et dont le pli cutané s'efface rapidement ;
- Déshydratation modérée (perte de 5 à 10% du poids corporel) : Patient agité ou irritable avec pouls éventuellement palpable et yeux creux, assoiffé et dont le pli cutané s'efface lentement (moins de 2 secondes) ;
- Déshydratation sévère, état de choc y compris (perte de plus de 10 % du poids corporel) : Patient léthargique ou inconscient avec pouls faible ou imperceptible et yeux creux, incapable de boire et dont le pli cutané s'efface lentement (plus de 2 secondes).

Les pertes hydriques des malades sont mesurées à l'aide d'un lit caractéristique constitué d'un trou au centre pour collecter et mesurer le volume des selles (Figure 6) (99).

Figure 6 : Lits pour patient de choléra.

Photo crédit : Harry César KAYEMBE NTUMBA, Epidémie de choléra de 2017, ZS de Ngandajika, Province de Lomami, RDC.

Le traitement du choléra consiste essentiellement en la réhydratation prompte des patients, soit par voie orale en cas de déshydratation légère (plan de traitement A) ou modérée (plan de traitement B), soit par voie intraveineuse pour les cas graves (plan de traitement C) (100). Cette réhydratation comporte deux phases : la phase de réhydratation proprement dite et la phase d'entretien. La première vise à corriger les pertes hydriques estimées à l'admission du patient tandis que la seconde a pour but d'empêcher une nouvelle déshydratation en remplaçant, par voie orale, les nouvelles pertes qui se produisent au fur et à mesure jusqu'à la disparition de la diarrhée (97). Ainsi, les patients avec déshydratation légère ou modérée bénéficient le plus souvent des sels de réhydratation orale (SRO) à faible osmolarité car ils réduisent l'incidence des vomissements (101). Quant aux cas de déshydratation sévère, la solution de Ringer lactate est préférentiellement administrée (96,97). Dès que le patient est capable de boire, elle est remplacée par les SRO (82). Les détails de la prise en charge clinique des cas de choléra sont présentés dans la Figure 7 (page suivante).

L'antibiothérapie est recommandée en cas de déshydratation modérée et sévère lors d'une flambée épidémique de choléra. En effet, les antibiotiques permettent de réduire sensiblement le volume de la diarrhée, la durée des symptômes et la durée de l'hospitalisation, ainsi que la durée d'excrétion de l'agent pathogène dans les selles (82). La doxycycline (en dose unique) est l'antibiotique utilisé en première intention à raison de 300 mg chez l'adulte et 6 mg/kg chez l'enfant. En cas de résistance, les antibiotiques de choix sont la ciprofloxacine (dose journalière de 1 g chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant pendant 3 jours) ou l'azithromycine en dose unique (1 g chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant) (96).

Durant ces dernières années, la résistance aux antibiotiques de premier choix et la multirésistance à tous les antibiotiques recommandés par l'OMS pour le traitement du choléra ont été largement observées. Le choix de l'antibiotique est donc guidé par les sensibilités locales identifiées à l'aide de l'antibiogramme (88).

Au-delà des antibiotiques, on peut recourir à la supplémentation en zinc, à raison de 20 mg par jour pendant 10 jours, chez les enfants dont l'âge est compris entre 6 mois et 5 ans pour réduire la durée et le volume de la diarrhée. Cette supplémentation est instaurée dès lors que le patient retrouve la capacité de prendre un traitement par voie orale (102).

En présence de symptômes supplémentaires à ceux évocateurs du choléra, il est impérieux d'en diagnostiquer l'étiologie et de la traiter. Pour ce faire, en cas de déshydratation sévère, il est recommandé de ne pas entraver l'instauration rapide de la réhydratation pendant l'investigation de la cause (98).

Management of patients presenting with acute watery diarrhoea

Patient with acute watery diarrhoea

Look for other associated symptoms e.g., history of bloody stools, signs of malnutrition, swelling of feet/legs, history of cough with rapid breathing, abnormally sleepy, pallor etc. → Full medical assessment

Assessment for dehydration

Assess	Condition	Normal	Irritable/Less active*	Lethargic / Comatose*
	Eyes	Normal	Sunken	Sunken
	Tongue	Normal	Dry	Dry
	Thirst	Normal	Thirsty (drinks eagerly)	Unable to drink*
	Skin pinch	Normal	Goes back slowly*	Goes back very slowly*
	Radial pulse	Normal	Reduced*	Uncountable or absent*
Diagnosis		**No sign of dehydration**	If at least 2 signs including one (*) sign is present, diagnose **Some Dehydration**	If some dehydration plus one of the (*) signs are present, diagnose **Severe Dehydration**
Management		A	**B**	**C**

A. No sign of dehydration – ORS

- 50 ml ORS per kg body weight *plus* ongoing losses
- Send patient home with 4 packets of ORS
- Continue feeding, including breastmilk for infants and young children

B. Some dehydration – ORS

- 80 ml ORS per kg body weight over 4 – 6 hours *plus* ongoing losses
- Observe patient for 6 - 12 hours
- Continue feeding, including breastmilk for infants and young children
- Reassess patient and dehydration status hourly.
  In case of frequent vomiting (>3 times in 1 hour): Treat with I/V fluid

C. Severe dehydration – Start I/V fluid immediately (100 ml / kg)

I/V solution containing sodium, potassium, chloride and bicarbonate (e.g. Cholera Saline or Ringer's Lactate)

Children < 1 year or malnourished

30 ml / kg in first 1 hour
70 ml / kg in next 5 hours

Adults and Children > 1 year

30 ml / kg in first $^{1}/_{2}$ hour
70 ml / kg in next $2^{1}/_{2}$ hours

- Encourage the patient to take ORS solution as soon as he/she is able to drink
- Antibiotic, if needed, after rehydration
- Zinc-20 mg/day for 10 days in children 6 months-5 yr old

Figure 7 : Résumé de la prise en charge clinique des cas de choléra.

Source : Pietroni MAC (96).

1.9. Prévention contre le choléra

L'amélioration de l'accès à l'eau potable, une bonne hygiène et la promotion des bonnes pratiques en matière d'eau, d'assainissement et d'hygiène constituent le fer de lance de la prévention du choléra en situation d'endémie et de flambées épidémiques (103). En outre, la vaccination orale contre le choléra est considérée comme un outil de prévention complémentaire aux mesures conventionnelles dont la mise en œuvre est à court et à moyen terme (104). Elle peut également être utilisée comme stratégie de riposte en période d'épidémies tant en milieu ouvert que fermé (camps de réfugiés ou de déplacés internes) (105–107). Selon une étude réalisée en Afrique Subsaharienne entre 2000 et 2016, la mise en œuvre des interventions ciblées, associant la vaccination aux stratégies préventives conventionnelles, dans les districts à haut risque pourrait éliminer 50 % des cas de choléra de la région en couvrant 35,3 millions de personnes (108).

1.10. Epidémiologie

1.10.1. Répartition géographique et évolution temporelle du choléra dans le monde

Globalement, le choléra cause 1,3 à 4 millions de cas dont 21 000 à 143 000 décès par an, principalement dans une soixantaine de pays endémiques (7). Au cours des 30 dernières années, la charge mondiale de la morbidité et de la mortalité du choléra a été essentiellement concentrée en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud et du Sud-Est et en Amérique (7,109).

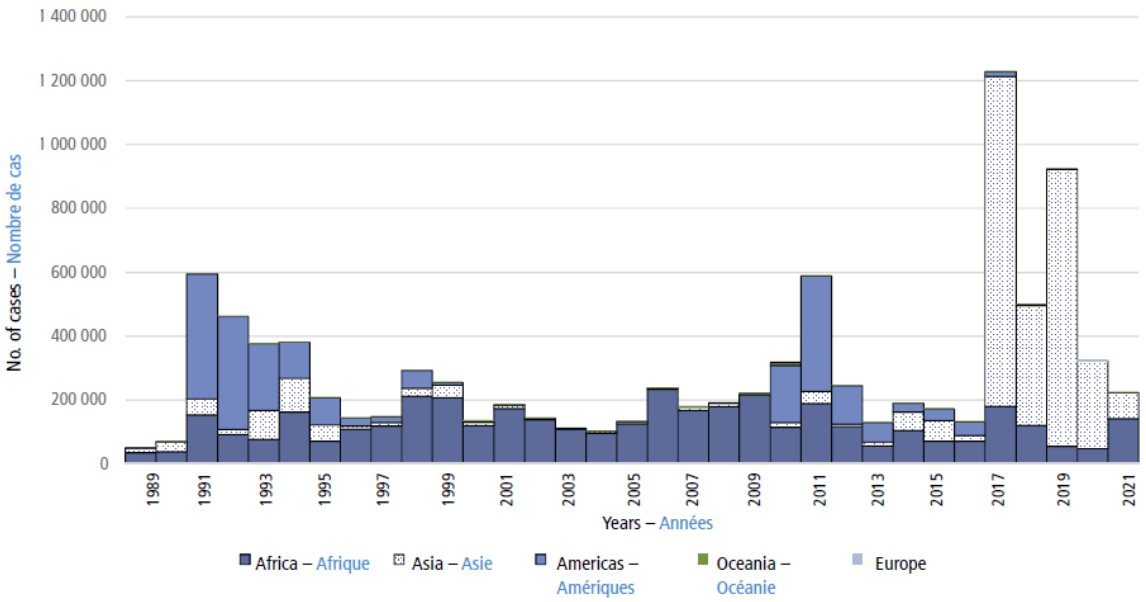


Figure 8 : Nombre de cas de choléra rapportés à l'OMS par année et par continent, 1989-2021.

Source : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/362852/WER9737-eng-fre.pdf.

Selon les rapports de l'OMS, la tendance mondiale du début des années 1990 était dominée par une incidence très élevée en Amérique du Sud. À partir de 1995, cette tendance mondiale a été marquée par un shift vers une forte incidence en Afrique, soit plus de 90 % de cas rapportés annuellement, jusqu'en 2009. La proportion des cas notifiés à l'OMS par l'Afrique a chuté à moins de 50% suite à la flambée épidémique majeure ayant éclaté en Haïti à partir d'octobre 2010. De 2014 à 2016, la part du continent africain dans le nombre de cas signalés annuellement à l'OMS est repassée au-delà de 50 % (109).

Depuis 2017, année où la barre d'un million de cas a été franchie, un autre shift épidémiologique mondial a eu lieu vers l'Asie qui, jusqu'en 2020, a concentré l'essentiel des cas notifiés officiellement, soit plus de 80 % dont 99 % en provenance du Yémen. Ce dernier, ayant rapporté 1 032 481 cas en 2017, a cumulativement enregistré plus de 2,5 millions de cas sur toute la période. Un an après le début de la pandémie de COVID-19, le nombre de flambées épidémiques de choléra a fortement augmenté, notamment en Afrique de l'Ouest, suite à la vaste épidémie du Nigéria ayant notifié 111 062 cas, soit 79 % de l'ensemble des cas sur le continent (14). Elle est considérée comme la plus grande épidémie de choléra rapportée en Afrique depuis plus de 20 ans (14).

1.10.2. Choléra en Afrique et en RDC

Les premières traces du choléra en Afrique remontent aux années 1830. En effet, plus de 20 000 morts dus au choléra ont été rapportés pour la première fois le long de la côte de l'Océan Indien, à Zanzibar, en 1836 (110,111). Ensuite, de nombres importants de décès ont été également enregistrés en Egypte avec 30 000 morts (1848), en Afrique de l'Ouest (1868) et au bloc Sénégal - Gambie (1893-1894) (110).

Après avoir été épargnée pendant près d'un siècle, l'Afrique a été de nouveau envahie dans les années 1970 au cours de la septième pandémie, partie de l'archipel de Sulawesi en Indonésie (1961). Une analyse phylogénétique assez récente, ayant reconstruit la diffusion spatio-temporelle du choléra à travers l'Afrique, a identifié plusieurs vagues d'introduction distinctes des souches de *V. cholerae* O1 El Tor (28). Il s'agit des vagues suivantes : 1970 (deux fois), 1970-1978, 1970-1972, 1986-1989, 1982-1984, 1994-1998, 1988-1991, 1991-1995, 2001 et 2007. Selon cette étude, la majorité de ces vagues sont causées par des souches originaires d'Asie du Sud ou de l'Est mais circulant au Moyen-Orient avant d'être importées dans la région occidentale ou orientale de l'Afrique. Les vagues les plus récentes semblent être directement originaires d'Asie du Sud (28).

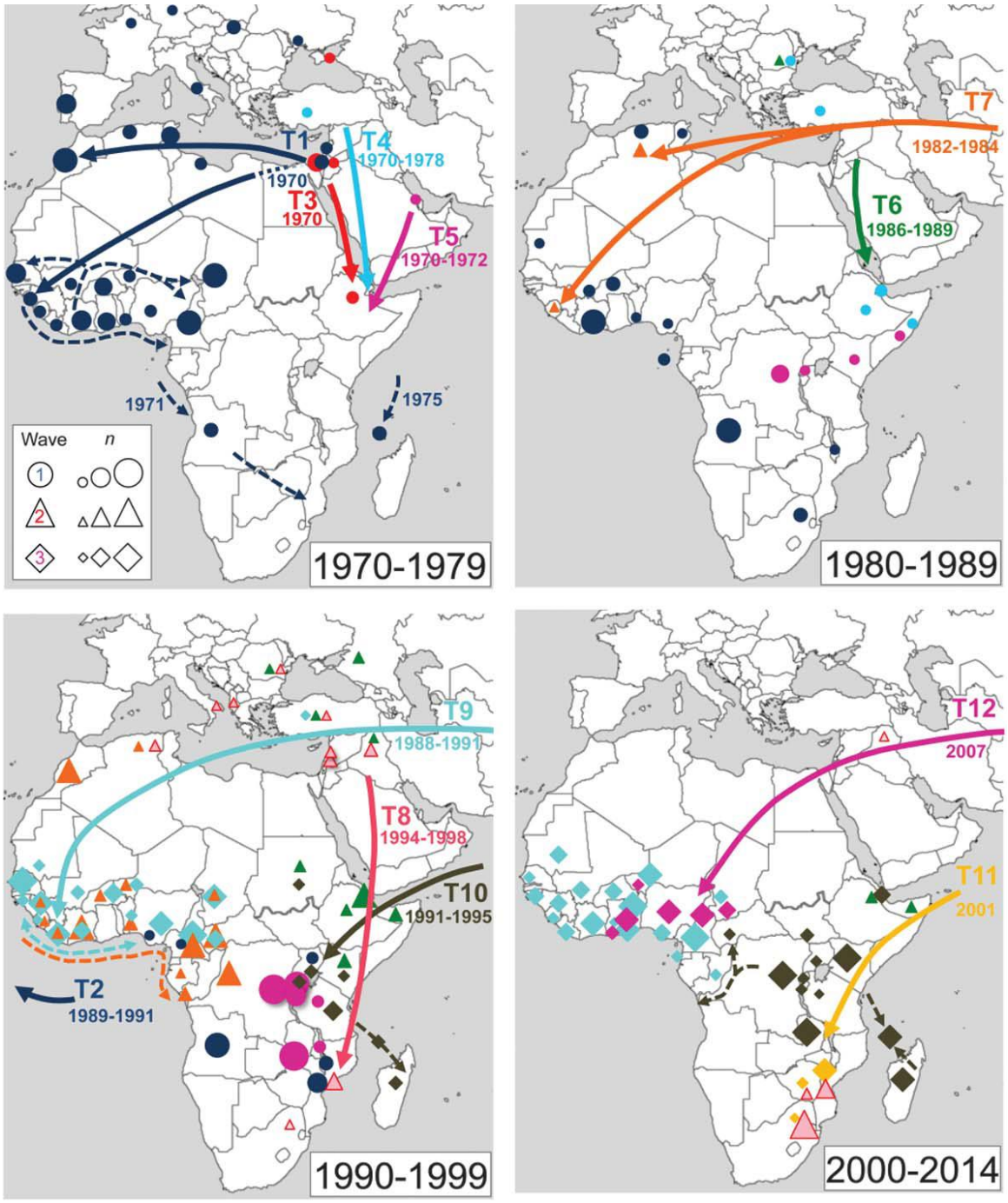


Figure 9 : Voies de propagation de la septième pandémie de choléra à travers de l'Afrique. Source : Weill et al. (28).

Une des deux premières vagues introduites en Afrique est passée par la Guinée Conakry (juillet 1970), à l'Ouest, à l'aide de passagers infectés par les souches de sérotype Ogawa qui voyageaient par avion en provenance de la Russie ou de l'Egypte (28,112). À la fin de la même année, le choléra s'est propagé en deux itinéraires : (i) En intracontinental, à partir du Mali vers des pays de la zone sahélienne Est (Burkina Faso, Niger et Tchad) et Ouest (Mauritanie et Sénégal) ; (ii) Le long de la côte Atlantique, allant de la Sierra Leone au Nigéria (112).

La diffusion le long du littoral de l'Atlantique a abouti à l'atteinte du Cameroun puis de l'Angola (Luanda, décembre 1971) suite à la mutation génétique d'une souche West africaine causant le passage du sérotype Ogawa à Inaba (28). De l'Angola, le choléra a continué à se propager en 1973 vers le Sud-Ouest de la RDC et vers le Mozambique, dans la région de Beira (suite aux violences liées à la décolonisation Portugaise), puis le long du littoral de l'océan Indien et en intracontinental vers le Zimbabwe (à l'Ouest) et le Malawi (au Nord) (28,112).

La seconde première vague d'introduction du choléra en Afrique a eu lieu en novembre 1970 via l'Ethiopie, en Afrique de l'Est, contaminée à l'aide des souches de sérotype Inaba venues du Moyen-Orient (28,112,113). De là, le choléra a connu une diffusion non seulement contiguë vers d'autres pays d'Afrique de l'Est (Djibouti, Somalie, Kenya, Ouganda et Soudan) mais aussi méridionale le long du littoral de l'océan Indien puis en intracontinental (Tanzanie, Mozambique, Malawi, Zimbabwe, et Afrique du Sud) durant la décennie (112,113). En 1978, le choléra s'est propagé des cotes Tanzaniennes vers l'intérieur du pays pour atteindre les rives du lac Tanganyika, Kigoma, terminus ferroviaire en provenance de Dar-es-Salaam, puis Kalemie, au Sud-Est de la RDC, avant de se répandre sur toute RGL (15,16,112,113).

La distribution géographique du choléra en Afrique, spécifiquement dans sa région Subsaharienne, est très hétérogène entre les pays et à l'intérieur des pays. Cependant, les flambées épidémiques majeures et récurrentes se concentrent principalement en Afrique de l'Est, dans les pays de la vallée du Grand Rift, et en Afrique de l'Ouest, le long des pays du littoral et autour du bassin du lac Tchad (18,22,114,115). La saisonnalité du choléra est aussi très marquée dans la majorité des pays de ces deux macro-régions, d'une part, et à des degrés variables au niveau infranational, d'autre part (116).

À l'intérieur des pays, les zones à haut risque de choléra sont géographiquement concentrées de façon éparse. Elles ne représentent que 4% des districts d'Afrique subsaharienne et comprennent environ 87,2 millions de personnes qui sont à risque. Ces districts à haut risque sont localisés dans des zones à caractère endémique, d'une part, et dans des zones épidémiques où il est observé de grandes flambées suivies de longues périodes d'accalmie relative, d'autre part (108). La RDC est une illustration parfaite des pays qui présentent ce double faciès épidémiologique (25).

Depuis son introduction en RDC, on pense que le choléra a entamé son processus d'endémisation à partir de la flambée épidémique majeure survenue en 1994. Cette vaste épidémie était consécutive à l'afflux massif de plus de 800 000 victimes du génocide rwandais et installés dans des camps de réfugiés dans et autour de la cité de Goma. Elle demeure à ce jour l'épidémie la plus sombre de l'histoire du pays car plus de 58 000 cas et 12 000 décès avaient été enregistrés (117).

Le processus d'endémisation sus évoqué est essentiellement marqué en bordure des grands lacs, dans l'Est du pays, où les flambées épidémiques de choléra sont notifiées chaque année. La bactérie aurait vraisemblablement trouvé une niche écologique favorable à son ancrage dans ces zones lacustres, ce qui expliquerait une transmission environnementale et interhumaine (à travers un conditionnement social, économique et culturel) durable étant à la base de la récurrence desdites flambées épidémiques (20,22,118). Ces foyers lacustres endémiques sont également caractérisés par la persistance des cas de choléra lorsque d'autres foyers (non-endémiques) sont complètement éteints. Toutes ces caractéristiques laissent transparaitre ces zones comme des sites sanctuaires du choléra. Et c'est à partir de ces foyers sanctuaires que les épidémies se propagent avant d'affecter d'autres zones avoisinantes ou situées à plusieurs kilomètres de distance dans d'autres provinces (20,22,23).

Les foyers secondairement touchés présentent plutôt un profil épidémique. Ils se distinguent généralement par la survenue des flambées épidémiques suivies de périodes de rémission complète plus ou moins longues. Cela est particulièrement observé durant les processus de diffusion spatio-temporelle des cas de choléra en provenance des zones sanctuaires qui affectent progressivement les ZS situées le long du fleuve Congo dans les provinces de l'Ouest, avant d'atteindre la ville province de Kinshasa (capitale de la RDC) et l'embouchure du fleuve Congo débouchant dans le golfe de Guinée (17,19).

1.10.3. Déterminants de la diffusion des épidémies des maladies infectieuses en général et de choléra en particulier

La diffusion des épidémies des MI est intimement liée à la mobilité humaine. À titre illustratif, il est reconnu que les déplacements de population à travers les routes commerciales maritimes ont été à l'origine de la propagation des premières pandémies de choléra dans le monde à partir du delta de Gange en Inde. Les pèlerinages religieux et les expéditions militaires ont également contribué à la diffusion du choléra (55). Avec la septième pandémie, la maladie s'est encore plus propagée, notamment dans le continent africain, à travers les voies aériennes, maritimes et

terrestres (119). Cependant, la mobilité de la population seule ne peut sous-tendre les dynamiques de diffusion épidémique des MI. Elles impliquent l'association de plusieurs facteurs qui agissent à des échelles différentes, notamment : les caractéristiques de l'agent infectieux, d'une part, et le degré de vulnérabilité des populations et des zones géographiques, d'autre part (120,121).

Concernant l'agent pathogène, il convient de souligner que son potentiel de transmission est largement dépendant de son réservoir, son mode de transmission, sa période d'incubation et sa période d'infection (122). Tel que renseigné dans la littérature, le choléra est une maladie dont : la période d'incubation est courte, soit de moins de 24 heures à tout au plus 5 jours, la charge de morbidité globale résulterait en grande partie de la transmission indirecte (ingestion d'eau ou d'aliments contaminés) que de celle d'une personne à une autre, et 75 % des personnes infectées par *V. cholerae* restent asymptomatiques mais potentiellement contagieuses (82).

Pour ce qui est de l'hôte humain, l'interaction de plusieurs facteurs joue un rôle prépondérant dans la diffusion épidémique des MI. Il s'agit de : comportements de mobilité, l'intensité des interactions, la structure spatiale de la population hôte et l'hétérogénéité de la population elle-même (121,123,124). L'apport de la susceptibilité génétique des individus aux MI est également non négligeable (125). Cela permet d'expliquer pourquoi l'appartenance au groupe sanguin O est associée à une plus grande vulnérabilité aux formes sévères du choléra (76).

Une corrélation positive existe entre le choléra et les conditions socioéconomiques de la population. Le risque de diffusion rapide du *V. cholerae* est accru dans les zones densément peuplées telles que les bidonvilles urbains et périurbains (126,127). Ces zones surpeuplées sont généralement caractérisées par un accès limité à l'eau potable, des installations sanitaires et des services de base inadéquats avec une forte proportion de population à faible revenu et à faible niveau d'instruction (126,127). De plus, le risque de diffusion est particulièrement plus élevé dans les zones surpeuplées qui sont traversées par les cours d'eau (126).

Les situations de conflits sont à la base de multiples facteurs de risque qui rendent les populations plus vulnérables à des taux de morbidité et de mortalité élevés en accroissant l'émergence et la diffusion des MI. Selon Gayer et al. (128), les conflits aboutissent à des déplacements massifs de population, la détérioration des conditions environnementales et l'effondrement des services de base et des systèmes de santé. Ce dernier se constitue à travers l'interruption des programmes de lutte contre les maladies, des entraves d'accès aux

populations pour la mise en œuvre de mesures de contrôle pendant une épidémie, de mauvaises pratiques de contrôle des infections dans les établissements de santé, une mauvaise coordination entre les agences humanitaires et des perturbations des systèmes de surveillance, d'alerte précoce et de riposte.

Bien que le lien entre les conflits et la diffusion des MI soit indiscutable, très peu d'études ont analysé l'impact réel desdits conflits sur la progression spatio-temporelle des épidémies de choléra, en particulier sur le plan quantitatif. À l'instar des études ayant démontré une corrélation significative entre les conflits et le choléra au Yémen (129) et une synchronisation entre les mouvements de population à la suite d'un conflit et la distribution spatiale des cas au Sud-Soudan (130), une étude plus récente a révélé une augmentation significative du risque de choléra dans les zones exposées au conflit ainsi que dans celles proches de ces dernières au Nigéria et en RDC (131). Cependant, les associations statistiquement significatives révélées dans cette étude ont été observées à une échelle spatiale très agrégée, notamment provinciale pour la RDC (131). La seule étude réalisée en RDC à une échelle géographique fine, telle que les ZS, date de 2009 et a porté sur l'analyse des effets du conflit sur les réactivations épidémiques de choléra endéans 12 semaines (21). Ainsi, il ressort que la RDC, un des foyers les plus actifs de conflit et de choléra dans le monde, est chroniquement sous-étudiée en ce qui concerne les processus de diffusion épidémique de choléra et leurs facteurs de risque plausibles.

Notons par ailleurs que la diffusion des MI au niveau local peut être influencée par des phénomènes beaucoup plus globaux tels que la mondialisation, le changement climatique, la croissance démographique et la résistance aux antimicrobiens (4,132).

CHAPITRE 2 :

MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude

Les trois études qui constituent le cœur de cette thèse de doctorat sont de type écologique.

2.2. Site d'étude

2.2.1. Caractéristiques géographiques

La RDC est située en Afrique centrale, à cheval sur l'Équateur, respectivement entre 5°20' latitude Nord et 13°28' latitude Sud et entre 12°10' et 33°27' longitude Est (133). De par sa superficie (2 345 409 km^2), elle est le 11ème plus vaste pays au monde et le 2ème en Afrique (après l'Algérie). La RDC partage 9 165 km de frontières avec neuf pays (Figure 10) (134), notamment :

- À l'Est (4 pays) : l'Ouganda, le Rwanda, le Burundi et la Tanzanie (le long du lac Tanganyika) ;
- Au Nord : l'actuel Soudan du Sud et la République Centrafricaine ;
- À l'Ouest : la République du Congo (en grande partie le long du fleuve Congo) et l'Angola (dont 255 km avec la province de Cabinda) ;
- Au Sud : la Zambie et une partie de l'Angola.

Le relief de la RDC est dominé par une cuvette centrale avec une altitude moyenne de 350 m. Cette dernière s'étend sur près de la moitié du territoire national, soit 48 %, et est couverte par des forêts dont la majorité sont denses humides (99 sur 155,5 millions d'hectares). La cuvette est également entourée par une série de plateaux étagés qui s'étendent jusqu'à l'Est, bordant le Grand Rift Africain, où l'on trouve des montagnes (au moins 1000 m d'altitude en moyenne), des collines, de grands lacs et des formations volcaniques (chaîne des Virunga) (133).

Le pays dispose d'un important réseau hydrographique qui est dominée par le fleuve Congo dont le bassin est étendu sur 3 700 000 km^2. De par sa longueur de 4 700 km, le fleuve Congo prend sa source à la rivière Lualaba, sur le haut plateau de l'ex Katanga, traverse le pays d'Est en Ouest dans sa partie nord, et du nord au sud dans sa partie occidentale avant de se jeter dans l'océan Atlantique. Il reçoit ses deux principaux affluents, la rivière Oubangui, réunion de l'Uele et du Mbomou, et la rivière Kasaï, grossi par la rivière Kwango, avant d'atteindre le Malebo Pool sur les rives duquel Kinshasa et Brazzaville se font face (135). Les plus grands lacs sont situés dans l'Est du pays (Albert, Edouard, Kivu, Tanganyika et Moero), au niveau de la branche occidentale du Grand Rift Africain (136). On y retrouve aussi plusieurs petits lacs

disséminés autour du bassin du fleuve Congo dont le plus important est le lac Upemba. Néanmoins, la RDC compte dans sa partie Ouest deux principaux lacs dont le lac Maï-Ndombe et le lac Tumba (23).

Depuis 2015, la RDC compte 26 provinces, dont la ville-province de Kinshasa (capitale), à savoir (Figure 10) : Bas-Uele (chef-lieu : Buta), Equateur (Mbandaka), Haut-Katanga (Lubumbashi), Haut-Lomami (Kamina), Haut-Uele (Isiro), Ituri (Bunia), Kasaï (Tshikapa), Kasaï Central (Kananga), Kasaï Oriental (Mbuji-Mayi), Kongo Central (Matadi), Kwango (Kenge), Kwilu (Bandundu), Lomami (Kabinda), Lualaba (Kolwezi), Maï Ndombe (Inongo), Maniema (Kindu), Mongala (Lisala), Nord Kivu (Goma), Nord Ubangi (Gbadolite), Sankuru (Lusambo), Sud Kivu (Bukavu), Sud Ubangi (Gemena), Tanganyika (Kalemie), Tshopo (Kisangani) et Tshuapa (Boende). Les provinces actuelles sont subdivisées en territoires et ceux-ci en secteurs. Le pays compte ainsi 145 territoires, 473 secteurs et 5 397 groupements. En outre, 261 chefferies, 337 communes urbaines, 267 communes rurales.

Figure 10 : Carte administrative de la RDC.

Source : https://www.refworld.org/pdfid/55b74dfa4.pdf.

Du point de vue organisation structurelle du secteur médico-sanitaire, la RDC subdivisée en 518 ZS. Une ZS est un espace géographiquement limité qui couvre environ 100 000 habitants (ZS rurale) à 300 000 habitants (ZS urbaine). Pour son fonctionnement, chaque ZS doit être dotée d'un Hôpital Général de Référence (HGR). Cependant, on dénombre 393 HGR qui ont pour mission de délivrer des soins de santé primaires à travers un paquet complémentaire d'activités. En fonction de l'importance démographique de sa population, la ZS peut en plus disposer d'un ou de plusieurs Centres de Santé de Référence (CSR) (137).

Les ZS sont, à leur tour, subdivisées en aires de santé (AS), soit 8 504 au total dont 8 266 disposent d'un Centre de Santé (CS) offrant des soins de santé primaires à travers un paquet minimum d'activités. L'AS couvre environ 5 000 habitants en milieu rural et 10 000 habitants en milieu urbain (137).

2.2.2. Caractéristiques climatiques

La RDC est traversée par l'Équateur, avec un tiers du territoire national se trouvant au Nord de cette dernière. De par sa position, la RDC connait plusieurs types de climat. Hormis le climat de type montagnard à l'Est, le climat équatorial, dont les précipitations annuelles moyennes sont d'environ 1 500 à 1 800 mm, traverse la cuvette centrale. Ce climat est chaud et humide avec des températures comprises entre 22°C et 30°C. Il est aussi observé un climat tropical humide au Nord et au Sud, d'une part, et un climat tropical plus tempéré, avec des précipitations annuelles moyennes variant de 300 mm à 1 500 mm, au Sud-Est, d'autre part. Par ailleurs, la saison sèche de la zone tropicale Sud s'étend de mai à septembre, tandis que celle de la zone tropicale Nord va de décembre à mars (138).

2.2.3. Caractéristiques démographiques

En 1984, date du dernier recensement effectué en RDC, la population était estimée à 29 millions d'habitants. Selon les estimations de la Banque Mondiale (BM), cette population a doublé en 2000, puis triplé en 2021 avec respectivement 48 millions et 95 millions d'habitants (139). Avec un taux de croissance moyen de plus de 3 %, la RDC fait partie des pays qui ont la plus forte croissance démographique au monde (133). Il ressort de certaines projections que la population de la RDC devrait atteindre les 100 millions d'habitants en 2023 ; et après cette date, elle devrait encore doubler durant les 25 années suivantes (Figure 11) (140). Néanmoins, il faut noter que les projections faites jusqu'à ce jour ont du mal à prendre en compte les flux migratoires, particulièrement vers les villes, encore moins les migrations forcées consécutives aux cycles

perpétuels de conflits et de guerres qui ont déplacé de millions de personnes depuis les années 1990 (140).

La densité de population moyenne de la RDC est estimée à 24 habitants/km², une des plus faibles en Afrique. Le territoire national est caractérisé par une absence de centralité géographique, correspondant largement à la forêt équatoriale, et des périphéries peuplées dont les plus denses se situent en position frontalière dans l'Est de la RDC. Il en ressort donc un contraste important entre les espaces de faible densité dans le centre et la partie Nord-Est du pays et les espaces de densité moyenne à forte (20 – 200 habitants/km^2), voire ceux de très forte densité sur les hautes terres des deux provinces du Kivu (140).

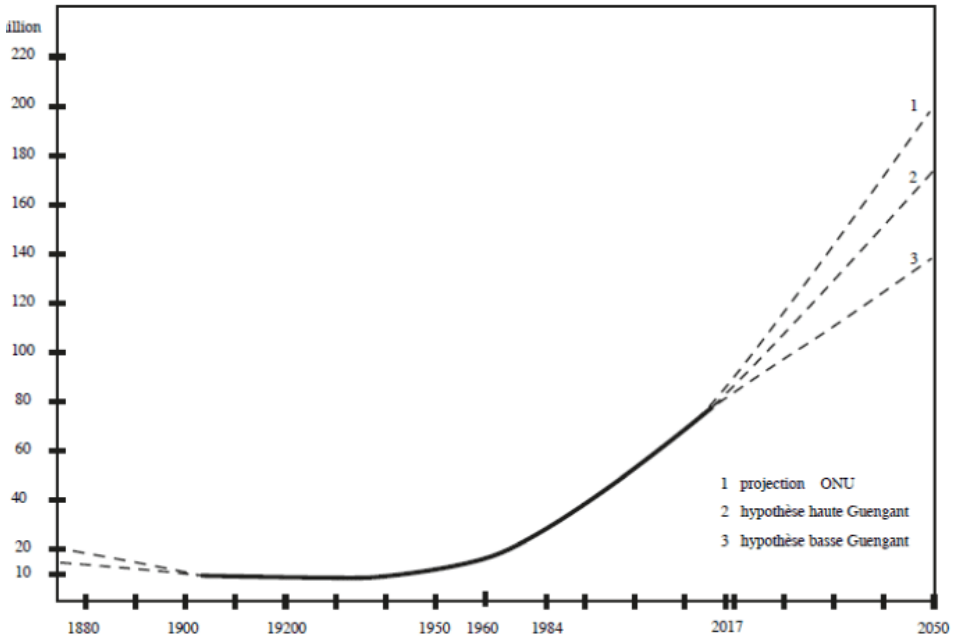


Figure 11 : Evolution de la population de la RDC.

Source : Pourtier R (140).

Selon le dernier recensement de 1984, plus de 70 % de la population vivaient en milieu rural contre environ 30 % en milieu urbain (133). Cependant, il s'est observé au fil des années une dynamique urbaine de plus en plus importante laissant entrevoir un « anneau urbain » avec trois axes gravitant autour du centre peu peuplé du territoire (Figure 12). Un premier axe majeur, grossièrement Ouest-Est, prend en écharpe le Congo méridional de Matadi à Lubumbashi, en passant par Kinshasa, Kikwit, Kananga et Mbuji-Mayi. Un deuxième axe majeur Nord-Sud traverse les villes sur les hautes terres de la partie Est, d'Uvira à Bunia, via Bukavu, Goma, Butembo, Béni. Un troisième, moins dynamique mais prometteur, suit la courbe du fleuve Congo de Kisangani à Mbandaka et Kinshasa (140).

La proportion de personnes de moins de 20 ans est estimée à 61 % de la population totale du pays dont 52 % ont moins de 15 ans. La tranche d'âge de la population économiquement active (20-64 ans) représente 37 % de la population totale. Le taux d'alphabétisation globale dans la population des 15-24 ans est de 82,4 %, dont 91,2 % chez les hommes et 73,6 % chez les femmes (133).

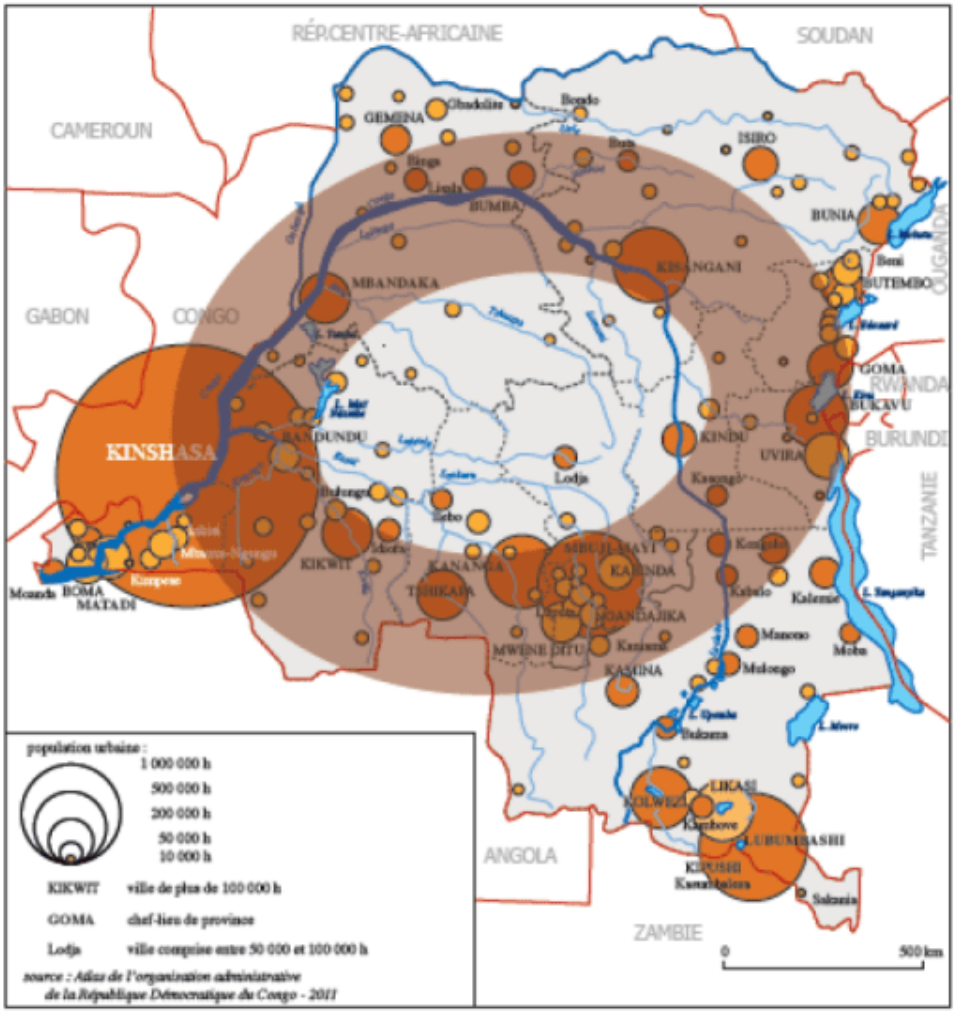


Figure 12 : Anneau urbain de la RDC.

Source : Pourtier R (140).

2.2.4. Caractéristiques socio-économiques

La RDC occupe le troisième rang mondial pour le nombre de pauvres. Les estimations de la BM ont montré que 73 % de la population vivait avec moins de 1,90 dollar américain par jour en 2018 (niveau fixé comme seuil de pauvreté international). Près d'une personne sur six en situation d'extrême pauvreté en Afrique subsaharienne vivrait en RDC (141).

L’avènement de la pandémie de COVID-19 a affecté de plein fouet l’économie du pays. La croissance économique, qui atteignait 4,4 % en 2019, a chuté à 0,8 %. L’application des mesures de santé publique draconiennes visant à juguler la pandémie (142), incluant les restrictions de déplacement, n’a eu pour effet que la contraction de 1,6 % des divers secteurs économiques (alors qu'ils avaient progressé de 5,7 % en 2019), le frein à l’activité commerciale et la limitation des dépenses publiques. La consommation privée et les investissements publics ont reculé respectivement de 1 % et 10,2 % en 2020. De plus, le déficit du compte courant s'est creusé pour atteindre 4 % du produit intérieur brut (PIB) en 2020 (141).

Par ailleurs, malgré l’engagement des réformes substantielles, notamment le renforcement de la gouvernance de la gestion des ressources naturelles et l’amélioration du climat des affaires, le pays se classe au 183ème rang sur 190 pays (141).

Certains indicateurs d’importance capitale pour le développement durable ont également un impact économique considérable. Il s’agit de l’accessibilité en matière d’eau, d’assainissement et d’hygiène. Les dernières enquêtes de grande envergure réalisées en RDC, la deuxième enquête démographique et de santé (EDS-RDC II) de 2013-2014 (133) et l'enquête par grappes à indicateurs multiples avec volet paludisme (MICS-Palu) de 2017-2018 (143), ont révélé que la proportion de ménages ayant accès à des sources d'eau potable améliorées est passée de 46% en 2007 à 49% en 2013 et 59% en 2018. En milieu rural, cette proportion est restée limitée à moins de 35% en 2018, alors qu'elle atteignait plus de 90 % en milieu urbain. L'accès à des installations d'assainissement améliorées est également resté faible : seulement 33 % des ménages (54 % en milieu urbain et 16 % en milieu rural).

2.2.5. Caractéristiques socio-politiques et sécuritaires

Si plusieurs décennies après l’indépendance, la situation sociopolitique et sécuritaire du pays a été marquée par de vives tensions sur fond de démographie, de nationalité et de réforme foncière, c’est à partir des années 1990 que les violences de masse ont éclaté (144). L’escalade frénétique de la violence a conduit à la première guerre du Congo en 1996 suite à l’invasion du mouvement rebelle, Alliance des Forces Démocratiques pour la Libération du Congo (AFDL), dans l’Est du pays. Cette rébellion a abouti à la prise de pouvoir de l’AFDL en 1997. Cependant, une deuxième guerre a éclaté de 1998 à 2003, impliquant huit nations, plus d’une vingtaine de groupes armés et des millions de victimes. Elle est considérée comme la plus mortelle de toute l’histoire africaine moderne (144).

Après une transition ayant permis la démilitarisation et l'intégration des bélligérants dans l'armée entre 2003 et 2006, la prolifération de nouveaux groupes armés a été à l'origine d'autres cycles de violence dans l'Est de la RDC et d'une multitude de griefs de nature politique, financière ou ethnique au niveau local, national ou transfrontalier (145). La formation de ces groupes armés a favorisé la mobilisation et la consolidation de plusieurs autres groupes antagonistes et d'autodéfense dans les zones de déploiement. À ce jour, la violence est continuellement attisée par la présence d'au moins 120 groupes armés dans l'Est du pays (145).

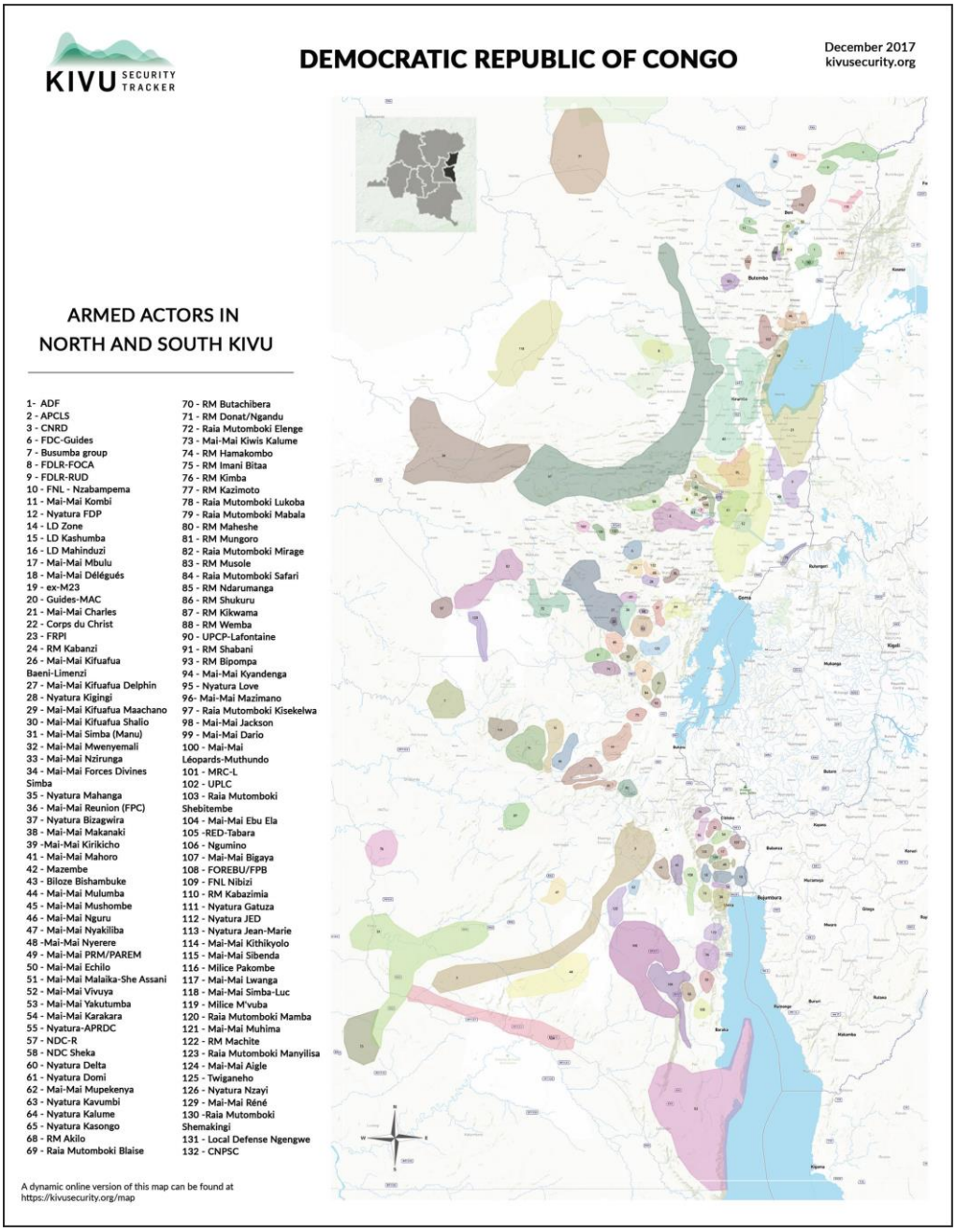


Figure 13 : Cartographie des groupes armés opérant au Nord et au Sud-Kivu, décembre 2017. Source : Stearns et Vogel (146).

Toutes ces situations de conflit et d'attaques armées ont entraîné le déplacement de millions de civils. En 2010, les Nations Unies ont estimé le nombre total de PDIs de la RDC à 1,7 million dont 97 % se trouvant dans l'Est ou le Nord-Est du pays (147). En 2016, ce nombre est passé à 2,2 millions avant d'atteindre 4,4 millions suite à l'exacerbation des conflits dans le Nord et le Sud Kivu, dans la province du Tanganyika et surtout au Kasaï où 1,3 million de personnes ont fui les violences dues aux affrontements entre le mouvement Kamwina Nsapu et les forces armées de la RDC (140,148). En 2022, la violence armée perpétrée dans les provinces orientales de l'Ituri, du Nord-Kivu, du Sud-Kivu et du Tanganyika a causé plus de 5,5 millions de PDIs.

Il convient néanmoins de souligner que l'Est de la RDC est le lieu de prédilection de cette violence pour trois raisons principales. Premièrement, il s'agit de régions de hautes terres (horsts et volcans de la région dite « des Grands Lacs »), très convoitées pour leurs aptitudes agro-pastorales. Deuxièmement, ces régions ont été entraînées dans la guerre des Grands Lacs par un phénomène mécanique de proximité et parce que les pays voisins y ont exporté leurs conflits internes. Troisièmement, cette partie du pays est riche en ressources minières dont la valorisation a été encore plus importante à l'aide du boom des minerais stratégiques qui sont essentiels à la composition des portables et téléphones mobiles (149).

2.3. Organisation de la surveillance et de la lutte contre le choléra en RDC

L'organisation de la surveillance et de la lutte contre les maladies à potentiel épidémique, dont le choléra, est coordonnée par le Ministère de la Santé Publique, Hygiène et Prévention à travers la Direction de la Surveillance Épidémiologique (DSE). Elle est structurée autour de trois axes :

- La surveillance passive : réalisée à travers la collecte hebdomadaire des données de morbidité et de mortalité du choléra suivant les différents niveaux de la pyramide sanitaire ;
- La surveillance active : réalisée à travers les sites sentinelles installés au niveau des provinces des sites sanctuaires du choléra ;
- Les investigations d'épidémies de choléra : réalisées par différentes équipes intervenant dans la riposte aux épidémies en RDC.

En fonction de l'échelle de surveillance épidémiologique, les activités de surveillance proprement dite se déroulent comme suit :

- Au niveau de la communauté : toute personne âgée de cinq ans ou plus présentant des selles liquides, abondantes et fréquentes est suspectée de choléra par les relais

communautaires (RECO). Ces derniers envoient l'alerte à la structure de santé la plus proche, le CS ou le Bureau Central de la ZS (BCZS) ;

- Au niveau des établissements des soins de santé (CS et HGR) : la suspicion du cas de choléra repose sur les définitions standards de l'OMS recommandées pour la stratégie de la surveillance intégrée des maladies et la riposte (SIMR) (87). En dehors d'une épidémie : toute personne âgée d'au moins deux ans présentant une diarrhée aqueuse aiguë et une déshydratation sévère ou décédée des suites de celle-ci. En période d'épidémie : toute personne présentant une diarrhée aqueuse aiguë ou tout décès des suites de celle-ci. Les cas suspects de choléra sont pris en charge au niveau des centres de traitement de choléra. Les données sur la morbidité et la mortalité du choléra sont enregistrées sous forme de listes linéaires (87) sont ensuite envoyées au BCZS ;
- Au niveau du BCZS : après réception des listes linéaires provenant des structures des soins, les données de morbidité et de mortalité du choléra sont compilées, puis agrégées hebdomadairement avant d'être transmises à la Division Provinciale de la Santé (DPS) ;
- Au niveau de la DPS : les données des cas et décès hebdomadaires sont agrégées pour chaque ZS, puis transmises au niveau central ;
- Au niveau de la DSE : les données hebdomadaires de cas et décès de toutes les ZS du pays sont finalement centralisées à la DSE.

Le diagnostic clinique des cas suspects de choléra est suivi par une confirmation biologique après isolement en culture de *V. cholerae* O1 ou O139 dans les selles des patients. Le laboratoire de santé publique de référence du pays où toutes les confirmations biologiques sont réalisées est l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB). Chaque nouveau foyer épidémique est confirmé biologiquement sur la base de la positivité de cinq à dix échantillons de selles dans chaque ZS. Les autres cas de diarrhée aqueuse aiguë dans la même zone géographique sont considérés comme des cas de choléra (150). En effet, en cas d'épidémie avérée, la recherche du vibrion cholérique sur les prélèvements suspects n'est plus utile pour cause de priorité pour le traitement des malades et de risque de surcharge du laboratoire. Néanmoins, la recherche du vibrion cholérique redevient utile en phase descendante de l'épidémie. En effet, les tests bactériologiques négatifs permettent de confirmer la fin d'une épidémie de choléra (88).

2.4. Données de l'étude : types, sources, méthodes de collecte et organisation

2.4.1. Données épidémiologiques

Les données des cas suspects hebdomadaires de choléra à l'échelle des ZS sur la période de 2000 à 2018 ont été collectées à partir des rapports de la DSE réalisés dans le cadre de la SIMR. Elles ont été saisies sur des tableurs Excel® comportant les variables suivantes : l'année, la semaine, la ZS et le nombre de cas. Au regard du volume important des informations prises en compte (518 ZS pour 52 semaines sur une période de 19 années), nous avons effectué un travail d'exploration approfondie afin de vérifier la qualité et la fiabilité de ces données.

Les étapes de cette exploration ont consisté à : identifier et supprimer les doublons dans le jeu de données (soit un total de 364 doublons) ; identifier les noms des ZS mal orthographiés et les corriger (66 ZS au total) ; identifier et intégrer les noms des ZS manquantes et remplacer leurs données manquantes (NA) des cas par « 0 » (3 ZS) ; identifier les semaines manquantes dans les ZS concernées, puis les inclure et remplacer leurs NA pour les cas par « 0 » (Semaine 23 et Semaine 48 respectivement pour 81 ZS et 58 ZS) ; identifier les NA des cas d'une semaine donnée entre deux semaines de notification des cas et les remplacer par la moyenne de ces dernières (1 021 au total) ; remplacer les NA restantes (uniques) par « 0 » (30 998 pour les cas). Le remplacement par « 0 » suppose l'absence de notification de cas dans ces ZS durant les périodes concernées. Notons par ailleurs que les données aberrantes et les NA n'ont représenté que 6 % de l'ensemble de la base de données épidémiologiques.

Pour ce qui est de la période avant 2000, nous avons recouru à la revue documentaire des informations issues des analyses épidémiologiques et génomiques exploitées dans des publications (avec ou sans comité de lecture) et des rapports d'agences humanitaires portant sur la RDC depuis les années 1970 jusqu'à ce jour.

2.4.2. Données relatives aux conflits

Les données relatives aux conflits ont été obtenues à partir de l'Armed Conflict Location and Event Dataset (ACLED) qui est une grande base de données géoréférencées et désagrégées, à haute résolution et accessible au public, sur les lieux et les événements de conflits armés (151). L'ACLED collecte et rapporte quotidiennement les événements de conflits violents et non violents, sans aucun seuil restrictif, à partir du croisement de plusieurs sources d'information, à savoir : médias à plusieurs échelles géographiques (locale, régionale, nationale et continentale),

rapports d'organisations non gouvernementales ou internationales en plus des rapports des médias, comptes de médias sociaux sélectionnés (Twitter et Telegram) et partenariats avec des observatoires de conflits locaux dans les régions difficiles d'accès (151,152). Les types d'événements de conflit recueillis sont les suivants : les batailles, les explosions/violences à distance, les violences contre les civils, les protestations, les émeutes et les développements stratégiques (151).

En ce qui concerne notre étude, les différents types d'événements de conflit collectés par l'ACLED sur la période de 2000-2018 en RDC ont été agrégés hebdomadairement et à l'echelle des ZS afin de les rendre conformes aux données épidémiologiques.

2.4.3. Données de mouvements relatifs aux PDIs

Les estimations journalières du nombre de PDIs à l'échelle spatiale des ZS et au cours de la période de 2009 à 2018 ont été tirées de la base de données « Humanitarian Tools » (http ://www.ehtools.org) qui est sous la responsabilité du Bureau des Nations Unies pour la Coordination des Affaires Humanitaires (OCHA). Ces données ont été ensuite agrégées sur un pas de temps hebdomadaire pour les mettre également en conformité avec les données précédentes.

2.4.4. Données démographiques

Les données de densité de population ont été collectées à partir d'un ensemble de données démographiques géospatiales dont la résolution est d'environ de 1 km et disponibles à travers le programme WorldPop (www.worldpop.org). Elles dérivent des données de dénombrement des populations correspondant en divisant le nombre de personnes dans chaque pixel par la surface du pixel à l'aide d'une méthode de modélisation « Top-down » sans contraintes.

Nous avons procédé à la superposition de ces métadonnées géospatiales de haute résolution, téléchargées sous format d'images GeoTIFF, aux shapefiles en libre accès des 518 ZS (https://data.humdata.org) afin d'extraire les estimations des densités de population annuelles (2000-2018) agrégées à l'échelle des ZS sur des tableurs Excel® à l'aide du logiciel QGIS version 3.8.3.

2.4.5. Données relatives à la densité des réseaux de transport

Les données relatives à la densité des routes et des cours d'eau ont été obtenues à partir des shapefiles disponibles sur la plateforme des données en libre accès « The Humanitarian Data Exchange » du « Centre for Humanitarian Data » sous la coordination de OCHA (https://data.humdata.org). Les fonds vectoriels ont été convertis en images matricielles ou rasters qui ont été superposés aux shapefiles des 518 ZS afin d'extraire les données catégorielles agrégées à l'échelle des ZS sur des tableurs Excel® à l'aide du logiciel QGIS version 3.8.3.

2.4.6. Indicateurs d'accessibilité

L'accès aux ressources, services et opportunités potentiellement disponibles dans les ZS a été estimé à l'aide de calculs de temps de trajet terrestre vers l'agglomération la plus proche et le site portuaire le plus proche sur la base de diverses couches d'accessibilité mondiale contenant des métadonnées spatialisées à une résolution d'environ 1 km pour l'année 2015 (153). Selon Nelson et al. (154), ces calculs de temps de trajet reposent sur l'accumulation du temps de parcours lors du déplacement dans une zone régulière, où chaque pixel de cette zone est associé à un coût ou à un temps de trajet. Cette zone est appelée surface de frottement ou de coût. Un algorithme de moindre coût est utilisé pour trouver le temps de trajet le plus court entre un pixel et toute agglomération proche d'une classe de taille d'agglomération donnée. Ce temps de trajet le plus court est enregistré dans le pixel. Le calcul du moindre coût est répété pour chaque pixel de la zone afin de générer une carte complète des temps de trajet jusqu'à la localité la plus proche (154).

Les métadonnées spatialisées à haute résolution des couches d'accessibilité globale ont été téléchargées sous format d'images GeoTIFF (153), puis superposées aux shapefiles des 518 ZS afin d'extraire les estimations de temps de trajet en minutes et agrégées à l'échelle des ZS sur des tableurs Excel® à l'aide du logiciel QGIS version 3.8.3. Ces estimations ont concerné les classes d'agglomération suivantes : (i) entre 1 million et 5 millions de personnes ; (ii) entre 500 000 et 1 million de personnes ; (iii) entre 200 000 et 500 000 personnes ; (iv) entre 100 000 et 200 000 personnes. Elles ont aussi concerné les sites portuaires de grande, moyenne et petite taille. Pour finir, les temps de trajet calculés pour les ZS ont été agrégés en heures.

2.4.7. Données relatives à l'accès à l'eau, l'assainissment et l'hygiène

Les indicateurs d'estimation de l'accès à l'eau, l'assainissement et l'hygiène à l'échelle des provinces ont été extraits des résultats des obtenus lors des enquêtes EDS-RDC II (133) et MICS-Palu (143). Il s'agit de :

- La proportion des ménages utilisant de l'eau potable provenant de sources améliorées ;
- La proportion des ménages disposant d'installations pour le lavage des mains avec de l'eau et du savon ;
- La proportion des ménages utilisant des installations sanitaires améliorées ;
- La proportion des ménages pratiquant la défécation à l'air libre.

2.5. Approches méthodologiques

2.5.1. Description des modalités de diffusion spatio-temporelle et identification des trajectoires préférentielles des épidémies de choléra

Une reconstruction historique des expansions épidémiques majeures de choléra depuis son introduction en RDC, à partir de l'Est en 1978 et de l'Ouest en 1973, a été réalisée à l'aide de la revue documentaire des publications scientifiques et des rapports d'agences humanitaires portant sur la diffusion des épidémies à l'échelle nationale. L'élaboration des cartes de distribution hebdomadaire des cas de choléra et la détection des clusters spatio-temporels des cas à l'aide de la statistique de scan rétrospectif de Kulldorf basée sur le modèle de permutation spatio-temporelle ont permis de décrire les modalités de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en fonction de grands espaces géographiques touchées et de déduire leurs trajectoires préférentielles.

La méthode rétrospective de scan spatio-temporel de Kulldorf basée sur le modèle de permutation s'affranchit des données sur la population à risque et ne repose que sur le nombre de cas (155). Elle consiste en un balayage progressif de toute la zone d'étude dans l'espace et le temps à l'aide de la superposition d'un grand nombre de fenêtres cylindriques mobiles à base circulaire qui comparent le nombre de cas observés et attendus à l'intérieur de chaque fenêtre placée successivement au centroïde de chaque unité géographique (156). L'absence de références démographiques entraine des ajustements automatiques à l'aide de milliers de permutations aléatoires des attributs spatiaux et temporels de chaque observation de l'ensemble de données. Le cluster statistiquement significatif le plus probable est simulé pour chacune de

ces permutations avant d'être soumis au test d'hypothèse de Monte Carlo. Le résultat final est constitué des clusters identifiés, des valeurs de p significatives, des taux d'occurrence nulle et des signaux épidémiques (157).

2.5.2. Détermination des facteurs modulateurs des dynamiques de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra

L'identification des facteurs associés au risque de propagation épidémique majeure de choléra en dehors de l'Est endémique de la RDC a été possible à l'aide de modèles de régression logistique ordinale multivariée. Ensuite, l'application des modèles Vectoriels Auto-Régressifs (VAR) structurels a permis d'analyser les mécanismes sous-jacents potentiels découlant des interdépendances linéaires entre les variables prédictives impliquées dans les dynamiques de propagation épidémique susmentionnées. Le choix porté sur les processus VAR structurels s'explique par le fait qu'ils consistent à modéliser simultanément plusieurs séries temporelles afin de déceler les liens dynamiques entre ces dernières et ressortir les relations de causalité en mesurant l'impact des chocs subis par chacune des variables sur les autres (158–160).

Pour finir, une classification hiérarchique ascendante sur l'analyse en composantes principales (ACP) a été appliquée pour caractériser les ZS affectées par les vagues épidémiques de choléra diffusant en dehors de la grande région endémique de l'Est sur la base de leurs déterminants épidémiologiques, démographiques et géographiques.

CHAPITRE 3 :

ETUDE DES MODALITES ET DES TRAJECTOIRES PREFERENTIELLES DE DIFFUSION DES EPIDEMIES DE CHOLERA A PARTIR DES FOYERS ENDEMIQUES DE L'EST

Résumé de l'article 1 : « Modalités et voies préférentielles de diffusion des épidémies de choléra à partir des zones endémiques de l'Est de la RDC »

Le choléra est endémique dans les zones lacustres de la RGL, dans l'Est de la RDC. À partir de ces zones endémiques, également soumises à des conflits perpétuels, les épidémies se propagent à d'autres régions. Cependant, les principales voies de propagation restent peu claires. Cette recherche visait à explorer les modalités et les principales voies probables d'extension géographique du choléra à partir des zones endémiques de l'Est de la RDC.

Nous avons utilisé la reconstruction historique des principales expansions épidémiques de choléra depuis son introduction dans l'Est de la RDC en 1978. À l'aide de données issues de la surveillance passive (2000-2017), nous avons élaboré des cartes de distribution hebdomadaire des cas de choléra et identifié des clusters spatio-temporels des cas à travers les statistiques de scan rétrospectif de permutation spatio-temporelle de Kulldorf pour décrire les dynamiques de diffusion et de propagation du choléra depuis l'Est de la RDC.

Quatre modalités de diffusion et de propagation géographique et leurs principales trajectoires depuis les zones sources d'épidémies vers d'autres zones ont été identifiées : dans les provinces endémiques de l'Est, et dans les provinces non endémiques de l'Est, du Centre et de l'Ouest de la RDC. À l'aide de statistiques non paramétriques, nous avons constaté que plus le nombre d'événements conflictuels rapportés dans l'Est de la RDC était élevé, plus la propagation géographique du choléra dans le pays était importante.

La présente étude a révélé que les dynamiques de diffusion et de propagation du choléra suivent une logique spatiale assez bien définie et peuvent donc être prévisibles.

Article scientifique publié dans la revue PLoS ONE.

https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263160

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Modalities and preferred routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern Democratic Republic of the Congo

Harry César Ntumba Kayembe[1,2]*, **Didier Bompangue**[1,3], **Catherine Linard**[4], **Jérémie Muwonga**[5], **Michel Moutschen**[6], **Hippolyte Situakibanza**[7,8], **Pierre Ozer**[2]

1 Département des Sciences de Base, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **2** Département des Sciences et gestion de l'environnement, UR SPHERES, Faculté des Sciences, Université de Liège, Arlon, Belgium, **3** Chrono-Environnement, UMR CNRS 6249, Université de Franche-Comté, Besançon, France, **4** Département de Géographie, Université de Namur, Namur, Belgium, **5** Département de Biologie Médicale, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **6** Département des Sciences cliniques, Immunopathologie–Maladies infectieuses et Médecine interne générale, Université de Liège, Liege, Belgium, **7** Département de Médecine interne, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **8** Département de Parasitologie et Médecine tropicale, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo

* harry.kayembe@unikin.ac.cd

OPEN ACCESS

Citation: Kayembe HCN, Bompangue D, Linard C, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, et al. (2022) Modalities and preferred routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern Democratic Republic of the Congo. PLoS ONE 17(2): e0263160. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160

Editor: Axel Cloeckaert, Institut National de la Recherche Agronomique, FRANCE

Received: September 25, 2021

Accepted: January 12, 2022

Published: February 7, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160

Copyright: © 2022 Kayembe et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Abstract

Cholera is endemic along the Great Lakes Region, in eastern Democratic Republic of the Congo (DRC). From these endemic areas, also under perpetual conflicts, outbreaks spread to other areas. However, the main routes of propagation remain unclear. This research aimed to explore the modalities and likely main routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern DRC. We used historical reconstruction of major outbreak expansions of cholera since its introduction in eastern DRC, maps of distribution and spatiotemporal cluster detection analyses of cholera data from passive surveillance (2000–2017) to describe the spread dynamics of cholera from eastern DRC. Four modalities of geographic spread and their likely main routes from the source areas of epidemics to other areas were identified: in endemic eastern provinces, and in non-endemic provinces of eastern, central and western DRC. Using non-parametric statistics, we found that the higher the number of conflict events reported in eastern DRC, the greater the geographic spread of cholera across the country. The present study revealed that the dynamics of the spread of cholera follow a fairly well-defined spatial logic and can therefore be predicted.

Introduction

Cholera is an epidemic-prone acute diarrheal disease caused by a well-recognized pathogen for humans "*Vibrio cholerae*" [1]. It is transmitted through ingestion of water or food

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

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

contaminated with toxigenic forms of the bacterium [2]. Human to human contamination is also reported following limited access to clean drinking water and poor sanitation [2, 3].

The disease remains a worldwide major public health threat, especially in Sub-Saharan countries [4]. Large epidemics are annually recorded, particularly in the Democratic Republic of the Congo (DRC). According to World Health Organization (WHO), the DRC reported more than 420,000 suspected cholera cases during the 2000–2017 period. It accounted for nearly 10% and 17% of the global and African cholera-related morbidity, respectively [4].

Cholera was first reported in eastern DRC in 1978. Cases were determined to be imported from Kigoma in Tanzania to Kalemie, both bordering Lake Tanganyika, then the disease spread along the Great Lakes Region (GLR) [5, 6]. Over two decades later, the cholera control model in the DRC was essentially based on one-off response interventions in areas affected [5–7], and less attention has been paid to understanding the dynamics of the disease. Therefore, the role of certain factors, especially during inter-epidemic periods, in the recurrence of cholera outbreaks has not yet been investigated. Thus, the occurrence of epidemics seemed unpredictable, anarchic, even without spatio-temporal logic.

Since the 2000s, several epidemiological and ecological studies identified the GLR in eastern DRC as cholera endemic with stable transmission foci bordering lakes [8–10]. The role of seasonal population movements driven by fishing and commercial activities has been suggested in the spread of cholera outbreaks from hotspots to other areas [10, 11]. Furthermore, cholera outbreaks are infrequently reported in other parts of the country, particularly in western DRC. The latter is affected by the spatial spread of cholera from the GLR to the major cities upstream of the Congo River, before contiguously reaching the areas of the downstream provinces, and then the capital of Kinshasa and the mouth of the Congo River [12, 13]. During the last decade, this propagation pattern was observed in 2011–2012 and 2015–2017. A few phylogenetic analyses have recently confirmed the westward spread dynamics of cholera from the GLR [14, 15].

Despite the growing body of evidence on the spread of cholera in the DRC, the propagation routes, particularly those reaching areas outside the endemic eastern provinces, and their original epidemic foci remain unclear. We therefore hypothesized that there are several modalities and main routes of geographic spread of cholera from endemic lakeside areas.

The eastern DRC is also known as an active conflict zone for decades. War and conflict lead to massive population displacement, the collapse of health systems, and the breakdown of surveillance, early warning and response systems [16]. Conflict-affected populations are at risk of exposure to inadequate access to water, sanitation, and hygiene (WASH) facilities and resources [17, 18], which further increases the risk of epidemics [19]. While the impact of conflicts on the geographic spread of cholera was demonstrated elsewhere [20–22], epidemic reactivations of cholera in health zones (HZs) were suggested to be favored by conflicts in eastern DRC [9]. Thus, in our context, conflict events would amplify the spatial spread of cholera outbreaks out of endemic eastern provinces.

In this study, we aimed to explore the modalities and likely main routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern DRC.

Data and methods

Study setting

The DRC is located in Central Africa. It has a total area of 2,345,000 km^2 and a population of 86,895,208 inhabitants [23] with a population density estimated at 37.06 people/km^2. Overall, the proportion of household population using an improved source of drinking water and improved sanitation facilities represents 59% and 32%, respectively [24].

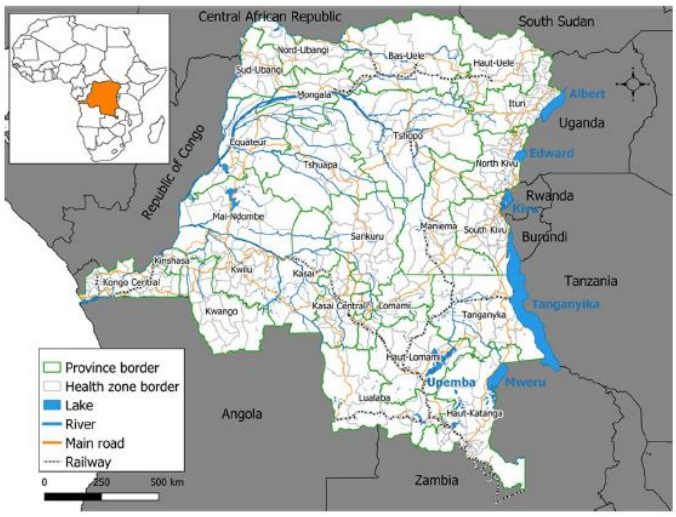


Fig 1. Administrative map of the DRC.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.g001

The country is currently subdivided into 26 administrative provinces also corresponding to provincial health divisions and 518 HZs (Fig 1). The HZ is the operational level of the health pyramid, while the provincial health division (intermediate level) play a technical and logistical role and the Minister of Health's office and the general secretariat with 13 directorates and 52 specialized programs (central level) sets standards. Each HZ counts an average population of 100,000 to 300,000 inhabitants and consists of one reference general hospital and 15–20 health centers.

Data collection

Information on major outbreak expansions of cholera documented since its introduction in eastern DRC. historical reconstruction was conducted to summarize major outbreak expansions of cholera since its introduction in eastern DRC in 1978 using queries on PubMed, Google and Google scholar. We used the following key words: "Cholera OR Vibrio cholerae" AND "Democratic Republic of the Congo". Peer-reviewed and non-peer-reviewed articles published in English or French and reports from humanitarian agencies focused on the period 1970–2017 were searched. Only full texts that addressed the diffusion processes were considered.

Epidemiological surveillance data. Cholera is of 15 diseases with epidemic potential reported weekly by the National Integrated Disease Surveillance and Response system (IDSRS), established in 2000 through the partnership between the DRC Ministry of Health and WHO. Suspected cholera cases and deaths are identified through a syndromic approach. According to WHO, a suspected cholera case is defined as follows: "In areas where a cholera outbreak has not been declared: Any patient aged 2 years and older presenting with acute watery diarrhea and severe dehydration or dying from acute watery diarrhea. In areas where a cholera outbreak is declared: any person presenting with or dying from acute watery diarrhea" [25]. Each new outbreak is confirmed by culture and isolation of *Vibrio cholerae* O1 from stool samples [26].

Cholera morbidity and mortality data are recorded by medical officers in each cholera treatment center (CTC) using line lists [25] on hard format, and then aggregated electronically by

Ministry of Health officials at HZ scale. These data are transmitted weekly to the provincial health divisions, before being centralized at the General Direction of Disease Control (https://dhis2.fbp-rdc.org/). The latter is the organ of the Ministry of Health that manages the IDSRS.

Here, we used weekly suspected cholera cases data collected at the HZ level from January 2000 to December 2017. Also, we defined cholera outbreaks as periods with the doubling of suspected cases in endemic HZs or the occurrence of at least one case in non-endemic HZs over three consecutive weeks (the end being respectively this 3-week period with the lowest threshold or no case reports).

Conflict data. Data on conflict events were derived from a leading publicly available conflict events dataset which provide high-resolution georeferenced and disaggregated data, the Armed Conflict Location and Event Dataset (ACLED). The ACLED reports both violent and non-violent events, without any restrictive fatalities threshold, at a daily step from cross-checking of multiple information sources [27]. This concerns multiple geographic scale (local, regional, national and continental) media, reports from non-governmental or international organizations in addition to media reporting, selected social media accounts (Twitter and Telegram) and partnerships with local conflict observatories in hard-to-access cases [27, 28]. Types of conflict events collected are: battles, explosions/remote violence, violence against civilians, protests, riots, and strategic developments [27]. In this study, we focused on conflict events reported during 2000–2017. They were aggregated at a weekly time step and the HZ scale.

GIS data. Free open shapefiles of large-scale boundaries of African countries [29] and the DRC at the HZ level [30] were obtained from the open access data platform "The Humanitarian Data Exchange".

Data analysis

Major outbreak expansions of cholera documented since its introduction in eastern DRC were summarized by cross-checking of information from published articles, epidemiological reports, and historical records of cholera outbreaks. We then mapped the propagation routes. Other maps of distribution of cholera cases per week and per HZ were generated to describe the geographic spread modalities of cholera from endemic areas in eastern DRC. All maps were produced using Quantum GIS version 3.8.3.

To explore the likely main routes of geographic spread of cholera outbreaks from endemic areas, the Kulldorff's retrospective space-time permutation scan statistic was implemented to detect spatiotemporal clusters of annual cholera cases using SaTScan software version 9.6 [31]. This model does not require population-at-risk data, only the number of cases to estimate the expected number of cases. The scanning window is defined using a large number of overlapping cylinders which the circular base and the height represent respectively geographical location and time. Adjustments are made using a large number of random permutations of the spatial and temporal attributes of each observation in the dataset being studied. The most likely cluster is estimated for each permutation of the simulated dataset. Statistical significance is assessed using the Monte Carlo hypothesis testing [32]. In our study, the *p-value* was estimated using 999 Monte Carlo simulations. As Horwood et al. [33], after identifying very large spatio-temporal clusters containing a number of statistically significant sub-clusters in preliminary analyses, we set the maximum spatial window as a circle with a 125 km radius.

In addition, as eastern DRC is heavily affected by armed conflicts, we compared differences in the weekly number of conflict events reported in cholera-endemic provinces (Haut Katanga, Haut Lomami, Ituri, North Kivu, South Kivu, and Tanganyika) according to the observed geographic spread modalities of outbreaks. Given this variable followed a skewed distribution, we

used medians to assess whether differences found in our study were statistically significant using the Kruskal-Wallis test and Wilcoxon-rank sum tests. The statistical analyses were performed with R® version 3.6.1.

Ethics approval

Ethics approval was not required because this study was carried out with routinely collected surveillance data and aggregated at the HZ level.

Results

Summary of major outbreak expansions of cholera since its introduction in eastern DRC

A list of 1,288 studies and reports were identified using the search terms. We removed 384 records due to duplication, and then we screened 904 records of which 889 were considered not relevant according to titles and abstracts or full texts that did not address the dynamics of the spread of cholera in and from eastern DRC. 15 studies and reports were eligible and detailed in Table 1.

The introduction of cholera in 1978 in eastern DRC resulted from the importation of the disease into East Africa via Ethiopia from the Middle East in 1970 (number 1, Fig 2A) [14, 34–36]. Since then, neighboring countries were affected: Djibouti, Somalia, Sudan, Uganda and Kenya (number 2, Fig 2A) [34, 35]. In 1974, cholera spread from the shores of Lake Victoria to the Indian Ocean coastline and then reached Dar-es-Salaam (1977) (number 3, Fig 2A) [35].

Fig 2B summarized the following diffusion dynamics: 4 –From the Tanzanian cost to inland areas, Kigoma (April, 1978) [34, 35]; 5 –Northward from Kigoma to the Congolese lakeside areas of lakes Tanganyika, Kivu, Edward and Albert between June and December [5, 34, 35]; 6 –Southward from Kigoma to Kalemie (May, 1978), and then to the shores of Lake Mweru (1981) [5, 6, 34, 35]; 7 –Westward from the GLR to Kisangani (March, 1979) [6, 35]; 8 –Outbreaks occurred in temporary refugee camps after fleeing from the former camps in eastern DRC and other provinces (Equateur and Kinshasa) (1997) [37–39]; 9 –From Bukama to Mbuji Mayi and Lubumbashi (2002) [8]; 10 and 10'–Westward to non-endemic provinces of western DRC (2011–2012 and 2015–2017) [12, 13, 15]. Neighboring countries of the West Congo Basin were affected during these outbreak expansions [14, 15, 40, 41].

Geographic spread of cholera from endemic eastern areas: Modalities and likely main routes

Using maps of propagation of cholera cases per week and per HZ (S1 Fig), the geographic spread modalities of the disease were described as follows: (i) The spread within endemic eastern provinces including: along lakeside HZs in the same province or in two bordering provinces, from lake areas to adjacent non-endemic HZs (directly sharing their borders) in the same and/or neighboring province, and to non-adjacent HZs (not directly sharing their borders) in the same and/or neighboring province; (ii) The spread outside the endemic provinces to HZs in non-endemic provinces of eastern DRC; (iii) The spread outside the endemic provinces to the HZs in non-endemic provinces of central DRC; (iv) The spread outside the endemic provinces to the HZs in non-endemic provinces of western DRC.

Fig 3 described the spatiotemporal clusters of cholera cases identified and the likely routes of spread of outbreaks from endemic eastern areas during 2000–2005. Details on space-time clustering results were summarized in S1–S6 Tables. Cholera most likely spread to non-endemic eastern provinces (Maniema and Tshopo) from areas around Lake Kivu through the

Table 1. Summaries of the 15 studies and reports considered as relevant in our study.

Citation	Type	Periods	Geographical context	Approach
Schyns.1979. Cholera in Eastern Zaire, 1978	Research	1978	Eastern Zaïre	Reconstruction of the spatio-temporal evolution and epidemiological analysis
Malengreau. 1979. The cholera epidemic in Eastern Zaire in 1978.	Research	1978	Eastern Zaïre	Reconstruction of the spatio-temporal evolution and epidemiological analysis
Carme. 1983. L'implantation et l'extension du choléra en Afrique Noire: 1970–1980	Research	1970–1980	West Africa, East Africa, and Southern Africa	Reconstruction of the spatio-temporal evolution
Rémy & Dejours. 1988. L'Africanisation du choléra	Research	1970–1985	North East Africa, East Central Africa, Southern Africa, West Central Africa, and West Africa	Reconstruction of the spatio-temporal evolution
Swerdlow & Isaäcson. 1994. The Epidemiology of Cholera in Africa.	Research	1972–1991	Africa	Reconstruction of the epidemic and epidemiological analyses
World Health Organization. 1997—Health situation in Rwandan refugee camp in Zaire.	Report of disease outbreak	1997	North-eastern Zaïre	Reconstruction and description of the epidemic
Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Cholera Outbreak among Rwandan Refugees—Democratic Republic of Congo, April 1997.	Report of disease outbreak	1997	North-eastern Zaïre	Description of the epidemic
World Health Organization. 1997—Cholera in Zaire.	Report of disease outbreak	1997	North-eastern Zaïre	Description of the epidemic
Bompangue. 2008. Lakes as Source of Cholera Outbreaks, Democratic Republic of Congo.	Research	2002–2005	South-Eastern and Central DRC	Reconstruction of the spatio-temporal evolution and epidemiological analyses
UNICEF. 2011. UNICEF fights "one of the worst ever" cholera outbreaks in West and Central Africa	Report of disease outbreak	2011	The West Congo Basin (DRC, Congo and the Central African Republic)	Description of the epidemic
Bompangue. 2012. Cholera ante portas–The re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus	Research	1996–2011	Kinshasa (western DRC)	Reconstruction of the spatio-temporal evolution (2011 epidemic) and epidemiological analyses
Weill. 2017. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa	Research	1966–2014	Africa	Reconstruction of the spatio-temporal evolution through genomic analysis
Moore. 2018. Epidemiological study of cholera hotspots and epidemiological basins in East and Southern Africa. In-depth report on cholera epidemiology in Angola	Report	2006–2018	Eastern DRC, western DRC, and Angola	Epidemiological analyses
Ingelbeen. 2019. Recurrent cholera outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008–2017	Research	2008–2017	DRC	Reconstruction of the spatio-temporal evolution and epidemiological analyses
Breurec. 2021. Seventh pandemic *Vibrio cholerae* O1 sublineages, Central African Republic	Research	1997–2016	Eastern DRC, western DRC, and Central African Republic	Reconstruction of the spatio-temporal evolution through genomic analysis

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.t001

westernmost HZs of North Kivu, Pinga and Walikale. Those provinces were also affected in a westerly direction from lakeside HZs of Lake Albert (Ituri) and Lake Tanganyika. The disease reached the city of Lubumbashi in southeastern DRC from the shores of lakes Mweru (Haut Katanga), Tanganyika, and Upemba (Haut Lomami). The latter was at the origin of the spread of cholera to the central part of the DRC. Clusters detected in western DRC in 2000 were related to the dynamics that started in previous years.

Fig 4 depicted the spatiotemporal clusters of cholera cases and the likely routes of spread of outbreaks from endemic eastern areas during 2006–2011. Detailed results of cluster detection analyses were shown in S7–S12 Tables. The western part of Tanganyika province was successively affected from the shores of Lake Tanganyika, Lake Mweru and Lake Upemba, and then the disease progressed to the southern part of Maniema (2006) and the city of Kindu (2008). Clusters detected in southwestern DRC in 2006 were epidemiologically linked to the outbreak in neighboring country, Angola. The spread of cholera to the city of Kisangani (Tshopo) and

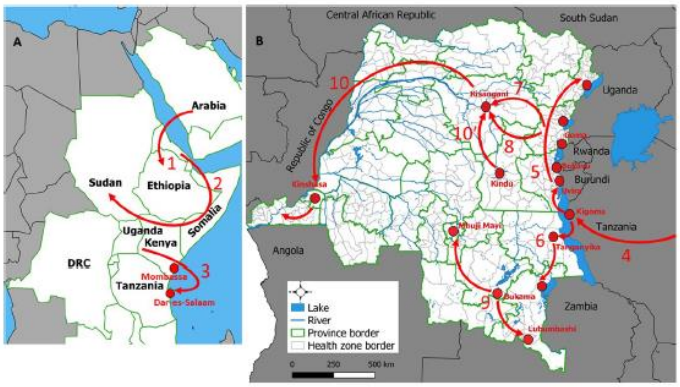


Fig 2. A and B. Major outbreaks expansions of cholera documented since its introduction in eastern DRC in 1978. Sources: Fig 2A [29] and Fig 2B [30].

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.g002

then to non-endemic western provinces was most likely initiated around Lake Kivu via the Walikale HZ in North Kivu (2010–2011).

Fig 5 illustrated the space-time clusters of cholera cases detected and the likely routes of spread of outbreaks from endemic eastern areas during 2012–2017. The clusters were detailed in S13–S18 Tables. All the spatial spread modalities were observed during 2012–2017. Beyond the east-west propagation, several most likely routes of cholera spread to Kisangani were identified: from Kindu (initiated around Lake Kivu and then via the north of Maniema), from lake areas bordering lakes Kivu and Albert respectively via Pinga and Walikale HZs, and the western part of Ituri. The western HZs of Tanganyika province were affected from lakes Upemba and Tanganyika by northward and westward spread, respectively. A southward spread of cholera was repeatedly observed from the lakeside HZs of Upemba to Lubumbashi before reaching other HZs in Lualaba province. Outbreak affecting provinces of Lomami and Kasaï Oriental was also originated around Lake Upemba.

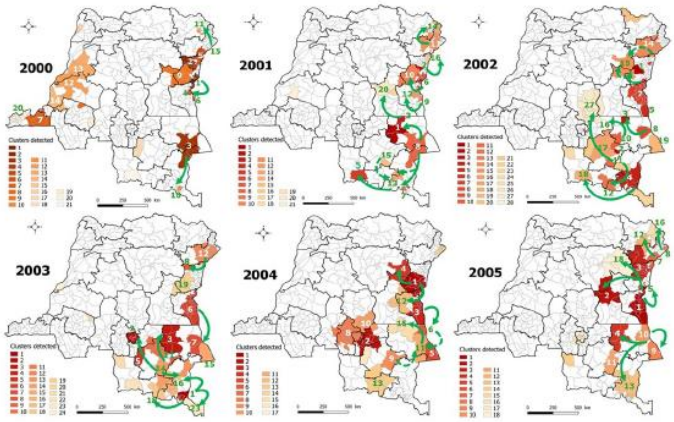


Fig 3. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2000–2005. Arrows indicate the likely routes of spread. Dashed arrows represent two probable routes at the same period. Republished from [30] under a CC BY license, with permission from [Claire Halleux], original copyright [2021].

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.g003

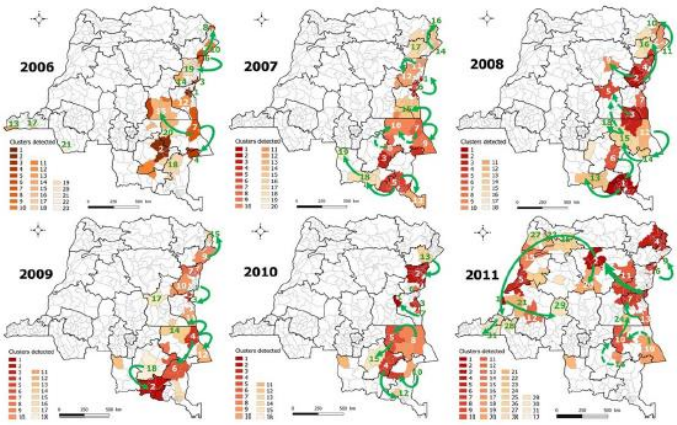


Fig 4. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2006–2011. Arrows indicate the likely routes of spread. Dashed arrows represent two probable routes at the same period. Republished from [30] under a CC BY license, with permission from [Claire Halleux], original copyright [2021].

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.g004

Comparison of the weekly number of conflicts reported in endemic eastern provinces according to geographic spread modalities of cholera outbreaks

The Kruskal-Wallis test showed that the median weekly number of conflict events reported in endemic eastern provinces was significantly greater for Modality IV than for Modality II and Modality I in North Kivu ($X^2 = 159.58$, df = 2, $p < 0.001$) and South Kivu ($X^2 = 100.97$, df = 2, $p < 0.001$) (Fig 6). Moreover, the Wilcoxon-rank sum tests for each pairwise comparison of geographic spread modalities of cholera confirmed that all differences between the weekly number of conflict events reported in those provinces were statistically significant (Table 2).

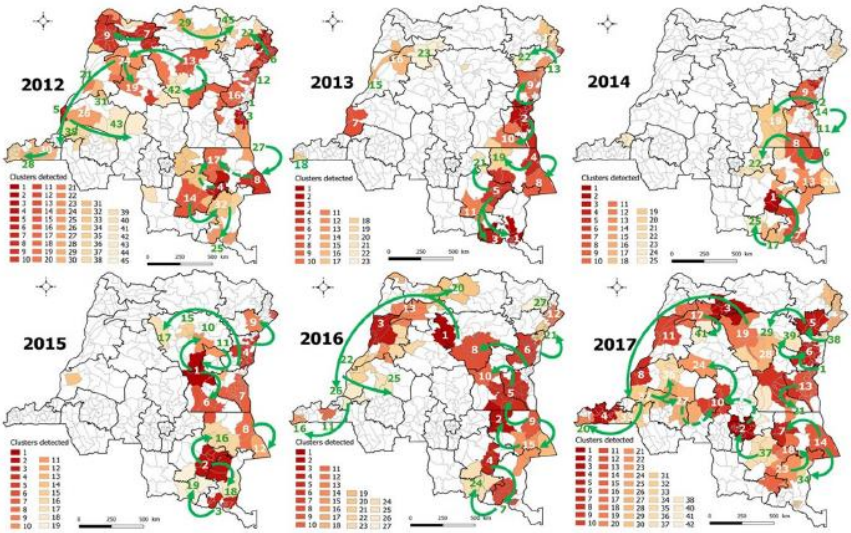


Fig 5. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2012–2017. Arrows indicate the likely routes of spread. Dashed arrows represent two probable routes at the same period. Republished from [30] under a CC BY license, with permission from [Claire Halleux], original copyright [2021].

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.g005

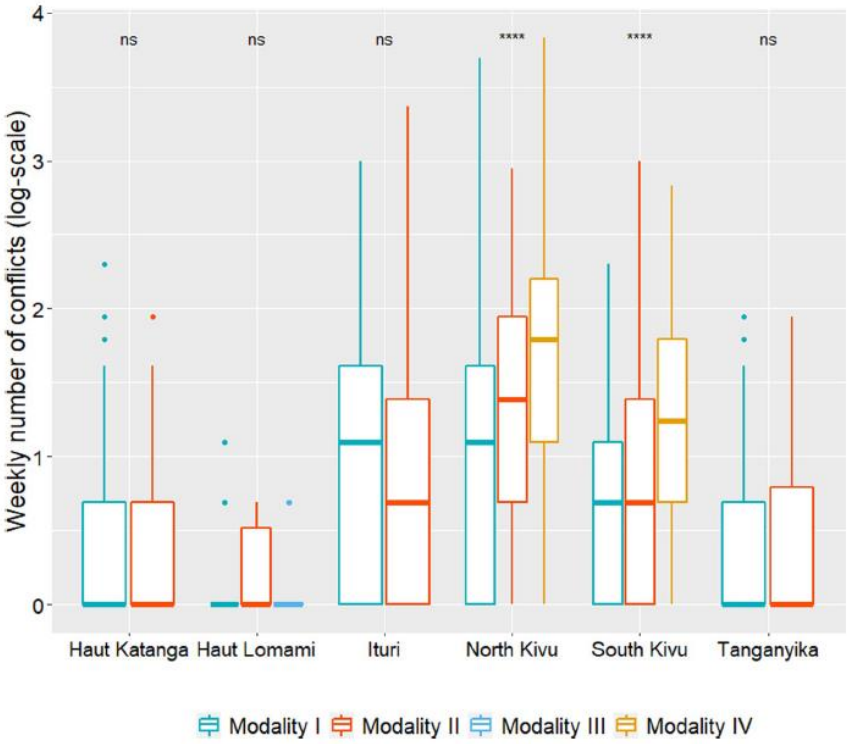


Fig 6. Boxplots of the weekly numbers of conflict events reported in eastern endemic provinces by geographic spread modalities of cholera outbreaks.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.g006

Discussion

The present study described four geographic spread modalities of cholera outbreaks from endemic eastern foci and their main likely propagation routes according to the affected regions at the national level: around lake areas and to their surroundings in endemic eastern provinces, to other areas respectively located into eastern, central and western non-endemic provinces. In addition, according to the observed spread modalities, the higher the weekly number of conflict events reported in endemic eastern provinces (North and South Kivu), the greater the geographic spread of cholera across the country.

Table 2. Wilcoxon-rank sum test results.

Pairwise comparisons	Medians	Test statistics (W)	p-value
North Kivu			
Modality I–Modality II	0.00–0.69	21411	< 0.001
Modality I–Modality IV	0.00–1.79	13510	< 0.001
Modality II–Modality IV	0.69–1.79	15630	< 0.001
South Kivu			
Modality I–Modality II	0.00–0.00	22695	0.004
Modality I–Modality IV	0.00–1.10	5474.5	< 0.001
Modality II–Modality IV	0.00–1.10	9165	< 0.001

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160.t002

Understanding the spread dynamics of infectious diseases is of utmost importance in the anticipation and control of their epidemics [42]. In this study, although the processes of diffusion of cholera epidemics from source areas are multidirectional, main likely routes of spread have emerged as preferential trajectories. The propagation route from the areas around Lake Kivu to the westernmost HZs of North Kivu, Pinga and Walikale, via the main roads would probably be the most involved in the spread of cholera out of endemic eastern DRC to the northern part of Maniema, including the city of Kindu, and to the city of Kisangani (Tshopo). The latter could also be affected by the westward spread of the disease from the shores of Lake Albert in Ituri through the main road network. Furthermore, the lakeside areas of Haut Lomami and Tanganyika would be the most probable original foci of outbreaks affecting the western part of Tanganyika province (Ankoro, Manono, Kabalo, Mbulala, and Kongolo). From there, the disease could gradually progress to the southern part of Maniema, then to Kindu as well as to Kisangani. Note that Kisangani serves as a transport hub in the east-west spread of cholera reported in the literature [12–15].

Other main likely routes of disease spread were observed. Lubumbashi, the capital of Haut Katanga in southeastern DRC, would be affected by the southward spread of outbreaks from areas bordering either Lake Upemba or Lake Mweru, most likely via major roads. The lake areas of Haut Lomami would also be the main source of epidemics affecting the eastern part of Grand Kasai in central DRC through the railways.

The main propagation routes of cholera described as preferential trajectories through major roads, rivers, and railways are consistent with other findings which considered these transport networks as key drivers of the disease spread through population movements [8, 13, 43, 44]. Targeted prevention and control efforts should also take into account these preferential trajectories from known endemic areas in order to effectively eliminate the disease in the DRC.

The geographic spread of cholera epidemics out of endemic eastern DRC may be linked to the exacerbation of conflict events reported in this region, particularly in North and South Kivu. Interestingly, this finding is supported by evidence of increased spatial spread of infectious diseases in countries heavily affected by conflicts [20–22]. The humanitarian crisis in Yemen, resulting from the ongoing devastating war, led to the largest and fastest spreading cholera epidemic worldwide [20, 45–47]. In our context, these dynamics of spread would be consecutive to the migration flows of thousands of internally displaced persons (IDPs) due to war and conflict situations. The latter also negatively impact the health system and other infrastructures that lose the capacity to provide even basic services [16]. As a result, conflict-affected populations are at increased risk of food insecurity, shortages of potable water, and poor sanitation and hygiene practices in host sites due to rapid and massive relocation [17, 18]. It has been shown previously that a one-day interruption in water supply is followed by a substantial increase in the incidence rate of suspected cholera cases within 12 days [48].

Nevertheless, we also found other propagation routes of epidemics out of endemic eastern provinces initiated from areas less affected by conflicts. As previously suggested, these dynamics of spread are likely associated with seasonal fishing and fish trading activities [10, 11]. Although this explained the spread of cholera to the eastern part of the central provinces of the DRC in 2002 [8, 49], an explosive outbreak occurred 15 years later in this region, following a similar pattern, under a conflict-fueled humanitarian crisis that led to the collapse of almost the entire health system [50]. These observations corroborate the idea that the risk of geographic spread of cholera is multifactorial. In addition to conflict events [16, 51], it may require the interaction of ecological, socioeconomic and behavioral factors involving human migratory dynamics [52].

This study presented a number of limitations. First, we used data on suspected cholera cases. It may have over or underestimated the true burden of cholera. However, a recent assessment on the level of adequacy of the 15 weekly reported epidemic prone diseases monitored by the DRC's surveillance system demonstrated that the use of these data may be relevant for epidemiological or public health research purposes [53]. Furthermore, another assessment of IDSR key performance indicators showed that the DRC figures among the African countries with high coverage of IDSR implementation at subnational [54]. Second, the lack of genomic data from *Vibrio cholerae* O1 isolates. Phylogenetic analysis would have allowed determination of stable propagation routes of circulating cholera strains from the different endemic foci. Nonetheless, to our knowledge, this is the first epidemiological study carried out in such a long period (18 years) that explored the geographic spread modalities and their most likely preferential trajectories from endemic eastern areas. This provides additional understanding elements to the current state of knowledge on the spread dynamics of cholera in the DRC. Third, we just looked at the weekly number of conflict events in endemic provinces, without including non-endemic conflict events. Considering that endemic provinces account for 73% of reported conflict events in the country [27], two-thirds of which occur in North and South Kivu, we hypothesized that the exacerbation of conflicts in eastern DRC would be responsible for the spread of cholera to far-off areas in non-endemic provinces. Our results revealed that the most likely routes of spread involved in these dynamics would originate mainly from endemic areas in North and South Kivu. However, the few dynamics of spread out of endemic provinces initiated from eastern areas less affected by conflicts further highlight the key role of population movements related to IDPs on the one hand, and commercial activities on the other. There is need for futures studies to explore how conjunctural and structural population movements may affect the geographic spread of cholera from endemic eastern areas.

Conclusions

The modalities and the likely main routes of geographic spread of cholera outbreaks from the source areas described in this study highlight that the dynamics of the disease's expansion follow a fairly well-defined spatial logic, and can therefore be predicted. These results could contribute to the development of a plan to build resilience in HZs iteratively affected by epidemic waves spreading from endemic areas to achieve the 2030 goals of reducing cholera as a major public health threat [55]. Further phylogenetic researches will help to confirm the likely preferred routes of spread of cholera epidemics identified in the DRC.

The exacerbation of conflict events reported in eastern DRC is most likely associated with the spread of outbreaks affecting areas increasingly distant from endemic foci. This implies the possibility of setting up early warning systems including monitoring of conflict dynamics to anticipate the risk of geographic spread of cholera in the DRC.

Supporting information

S1 Fig. Distribution of weekly suspected cholera cases by health zone, DRC, 2000–2017. Republished from [30] under a CC BY license, with permission from [Claire Halleux], original copyright [2021].
(DOCX)

S1 Data.
(TXT)

S2 Data.
(TXT)

S1 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2000.
(DOCX)

S2 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2001.
(DOCX)

S3 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2002.
(DOCX)

S4 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2003.
(DOCX)

S5 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2004.
(DOCX)

S6 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2005.
(DOCX)

S7 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2006.
(DOCX)

S8 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2007.
(DOCX)

S9 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2008.
(DOCX)

S10 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2009.
(DOCX)

S11 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2010.
(DOCX)

S12 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2011.
(DOCX)

S13 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2012.
(DOCX)

S14 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2013.
(DOCX)

S15 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2014.
(DOCX)

S16 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2015.
(DOCX)

S17 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2016.
(DOCX)

S18 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2017.
(DOCX)

Acknowledgments

We are grateful to the Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES). We also thank Dr Bien-Aimé Mandja for his participation in the analysis and interpretation of the

data, all staff of the Ecology and Control of Infectious Diseases Unit (Service d'Ecologie et Contrôle des Maladies Infectieuses) for their support, and Claire Halleux from OpenStreetMap RDC for providing access to the DRC dataset at the HZ level under the CC BY 4.0 license.

Author Contributions

Conceptualization: Harry César Ntumba Kayembe, Didier Bompangue, Catherine Linard, Jérémie Muwonga, Michel Moutschen, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

Data curation: Harry César Ntumba Kayembe.

Formal analysis: Harry César Ntumba Kayembe.

Methodology: Harry César Ntumba Kayembe, Didier Bompangue, Catherine Linard, Jérémie Muwonga, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

Software: Harry César Ntumba Kayembe.

Validation: Catherine Linard, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

Visualization: Harry César Ntumba Kayembe.

Writing – original draft: Harry César Ntumba Kayembe.

Writing – review & editing: Catherine Linard, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

References

1. de Magny GC, Murtugudde R, Sapiano MRP, Nizam A, Brown CW, Busalacchi AJ, et al. Environmental signatures associated with cholera epidemics. PNAS. 2008; 105(46):17676–81. https://doi.org/10.1073/pnas.0809654105 PMID: 19001267
2. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. Lancet. 2004;(363):223–33.
3. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. Lancet. 2012;(379):2466–76.
4. World Health Organization. Cholera case and death numbers by country. Wkly Epidemiol Rec. Available from: http://www.who.int/cholera/en/.
5. Malengreau M, Gillieaux M, De Feyter M, Wittman L. The cholera epidemic in Eastern Zaire in 1978. Ann Soc Belg Med Trop. 1979; 59(4):401–12. PMID: 543737
6. Schyns C, Fossa A, Mutombo-Nfenda null, Kabuyahiya null, Hennart P, Piot P, et al. Cholera in Eastern Zaire, 1978. Ann Soc Belg Med Trop. 1979; 59(4):391–400. PMID: 543736
7. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in July, 1994? Lancet. 1995; 345(8946):339–44. PMID: 7646638
8. Bompangue D, Giraudoux P, Handschumacher P, Piarroux M, Sudre B, Ekwanzala M, et al. Lakes as Source of Cholera Outbreaks, Democratic Republic of Congo. Emerg Infect Dis. 2008; 14(5):798–800. https://doi.org/10.3201/eid1405.071260 PMID: 18439365
9. Bompangue D, Giraudoux P, Piarroux M, Mutombo G, Shamavu R, Sudre B, et al. Cholera Epidemics, War and Disasters around Goma and Lake Kivu: An Eight-Year Survey. PLoS Negl Trop Dis. 2009; 3 (5).
10. Bompangue Nkoko D, Giraudoux P, Plisnier P-D, Tinda AM, Piarroux M, Sudre B, et al. Dynamics of cholera outbreaks in great lakes region of Africa, 1978–2008. Emerg Infect Dis. 2011; 17(11):2026–34. https://doi.org/10.3201/eid1711.110170 PMID: 22099090
11. Muyembe JJ, Bompangue D, Mutombo G, Akilimali L, Mutombo A, Miwanda B, et al. Elimination of Cholera in the Democratic Republic of the Congo: The New National Policy. J Infect Dis. 2013; 208 (suppl_1):S86–91. https://doi.org/10.1093/infdis/jit204 PMID: 24101651
12. Bompangue D, Vesenbeckh SM, Giraudoux P, Castro M, Muyembe J-J, Ilunga BK, et al. Cholera ante portas–The re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. PLOS Curr Disasters. 2012; 4: RRN1310. https://doi.org/10.1371/currents.RRN1310 PMID: 22453903
13. Ingelbeen B, Hendrickx D, Miwanda B, van der Sande MAB, Mossoko M, Vochten H, et al. Recurrent Cholera Outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008–2017. Emerg Infect Dis. 2019; 25 (5):856–64. https://doi.org/10.3201/eid2505.181141 PMID: 31002075

14. Weill F-X, Domman D, Njamkepo E, Tarr C, Rauzier J, Fawal N, et al. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. Science. 2017; 358(6364):785–9. https://doi.org/10.1126/science.aad5901 PMID: 29123067

15. Breurec S, Franck T, Njamkepo E, Mbecko J-R, Rauzier J, Sanke-Waïgana H, et al. Seventh Pandemic Vibrio cholerae O1 Sublineages, Central African Republic. Emerg Infect Dis. 2021; 27(1):262–6. https://doi.org/10.3201/eid2701.200375 PMID: 33350910

16. Gayer M, Legros D, Formenty P, Connolly MA. Conflict and emerging infectious diseases. Emerg Infect Dis. 2007; 13(11):1625–31. https://doi.org/10.3201/eid1311.061093 PMID: 18217543

17. Als D, Meteke S, Stefopulos M, Gaffey MF, Kamali M, Munyuzangabo M, et al. Delivering water, sanitation and hygiene interventions to women and children in conflict settings: a systematic review. BMJ Glob Health. 2020; 5(Suppl 1):e002064. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-002064 PMID: 32641288

18. Sikder M, Daraz U, Lantagne D, Saltori R. Water, sanitation, and hygiene access in southern Syria: analysis of survey data and recommendations for response. Confl Health. 2018; 12(1):17.

19. Ramesh A, Blanchet K, Ensink JHJ, Roberts B. Evidence on the Effectiveness of Water, Sanitation, and Hygiene (WASH) Interventions on Health Outcomes in Humanitarian Crises: A Systematic Review. PLOS ONE. 2015; 10(9):e0124688. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124688 PMID: 26398228

20. Bin Ghouth AS. The Multi-Epidemics in Yemen: the Ugly Face of the War. Ann Infect Dis Epidemiol. 2018; 3(2):1033.

21. Awofeso N, Aldbak K. Cholera, Migration, and Global Health–A Critical Review. Int J Travel Med Glob Health. 2018; 6(3):92–9.

22. Dureab FA, Shibib K, Al-Yousufi R, Jahn A. Yemen: Cholera outbreak and the ongoing armed conflict. J Infect Dev Ctries. 2018; 12(05):397–403. https://doi.org/10.3855/jidc.10129 PMID: 31865306

23. Mondiale Banque. Données par pays. 2016; Available from: http://donnees.banquemondiale.org/pays.

24. INS. Enquêtes par grappes à indicateurs multiples, 2017–2018, rapport des résultats de l'enquête. Kinshasa, République Démocratique du Congo. 2019. Available from: https://www.unicef.org/drcongo/rapports/resume-mics-palu-2017-2018.

25. GTFCC Surveillance Working Group. Interim guidance document on cholera surveillance. 2017. Available from: https://www.who.int/cholera/task_force/GTFCC-Guidance-cholera-surveillance.pdf?ua = 1.

26. World Health Organization. Guidelines for cholera control. 1993. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/36837.

27. ACLED. Armed Conflict Location & Event Data Project (ACLED) Codebook: Version 8. 2017. Available from: https://reliefweb.int/report/world/armed-conflict-location-event-data-project-acled-codebook-version-8-2017.

28. Raleigh C, Linke A, Hegre H, Karlsen J. Introducing ACLED: An Armed Conflict Location and Event Dataset. J Peace Res. 2010; 47(5):651–60.

29. Humanitarian Data Exchange. Large Scale International Boundaries (LSIB). Available from: https://data.humdata.org/dataset/large-scale-international-boundaries-lsib.

30. Humanitarian Data Exchange. Zones de santé (RDC) / Health zones (DRC). Available from: https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc.

31. Kulldorff M. SaTScanTM v9.6: Software for the Spatial and Space-Time Scan Statistics. Information Management Services. 2018. Available from: https://www.satscan.org.

32. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A Space–Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. PLOS Med. 2005; 2(3):e59. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020059 PMID: 15719066

33. Horwood PF, Karl S, Mueller I, Jonduo MH, Pavlin BI, Dagina R, et al. Spatio-temporal epidemiology of the cholera outbreak in Papua New Guinea, 2009–2011. BMC Infect Dis. 2014; 14(1):449. https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-449 PMID: 25141942

34. Carme B, Mavumu Ngwak M, Trape J-F, Yala F, Felix M. L'implantation et l'extension du choléra en Afrique Noire: 1970–1980. Rev Méd Congo. 1983; 2(34):17–29.

35. Rémy G, Dejours H. L'Africanisation du choléra. Cahiers d'outre-mer. 1988; 41(162):105–38.

36. Swerdlow DL, Isaäcson M. The Epidemiology of Cholera in Africa. Vibrio Cholerae Cholera. 1994;297–307.

37. World Health Organization. 1997—Health situation in Rwandan refugee camp in Zaire. 1997. Available from: https://www.who.int/csr/don/1997_01_20/en/.

38. Centers for Disease Control and Prevention. Cholera Outbreak among Rwandan Refugees—Democratic Republic of Congo, April 1997. MMWR Wkly. 1998; 47(19):389–91. PMID: 9614007

39. World Health Organization. 1997—Cholera in Zaire. 1997. Available from: https://www.who.int/csr/don/1997_04_15b/en/.

40. UNICEF. UNICEF fights "one of the worst ever" cholera outbreaks in West and Central Africa—Cameroon. ReliefWeb. 2011. Available from: https://reliefweb.int/report/cameroon/unicef-fights-%E2%80%9Cone-worst-ever%E2%80%9D-cholera-outbreaks-west-and-central-africa.

41. Moore S, Dunoyer J, Sudre B, Valingot C, Rebaudet S, Piarroux R. Epidemiological study of cholera hotspots and epidemiological basins in East and Southern Africa. In-depth report on cholera epidemiology in Angola. UNICEF. 2018. Available from: http://www.platefor.mywhc.ca/attachments/article/794/Cholera%20epidemiology%20in%20Angola_UNICEF_2018_FINAL.pdf.

42. Congdon P. Spatiotemporal Frameworks for Infectious Disease Diffusion and Epidemiology. Int J Environ Res Public Health]. 2016; 13(12). https://doi.org/10.3390/ijerph13121261 PMID: 27999420

43. Ngwa MC, Liang S, Kracalik IT, Morris L, Blackburn JK, Mbam LM, et al. Cholera in Cameroon, 2000–2012: Spatial and Temporal Analysis at the Operational (Health District) and Sub Climate Levels. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(11):e0005105. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005105 PMID: 27855171

44. Ngwa MC, Ihekweazu C, Okwor T, Yennan S, Williams N, Elimian K, et al. The cholera risk assessment in Kano State, Nigeria: A historical review, mapping of hotspots and evaluation of contextual factors. PLoS Negl Trop Dis. 2021; 15(1):e0009046. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009046 PMID: 33465091

45. Camacho A, Bouhenia M, Alyusfi R, Alkohlani A, Naji MAM, de Radiguès X, et al. Cholera epidemic in Yemen, 2016–18: an analysis of surveillance data. Lancet Glob Health. 2018; 6(6):e680–90. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30230-4 PMID: 29731398

46. Federspiel F, Ali M. The cholera outbreak in Yemen: lessons learned and way forward. BMC Public Health. 2018; 18(1):1338. https://doi.org/10.1186/s12889-018-6227-6 PMID: 30514336

47. Blackburn CC, Lenze PE, Casey RP. Conflict and Cholera: Yemen's Man-Made Public Health Crisis and the Global Implications of Weaponizing Health. Health Secur. 2020; 18(2):125–31. https://doi.org/10.1089/hs.2019.0113 PMID: 32324073

48. Jeandron A, Saidi JM, Kapama A, Burhole M, Birembano F, Vandevelde T, et al. Water Supply Interruptions and Suspected Cholera Incidence: A Time-Series Regression in the Democratic Republic of the Congo. PLOS Med. 2015; 12(10):e1001893. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001893 PMID: 26506001

49. Piarroux R, Bompangue D, Oger P-Y, Haaser F, Boinet A, Vandevelde T. From research to field action: example of the fight against cholera in the Democratic Republic of Congo. Field Actions Sci Rep. 2009; 2:69–77.

50. IFRC. DRC: As Kasai humanitarian crisis reaches new heights, Red Cross expands response to cholera outbreak—Democratic Republic of the Congo. ReliefWeb. 2018. Available from: https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/drc-kasai-humanitarian-crisis-reaches-new-heights-red-cross-expands.

51. Kelly-Hope LA. Conflict and Emerging Infectious Diseases. Emerg Infect Dis. 2008; 14(6):1004–5. https://doi.org/10.3201/eid1406.080027 PMID: 18507934

52. Kraemer MUG, Hay SI, Pigott DM, Smith DL, Wint GRW, Golding N. Progress and Challenges in Infectious Disease Cartography. Trends Parasitol. 2016; 32(1):19–29. https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.09.006 PMID: 26604163

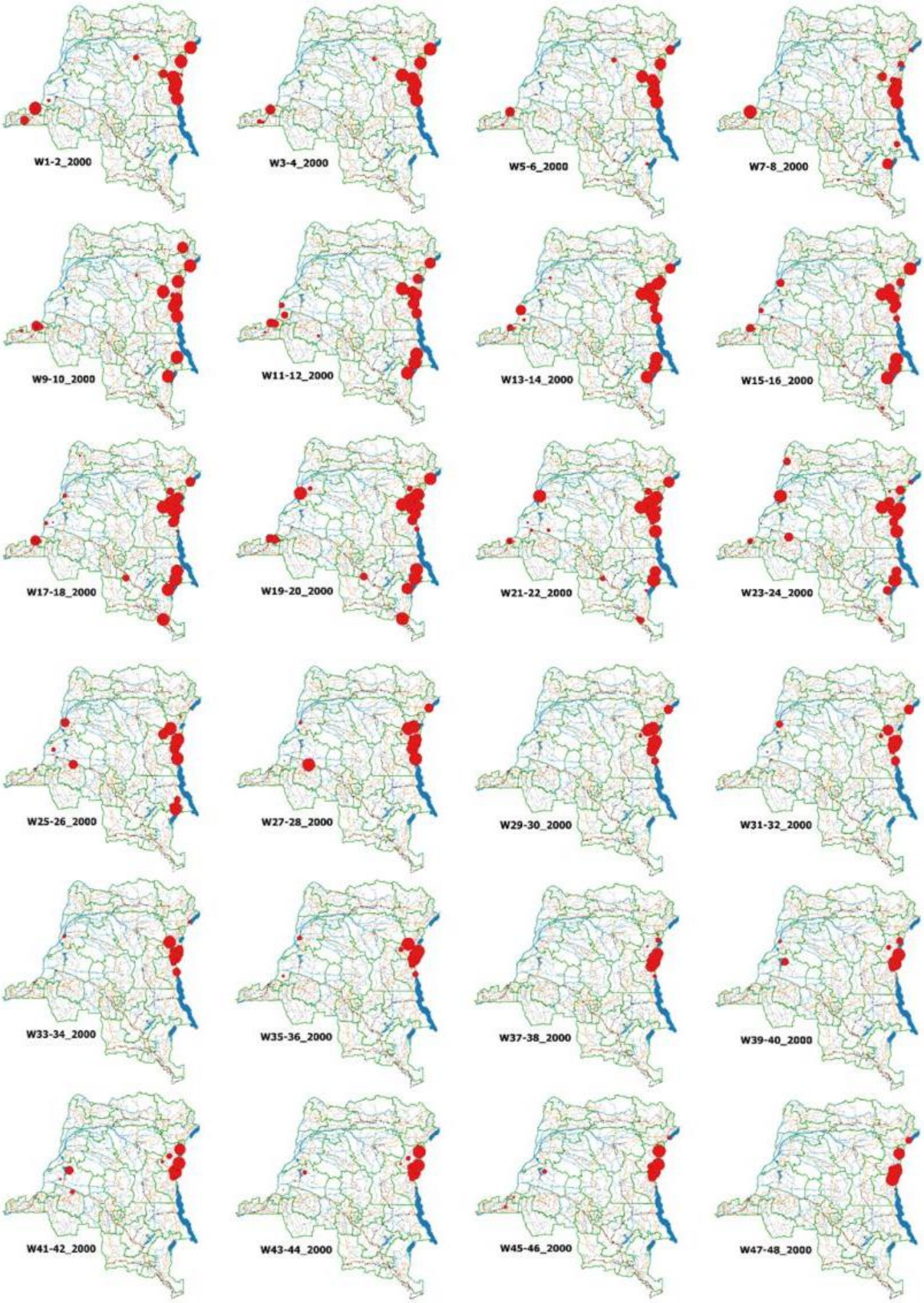
53. Mandja B-AM, Bompangue D, Handschumacher P, Gonzalez J-P, Salem G, Muyembe J-J, et al. The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review. BMC Public Health. 2019; 19(1):624. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6954-3 PMID: 31118016

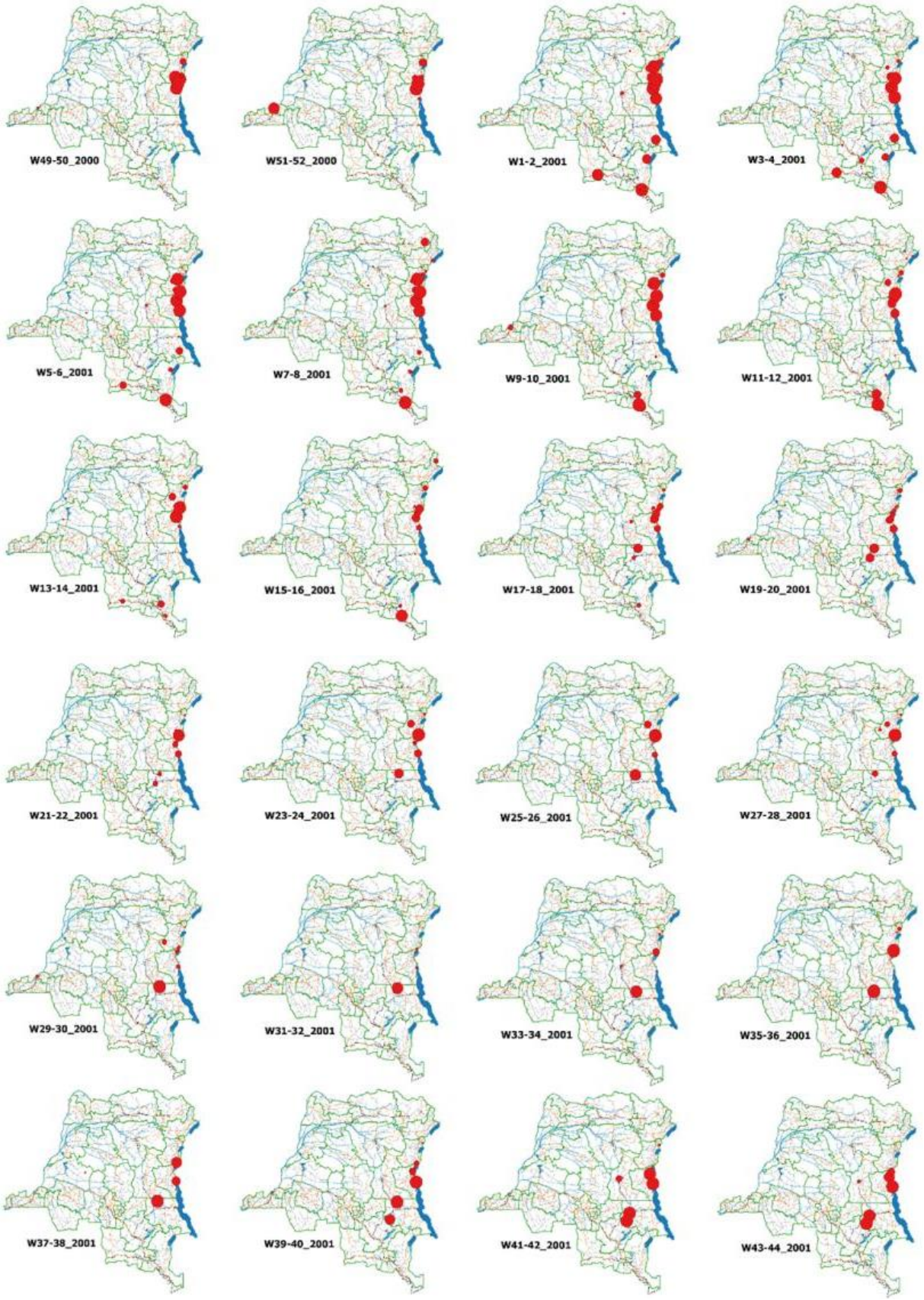
54. Fall IS, Rajatonirina S, Yahaya AA, Zabulon Y, Nsubuga P, Nanyunja M, et al. Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy: current status, challenges and perspectives for the future in Africa. BMJ Glob Health. 2019; 4(4):e001427. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001427 PMID: 31354972

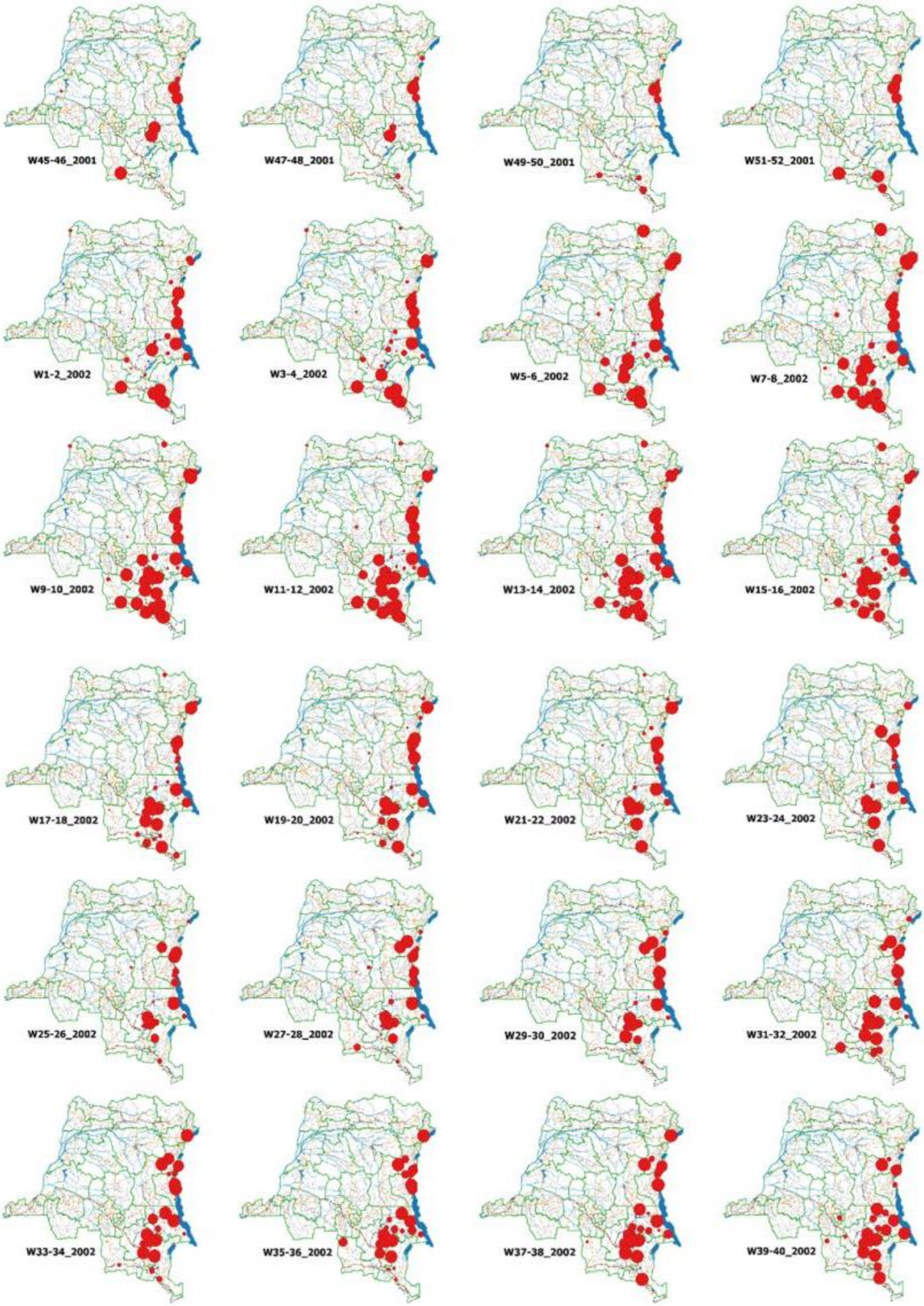
55. Global Task Force on Cholera Control. Ending Cholera: A Global Roadmap to 2030. Geneva: World Health Organization. 2017. Available from: http://www.who.int/cholera/publications/global-roadmap/en/.

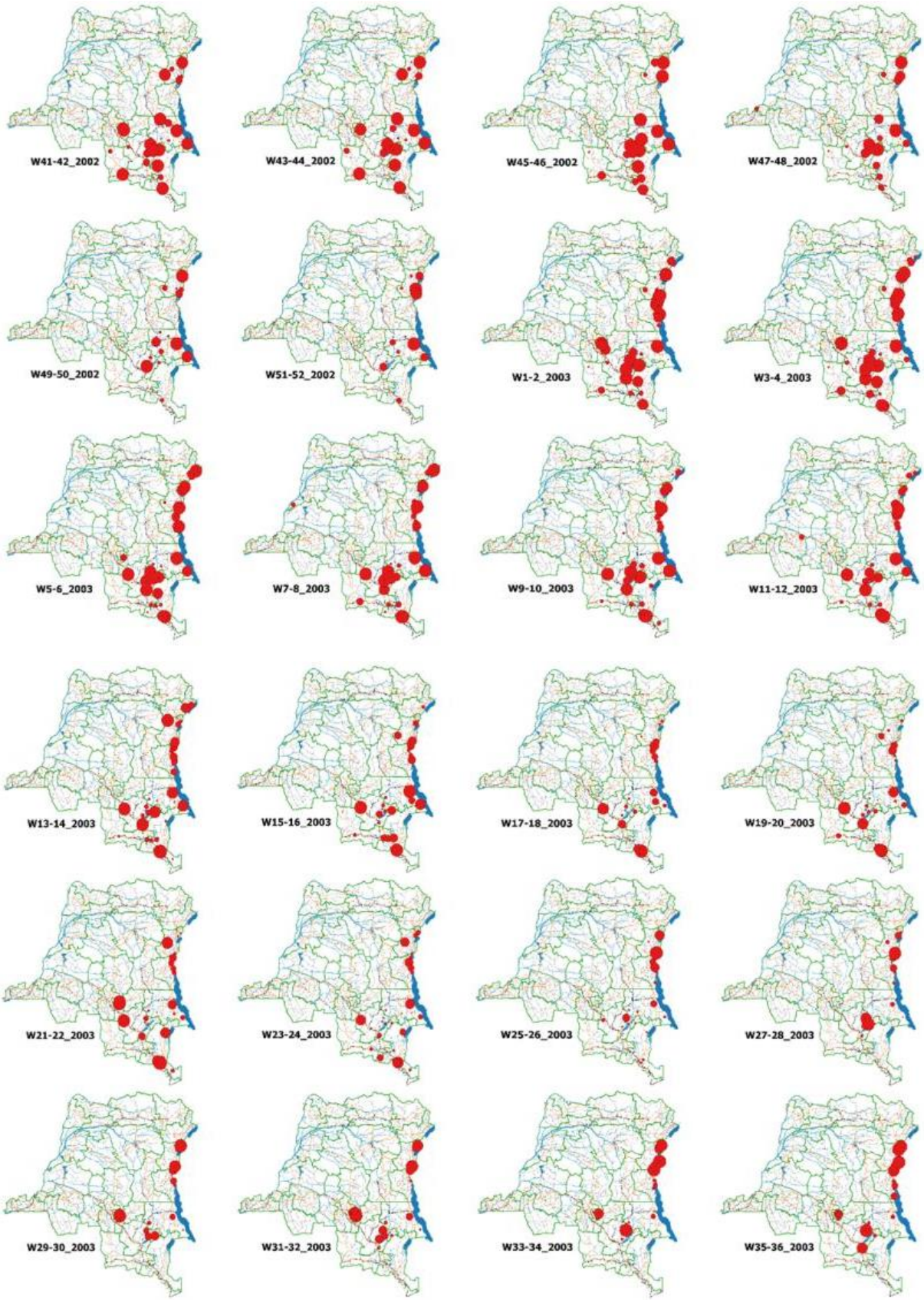
Geographic spread of cholera from endemic eastern areas: modalities and likely routes

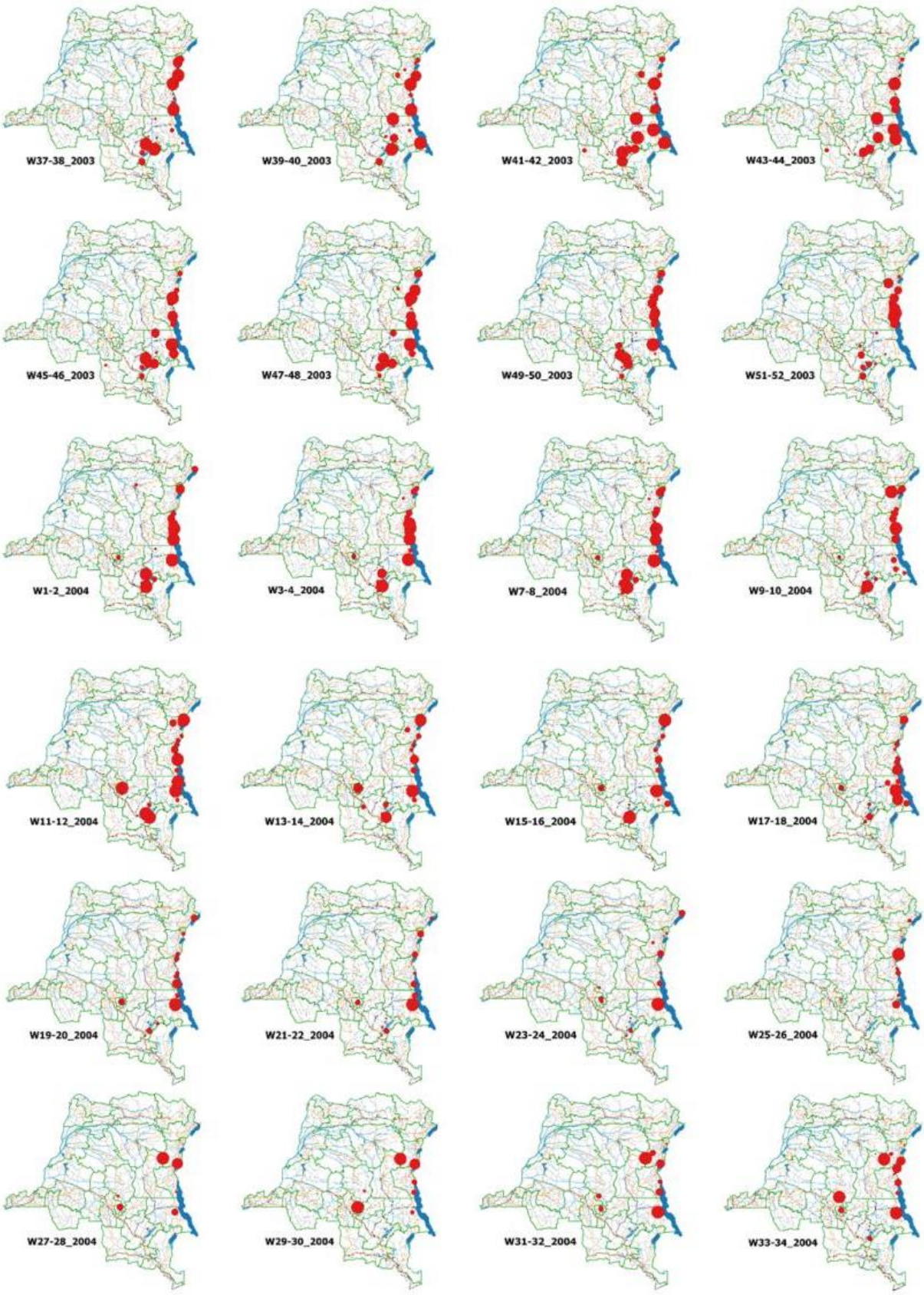
Fig S1. Distribution of weekly suspected cholera cases by health zone, DRC, 2000-2017.

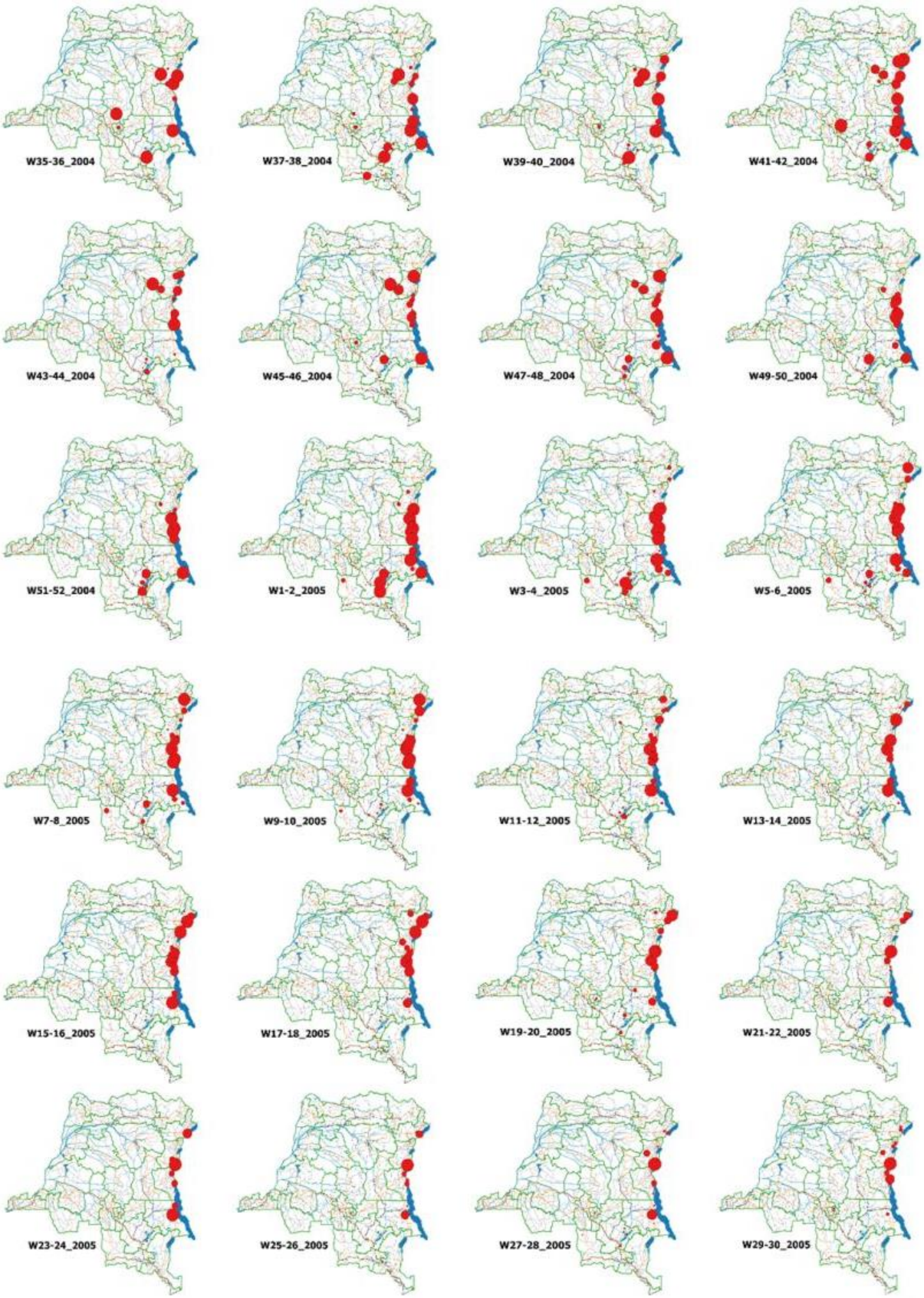


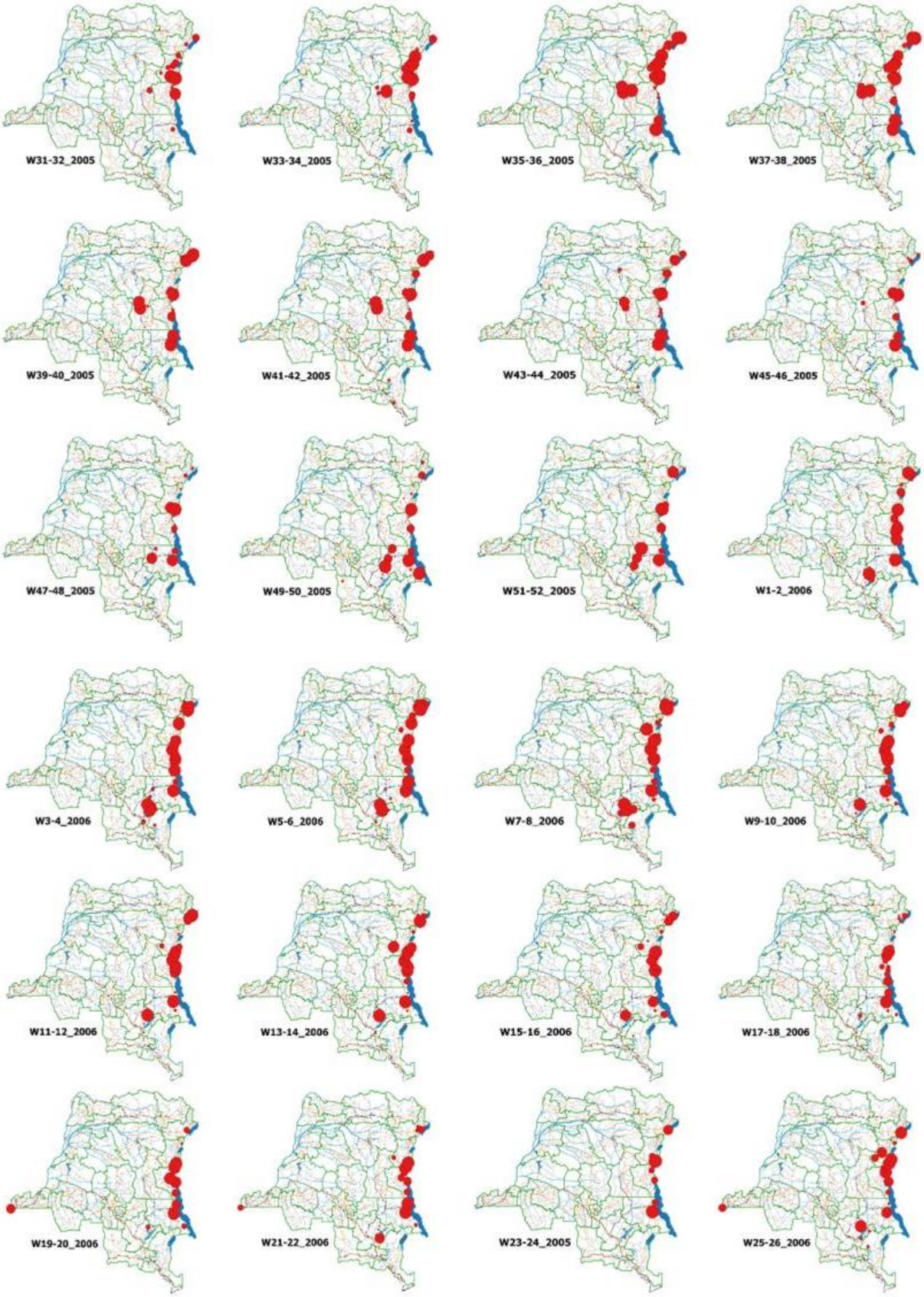

W49-50_2000
W51-52_2000
W1-2_2001
W3-4_2001
W5-6_2001
W7-8_2001
W9-10_2001
W11-12_2001
W13-14_2001
W15-16_2001
W17-18_2001
W19-20_2001
W21-22_2001
W23-24_2001
W25-26_2001
W27-28_2001
W29-30_2001
W31-32_2001
W33-34_2001
W35-36_2001
W37-38_2001
W39-40_2001
W41-42_2001
W43-44_2001

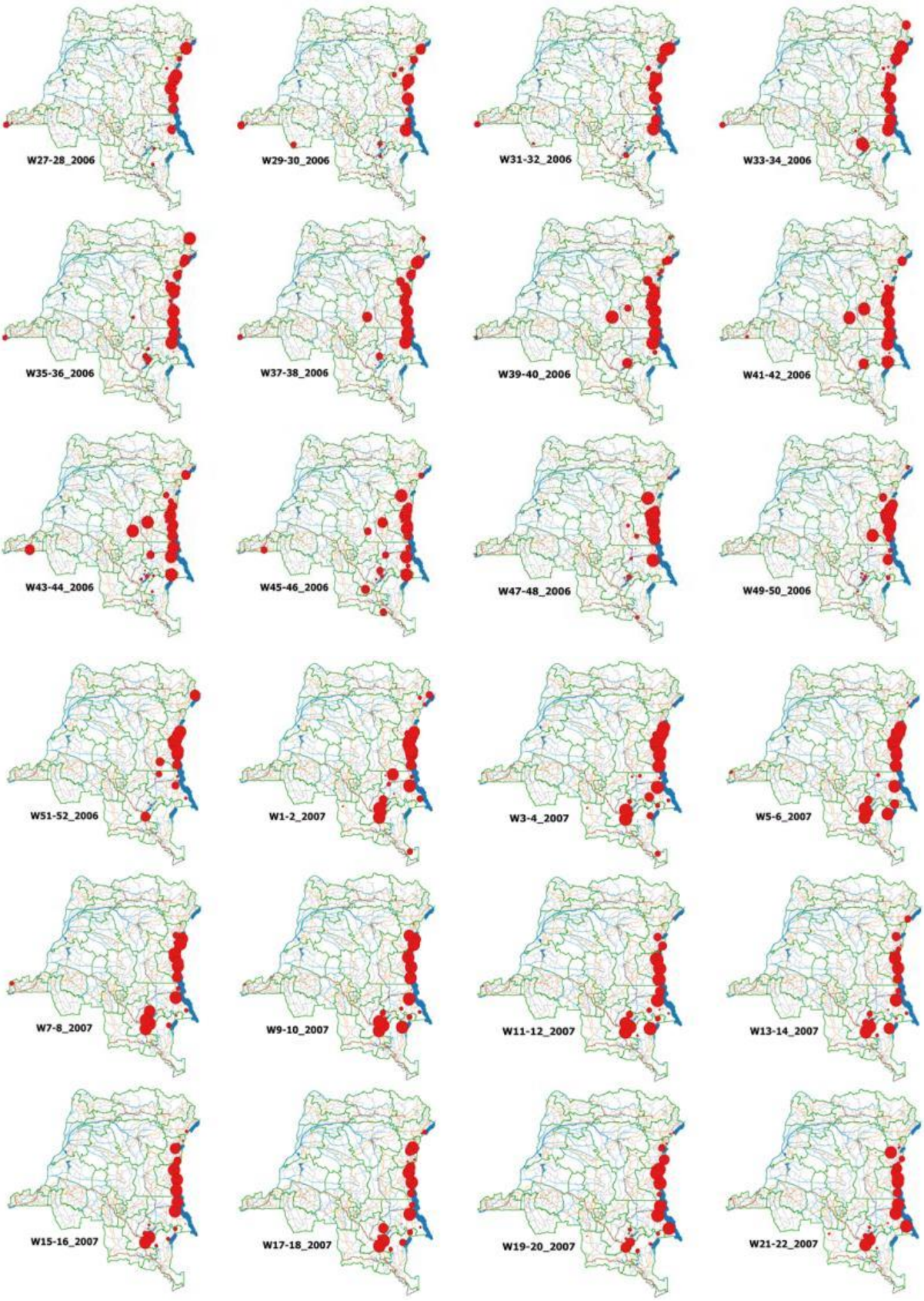

W45-46_2001
W47-48_2001
W49-50_2001
W51-52_2001
W1-2_2002
W3-4_2002
W5-6_2002
W7-8_2002
W9-10_2002
W11-12_2002
W13-14_2002
W15-16_2002
W17-18_2002
W19-20_2002
W21-22_2002
W23-24_2002
W25-26_2002
W27-28_2002
W29-30_2002
W31-32_2002
W33-34_2002
W35-36_2002
W37-38_2002
W39-40_2002

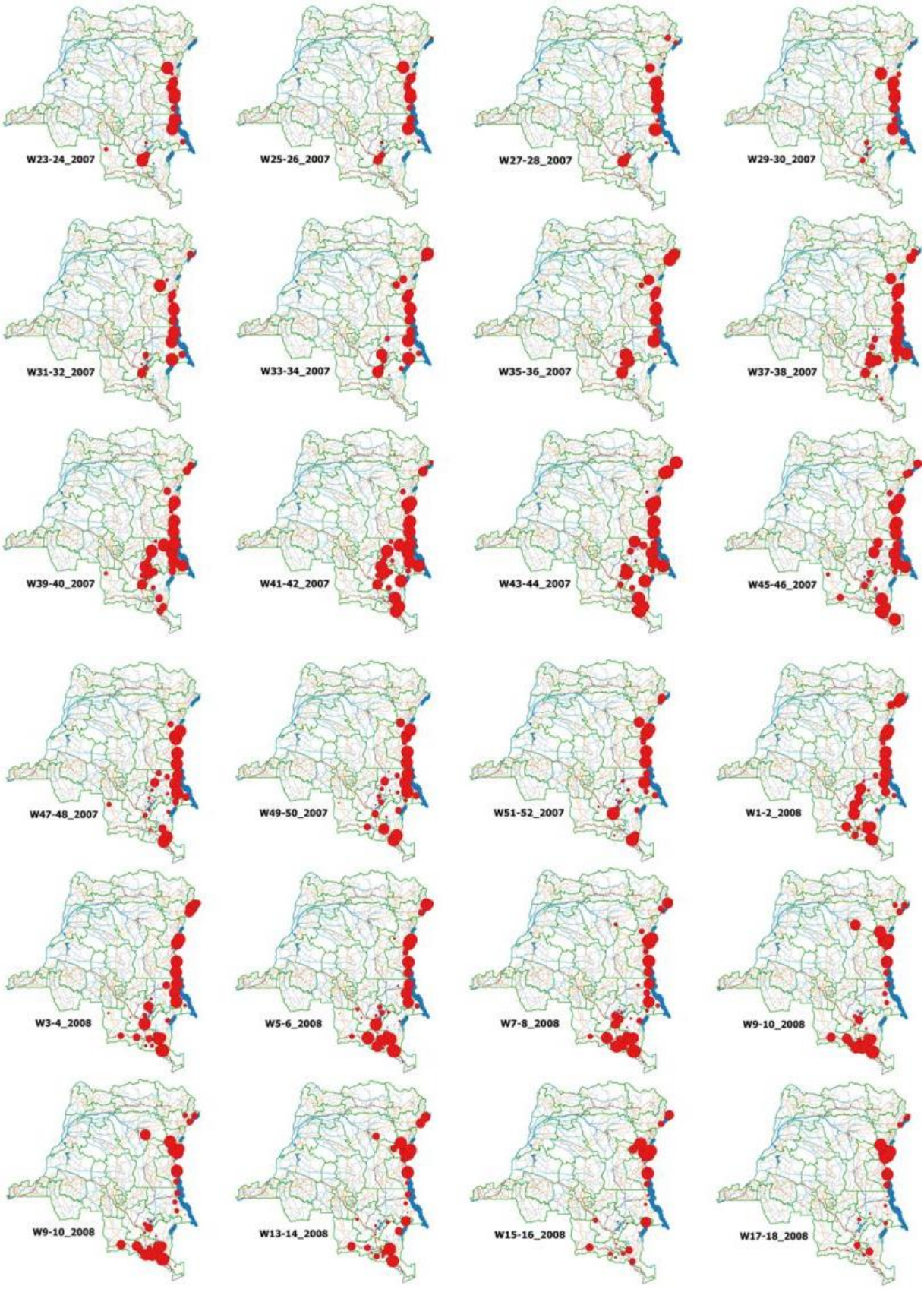

W41-42_2002
W43-44_2002
W45-46_2002
W47-48_2002
W49-50_2002
W51-52_2002
W1-2_2003
W3-4_2003
W5-6_2003
W7-8_2003
W9-10_2003
W11-12_2003
W13-14_2003
W15-16_2003
W17-18_2003
W19-20_2003
W21-22_2003
W23-24_2003
W25-26_2003
W27-28_2003
W29-30_2003
W31-32_2003
W33-34_2003
W35-36_2003

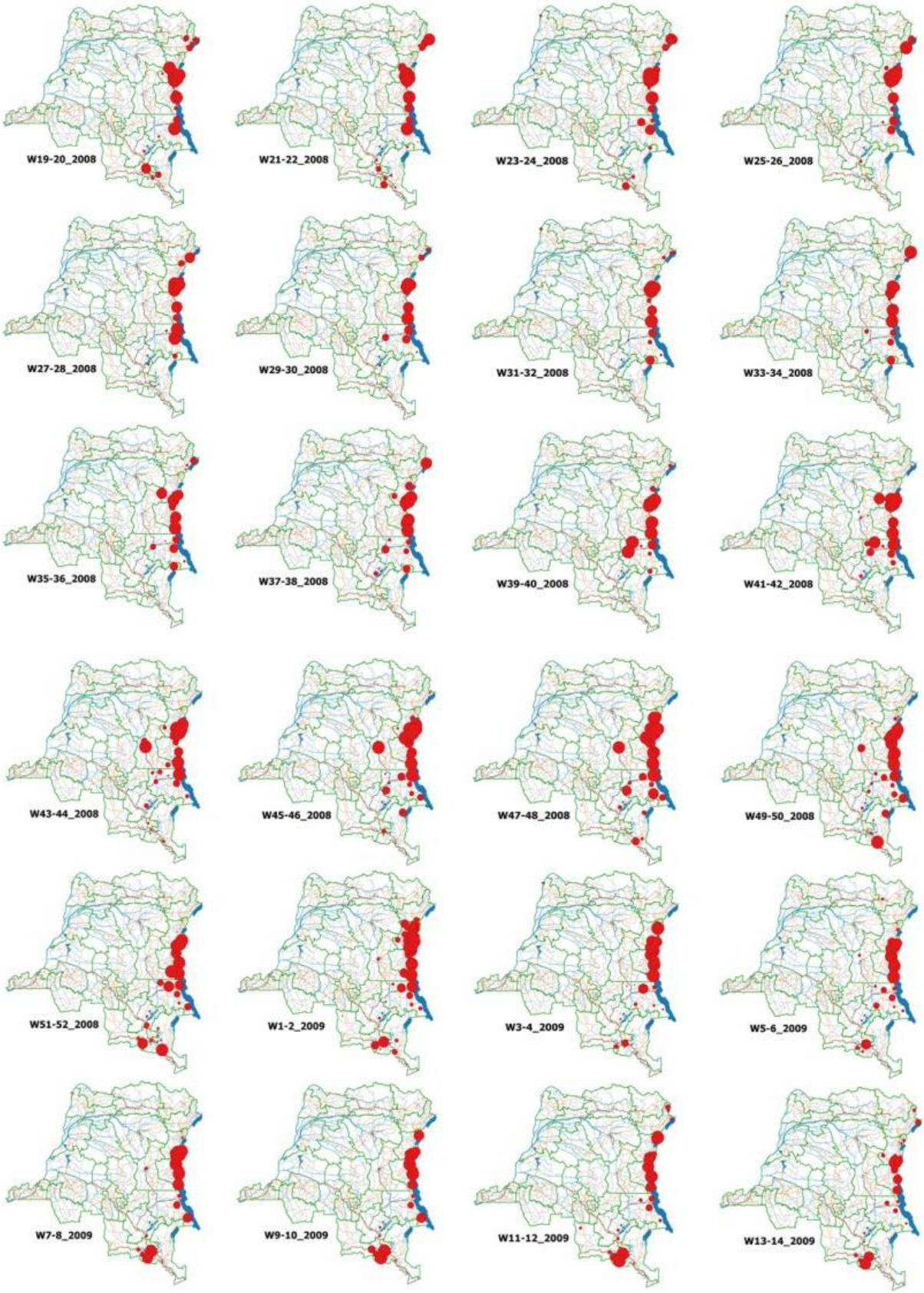

W37-38_2003
W39-40_2003
W41-42_2003
W43-44_2003
W45-46_2003
W47-48_2003
W49-50_2003
W51-52_2003
W1-2_2004
W3-4_2004
W7-8_2004
W9-10_2004
W11-12_2004
W13-14_2004
W15-16_2004
W17-18_2004
W19-20_2004
W21-22_2004
W23-24_2004
W25-26_2004
W27-28_2004
W29-30_2004
W31-32_2004
W33-34_2004

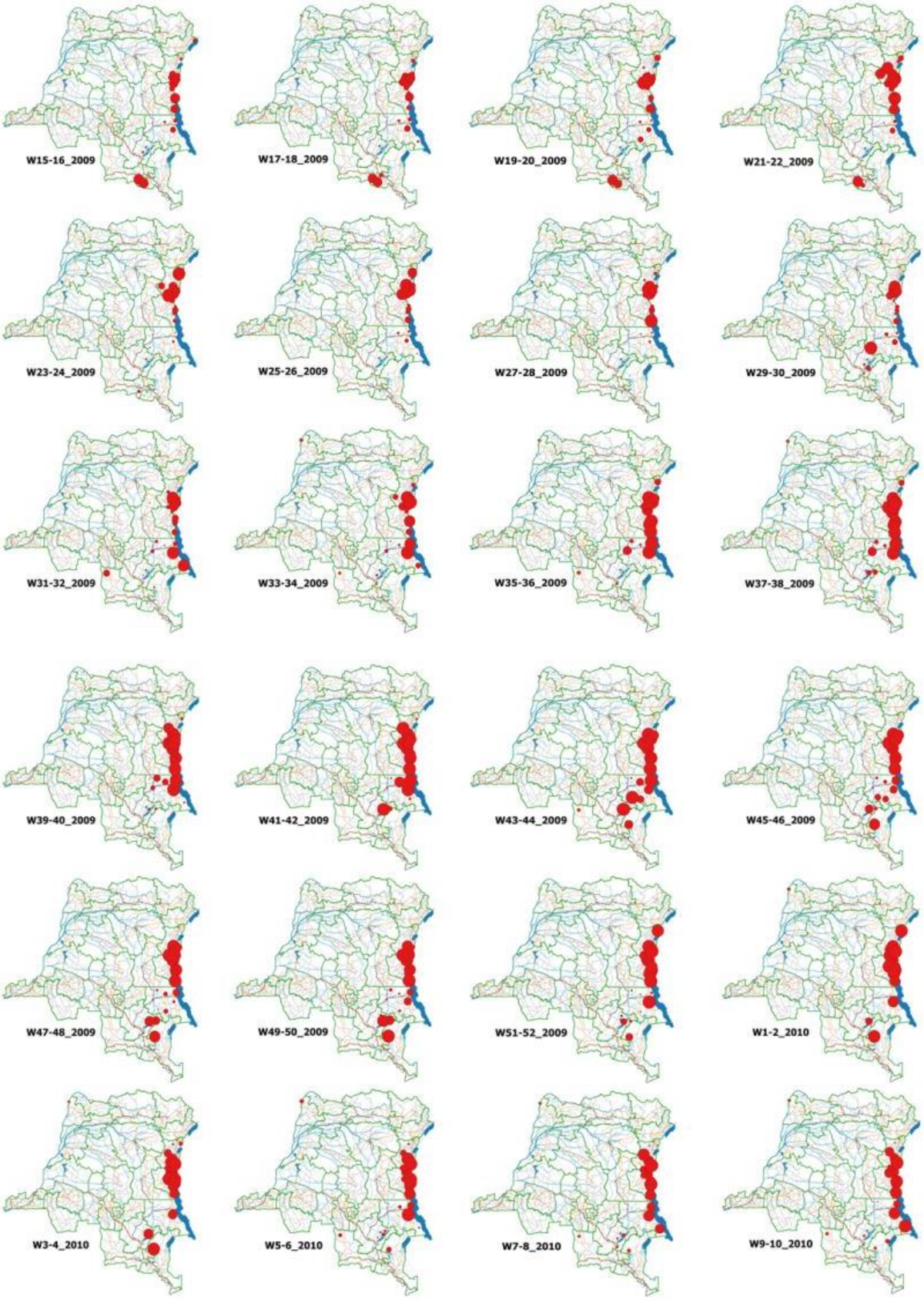

W35-36_2004
W37-38_2004
W39-40_2004
W41-42_2004
W43-44_2004
W45-46_2004
W47-48_2004
W49-50_2004
W51-52_2004
W1-2_2005
W3-4_2005
W5-6_2005
W7-8_2005
W9-10_2005
W11-12_2005
W13-14_2005
W15-16_2005
W17-18_2005
W19-20_2005
W21-22_2005
W23-24_2005
W25-26_2005
W27-28_2005
W29-30_2005

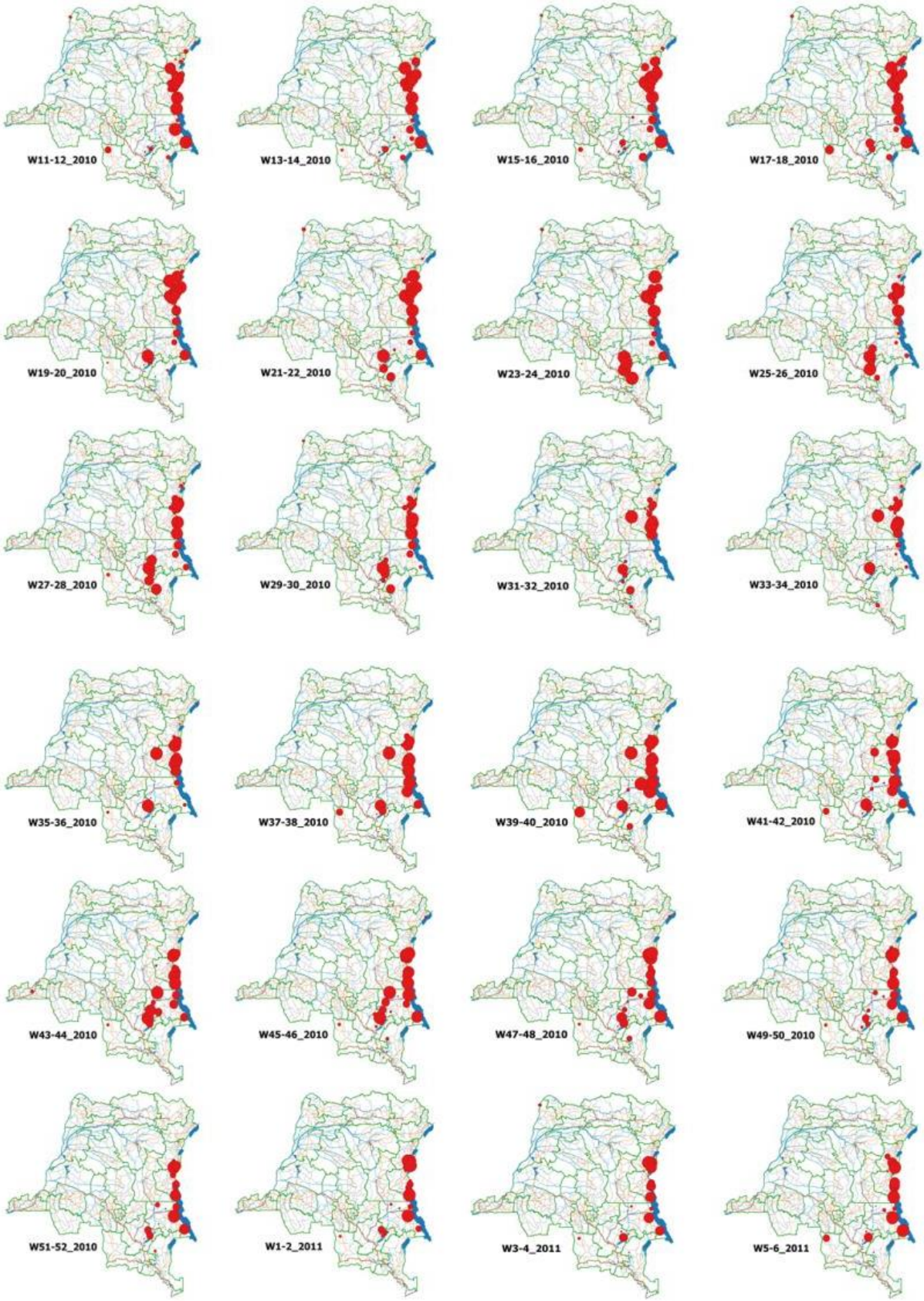

W31-32_2005
W33-34_2005
W35-36_2005
W37-38_2005
W39-40_2005
W41-42_2005
W43-44_2005
W45-46_2005
W47-48_2005
W49-50_2005
W51-52_2005
W1-2_2006
W3-4_2006
W5-6_2006
W7-8_2006
W9-10_2006
W11-12_2006
W13-14_2006
W15-16_2006
W17-18_2006
W19-20_2006
W21-22_2006
W23-24_2005
W25-26_2006

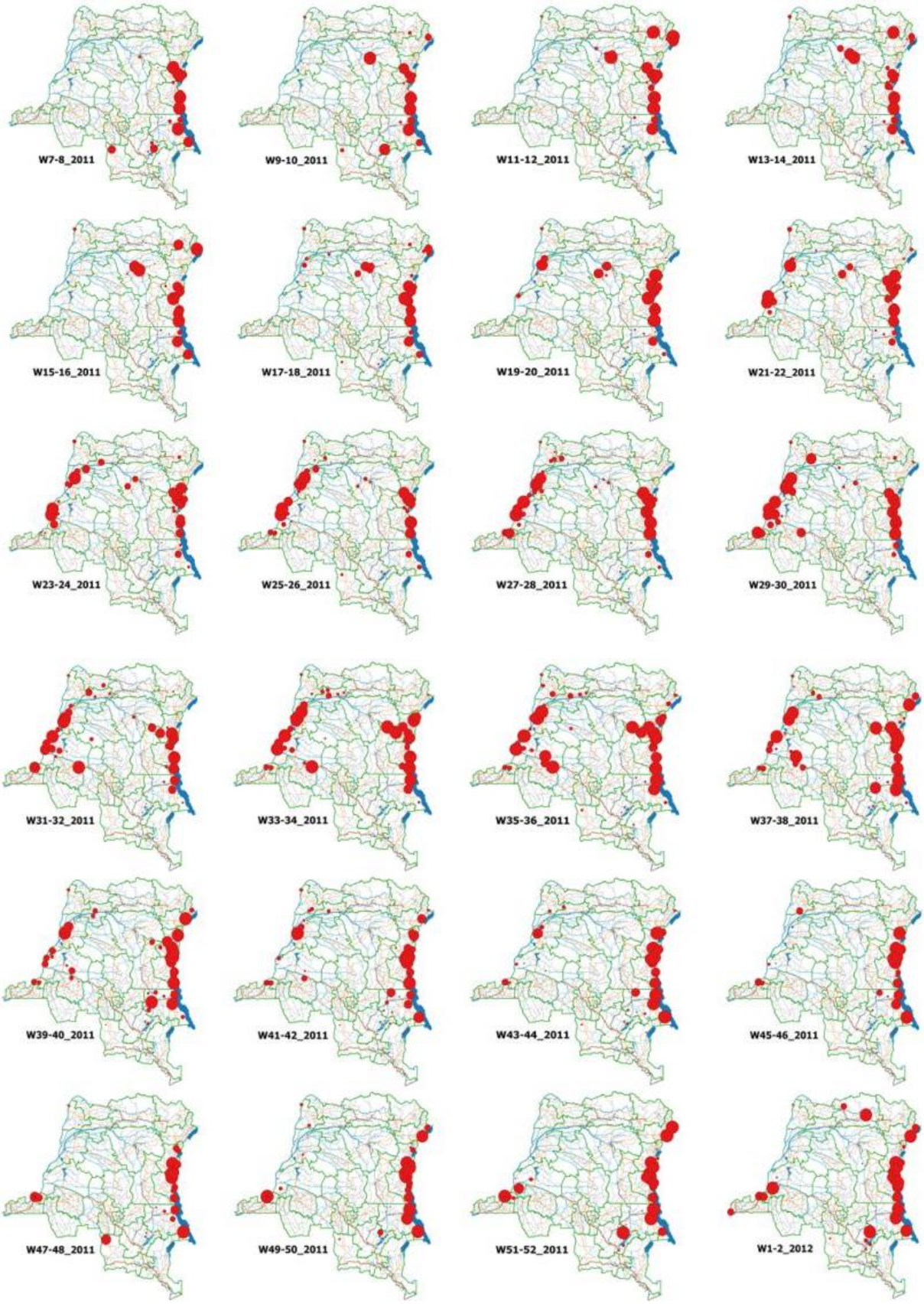

W27-28_2006
W29-30_2006
W31-32_2006
W33-34_2006
W35-36_2006
W37-38_2006
W39-40_2006
W41-42_2006
W43-44_2006
W45-46_2006
W47-48_2006
W49-50_2006
W51-52_2006
W1-2_2007
W3-4_2007
W5-6_2007
W7-8_2007
W9-10_2007
W11-12_2007
W13-14_2007
W15-16_2007
W17-18_2007
W19-20_2007
W21-22_2007

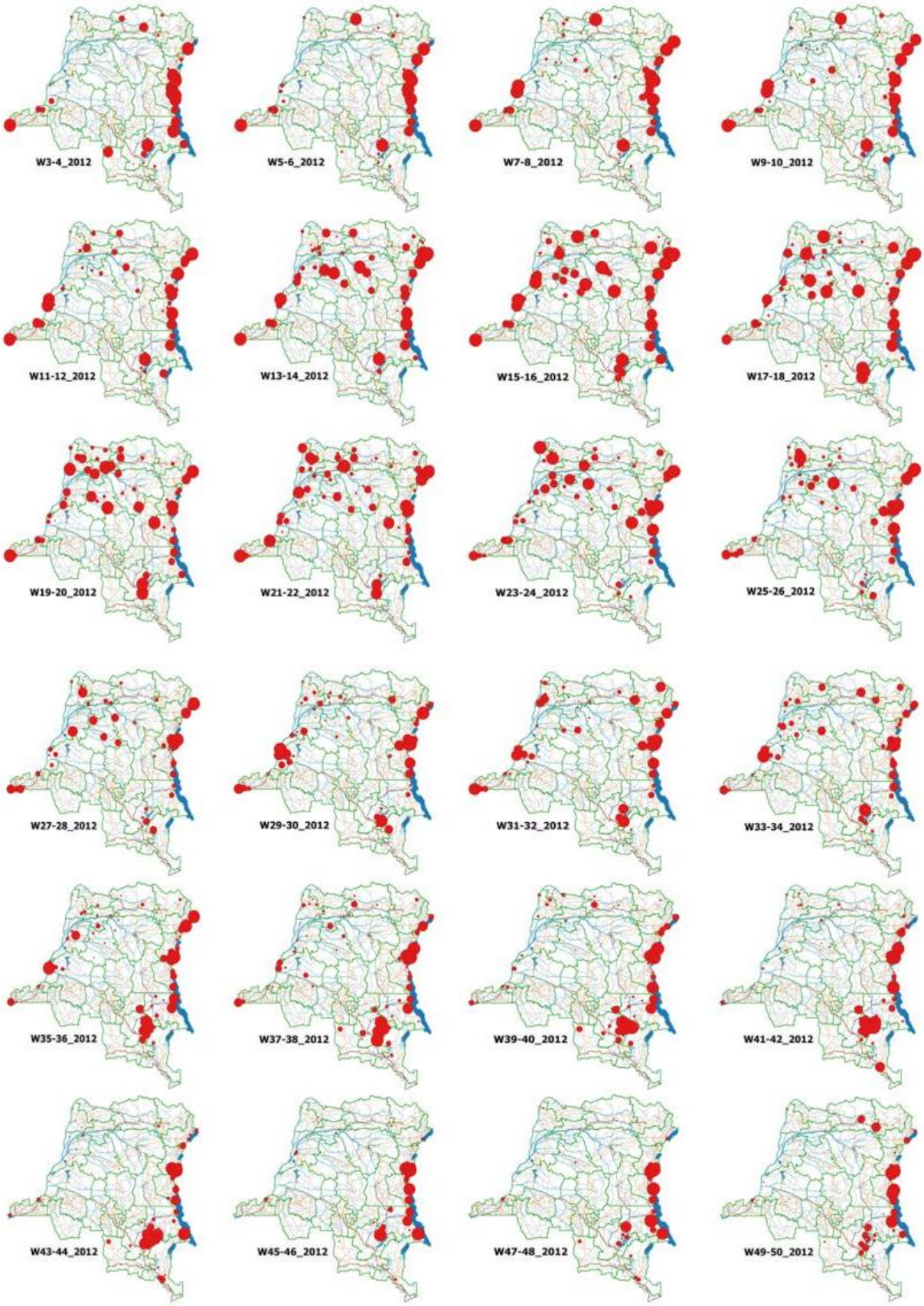

W23-24_2007
W25-26_2007
W27-28_2007
W29-30_2007
W31-32_2007
W33-34_2007
W35-36_2007
W37-38_2007
W39-40_2007
W41-42_2007
W43-44_2007
W45-46_2007
W47-48_2007
W49-50_2007
W51-52_2007
W1-2_2008
W3-4_2008
W5-6_2008
W7-8_2008
W9-10_2008
W9-10_2008
W13-14_2008
W15-16_2008
W17-18_2008

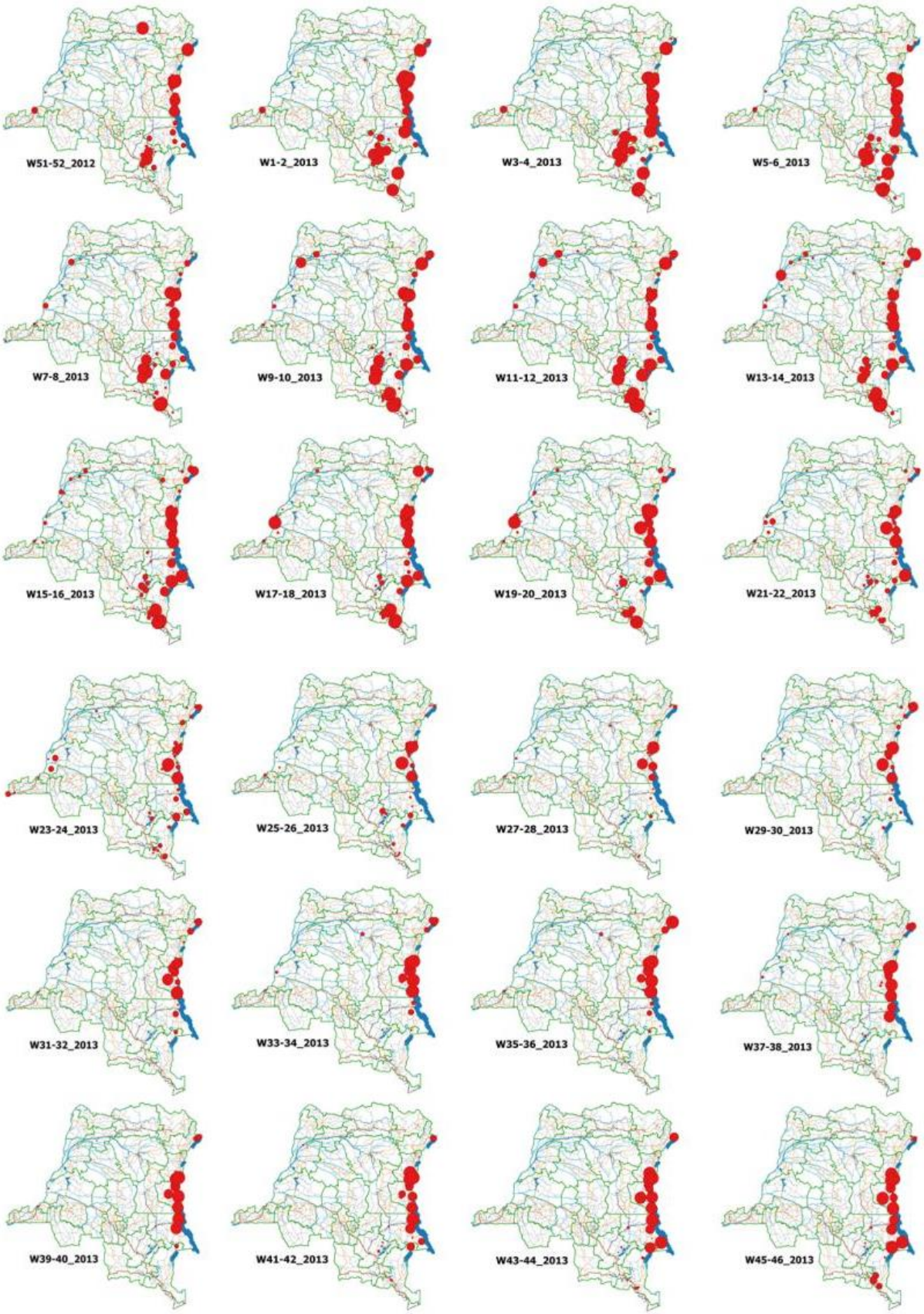

W19-20_2008
W21-22_2008
W23-24_2008
W25-26_2008
W27-28_2008
W29-30_2008
W31-32_2008
W33-34_2008
W35-36_2008
W37-38_2008
W39-40_2008
W41-42_2008
W43-44_2008
W45-46_2008
W47-48_2008
W49-50_2008
W51-52_2008
W1-2_2009
W3-4_2009
W5-6_2009
W7-8_2009
W9-10_2009
W11-12_2009
W13-14_2009

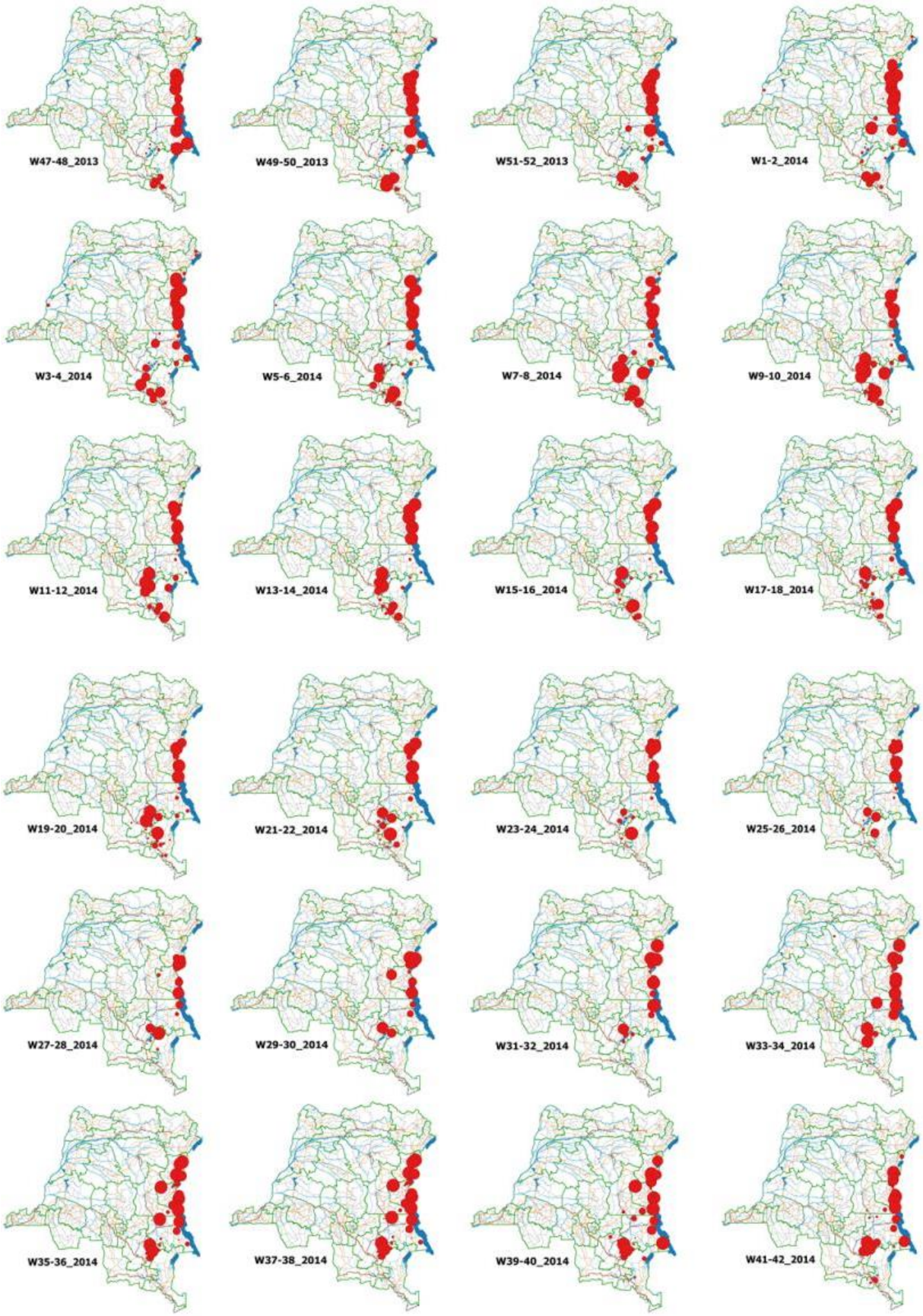

W15-16_2009
W17-18_2009
W19-20_2009
W21-22_2009
W23-24_2009
W25-26_2009
W27-28_2009
W29-30_2009
W31-32_2009
W33-34_2009
W35-36_2009
W37-38_2009
W39-40_2009
W41-42_2009
W43-44_2009
W45-46_2009
W47-48_2009
W49-50_2009
W51-52_2009
W1-2_2010
W3-4_2010
W5-6_2010
W7-8_2010
W9-10_2010

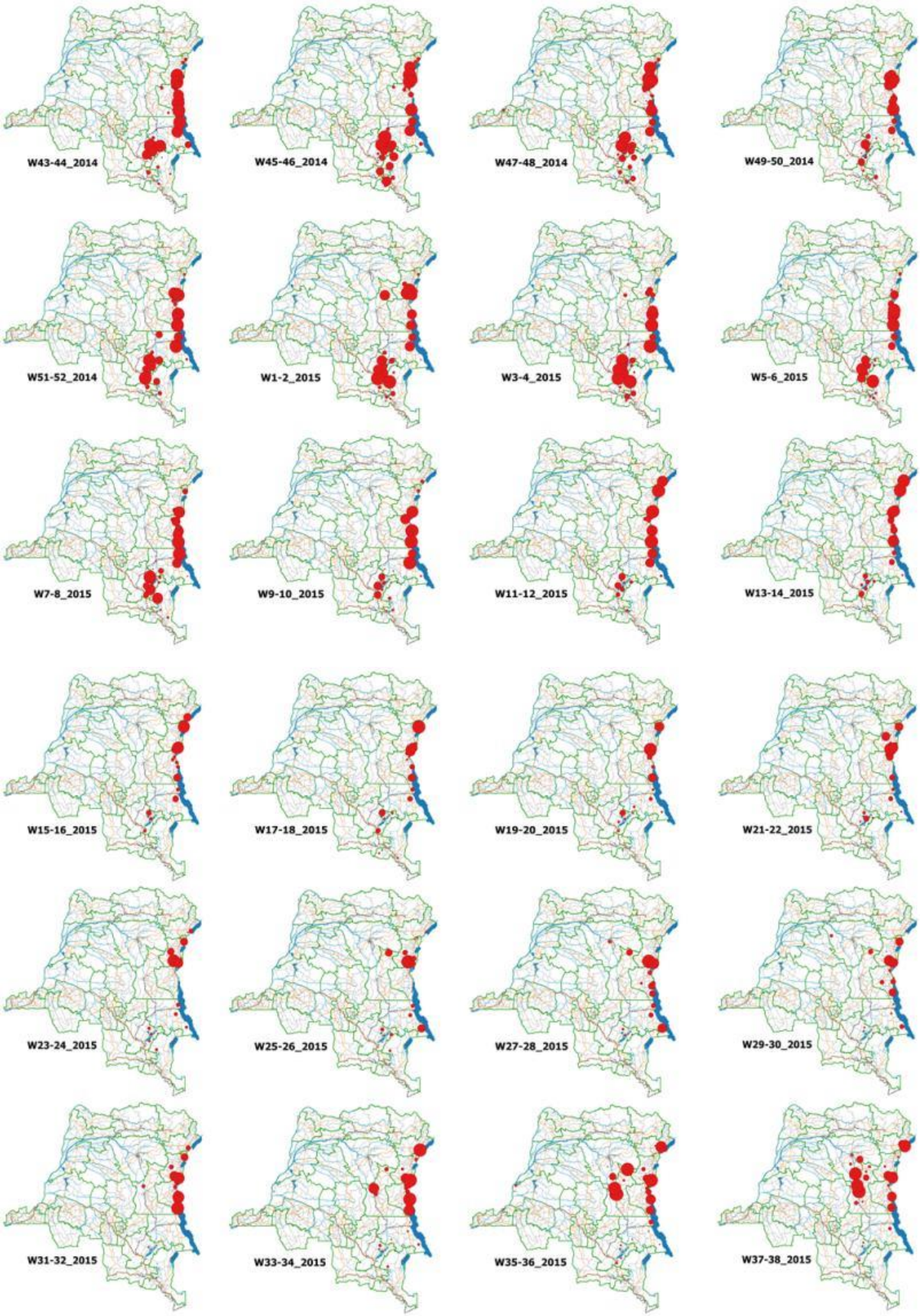

W11-12_2010
W13-14_2010
W15-16_2010
W17-18_2010
W19-20_2010
W21-22_2010
W23-24_2010
W25-26_2010
W27-28_2010
W29-30_2010
W31-32_2010
W33-34_2010
W35-36_2010
W37-38_2010
W39-40_2010
W41-42_2010
W43-44_2010
W45-46_2010
W47-48_2010
W49-50_2010
W51-52_2010
W1-2_2011
W3-4_2011
W5-6_2011

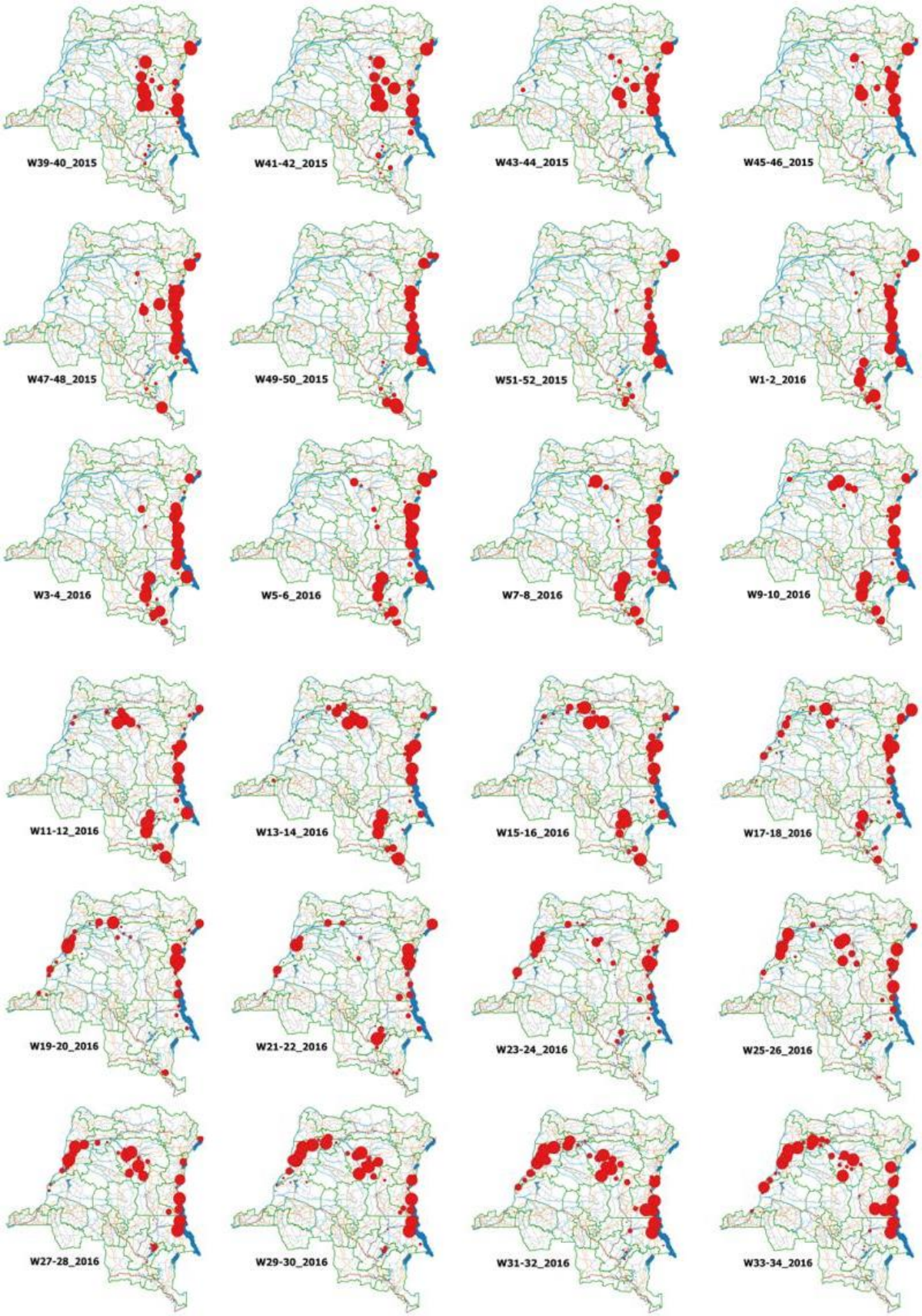

W7-8_2011
W9-10_2011
W11-12_2011
W13-14_2011
W15-16_2011
W17-18_2011
W19-20_2011
W21-22_2011
W23-24_2011
W25-26_2011
W27-28_2011
W29-30_2011
W31-32_2011
W33-34_2011
W35-36_2011
W37-38_2011
W39-40_2011
W41-42_2011
W43-44_2011
W45-46_2011
W47-48_2011
W49-50_2011
W51-52_2011
W1-2_2012

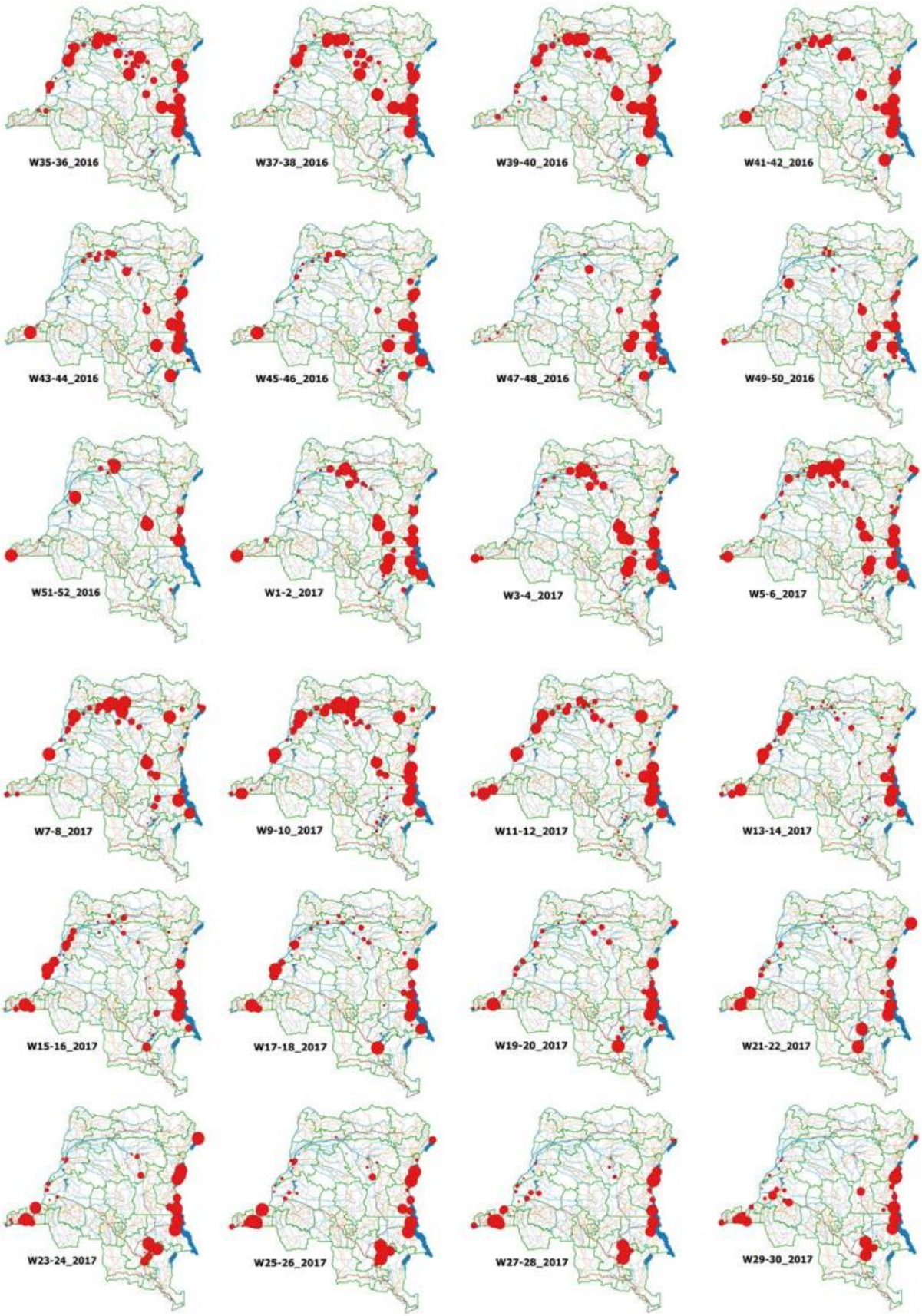

W3-4_2012
W5-6_2012
W7-8_2012
W9-10_2012
W11-12_2012
W13-14_2012
W15-16_2012
W17-18_2012
W19-20_2012
W21-22_2012
W23-24_2012
W25-26_2012
W27-28_2012
W29-30_2012
W31-32_2012
W33-34_2012
W35-36_2012
W37-38_2012
W39-40_2012
W41-42_2012
W43-44_2012
W45-46_2012
W47-48_2012
W49-50_2012

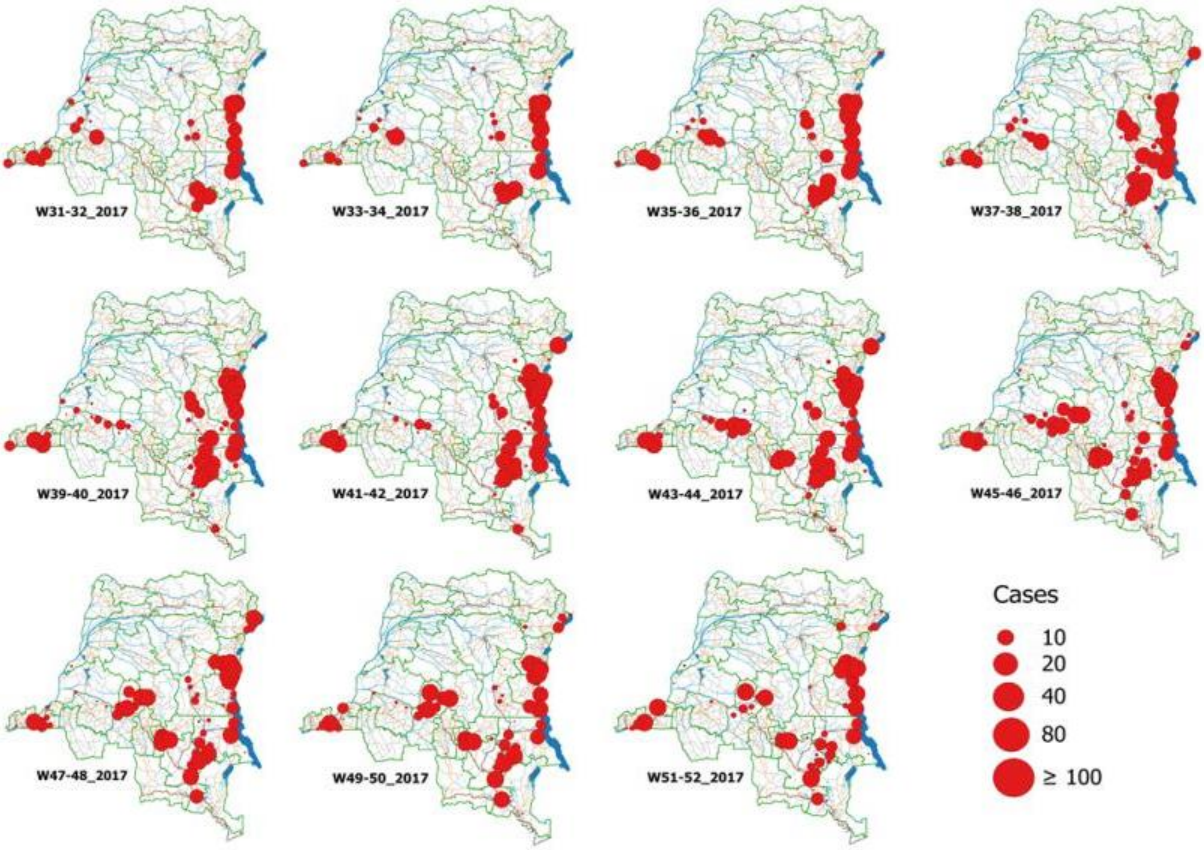

W51-52_2012
W1-2_2013
W3-4_2013
W5-6_2013
W7-8_2013
W9-10_2013
W11-12_2013
W13-14_2013
W15-16_2013
W17-18_2013
W19-20_2013
W21-22_2013
W23-24_2013
W25-26_2013
W27-28_2013
W29-30_2013
W31-32_2013
W33-34_2013
W35-36_2013
W37-38_2013
W39-40_2013
W41-42_2013
W43-44_2013
W45-46_2013


W47-48_2013
W49-50_2013
W51-52_2013
W1-2_2014
W3-4_2014
W5-6_2014
W7-8_2014
W9-10_2014
W11-12_2014
W13-14_2014
W15-16_2014
W17-18_2014
W19-20_2014
W21-22_2014
W23-24_2014
W25-26_2014
W27-28_2014
W29-30_2014
W31-32_2014
W33-34_2014
W35-36_2014
W37-38_2014
W39-40_2014
W41-42_2014


W43-44_2014
W45-46_2014
W47-48_2014
W49-50_2014
W51-52_2014
W1-2_2015
W3-4_2015
W5-6_2015
W7-8_2015
W9-10_2015
W11-12_2015
W13-14_2015
W15-16_2015
W17-18_2015
W19-20_2015
W21-22_2015
W23-24_2015
W25-26_2015
W27-28_2015
W29-30_2015
W31-32_2015
W33-34_2015
W35-36_2015
W37-38_2015


W39-40_2015
W41-42_2015
W43-44_2015
W45-46_2015
W47-48_2015
W49-50_2015
W51-52_2015
W1-2_2016
W3-4_2016
W5-6_2016
W7-8_2016
W9-10_2016
W11-12_2016
W13-14_2016
W15-16_2016
W17-18_2016
W19-20_2016
W21-22_2016
W23-24_2016
W25-26_2016
W27-28_2016
W29-30_2016
W31-32_2016
W33-34_2016


W35-36_2016
W37-38_2016
W39-40_2016
W41-42_2016
W43-44_2016
W45-46_2016
W47-48_2016
W49-50_2016
W51-52_2016
W1-2_2017
W3-4_2017
W5-6_2017
W7-8_2017
W9-10_2017
W11-12_2017
W13-14_2017
W15-16_2017
W17-18_2017
W19-20_2017
W21-22_2017
W23-24_2017
W25-26_2017
W27-28_2017
W29-30_2017


W31-32_2017
W33-34_2017
W35-36_2017
W37-38_2017
W39-40_2017
W41-42_2017
W43-44_2017
W45-46_2017
W47-48_2017
W49-50_2017
W51-52_2017
Cases
10
20
40
80
≥ 100

S1 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2000.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Karisimbi, Goma, Nyiragongo, Kirotshe, Minova, Rutshuru, Birambizo, Katana, Bambo, Kitoyi, Idjwi, Rwanguba	Week 29	Week 50	54.23	3185	1446.40	$1.0x10^{-17}$
2	Musienene, Alimbongo, Biena, Manguredjipa, Kayna, Butembo, Lubero	Week 17	Week 22	62.52	1121	281.31	$1.0x10^{-17}$
3	Pweto, Kasimba, Kiambi, Kilwa	Week 10	Week 17	120.85	1218	465.47	$1.0x10^{-17}$
4	Kaziba, Mwana, Nyangezi, Mubumbano, Nyatende, Walungu, Lemera, Bagira Kasha, Kadutu	Week 48	Week 52	34.89	576	132.89	$1.0x10^{-17}$
5	Kamango, Oicha, Boga, Mutwanga, Kalunguta, Beni, Komanda, Gethy, Mabalako, Kyondo	Week 42	Week 47	76.23	245	39.73	$1.0x10^{-17}$
6	Uvira	Week 23	Week 27	0	507	167.11	$1.0x10^{-17}$
7	Boko Kivulu, Mbanza Ngungu, Kisantu, Kwilu Ngongo, Kimpangu, Gombe Matadi, Sona Bata, Ngidinga, Nselo, Kimpese, Massa, Mont Ngafula I, Mont Ngafula II, Selembao, Kisenso, Kimbanseke, Biyela, Lemba, Binza Météo, Kikimi, Nsele, Ndjili, Makala, Bumbu, Kingasani, Ngaba, Matete, Ngiri Ngiri, Binza Ozone, Kintambo, Kalamu I, Bandalungwa, Limeté, Masina I, Kasa Vubu, Kokolo, Kimvula, Kalamu II, Lingwala, Kinshasa, Police, Barumbu, Kingabwa, Masina II	Week 1	Week 8	117.10	366	113.99	$1.0x10^{-17}$
8	Mokala	Week 24	Week 28	0	97	11.14	$1.0x10^{-17}$
9	Walikale, Itebero, Kibua, Punia, Pinga, Lubutu, Masisi	Week 14	Week 16	111.76	418	174.00	$1.0x10^{-17}$
10	Kapemba, Kenya, Lubumbashi, Kamalondo, Katuba	Week 14	Week 22	27.15	174	41.03	$1.0x10^{-17}$
11	Watsa	Week 10	Week 10	0	40	1.16	$1.0x10^{-17}$
12	Bandjau, Tandembele, Ntondo, Lukolela, Nioki, Inongo	Week 40	Week 46	102.54	64	5.26	$1.0x10^{-17}$
13	Ingende, Iboko, Bikoro, Mbandaka, Bolenge, Wangata, Pendjwa, Lotumbe, Bolomba	Week 19	Week 27	93.17	230	77.52	$1.0x10^{-17}$
14	Kwamouth, Bandundu, Kikongo, Bolobo	Week 12	Week 15	102.86	81	11.87	$1.0x10^{-17}$

15	Tchomia	Week 2	Week 10	0	249	112.92	$1.0x10^{-17}$
16	Mawuya	Week 23	Week 23	0	20	0.82	$1.0x10^{-17}$
17	Kaniama	Week 16	Week 21	0	50	11.30	$1.0x10^{-14}$
18	Lubunga	Week 1	Week 6	0	29	3.78	$1.0x10^{-13}$
19	Mukedi	Week 12	Week 12	0	5	0.14	0.0013
20	Kinkonzi, Kizu, Tshela, Vaku, Seke Banza, Kibunzi, Kuimba, Kangu, Inga, Lukula, Luozi	Week 9	Week 11	82.63	7	0.64	0.024
21	Kasaji	Week 6	Week 7	0	4	0.12	0.036

S2 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2001.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Kabalo, Ankoro	Week 41	Week 47	79.68	1503	368.78	$1.0x10^{-17}$
2	Kayna	Week 6	Week 10	0	961	222.46	$1.0x10^{-17}$
3	Kongolo	Week 29	Week 39	0	484	52.38	$1.0x10^{-17}$
4	Lubumbashi	Week 11	Week 11	0	166	12.14	$1.0x10^{-17}$
5	Kasaji	Week 50	Week 52	0	184	17.45	$1.0x10^{-17}$
6	Karisimbi, Goma, Nyiragongo, Kirotshe, Minova, Rutshuru, Birambizo, Katana, Bambo, Kitoyi, Mweso, Rwanguba	Week 10	Week 28	55.73	1050	485.22	$1.0x10^{-17}$
7	Katuba, Kisanga, Kenya, Kamalondo, Mubunda, Tshamilemba, Ruashi	Week 1	Week 6	26.11	391	118.04	$1.0x10^{-17}$
8	Pweto, Kasimba, Kiambi, Kilwa	Week 1	Week 5	120.85	127	28.53	$1.0x10^{-17}$

9	Uvira	Week 38	Week 42	0	265	105.51	$1.0x10^{-17}$
10	Walikale, Itebero, Kibua, Punia, Pinga	Week 23	Week 29	91.89	68	8.16	$1.0x10^{-17}$
11	Mongbwalu, Nyakunde, Kilo, Damasi, Bambu, Mangala, Kambala, Nizi, Rwampara, Biringi, Fataki, Bunia, Aungba, Lita, Lolwa, Rimba, Mandima, Tchomia, Watsa	Week 8	Week 8	92.04	30	1.39	$1.0x10^{-17}$
12	Mwana, Mubumbano, Kaziba, Mwenga, Walungu, Nyangezi, Nyatende, Kaniola, Bagira Kasha, Lemera, Kadutu, Ibanda, Haut Plateau, Kabare	Week 48	Week 50	52.36	120	35.61	$1.0x10^{-17}$
13	Bunkeya, Kambove, Kikula	Week 47	Week 52	54.82	71	14.08	$1.0x10^{-17}$
14	Adi, Laybo, Ariwara, Adia, Aba, Aru	Week 15	Week 15	61.23	10	0.10	$2.2x10^{-14}$
15	Bukama	Week 3	Week 3	0	12	0.40	$2.2x10^{-11}$
16	Kamango, Oicha, Boga, Mutwanga	Week 13	Week 23	39.25	42	11.22	$3.1x10^{-09}$
17	Kalima	Week 17	Week 17	0	6	0.042	$8.4x10^{-09}$
18	Mont Ngafula I	Week 9	Week 9	0	12	0.70	$2.3x10^{-08}$
19	Ngiri Ngiri	Week 30	Week 30	0	6	0.050	$2.4x10^{-08}$
20	Kindu	Week 41	Week 43	0	21	5.14	0.0004
21	Nioki	Week 46	Week 46	0	4	0.14	0.035

S3 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2002.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Pinga	Week 28	Week 31	0	845	76.15	$1.0x10^{-17}$
2	Malemba Nkulu	Week 33	Week 38	0	2560	862.46	$1.0x10^{-17}$
3	Kongolo	Week 39	Week 46	0	699	101.10	$1.0x10^{-17}$
4	Lukafu, Kikula, Kasenga, Bunkeya, Kapolobwe, Kafubu, Kambove, Lubumbashi, Tshamilemba, Vangu, Kowe, Ruashi, Likasi	Week 1	Week 11	105.48	2288	909.51	$1.0x10^{-17}$
5	Fizi	Week 1	Week 4	0	591	77.34	$1.0x10^{-17}$
6	Kyondo	Week 43	Week 51	0	380	38.93	$1.0x10^{-17}$
7	Nyangezi, Nyatende, Kaziba, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Walungu, Mubumbano, Lemera, Mwana, Kabare, Ruzizi, Haut Plateau, Kaniola, Mwenga, Idjwi, Kalonge, Miti Murhesa, Katana, Bunyakiri, Uvira, Kahele, Minova, Itombwe, Kamituga, Nundu, Kitoyi, Goma, Karisimbi, Mulungu, Kirotshe	Week 19	Week 27	114.41	1033	356.62	$1.0x10^{-17}$
8	Kalemie	Week 27	Week 29	0	648	163.71	$1.0x10^{-17}$
9	Tshilenge, Tshitenge, Bonzola, Lubilanji, Dibindi, Lukelenge, Kansele	Week 42	Week 43	23.62	180	7.83	$1.0x10^{-17}$
10	Ankoro, Kinkondja	Week 7	Week 18	79.05	3730	2420.55	$1.0x10^{-17}$
11	Bukama	Week 5	Week 6	0	431	100.05	$1.0x10^{-17}$
12	Lualaba, Dilala, Manika	Week 8	Week 17	66.39	644	217.90	$1.0x10^{-17}$
13	Bunia	Week 34	Week 37	0	348	83.33	$1.0x10^{-17}$
14	Lolwa, Komanda, Mandima, Kilo, Rwampara, Boga, Gethy, Mongbwalu, Bambu, Nizi, Oicha, Nyakunde, Mambasa, Damasi, Kamango, Tchomia	Week 17	Week 22	101.47	295	62.07	$1.0x10^{-17}$

15	Lubutu, Obokote, Opienge, Walikale	Week 23	Week 44	103.69	673	291.09	$1.0x10^{-17}$
16	Kitenge	Week 10	Week 14	0	144	24.47	$1.0x10^{-17}$
17	Songa, Kamina Base, Kamina, Kabongo, Kayamba, Kabondo Dianda	Week 48	Week 51	104.14	138	23.27	$1.0x10^{-17}$
18	Kasaji	Week 1	Week 10	0	519	247.78	$1.0x10^{-17}$
19	Moba	Week 40	Week 52	0	286	107.26	$1.0x10^{-17}$
20	Doruma	Week 5	Week 8	0	126	27.29	$1.0x10^{-17}$
21	Kaniama	Week 8	Week 11	0	165	46.18	$1.0x10^{-17}$
22	Mufunga Sampwe	Week 42	Week 45	0	235	87.90	$1.0x10^{-17}$
23	Sakania	Week 17	Week 19	0	21	1.06	$1.0x10^{-17}$
24	Kapanga	Week 36	Week 43	0	60	16.38	$1.0x10^{-13}$
25	Limeté, Kalamu I, Kalamu II, Ngaba, Kasa Vubu, Kingabwa, Barumbu, Matete, Makala, Ngiri Ngiri, Kinshasa, Bumbu, Lingwala, Lemba	Week 47	Week 47	5.27	11	0.19	$3.0x10^{-13}$
26	Katako Kombe	Week 25	Week 25	0	11	0.87	$9.0x10^{-06}$
27	Dikungu Tshumbe, Minga, Wembo Nyama, Vanga Kete, Pania Mutombo, Tumba, Lusambo, Djalo Djeka, Tshofa, Lodja	Week 6	Week 7	120.99	15	2.81	0.0016
28	Zongo	Week 1	Week 4	0	12	1.87	0.0036

S4 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2003.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Lubumbashi, Kapemba, Kafubu, Kamalondo, Kenya, Tshamilemba, Katuba, Vangu, Ruashi	Week 9	Week 23	48.19	2189	809.39	$1.0x10^{-17}$

2	Nzaba, Mpokolo, Bimpemba, Diulu, Kansele, Bonzola, Lubilanji, Dibindi, Muya, Lukelenge, Tshitshimbi, Tshitenge, Miabi, Mukumbi, Tshilenge, Tshilundu, Bibanga, Kasansa, Kabeya Kamuanga	Week 29	Week 33	45.60	676	119.78	$1.0x10^{-17}$
3	Kabalo, Ankoro, Mbulala, Kongolo, Manono	Week 40	Week 43	105.29	495	61.33	$1.0x10^{-17}$
4	Rwanguba	Week 33	Week 38	0	363	34.54	$1.0x10^{-17}$
5	Kaniama	Week 7	Week 23	0	1519	610.21	$1.0x10^{-17}$
6	Haut Plateau, Uvira, Lemera, Ruzizi, Kaziba, Nundu, Itombwe, Mwana, Mwenga, Nyangezi, Mubumbano, Nyatende, Walungu, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Minembwe, Kamituga, Kaniola, Kabare, Kitutu, Kalonge, Miti Murhesa, Idjwi, Kimbi Lulenge, Fizi, Katana	Week 37	Week 52	121.23	1959	934.94	$1.0x10^{-17}$
7	Kalemie, Kasimba	Week 43	Week 49	85.08	752	212.61	$1.0x10^{-17}$
8	Manguredjipa	Week 13	Week 13	0	81	1.85	$1.0x10^{-17}$
9	Mukanga	Week 38	Week 40	0	192	32.41	$1.0x10^{-17}$
10	Kitenge, Kalonda Est, Kayamba, Kabongo	Week 50	Week 52	84.83	79	3.01	$1.0x10^{-17}$
11	Kinkondja	Week 33	Week 38	0	316	98.08	$1.0x10^{-17}$
12	Rwampara, Nizi, Gethy, Bambu, Tchomia, Bunia, Kilo, Boga, Komanda, Lita, Mongbwalu, Lolwa, Mangala, Nyakunde, Fataki, Kamango, Drodro, Oicha, Damasi, Kambala, Jiba, Linga, Rimba, Rethy, Mandima, Logo, Beni	Week 5	Week 8	117.09	189	43.63	$1.0x10^{-17}$
13	Kilwa	Week 22	Week 23	0	51	2.69	$1.0x10^{-17}$
14	Bukama, Butumba, Lubudi, Kabondo Dianda	Week 1	Week 5	83.83	539	275.31	$1.0x10^{-17}$
15	Moba	Week 39	Week 42	0	141	35.43	$1.0x10^{-17}$
16	Kambove, Likasi, Fungurume, Bunkeya, Kapolobwe, Kikula	Week 14	Week 16	60.46	76	10.21	$1.0x10^{-17}$
17	Mufunga Sampwe	Week 1	Week 6	0	119	28.28	$1.0x10^{-17}$
18	Lualaba, Dilala, Manika	Week 24	Week 24	66.39	19	0.19	$1.0x10^{-17}$

19	Walikale, Itebero, Kibua, Punia, Pinga	Week 22	Week 24	91.89	61	10.45	$1.0x10^{-17}$
20	Ipamu	Week 12	Week 12	0	12	0.31	$1.8x10^{-12}$
21	Kapanga	Week 41	Week 46	0	19	2.75	$6.0x10^{-07}$
22	Kasaji	Week 1	Week 9	0	68	30.03	$1.3x10^{-05}$
23	Sakania	Week 22	Week 23	0	11	0.91	$1.8x10^{-05}$
24	Lukolela	Week 7	Week 8	0	9	0.54	$3.5x10^{-05}$

S5 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2004.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Kibua, Masisi, Kitoyi, Mweso, Itebero, Pinga, Kirotshe, Walikale, Minova, Kahele, Birambizo, Bunyakiri, Miti Murhesa, Goma, Bambo, Kibirizi, Karisimbi, Kayna, Nyiragongo, Katana, Kalonge, Rutshuru	Week 25	Week 36	109.65	1235	412.88	$1.0x10^{-17}$
2	Kalambayi Kabanga, Ngandajika, Lukashi lualu, Mulumba, Kanda Kanda, Kayamba, Kalonda Est, Bibanga, Tshilenge, Kabinda, Kasansa, Tshitenge, Luputa, Lukelenge, Mwene Ditu, Dibindi, Bonzola	Week 12	Week 13	106.85	227	23.66	$1.0x10^{-17}$
3	Nundu, Uvira, Haut Plateau, Itombwe, Minembwe, Ruzizi, Lemera, Fizi, Mwenga, Kimbi Lulenge, Kaziba, Mwana, Nyangezi	Week 1	Week 9	98.87	1376	672.29	$1.0x10^{-17}$
4	Opienge, Lubutu	Week 44	Week 46	94.16	174	14.53	$1.0x10^{-17}$
5	Moba	Week 45	Week 52	0	357	78.39	$1.0x10^{-17}$
6	Nyemba	Week 12	Week 12	0	139	12.79	$1.0x10^{-17}$
7	Katwa	Week 41	Week 48	0	233	45.88	$1.0x10^{-17}$

8	Lukonga, Bobozo, Kananga, Ndesha, Tshikaji, Katoka, Tshikula, Mikalayi, Mutoto, Demba, Bukonde, Katende, Bilonda, Dibaya, Ndekesha, Kabeya Kamuanga, Bena Leke, Lubondaie, Miabi, Tshilundu, Lubunga, Luebo, Tshibala, Mwetshi, Kamiji, Tshitshimbi, Mpokolo, Luiza, Mukumbi	Week 28	Week 29	122.97	84	4.46	$1.0x10^{-17}$
9	Malemba Nkulu, Lwamba, x, x, Mukanga, Kabondo Dianda, Kinkondja, Butumba	Week 1	Week 11	70.63	806	432.52	$1.0x10^{-17}$
10	Minga, Dikungu Tshumbe, Pania Mutombo, Tshofa, Wembo Nyama, Lusambo	Week 32	Week 36	101.18	107	15.14	$1.0x10^{-17}$
11	Kasimba, Pweto, Kalemie	Week 13	Week 24	85.08	548	280.74	$1.0x10^{-17}$
12	Shabunda, Lulingu, Kalima, Pangi, Mulungu, Kakole, Punia	Week 37	Week 40	101.19	54	4.50	$1.0x10^{-17}$
13	Dilala, Mutshatsha, Kilela Balanda, Lualaba, Kinda, Lubudi	Week 38	Week 38	119.73	28	0.71	$1.0x10^{-17}$
14	Jiba, Linga, Drodro, Rethy, Angumu, Logo, Fataki, Lita, Rimba, Nyarambe, Mahagi, Bunia	Week 19	Week 25	56.34	46	3.86	$1.0x10^{-17}$
15	Kongolo, Lusangi, Mbulala, Nyunzu	Week 18	Week 18	97.97	13	0.25	$8.7x10^{-15}$
16	Kaniama	Week 13	Week 13	0	10	0.23	$6.1x10^{-10}$
17	Kabondo	Week 2	Week 2	0	5	0.098	0.00035

S6 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2005.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Haut Plateau, Uvira, Lemera, Ruzizi, Kaziba, Nundu, Itombwe, Mwana, Mwenga, Nyangezi, Mubumbano, Nyatende, Walungu, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Minembwe, Kamituga, Kaniola, Kabare, Kitutu, Kalonge, Miti Murhesa, Idjwi, Kimbi Lulenge, Fizi, Katana	Week 1	Week 19	121.23	3500	1726.02	$1.0x10^{-17}$
2	Kailo, Kindu, Alunguli, Kalima, Lowa	Week 35	Week 41	112.10	1337	387.33	$1.0x10^{-17}$
3	Manguredjipa, Musienene, Biena, Alimbongo, Mabalako, Butembo, Vohovi, Pinga, Mambasa, Kayna, Lubero, Niania, Masereka, Beni	Week 33	Week 37	112.88	1081	270.11	$1.0x10^{-17}$

4	Kabalo, Ankoro, Mbulala, Kongolo	Week 48	Week 51	100.92	264	15.10	$1.0x10^{-17}$
5	Kirotshe, Goma, Karisimbi, Nyiragongo, Kitoyi, Minova, Masisi, Birambizo	Week 20	Week 33	32.97	1470	618.10	$1.0x10^{-17}$
6	Nyakunde	Week 6	Week 10	0	260	32.04	$1.0x10^{-17}$
7	Boga, Gethy, Kamango, Komanda, Rwampara, Oicha, Tchomia, Nizi, Mutwanga	Week 14	Week 19	72.14	334	65.06	$1.0x10^{-17}$
8	Angumu, Nyarambe, Rethy, Linga, Jiba, Logo	Week 36	Week 41	27.10	395	102.55	$1.0x10^{-17}$
9	Moba	Week 50	Week 50	0	93	3.49	$1.0x10^{-17}$
10	Nyemba, Kalemie	Week 38	Week 46	87.81	848	443.54	$1.0x10^{-17}$
11	Kabondo Dianda, Butumba, Malemba Nkulu, Kamina Base, Bukama, Kinkondja	Week 1	Week 8	92.11	283	93.30	$1.0x10^{-17}$
12	Gombari, Mandima	Week 17	Week 19	71.58	22	0.71	$1.0x10^{-17}$
13	Lukafu, Kikula, Kasenga, Bunkeya, Kapolobwe, Kafubu, Kambove, Lubumbashi, Tshamilemba, Vangu, Kowe, Ruashi, Likasi, Kipushi, Kamalondo, Kapemba, Mufunga Sampwe, Mubunda	Week 42	Week 43	116.39	15	0.84	$2.3x10^{-11}$
14	Kapanga	Week 5	Week 7	0	23	3.98	$1.3x10^{-07}$
15	Kabondo	Week 44	Week 44	0	6	0.077	$4.6x10^{-07}$
16	Aba, Laybo, Adi, Faradje, Makoro, Adia, Ariwara, Biringi	Week 50	Week 50	100.64	6	0.11	$4.2x10^{-06}$
17	Tshilundu, Miabi, Tshitshimbi, Kamiji, Bonzola, Bimpemba, Lubilanji, Kansele, Kabeya Kamuanga, Diulu, Dibindi, Tshilenge, Muya, Lukelenge, Tshitenge, Mukumbi, Lubondaie, Mulumba, Mwene Ditu, Makota	Week 19	Week 30	66.74	13	1.72	0.0002
18	Bafwabogbo, Bafwasende, Opienge, Wanie Rukula	Week 11	Week 11	117.02	4	0.068	0.0031

S7 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2006.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***

1	Kadutu, Bagira Kasha, Ibanda, Nyatende, Kabare, Walungu, Nyangezi, Mubumbano, Kaziba, Miti Murhesa, Kalonge, Idjwi, Mwana, Kaniola	Week 46	Week 52	46.83	3857	1340.71	$1.0x10^{-17}$
2	Kinkondja, Lwamba, Malemba Nkulu, Kabongo, Ankoro, Kabondo Dianda	Week 2	Week 7	92.11	1695	420.79	$1.0x10^{-17}$
3	Nyiragongo, Karisimbi, Goma, Kirotshe, Rutshuru	Week 22	Week 29	28.70	1909	541.71	$1.0x10^{-17}$
4	Pweto	Week 42	Week 45	0	457	42.63	$1.0x10^{-17}$
5	Tumba	Week 39	Week 43	0	493	59.77	$1.0x10^{-17}$
6	Kamango, Oicha, Boga, Mutwanga, Kalunguta, Beni, Komanda, Gethy	Week 30	Week 38	54.08	471	85.58	$1.0x10^{-17}$
7	Nyemba, Kalemie, Fizi	Week 32	Week 42	107.35	1710	808.02	$1.0x10^{-17}$
8	Laybo, Adi	Week 35	Week 36	24.34	139	6.09	$1.0x10^{-17}$
9	Pangi	Week 41	Week 45	0	239	30.89	$1.0x10^{-17}$
10	Lita, Bunia, Drodro, Fataki, Jiba, Linga, Nizi, Tchomia, Mangala, Bambu	Week 1	Week 15	47.08	1138	543.51	$1.0x10^{-17}$
11	Kinda, Kilela Balanda	Week 46	Week 46	85.38	47	0.83	$1.0x10^{-17}$
12	Kitutu, Kamituga, Kakole, Itombwe, Mwenga	Week 18	Week 21	65.59	73	4.38	$1.0x10^{-17}$
13	Moanda, Kitona, Boma Bungu	Week 19	Week 37	55.44	209	61.76	$1.0x10^{-17}$
14	Walikale	Week 13	Week 15	0	60	5.22	$1.0x10^{-17}$
15	Samba, Mbulala, Kasongo, Kunda, Lusangi, Kibombo, Lubao, Salamabila, Kongolo	Week 48	Week 52	123.60	109	21.79	$1.0x10^{-17}$
16	Kyondo	Week 1	Week 6	0	137	34.63	$1.0x10^{-17}$
17	Kimpangu, Kwilu Ngongo	Week 42	Week 46	37.09	60	6.65	$1.0x10^{-17}$
18	Mufunga Sampwe, Bunkeya, Mitwaba, Butumba	Week 21	Week 31	110.22	100	21.65	$1.0x10^{-17}$
19	Manguredjipa, Musienene, Biena, Alimbongo, Mabalako, Butembo, Vohovi, Katwa, Pinga	Week 45	Week 48	97.58	115	34.59	$1.0x10^{-17}$

20	Kabalo	Week 43	Week 47	0	48	6.19	$1.0x10^{-17}$
21	Tembo	Week 29	Week 31	0	18	0.97	$1.7x10^{-13}$
22	Kipushi	Week 48	Week 48	0	6	0.15	$9.1x10^{-05}$
23	Kayamba, Kalonda Est, Kitenge	Week 33	Week 33	82.02	4	0.068	0.0052

S8 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2007.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Rutshuru	Week 48	Week 52	0	1466	228.04	$1.0x10^{-17}$
2	Nyatende, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Nyangezi, Walungu, Kabare, Kaziba, Mubumbano, Mwana, Kalonge, Lemera, Miti Murhesa	Week 1	Week 11	46.77	3418	1342.83	$1.0x10^{-17}$
3	Butumba, Kabondo Dianda, Bukama	Week 2	Week 16	66.35	4089	1834.61	$1.0x10^{-17}$
4	Pweto	Week 32	Week 34	0	413	21.97	$1.0x10^{-17}$
5	Kapolobwe, Likasi, Kikula, Kambove, Panda, Kowe, Vangu, Kipushi, Ruashi, Kanzenze, Tshamilemba, Mubunda, Lukafu, Kisanga, Kamalondo, Bunkeya, Katuba, Fungurume, Lubumbashi, Kapemba, Kenya, Kafubu, Manika	Week 41	Week 52	122.08	1587	518.92	$1.0x10^{-17}$
6	Minova, Kitoyi, Bunyakiri, Katana, Kirotshe, Goma	Week 41	Week 47	34.89	2153	882.18	$1.0x10^{-17}$
7	Nyemba, Kalemie	Week 19	Week 38	87.81	2244	975.18	$1.0x10^{-17}$
8	Lwamba, Malemba Nkulu, Kinkondja, Mukanga, Mulongo, Ankoro	Week 36	Week 41	95.71	852	206.94	$1.0x10^{-17}$
9	Moba, Kasimba	Week 37	Week 47	101.09	1498	583.74	$1.0x10^{-17}$
10	Kongolo, Lusangi, Mbulala, Nyunzu, Kabalo	Week 39	Week 42	100.92	597	116.83	$1.0x10^{-17}$

11	Butembo, Katwa, Vohovi, Masereka, Biena, Kyondo, Lubero, Mabalako, Kalunguta, Beni, Alimbongo, Mutwanga, Musienene, Kayna	Week 16	Week 19	66.78	211	15.08	$1.0x10^{-17}$
12	Walikale, Itebero, Kibua, Punia, Pinga	Week 22	Week 37	91.89	474	111.29	$1.0x10^{-17}$
13	Sakania	Week 45	Week 46	0	132	8.67	$1.0x10^{-17}$
14	Lita, Bunia, Drodro, Fataki, Jiba, Linga, Nizi, Tchomia	Week 33	Week 38	46.30	241	44.58	$1.0x10^{-17}$
15	Kimbi Lulenge, Minembwe, Kabambare, Itombwe, Fizi, Kitutu, Nundu, Kamituga, Kampene, Kakole, Haut Plateau, Uvira	Week 22	Week 30	117.12	824	410.27	$1.0x10^{-17}$
16	Ariwara, Laybo, Adi, Aru, Adia, Aungba, Biringi, Makoro, Aba, Mahagi, Kambala, Rimba, Logo, Mangala, Rethy, Nyarambe	Week 43	Week 46	111.49	78	13.22	$1.0x10^{-17}$
17	Mandima, Lolwa, Gombari, Kilo, Damasi, Mongbwalu, Mambasa, Nyakunde	Week 28	Week 28	93.12	15	0.19	$1.0x10^{-17}$
18	Mutshatsha, Dilala, Kilela Balanda, Lualaba, Kasaji	Week 45	Week 50	121.56	37	5.10	$1.1x10^{-16}$
19	Kapanga	Week 46	Week 47	0	18	2.25	$1.6x10^{-07}$
20	Kuimba	Week 5	Week 9	0	18	2.57	$1.7x10^{-06}$

S9 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2008.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Kapolobwe, Likasi, Kikula, Kambove, Panda, Kowe, Vangu, Kipushi, Ruashi, Kanzenze, Tshamilemba, Mubunda, Lukafu, Kisanga, Kamalondo, Bunkeya, Katuba, Fungurume, Lubumbashi, Kapemba, Kenya, Kafubu, Manika	Week 2	Week 11	122.08	5099	1984.60	$1.0x10^{-17}$
2	Kibua, Masisi, Kitoyi, Mweso, Itebero, Pinga, Kirotshe, Walikale, Minova, Kahele, Birambizo	Week 17	Week 31	77.90	3043	1241.51	$1.0x10^{-17}$
3	Kabambare, Kimbi Lulenge, Minembwe, Kampene, Lusangi, Nyunzu, Kongolo, Fizi	Week 32	Week 43	112.62	1126	364.78	$1.0x10^{-17}$

4	Kyondo, Masereka, Katwa, Butembo, Vohovi, Lubero, Mutwanga, Kalunguta, Beni, Mabalako, Biena, Alimbongo, Oicha, Kamango, Kayna, Binza, Musienene, Kibirizi, Boga, Komanda, Bambo, Rwanguba	Week 44	Week 50	118.45	469	122.10	$1.0x10^{-17}$
5	Kindu, Alunguli, Kailo	Week 44	Week 45	54.98	187	16.38	$1.0x10^{-17}$
6	Kabondo Dianda, Butumba, Malemba Nkulu, Kamina Base, Bukama, Kinkondja, Lwamba	Week 1	Week 3	99.89	390	90.81	$1.0x10^{-17}$
7	Ruzizi, Lemera, Uvira, Haut Plateau, Nyangezi, Kaziba, Mwana, Nyatende, Nundu, Mubumbano, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Walungu, Mwenga, Itombwe, Kabare, Idjwi	Week 48	Week 52	94.42	637	245.64	$1.0x10^{-17}$
8	Linga	Week 33	Week 38	0	110	7.71	$1.0x10^{-17}$
9	Wanie Rukula	Week 9	Week 13	0	130	13.14	$1.0x10^{-17}$
10	Ariwara, Laybo, Adi, Aru, Adia, Aungba, Biringi, Makoro, Aba, Mahagi, Kambala, Rimba, Logo, Mangala, Rethy, Nyarambe	Week 5	Week 7	111.49	239	56.59	$1.0x10^{-17}$
11	Lita, Bunia, Drodro	Week 1	Week 3	23.01	173	31.41	$1.0x10^{-17}$
12	Kalemie, Kasimba, Nyemba	Week 27	Week 28	87.81	209	49.39	$1.0x10^{-17}$
13	Mutshatsha, Dilala, Kilela Balanda, Lualaba, Kasaji	Week 8	Week 16	121.56	243	78.18	$1.0x10^{-17}$
14	Pweto	Week 31	Week 38	0	99	18.30	$1.0x10^{-17}$
15	Manono, Mulongo, Kiambi, Ankoro, Kabalo	Week 35	Week 41	105.29	112	26.87	$1.0x10^{-17}$
16	Mandima, Lolwa, Gombari, Kilo, Damasi, Mongbwalu, Mambasa, Nyakunde	Week 20	Week 20	93.12	22	0.54	$1.0x10^{-17}$
17	Kaniama	Week 14	Week 16	0	16	0.91	$1.7x10^{-11}$
18	Lubao, Kamana, Kitenge, Mbulala	Week 41	Week 43	93.75	17	1.38	$9.9x10^{-10}$

S10 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2009.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Karisimbi, Goma	Week 33	Week 35	3.56	916	194.61	$1.0x10^{-17}$
2	Lualaba, Dilala, Manika, Fungurume, Kilela Balanda, Mutshatsha, Lubudi	Week 7	Week 20	113.63	893	192.14	$1.0x10^{-17}$
3	Kabare, Kadutu, Ibanda, Bagira Kasha, Nyatende, Walungu, Miti Murhesa, Kalonge, Bunyakiri	Week 39	Week 52	35.54	2557	1392.54	$1.0x10^{-17}$
4	Nyemba, Kalemie	Week 32	Week 40	87.81	1484	680.46	$1.0x10^{-17}$
5	Idjwi	Week 1	Week 3	0	233	20.25	$1.0x10^{-17}$
6	Mitwaba, Mukanga, Kilwa, Mufunga Sampwe, Mulongo, Malemba Nkulu	Week 43	Week 51	113.87	422	100.63	$1.0x10^{-17}$
7	Biena, Butembo, Katwa, Vohovi, Mabalako, Musienene, Alimbongo, Lubero, Masereka, Manguredjipa	Week 1	Week 1	58.71	112	3.54	$1.0x10^{-17}$
8	Ankoro	Week 29	Week 30	0	83	1.36	$1.0x10^{-17}$
9	Tchomia, Bunia, Nizi, Gethy, Rwampara, Lita, Boga, Bambu, Drodro, Fataki, Kilo, Jiba, Mangala, Komanda, Kamango, Linga, Mongbwalu, Rethy, Rimba, Nyakunde, Lolwa, Kambala, Logo, Angumu, Oicha, Mahagi, Mutwanga	Week 10	Week 12	120.51	125	15.28	$1.0x10^{-17}$
10	Walikale, Itebero, Kibua, Punia, Pinga	Week 21	Week 23	91.89	94	10.40	$1.0x10^{-17}$
11	Minembwe, Kimbi Lulenge, Itombwe, Nundu, Fizi	Week 36	Week 39	69.75	746	416.24	$1.0x10^{-17}$
12	Moba	Week 31	Week 32	0	43	2.53	$1.0x10^{-17}$
13	Kapanga	Week 31	Week 31	0	17	0.26	$1.0x10^{-17}$
14	Kongolo, Lusangi, Mbulala, Nyunzu	Week 4	Week 4	97.97	34	3.89	$1.0x10^{-17}$
15	Laybo, Adi, Ariwara, Adia, Aba, Aru	Week 11	Week 14	52.60	21	1.12	$1.0x10^{-17}$
16	Kafubu, Lubumbashi, Kapemba, Kamalondo, Kenya, Tshamilemba, Katuba, Vangu, Kowe, Ruashi, Mubunda, Kipushi, Kisanga, Lukafu	Week 1	Week 2	91.93	19	1.52	$1.0x10^{-11}$

17	Kindu, Alunguli, Kailo	Week 1	Week 9	54.98	22	4.00	$1.6x10^{-06}$
18	Kamina Base, Songa, Kamina, Kabondo Dianda, Kinda, Bukama	Week 8	Week 16	108.44	26	7.12	0.0003

S11 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2010.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Shabunda	Week 33	Week 37	0	783	110.07	$1.0x10^{-17}$
2	Masereka, Lubero, Kyondo, Katwa, Butembo, Vohovi, Alimbongo, Biena, Kalunguta, Mabalako, Kayna, Mutwanga, Beni, Musienene, Binza, Kibirizi, Oicha, Kamango, Bambo, Manguredjipa, Pinga, Rwanguba	Week 13	Week 23	112.20	914	265.41	$1.0x10^{-17}$
3	Kaziba, Mwana, Nyangezi, Mubumbano, Nyatende, Walungu, Lemera, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Mwenga, Haut Plateau, Ruzizi, Kabare	Week 1	Week 6	46.58	893	284.17	$1.0x10^{-17}$
4	Butumba, Kabondo Dianda, Bukama, Malemba Nkulu, Lwamba, Mufunga Sampwe, Mukanga, Kinkondja	Week 22	Week 30	118.02	958	330.67	$1.0x10^{-17}$
5	Kabalo, Ankoro, Mbulala, Kongolo	Week 44	Week 46	100.92	269	34.32	$1.0x10^{-17}$
6	Kitoyi, Masisi, Minova, Kirotshe	Week 42	Week 51	28.11	982	395.87	$1.0x10^{-17}$
7	Nundu	Week 31	Week 33	0	261	38.15	$1.0x10^{-17}$
8	Kalemie, Kasimba, Nyemba, Nyunzu	Week 38	Week 42	115.22	458	153.90	$1.0x10^{-17}$
9	Kiambi, Manono	Week 43	Week 43	86.61	22	0.53	$1.0x10^{-17}$
10	Kilwa	Week 10	Week 18	0	66	11.95	$1.0x10^{-17}$
11	Kapanga	Week 39	Week 41	0	47	10.57	$6.7x10^{-14}$
12	Kapolobwe	Week 32	Week 33	0	13	0.37	$6.7x10^{-14}$
13	Lolwa, Komanda, Mandima, Kilo, Rwampara, Boga, Gethy	Week 12	Week 15	75.42	16	1.61	$2.8x10^{-08}$
14	Mbanza Ngungu	Week 43	Week 43	0	6	0.094	$1.2x10^{-06}$
15	Songa, Kamina Base, Kafakumba, Kabongo	Week 45	Week 45	102.23	5	0.13	0.0008
16	Jiba, Linga, Drodro	Week 46	Week 47	13.81	6	0.39	0.014

S12 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2011.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Bolobo	Week 23	Week 26	0	960	136.18	$1.0x10^{-17}$
2	Isangi, Yakusu, Yabahondo, Bengamisa, Basoko, Mangobo, Basali, Tshopo, Lubunga	Week 9	Week 17	94.80	799	125.89	$1.0x10^{-17}$
3	Idjwi, Katana, Bunyakiri, Minova, Kabare, Ibanda, Miti Murhesa, Kadutu, Bagira Kasha	Week 39	Week 52	45.64	2110	849.28	$1.0x10^{-17}$
4	Makoro, Adia, Biringi, Watsa, Laybo, Aba, Faradje, Ariwara, Aungba, Damasi, Adi, Aru, Nyakunde, Kambala, Mongbwalu, Mangala, Rimba, Mahagi, Kilo, Gombari	Week 11	Week 17	123.09	438	60.28	$1.0x10^{-17}$
5	Irebu, Ntondo, Bikoro, Lukolela, Mbandaka, Iboko, Bandjau, Lilanga Bobangi, Bolenge	Week 26	Week 36	116.97	864	283.54	$1.0x10^{-17}$
6	Kalunguta, Beni, Mutwanga, Oicha, Mabalako, Vohovi	Week 43	Week 46	34.15	216	21.49	$1.0x10^{-17}$
7	Lulingu, Shabunda, Punia, Mulungu, Itebero, Kalima, Ferekeni, Kaniola, Kamituga, Kahele, Kalonge	Week 14	Week 20	120.99	241	28.81	$1.0x10^{-17}$
8	Birambizo	Week 1	Week 4	0	173	12.14	$1.0x10^{-17}$
9	Tchomia	Week 50	Week 52	0	210	21.21	$1.0x10^{-17}$
10	Kabalo, Ankoro, Mbulala	Week 38	Week 40	89.14	181	15.30	$1.0x10^{-17}$
11	Lubutu, Obokote, Opienge, Walikale	Week 32	Week 37	103.69	299	54.95	$1.0x10^{-17}$
12	Mokala, Djuma, Sia, Kimputu, Bulungu, Bosobe, Ipamu	Week 31	Week 38	88.20	345	81.98	$1.0x10^{-17}$
13	Fizi, Nundu, Minembwe, Kimbi Lulenge, Uvira	Week 1	Week 20	98.63	1418	765.44	$1.0x10^{-17}$
14	Lubero	Week 19	Week 23	0	150	13.90	$1.0x10^{-17}$
15	Mankanza, Bomongo, Mampoko, Bokonzi, Bosomondanda	Week 18	Week 26	101.75	401	131.52	$1.0x10^{-17}$

16	Lwamba, Malemba Nkulu	Week 1	Week 10	35.12	135	17.06	$1.0x10^{-17}$
17	Kingabwa, Barumbu, Limeté, Masina II, Kalamu II	Week 46	Week 51	4.56	243	61.03	$1.0x10^{-17}$
18	Kinkondja	Week 51	Week 52	0	103	9.74	$1.0x10^{-17}$
19	Kasimba, Pweto, Kalemie, Moba	Week 1	Week 8	101.09	354	129.99	$1.0x10^{-17}$
20	Opala, Ikela, Yaleko, Yahisule	Week 17	Week 21	110.45	68	7.02	$1.0x10^{-17}$
21	Bandundu, Bagata, Nioki, Mushie	Week 29	Week 34	84.95	112	26.44	$1.0x10^{-17}$
22	Kapanga	Week 47	Week 47	0	34	1.45	$1.0x10^{-17}$
23	Mbaya, Ndage, Bulu, Binga, Karawa, Bominenge	Week 26	Week 31	69.14	81	16.07	$1.0x10^{-17}$
24	Lusangi, Kampene, Kongolo	Week 41	Week 45	63.79	61	9.85	$1.0x10^{-17}$
25	Bolomba, Pendjwa, Monika, Ingende	Week 28	Week 30	93.17	31	2.95	$1.0x10^{-17}$
26	Yamaluka, Yambuku, Bosondjo, Bumba, Yamongili, Abuzi, Lisala, Lolo, Bosomanzi	Week 32	Week 36	113.42	62	13.86	$1.0x10^{-17}$
27	Boto, Mawuya, Kungu, Bwamanda, Tandala, Bangabola	Week 44	Week 46	88.31	23	2.12	$2.0x10^{-12}$
28	Boko, Kenge, Maluku I	Week 27	Week 30	79.82	55	17.79	$2.3x10^{-08}$
29	Monkoto	Week 31	Week 32	0	7	0.38	0.0022
30	Wema	Week 36	Week 36	0	5	0.13	0.0033
31	Ngidinga, Nselo, Kimvula, Boko Kivulu, Kisantu, Kimpangu, Sona Bata, Kwilu Ngongo, Mbanza Ngungu, Gombe Matadi, Massa, Mont Ngafula I	Week 30	Week 32	122.70	9	0.85	0.0044
32	Zongo	Week 13	Week 23	0	36	14.13	0.022

S13 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2012.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Karisimbi	Week 31	Week 36	0	1542	295.90	$1.0x10^{-17}$
2	Rwanguba	Week 25	Week 28	0	891	86.34	$1.0x10^{-17}$
3	Mubumbano, Mwana, Walungu, Kaziba, Nyatende, Bagira Kasha, Nyangezi, Kaniola, Kadutu, Mwenga, Ibanda, Kabare, Kalonge, Lemera, Miti Murhesa, Haut Plateau, Ruzizi	Week 1	Week 5	64.71	1084	191.48	$1.0x10^{-17}$
4	Mulongo, Mukanga, Manono, Lwamba, Malemba Nkulu	Week 37	Week 44	96.42	830	122.42	$1.0x10^{-17}$
5	Bolobo, Yumbi	Week 8	Week 12	60.96	736	151.79	$1.0x10^{-17}$
6	Kambala, Mangala, Aungba, Rimba, Fataki, Mahagi, Biringi, Logo, Nyakunde, Rethy, Aru, Linga, Mongbwalu, Bambu, Jiba, Lita, Drodro, Damasi, Adia, Angumu, Bunia, Kilo, Nyarambe, Nizi, Ariwara, Makoro, Rwampara, Laybo	Week 11	Week 22	95.99	1882	788.50	$1.0x10^{-17}$
7	Abuzi, Wasolo, Yambuku, Yakoma, Businga, Yamaluka, Wapinda, Yamongili	Week 15	Week 23	104.61	602	153.62	$1.0x10^{-17}$
8	Moba, Kasimba	Week 43	Week 48	101.09	266	30.95	$1.0x10^{-17}$
9	Bwamanda, Tandala, Gemena, Boto, Bongosenubia, Mawuya, Bominenge, Kungu, Libenge, Budjala, Bulu, Karawa, Bangabola, Bosobolo, Zongo	Week 21	Week 27	124.16	466	104.93	$1.0x10^{-17}$
10	Yalifafo	Week 17	Week 19	0	189	15.82	$1.0x10^{-17}$
11	Tchomia	Week 1	Week 9	0	856	350.74	$1.0x10^{-17}$
12	Mutwanga, Kalunguta, Beni, Kyondo, Kamango, Oicha, Vohovi, Katwa, Masereka, Butembo, Mabalako, Boga, Lubero, Komanda, Biena, Gethy, Alimbongo, Binza	Week 38	Week 42	109.79	306	63.73	$1.0x10^{-17}$
13	Bengamisa, Tshopo, Mangobo, Kabondo, Yakusu, Makiso Kisangani, Lubunga, Isangi, Banalia	Week 13	Week 16	87.72	240	42.50	$1.0x10^{-17}$
14	Kamina Base, Songa, Kamina, Kabondo Dianda, Kinda, Bukama	Week 17	Week 21	108.44	378	109.48	$1.0x10^{-17}$

15	Lowa	Week 15	Week 19	0	212	41.09	$1.0x10^{-17}$
16	Walikale, Itebero, Kibua, Punia, Pinga, Lubutu, Masisi	Week 43	Week 45	111.76	154	21.22	$1.0x10^{-17}$
17	Kabalo, Ankoro, Mbulala, Kongolo	Week 44	Week 51	100.92	114	12.14	$1.0x10^{-17}$
18	Shabunda	Week 19	Week 25	0	156	25.52	$1.0x10^{-17}$
19	Boende, Wema, Monika	Week 16	Week 20	90.68	150	24.08	$1.0x10^{-17}$
20	Yahuma	Week 24	Week 28	0	113	12.64	$1.0x10^{-17}$
21	Bikoro, Mbandaka	Week 13	Week 17	46.04	146	24.75	$1.0x10^{-17}$
22	Gombari	Week 14	Week 18	0	134	20.98	$1.0x10^{-17}$
23	Bili	Week 14	Week 18	0	126	19.86	$1.0x10^{-17}$
24	Djombo, Bosomondanda, Basankusu, Binga, Pimu, Befale, Bongandanga	Week 14	Week 28	121.8	437	184.36	$1.0x10^{-17}$
25	Ruashi, Kowe, Kipushi, Vangu, Mubunda, Tshamilemba, Kisanga, Kamalondo, Katuba, Kenya, Kapemba, Lubumbashi, Kapolobwe, Kafubu, Kanzenze, Panda, Kikula, Likasi	Week 41	Week 48	99.43	88	8.90	$1.0x10^{-17}$
26	Nioki, Bandundu, Bokoro, Mushie	Week 28	Week 34	83.12	124	20.65	$1.0x10^{-17}$
27	Fizi, Nundu, Minembwe, Kimbi Lulenge, Uvira, Itombwe, Nyemba	Week 45	Week 51	107.35	424	183.30	$1.0x10^{-17}$
28	Matadi, Nzanza, Inga, Boma, Sona Pangu	Week 22	Week 32	53.20	158	35.83	$1.0x10^{-17}$
29	Bondo	Week 6	Week 9	0	132	26.04	$1.0x10^{-17}$
30	Mbanza Ngungu, Gombe Matadi, Boko Kivulu, Kwilu Ngongo, Kisantu, Kimpese, Kimpangu, Sona Bata, Massa, Mont Ngafula I, Mangembo, Mont Ngafula II, Nselo, Ngidinga, Selembao, Binza Météo, Lemba, Kisenso, Binza Ozone, Bumbu, Makala, Kimbanseke, Ngaba, Kintambo, Biyela	Week 21	Week 24	104.07	94	14.19	$1.0x10^{-17}$
31	Iboko, Pendjwa, Ingende	Week 27	Week 30	63.53	53	3.49	$1.0x10^{-17}$
32	Mufunga Sampwe, Bunkeya, Mitwaba, Butumba	Week 27	Week 32	110.22	152	40.60	$1.0x10^{-17}$

33	Kalonda Est, Lukashi lualu, Kayamba, Kitenge, Kamana, Kalambayi Kabanga, Kabinda, Lubao, Tshofa, Kabongo	Week 36	Week 42	123.89	79	10.80	$1.0x10^{-17}$
34	Poko, Viandana, Ganga, Isiro	Week 49	Week 52	89.63	99	18.09	$1.0x10^{-17}$
35	Bokonzi	Week 18	Week 20	0	76	10.18	$1.0x10^{-17}$
36	Kilwa	Week 10	Week 12	0	40	2.66	$1.0x10^{-17}$
37	Kuimba, Kangu, Tshela, Kizu, Vaku, Lukula, Kinkonzi, Seke Banza, Boma Bungu, Moanda	Week 4	Week 12	90.15	388	200.01	$1.0x10^{-17}$
38	Kikongo, Kenge, Bagata, Yanga bosa, Kwamouth	Week 1	Week 3	90.05	61	8.41	$1.0x10^{-17}$
39	Faradje	Week 31	Week 33	0	43	5.84	$1.0x10^{-17}$
40	Gbadolite, Mobayi Mbongo	Week 12	Week 14	31.73	35	3.61	$1.0x10^{-17}$
41	Kapanga	Week 3	Week 4	0	36	4.11	$1.0x10^{-17}$
42	Opala, Ikela, Yaleko, Yahisule	Week 20	Week 28	110.45	51	9.22	$1.0x10^{-17}$
43	Oshwe, Ipamu, Ilebo, Kimputu, Mimia, Koshibanda, Bosobe	Week 38	Week 38	115.35	13	0.22	$1.8x10^{-15}$
44	Monkoto	Week 16	Week 18	0	32	3.89	$4.7x10^{-15}$
45	Doruma	Week 9	Week 9	0	10	0.41	$3.0x10^{-07}$

S14 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2013.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Kafubu, Lubumbashi, Kapemba, Kamalondo, Kenya, Tshamilemba, Katuba, Vangu, Kowe, Ruashi, Mubunda, Kipushi, Kisanga, Lukafu, Kikula	Week 4	Week 17	103.68	6349	3529.08	$1.0x10^{-17}$
2	Walungu, Bagira Kasha Nyatende, Kadutu, Mubumbano, Ibanda, Kabare, Nyangezi, Kaziba, Mwana, Kaniola, Kalonge, Miti Murhesa, Mwenga, Lemera, Bunyakiri, Idjwi, Kahele, Katana, Ruzizi, Haut Plateau, Minova, Kamituga, Mulungu, Uvira, Kitoyi, Itombwe, Itebero, Goma, Kirotshe	Week 24	Week 44	107.52	3151	1503.24	$1.0x10^{-17}$
3	Manika, Lualaba, Kanzenze, Panda, Fungurume, Likasi	Week 48	Week 52	89.37	457	59.55	$1.0x10^{-17}$
4	Nyemba, Kalemie, Fizi	Week 37	Week 52	107.35	1528	792.35	$1.0x10^{-17}$
5	Lwamba, Malemba Nkulu, Kinkondja, Mukanga, Mulongo, Ankoro, Kabondo Dianda, Butumba, Manono	Week 1	Week 9	111.32	952	408.32	$1.0x10^{-17}$
6	Nyarambe, Angumu, Logo, Rethy, Linga	Week 29	Week 39	38.36	302	66.63	$1.0x10^{-17}$
7	Bolobo, Yumbi, Mushie, Kwamouth	Week 18	Week 24	102.86	188	24.32	$1.0x10^{-17}$
8	Moba, Kilwa, Kasimba	Week 43	Week 48	121.44	438	145.23	$1.0x10^{-17}$
9	Alimbongo, Kayna, Lubero, Musienene, Biena, Masereka, Butembo, Katwa, Vohovi, Kyondo, Pinga, Kibirizi, Mabalako, Manguredjipa, Binza, Kalunguta, Beni, Mweso	Week 42	Week 48	93.77	206	41.06	$1.0x10^{-17}$
10	Kampene, Lusangi, Kakole, Kasongo, Kabambare, Kitutu	Week 43	Week 46	97.72	95	8.84	$1.0x10^{-17}$
11	Kinda, Kilela Balanda, Kamina, Kamina Base, Bukama	Week 7	Week 13	115.79	203	65.35	$1.0x10^{-17}$
12	Kilo, Mongbwalu	Week 17	Week 21	20.80	56	5.86	$1.0x10^{-17}$
13	Boga, Gethy, Kamango, Komanda, Rwampara, Oicha, Tchomia, Nizi, Mutwanga	Week 9	Week 11	72.14	184	65.93	$1.0x10^{-17}$

14	Lemba, Ngaba, Makala, Kisenso, Matete, Bumbu, Kalamu I, Selembao, Limeté, Ngiri Ngiri, Ndjili, Kalamu II, Kimbanseke, Kasa Vubu, Bandalungwa, Kokolo, Binza Météo, Kintambo, Lingwala, Kinshasa, Barumbu, Kingabwa, Kingasani	Week 1	Week 3	9.56	81	14.96	$1.0x10^{-17}$
15	Lilanga Bobangi, Bolenge	Week 12	Week 15	36.33	66	11.23	$1.0x10^{-17}$
16	Bosomondanda, Djombo, Bangabola, Basankusu, Binga, Budjala, Mankanza	Week 8	Week 12	101.75	112	34.53	$1.0x10^{-17}$
17	Adi, Laybo, Ariwara, Adia, Aba, Aru, Makoro, Biringi, Aungba, Faradje, Mahagi, Kambala, Rimba	Week 14	Week 15	120.98	49	8.31	$1.0x10^{-17}$
18	Moanda, Kitona, Boma Bungu, Lukula, Boma	Week 23	Week 24	62.80	15	0.34	$1.1x10^{-16}$
19	Mbulala, Samba, Kongolo, Kabalo	Week 52	Week 52	89.14	15	0.88	$1.9x10^{-10}$
20	Isangi	Week 33	Week 38	0	15	1.18	$1.5x10^{-08}$
21	Lubao, Kamana, Kitenge	Week 1	Week 4	90.33	26	4.66	$4.4x10^{-08}$
22	Niania	Week 14	Week 16	0	17	2.05	$5.5x10^{-07}$
23	Bosondjo, Yamaluka, Bumba, Lingomo, Lisala, Bongandanga, Yambuku, Yamongili, Pimu	Week 23	Week 24	106.45	7	0.43	0.0036

S15 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2014.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Butumba, Kabondo Dianda, Bukama	Week 1	Week 11	66.35	867	202.39	$1.0x10^{-17}$
2	Karisimbi	Week 23	Week 29	0	273	24.38	$1.0x10^{-17}$
3	Kayna, Alimbongo	Week 3	Week 6	23.74	343	46.88	$1.0x10^{-17}$
4	Masereka, Lubero, Kyondo	Week 33	Week 38	19.61	377	58.75	$1.0x10^{-17}$
5	Mufunga Sampwe	Week 19	Week 24	0	268	28.11	$1.0x10^{-17}$

6	Nyemba	Week 33	Week 36	0	301	47.10	$1.0x10^{-17}$
7	Kenya, Katuba, Kamalondo, Kapemba, Kisanga, Mubunda, Vangu, Kowe, Kipushi, Kafubu, Kapolobwe, Kikula, Lukafu	Week 5	Week 18	123.15	742	270.19	$1.0x10^{-17}$
8	Kabambare, Kimbi Lulenge, Minembwe, Kampene, Lusangi, Nyunzu, Kongolo	Week 36	Week 37	108.41	158	14.56	$1.0x10^{-17}$
9	Kibua, Masisi, Kitoyi, Mweso, Itebero, Pinga, Kirotshe, Walikale, Minova, Kahele, Birambizo, Bunyakiri, Miti Murhesa, Goma	Week 43	Week 50	93.32	1018	497.27	$1.0x10^{-17}$
10	Malemba Nkulu	Week 38	Week 42	0	294	67.96	$1.0x10^{-17}$
11	Uvira	Week 12	Week 16	0	520	188.18	$1.0x10^{-17}$
12	Lulingu	Week 38	Week 39	0	117	8.67	$1.0x10^{-17}$
13	Pweto, Kasimba, Kiambi, Kilwa	Week 7	Week 11	120.85	210	36.74	$1.0x10^{-17}$
14	Nyangezi, Nyatende, Kaziba, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Walungu, Mubumbano, Lemera, Mwana, Kabare, Ruzizi	Week 1	Week 7	44.78	645	271.59	$1.0x10^{-17}$
15	Kinkondja	Week 11	Week 17	0	625	269.74	$1.0x10^{-17}$
16	Ankoro	Week 45	Week 48	0	108	10.42	$1.0x10^{-17}$
17	Manika, Lualaba, Kanzenze, Panda, Fungurume, Likasi	Week 1	Week 5	89.37	206	45.58	$1.0x10^{-17}$
18	Mukanga	Week 22	Week 31	0	169	32.26	$1.0x10^{-17}$
19	Salamabila, Pangi, Kunda, Kasongo, Alunguli, Kalima, Kindu, Kibombo, Shabunda	Week 28	Week 30	108.13	41	1.32	$1.0x10^{-17}$
20	Moba	Week 39	Week 42	0	95	26.90	$1.0x10^{-17}$
21	Mangala, Kambala, Fataki, Bambu, Nyakunde, Rimba, Mongbwalu, Lita, Aungba, Bunia, Kilo, Logo, Drodro, Rethy, Linga, Mahagi, Nizi	Week 1	Week 4	57.50	16	1.92	$9.1x10^{-07}$
22	Lubao, Kamana, Kitenge, Mbulala, Tshofa, Kalonda Est, Samba	Week 40	Week 41	110.53	9	0.59	$5.3x10^{-05}$

23	Kalambayi Kabanga, Ngandajika, Lukashi lualu, Mulumba, Kanda Kanda, Kayamba	Week 39	Week 39	83.13	6	0.17	$9.7x10^{-05}$
24	Maluku II, Nsele, Kikimi, Masina I, Biyela, Maluku I, Kingasani, Masina II, Kimbanseke, Ndjili, Kingabwa, Matete, Kisenso, Limeté, Ngaba, Lemba, Barumbu, Kalamu II, Kalamu I, Makala, Kinshasa, Kasa Vubu	Week 48	Week 48	53.89	5	0.10	0.0003
25	Mutshatsha, Dilala, Kilela Balanda	Week 6	Week 6	104.73	4	0.080	0.0072

S16 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2015.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Kailo, Kindu, Alunguli, Kalima, Lowa	Week 36	Week 40	112.10	2641	819.77	$1.0x10^{-17}$
2	Butumba, Kabondo Dianda, Bukama, Malemba Nkulu, Lwamba, Mufunga Sampwe, Mukanga, Kinkondja, Mitwaba	Week 1	Week 8	119.88	1180	273.11	$1.0x10^{-17}$
3	Ruashi, Kowe, Kipushi, Vangu, Mubunda, Tshamilemba, Kisanga, Kamalondo, Katuba, Kenya, Kapemba, Lubumbashi, Kapolobwe, Kafubu, Kanzenze, Panda	Week 49	Week 50	93.55	497	39.61	$1.0x10^{-17}$
4	Binza, Kibirizi, Rwanguba, Bambo, Rutshuru, Birambizo, Lubero, Kayna, Masereka, Nyiragongo, Mweso, Kyondo, Karisimbi, Alimbongo, Goma, Kirotshe, Katwa, Butembo, Vohovi, Masisi, Mutwanga, Kitoyi, Biena, Minova, Pinga	Week 12	Week 34	120.33	1800	707.06	$1.0x10^{-17}$
5	Nyarambe, Angumu, Logo, Rethy, Linga, Mahagi, Jiba, Rimba	Week 51	Week 52	51.07	183	10.75	$1.0x10^{-17}$
6	Samba, Mbulala, Kasongo, Kunda, Lusangi, Kibombo	Week 40	Week 43	102.73	205	33.77	$1.0x10^{-17}$
7	Itombwe, Minembwe, Haut Plateau, Nundu, Mwenga, Kamituga, Uvira, Kitutu, Mwana, Lemera, Kaziba, Kimbi Lulenge, Ruzizi, Mubumbano, Nyangezi, Fizi, Bagira Kasha, Kadutu, Ibanda, Kakole, Kabare, Kalonge	Week 5	Week 11	120.02	893	431.14	$1.0x10^{-17}$
8	Kalemie, Kasimba, Nyemba	Week 47	Week 52	87.81	469	178.64	$1.0x10^{-17}$
9	Lolwa, Komanda, Mandima, Kilo, Rwampara, Boga, Gethy	Week 33	Week 34	75.42	112	12.99	$1.0x10^{-17}$

10	Wanie Rukula	Week 39	Week 41	0	144	25.18	$1.0x10^{-17}$
11	Lubutu	Week 25	Week 36	0	114	16.92	$1.0x10^{-17}$
12	Moba	Week 50	Week 52	0	109	15.35	$1.0x10^{-17}$
13	Lulingu	Week 41	Week 47	0	134	30.02	$1.0x10^{-17}$
14	Mushie	Week 44	Week 48	0	80	11.21	$1.0x10^{-17}$
15	Bengamisa, Tshopo, Mangobo, Kabondo, Yakusu, Makiso Kisangani, Lubunga	Week 43	Week 46	76.91	60	8.98	$1.0x10^{-17}$
16	Manono, Mulongo, Kiambi, Ankoro, Kabalo	Week 1	Week 8	105.29	60	12.80	$1.0x10^{-17}$
17	Yahuma	Week 30	Week 30	0	5	0.043	$8.7x10^{-06}$
18	Kasenga, Lukafu, Kikula	Week 1	Week 4	109.77	22	4.35	$2.1x10^{-05}$
19	Dilala, Mutshatsha, Kilela Balanda, Lualaba, Kinda, Lubudi	Week 47	Week 52	119.73	20	5.42	0.013

S17 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2016.

Cluster number	**Health zones**	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p***
1	Yahuma, Djolu, Basoko	Week 8	Week 14	77.72	941	187.61	$1.0x10^{-17}$
2	Mbulala, Samba, Kongolo, Kabalo	Week 43	Week 49	89.14	453	49.44	$1.0x10^{-17}$
3	Mampoko, Lotumbe, Mankanza, Wangata, Bomongo, Bolenge, Lilanga Bobangi, Mbandaka	Week 19	Week 34	105.13	1952	820.96	$1.0x10^{-17}$
4	Kabondo Dianda, Butumba, Malemba Nkulu, Kamina Base, Bukama, Kinkondja	Week 2	Week 16	92.11	1457	524.78	$1.0x10^{-17}$
5	Kakole, Kampene, Kitutu, Kamituga, Shabunda, Kasongo, Mulungu, Lusangi, Kimbi Lulenge, Pangi, Itombwe, Kabambare, Minembwe, Mwenga, Kitutu	Week 34	Week 46	124.02	1056	368.78	$1.0x10^{-17}$

6	Pinga, Kayna, Kibua, Alimbongo, Musienene, Mweso, Kibirizi, Masisi, Walikale, Lubero, Birambizo, Manguredjipa, Biena, Bambo, Kitoyi, Masereka, Kirotshe	Week 17	Week 23	110.27	690	186.02	$1.0x10^{-17}$
7	Kapolobwe, Likasi, Kikula, Kambove, Panda, Kowe, Vangu, Kipushi, Ruashi, Kanzenze, Tshamilemba, Mubunda, Lukafu, Kisanga, Kamalondo, Bunkeya, Katuba, Fungurume, Lubumbashi, Kapemba, Kenya	Week 2	Week 17	96.31	962	335.57	$1.0x10^{-17}$
8	Ubundu, Yaleko, Lubunga, Makiso Kisangani, Mangobo, Lowa, Tshopo, Wanie Rukula, Kabondo, Opala	Week 25	Week 37	117.57	996	375.13	$1.0x10^{-17}$
9	Nyemba, Kalemie	Week 27	Week 31	87.81	965	388.47	$1.0x10^{-17}$
10	Kailo, Kindu, Alunguli	Week 38	Week 52	58.93	536	149.61	$1.0x10^{-17}$
11	Mbanza Ngungu, Gombe Matadi, Boko Kivulu, Kwilu Ngongo, Kisantu	Week 41	Week 46	52.88	228	26.12	$1.0x10^{-17}$
12	Fataki, Rimba, Linga, Drodro, Lita, Mangala, Rethy, Jiba, Logo, Kambala, Mahagi, Bunia, Angumu, Bambu, Aungba, Nizi, Nyarambe, Nyakunde, Mongbwalu, Tchomia, Kilo	Week 1	Week 8	76.98	541	166.38	$1.0x10^{-17}$
13	Binga, Mbaya, Bulu, Ndage, Budjala, Djombo, Bosomondanda, Pimu, Lisala, Bangabola, Bosomanzi	Week 29	Week 39	113.60	822	343.49	$1.0x10^{-17}$
14	Iboko, Pendjwa, Ingende	Week 49	Week 52	63.53	103	4.01	$1.0x10^{-17}$
15	Pweto, Kilwa, Kasimba, Kiambi	Week 39	Week 49	120.85	304	64.34	$1.0x10^{-17}$
16	Moanda, Kitona, Boma Bungu, Lukula, Boma	Week 50	Week 52	62.80	74	1.97	$1.0x10^{-17}$
17	Ruzizi	Week 2	Week 6	0	143	14.95	$1.0x10^{-17}$
18	Bili	Week 22	Week 34	0	401	125.51	$1.0x10^{-17}$
19	Moba	Week 1	Week 11	0	419	141.83	$1.0x10^{-17}$
20	Wapinda, Monga, Likati, Bondo, Yakoma, Wasolo, Abuzi, Yambuku, Yamongili	Week 50	Week 52	122.66	79	3.18	$1.0x10^{-17}$
21	Oicha, Beni, Kamango, Kalunguta, Komanda, Mutwanga, Mabalako, Boga, Vohovi, Gethy, Katwa, Butembo, Kyondo	Week 24	Week 27	72.51	105	12.33	$1.0x10^{-17}$
22	Lukolela, Tandembele, Bandjau, Irebu, Ntondo, Yumbi, Mushie	Week 17	Week 35	121.56	306	139.69	$1.0x10^{-17}$

23	Monika, Basankusu, Boende, Bolomba	Week 31	Week 31	91.8	28	0.80	$1.0x10^{-17}$
24	Dilala, Mutshatsha, Kilela Balanda, Lualaba, Kinda, Lubudi	Week 1	Week 5	119.73	28	3.67	$7.5x10^{-13}$
25	Bokoro, Bosobe	Week 39	Week 41	75.08	18	1.33	$1.1x10^{-11}$
26	Kwamouth, Bandundu, Kikongo, Bolobo, Maluku I	Week 35	Week 40	111.29	47	14.96	$1.5x10^{-07}$
27	Watsa, Makoro, Damasi, Gombari, Biringi	Week 23	Week 23	75.18	4	0.054	0.0022

S18 Table. Spatiotemporal clusters of cholera cases, DRC, 2017.

Cluster number	Health zones	Start time	End time	Radius (km)	Observed cases	Expected cases	*p*
1	Kirotshe, Minova, Nyiragongo, Goma, Karisimbi	Week 27	Week 37	38.45	8170	3539.59	$1.0x10^{-17}$
2	Bibanga, Tshitenge, Lukelenge, Muya, Dibindi, Tshilenge, Lubilanji, Bonzola, Kansele, Diulu, Bimpemba, Nzaba, Mpokolo, Mukumbi, Mulumba, Tshitshimbi, Kabinda, Kasansa, Ngandajika, Miabi, Tshilundu, Lubunga, Lukashi lualu, Kabeya Kamuanga, Kanda Kanda, Kalambayi Kabanga	Week 44	Week 50	85.88	2186	474.97	$1.0x10^{-17}$
3	Yamongili, Bumba, Yambuku, Lolo, Yamaluka, Bosondjo, Abuzi, Yalimbongo, Aketi	Week 1	Week 10	113.17	1382	192.88	$1.0x10^{-17}$
4	Mangembo, Luozi, Gombe Matadi, Kibunzi, Mbanza Ngungu, Kimpese, Massa, Mont Ngafula II, Kwilu Ngongo, Binza Ozone, Binza Météo, Sona Pangu, Mont Ngafula I, Selembao, Kintambo, Boko Kivulu, Bandalungwa, Bumbu, Kokolo, Ngiri Ngiri, Makala, Kasa Vubu, Lingwala, Kinkonzi, Police, Sona Bata, Lemba, Kalamu I, Ngaba, Kinshasa, Gombe, Kalamu II, Kisenso, Barumbu, Limeté	Week 17	Week 27	123.45	1684	371.27	$1.0x10^{-17}$
5	Mambasa, Niania, Lolwa, Mandima	Week 8	Week 11	91.82	574	33.42	$1.0x10^{-17}$
6	Pinga, Kayna, Kibua, Alimbongo, Musienene, Mweso, Kibirizi, Masisi, Walikale	Week 39	Week 52	91.89	3587	1632.84	$1.0x10^{-17}$
7	Kabalo, Ankoro	Week 1	Week 5	79.68	645	79.08	$1.0x10^{-17}$
8	Yumbi, Bolobo, Tandembele, Mushie, Lukolela	Week 8	Week 18	97.56	720	105.98	$1.0x10^{-17}$
9	Pangi, Salamabila, Kalima, Shabunda, Alunguli, Kindu, Kunda, Kasongo, Kakole, Kailo	Week 1	Week 8	120.69	770	138.94	$1.0x10^{-17}$
10	Kakenge, Bulape, Bena Leke, Mwetshi, Kole, Mweka, Mushenge, Bena Dibele	Week 45	Week 51	104.51	827	166.79	$1.0x10^{-17}$
11	Mampoko, Lotumbe, Mankanza, Wangata, Bomongo, Bolenge, Lilanga Bobangi, Mbandaka	Week 6	Week 18	105.13	640	100.52	$1.0x10^{-17}$
12	Kimbi Lulenge	Week 12	Week 12	0	221	6.07	$1.0x10^{-17}$
13	Mwenga, Mwana, Mubumbano, Kaziba, Kamituga, Kaniola, Itombwe, Haut Plateau, Walungu, Nyangezi, Lemera, Nyatende, Bagira Kasha, Kitutu, Ibanda, Bagira Kasha, Kalonge, Ruzizi, Kabare, Uvira, Mulungu, Nundu, Miti Murhesa, Minembwe, Kahele, Bunyakiri, Idjwi, Katana	Week 35	Week 47	114.38	5046	3199.72	$1.0x10^{-17}$

14	Kalemie, Kasimba, Kilwa, Moba	Week 1	Week 19	101.09	1251	474.68	$1.0x10^{-17}$
15	Kinkondja	Week 21	Week 25	0	298	35.28	$1.0x10^{-17}$
16	Lubudi, Fungurume, Kilela Balanda, Bukama	Week 48	Week 52	83.66	381	74.87	$1.0x10^{-17}$
17	Binga, Mbaya, Bulu, Ndage, Budjala, Djombo, Bosomondanda, Pimu, Lisala, Bangabola, Bosomanzi	Week 4	Week 12	113.60	276	37.71	$1.0x10^{-17}$
18	Mulongo, Mukanga, Manono, Lwamba, Malemba Nkulu	Week 34	Week 43	96.42	2158	1232.69	$1.0x10^{-17}$
19	Yabahondo, Isangi, Basoko, Yahisule, Yakusu, Yahuma, Yaleko, Basali	Week 1	Week 20	124.06	360	78.24	$1.0x10^{-17}$
20	Boma, Boma Bungu, Nzanza, Matadi, Lukula, Inga, Moanda	Week 1	Week 15	62.80	387	94.58	$1.0x10^{-17}$
21	Lusangi, Kampene, Kongolo	Week 37	Week 43	63.79	548	184.09	$1.0x10^{-17}$
22	Nyarambe	Week 20	Week 25	0	160	15.43	$1.0x10^{-17}$
23	Mufunga Sampwe, Bunkeya, Mitwaba, Butumba	Week 26	Week 31	110.22	184	26.36	$1.0x10^{-17}$
24	Dekese	Week 47	Week 52	0	187	27.73	$1.0x10^{-17}$
25	Sia, Djuma, Mokala, Vanga, Bosobe	Week 30	Week 36	76.37	270	71.87	$1.0x10^{-17}$
26	Tchomia, Bunia, Nizi, Gethy, Rwampara, Lita, Boga, Bambu, Drodro, Fataki	Week 42	Week 49	73.18	268	74.72	$1.0x10^{-17}$
27	Koshibanda, Ipamu, Idiofa, Mikope, Kimputu, Mukedi, Ilebo, Banga Lubaka, Mungindu, Oshwe	Week 43	Week 49	114.25	282	93.76	$1.0x10^{-17}$
28	Lowa, Ubundu	Week 24	Week 27	105.83	50	2.53	$1.0x10^{-17}$
29	Wanie Rukula, Makiso Kisangani, Kabondo, Lubunga, Tshopo	Week 7	Week 23	106.17	106	20.67	$1.0x10^{-17}$
30	Adi, Laybo, Ariwara, Adia, Aba, Aru, Makoro, Biringi, Aungba, Faradje, Mahagi, Kambala, Rimba, Logo	Week 4	Week 7	124.64	43	2.17	$1.0x10^{-17}$
31	Kenya, Katuba, Kamalondo, Kapemba, Kisanga, Mubunda, Tshamilemba, Lubumbashi	Week 39	Week 42	33.11	72	14.65	$1.0x10^{-17}$
32	Kikongo, Kenge, Bagata, Yanga bosa, Kwamouth, Boko, Bandundu	Week 24	Week 34	96.54	103	29.79	$1.0x10^{-17}$
33	Kimvula, Nselo, Ngidinga, Popokabaka, Kisantu	Week 31	Week 32	91.75	30	4.03	$1.8x10^{-12}$

34	Kilwa	Week 1	Week 3	0	14	1.12	$3.8x10^{-07}$
35	Opala	Week 18	Week 19	0	7	0.11	$4.6x10^{-07}$
36	Inongo, Kiri, Pendjwa, Bokoro	Week 26	Week 30	94.09	23	4.02	$1.5x10^{-06}$
37	Songa, Kamina Base, Kamina, Kabongo, Kayamba, Kabondo Dianda	Week 45	Week 51	104.14	51	17.75	$2.7x10^{-06}$
38	Beni, Kalunguta, Oicha, Mabalako, Vohovi, Mutwanga	Week 3	Week 16	35.88	26	5.91	$2.6x10^{-05}$
39	Opienge	Week 42	Week 43	0	10	0.70	$8.3x10^{-05}$
40	Tumba, Wembo Nyama, Kibombo	Week 31	Week 31	57.44	9	0.54	0.0001
41	Befale, Bongandanga	Week 16	Week 16	89.20	4	0.029	0.0004

CHAPITRE 4 :

ETUDE DES PROCESSUS DE DIFFUSION SECONDAIRES A LA DYNAMIQUE EST-OUEST DES EPIDEMIES DE CHOLERA AU NIVEAU DES FOYERS EPIDEMIQUES DE L'OUEST

Résumé de l'article 2 : « La propagation du choléra dans la partie occidentale de la RDC n'est pas unidirectionnelle d'Est en Ouest : une analyse spatiotemporelle, 1973-2018 »

Les épidémies de choléra dans l'Ouest de la RDC sont principalement considérées comme le résultat de la propagation de cas provenant de foyers endémiques de l'Est, dans la RGL. Cependant, d'autres schémas de diffusion spatiale dans la partie occidentale du pays ne doivent pas être exclus. Le but de cette étude était d'explorer des voies alternatives de propagation spatiale dans l'Ouest de la RDC.

Une revue de la littérature a été menée pour reconstituer les expansions majeures des épidémies de choléra dans l'Ouest de la RDC depuis son introduction en 1973. Nous avons également collecté des données sur les cas de choléra notifiés à l'échelle des ZS par le système de surveillance national au cours de la période 2000-2018. Sur la base des données de la surveillance de routine des maladies, nous avons identifié deux sous-périodes (semaine 45, 2012–semaine 42, 2013 et semaine 40, 2017–semaine 52, 2018) pour lesquelles la statistique de scan rétrospectif de permutation spatio-temporelle de Kulldorf a été mise en œuvre pour détecter des clusters spatio-temporels de cas de choléra, puis en déduire les schémas de diffusion et de propagation dans l'Ouest de la RDC autres que ceux décrits dans la littérature.

Au-delà de la propagation vers l'Ouest et de la diffusion transfrontalière dans le bassin ouest du Congo à partir de la RGL, d'autres dynamiques d'extension épidémique de choléra ont été observées depuis les pays voisins, comme l'Angola, vers les provinces non endémiques du Sud-Ouest de la RDC. Les analyses de regroupement spatio-temporel ont séquentiellement détecté des clusters de cas de choléra partant du Sud-Ouest aux provinces du Nord, démontrant des phénomènes de diffusion et de propagation d'aval en amont le long du fleuve Congo.

La diffusion et la propagation du choléra dans l'Ouest de la RDC ne sont pas un phénomène unilatéral. Il existe d'autres schémas de diffusion et de propagation spatiales, notamment d'aval en amont le long du fleuve Congo, à considérer également comme des trajectoires préférentielles du choléra dans l'Ouest de la RDC.

Article scientifique publié dans la revue BMC Infectious Diseases.

https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06986-9

Kayembe *et al. BMC Infectious Diseases* (2021) 21:1261
https://doi.org/10.1186/s12879-021-06986-9

BMC Infectious Diseases

RESEARCH Open Access

The spread of cholera in western Democratic Republic of the Congo is not unidirectional from East–West: a spatiotemporal analysis, 1973–2018

Harry César Ntumba Kayembe[1,2,9*], Catherine Linard[3], Didier Bompangue[1,4], Jérémie Muwonga[5], Michel Moutschen[6], Hippolyte Situakibanza[7,8] and Pierre Ozer[2]

Abstract

Background: Cholera outbreaks in western Democratic Republic of the Congo (DRC) are thought to be primarily the result of westward spread of cases from the Great Lakes Region. However, other patterns of spatial spread in this part of the country should not be excluded. The aim of this study was to explore alternative routes of spatial spread in western DRC.

Methods: A literature review was conducted to reconstruct major outbreak expansions of cholera in western DRC since its introduction in 1973. We also collected data on cholera cases reported at the health zone (HZ) scale by the national surveillance system during 2000–2018. Based on data from routine disease surveillance, we identified two subperiods (week 45, 2012–week 42, 2013 and week 40, 2017–week 52, 2018) for which the retrospective space–time permutation scan statistic was implemented to detect spatiotemporal clusters of cholera cases and then to infer the spread patterns in western DRC other than that described in the literature.

Results: Beyond westward and cross-border spread in the West Congo Basin from the Great Lakes Region, other dynamics of cholera epidemic propagation were observed from neighboring countries, such as Angola, to non-endemic provinces of southwestern DRC. Space–time clustering analyses sequentially detected clusters of cholera cases from southwestern DRC to the northern provinces, demonstrating a downstream-to-upstream spread along the Congo River.

Conclusions: The spread of cholera in western DRC is not one-sided. There are other patterns of spatial spread, including a propagation from downstream to upstream areas along the Congo River, to be considered as preferential trajectories of cholera in western DRC.

Keywords: Cholera, *Vibrio cholerae*, Epidemic spread, Spatiotemporal analysis, Clusters, Democratic Republic of the Congo

Background

The seventh cholera pandemic (7P), which began in 1961 in the Sulawesi Archipelago (Indonesia), was introduced in Africa in the early 1970s. Since then, it was determined that cholera has been introduced several times into sub-Saharan Africa, causing large

*Correspondence: harry.kayembe@unikin.ac.cd
[9] Service d'Ecologie et Contrôle des Maladies Infectieuses, Département des Sciences de Base, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kin XI, B.P. : 834, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

epidemics [1]. However, cholera affects the continent heterogeneously. Outbreaks are reported irregularly in most countries, while the disease occurs endemically with a strong annual seasonality in a handful of countries, including the Democratic Republic of the Congo (DRC) [2]. The latter is also one of the world's major areas of emergence and re-emergence of infectious diseases. Over the last decades, several important outbreaks were reported across the country, including Ebola Virus Disease [3], measles [4, 5], yellow fever [6], and Human African trypanosomiasis [7, 8].

Concerning cholera, the first traces of the disease in the DRC during the 7P were notified in 1973. The southwestern part of the country was affected through cases imported from neighboring Angola [9]. Five years later, cholera was imported from Tanzania to eastern DRC [9, 10], and then spread along the Great Lakes Region (GLR). The largest cholera epidemic occurred in this region, particularly in and around the city of Goma, in 1994 following the Rwandan Genocide and resulted in the deaths of over 50,000 refugees [11]. Between then and 2018, while considering that the 50,000 cholera cases threshold was also exceeded in 2017, the DRC reported over 571,800 cases and 20,900 deaths, accounting for 17% and 21% of African cholera-related morbidity and mortality, respectively [12]. Nevertheless, it should be noted that the proportion of households with access to improved drinking water sources increased from 46% in 2007 to 49% in 2013 and 59% in 2018. In rural areas, this proportion remained limited to less than 35% in 2018, while it reached over 90% in urban areas. Access to improved sanitation facilities also remained low: only 33% of household (54% in urban areas and 16% in rural areas) [13, 14].

Previous epidemiological and ecological studies have identified the lake areas in the GLR of eastern DRC as sources of cholera outbreaks and persistence of *Vibrio cholerae* [2, 15, 16]. From these hotspots, the disease propagates to surrounding areas not yet affected. Moreover, cholera intermittently spreads outside the GLR to main cities in the upstream eastern provinces, and then to downstream western provinces along the Congo River [17–19]. There are also reports of epidemics in some provinces along this axis after Rwandan refugees fled camps in eastern DRC during the second half of the 1990s [20–22]. This could indicate that the pattern of cholera spread in western DRC is mainly one-sided. However, the existence of other modes of propagation in this part of the country should not be excluded. It is therefore more than necessary to highlight the different dynamics of the spread of outbreaks in western DRC. This will allow the establishment of a permanent framework for collaboration between actors at the strategic and political levels aiming at anticipating and controlling them.

Here, the objectives were to summarize major outbreak expansions of cholera in western DRC documented since its introduction in 1973, and to explore alternative patterns of spatial spread in this part of the DRC.

Methods

Study setting

This study is focused on the western provinces of DRC which are located in the West Congo Basin. These provinces are among the 26 currently established since the promulgation of the Constitution in 2006 and made effective since 2015. Prior to this period, the DRC had a total of 11 provinces, of which Equateur, Bandundu, Kinshasa, and Bas-Congo (formerly Bas-Zaire) contained the current western provinces considered in this study (Fig. 1) [23].

The western DRC is considered to be affected by cholera outbreaks along the Congo River and then its tributaries. The Congo River generally flows west from Kisangani (Tshopo province), just below the falls, then gradually turns southwest, passing through Mbandaka (Equateur province), joining the Oubangi River, and rushing into the Malebo Pool. The cities of Kinshasa and Brazzaville (Republic of Congo) are located on the opposite banks of the Congo River at the Pool Malebo, where it narrows and forms a number of cataracts created by deep canyons. It then flows in the direction of Kongo Central province, towards Matadi and Boma, then empties into the Atlantic Ocean at the town of Moanda [24].

Data collection

Information on major outbreak expansions of cholera in western DRC documented since its introduction in 1973

We conducted a historical reconstruction of major outbreak expansions of cholera in western DRC since its introduction in 1973 using queries on PubMed, Google scholar, and Google. The following keywords were used: ("cholera" AND "Democratic Republic of the Congo"); ("cholera" AND "Central Africa"). We searched peer-reviewed and non-peer-reviewed articles published in English or French and reports or disease outbreak news from humanitarian agencies focused on the period 1970–2018. Studies and reports or alerts addressing the disease dynamics in western DRC and neighboring countries in the West Congo Basin were included.

Cholera data

We obtained data on suspected cholera cases collected at the HZ level through the DRC Integrated Disease Surveillance and Response system (IDSRS) from January 2000 to December 2018. The World Health Organization (WHO) definition of a suspected cholera case is: "In areas where a cholera outbreak has not been

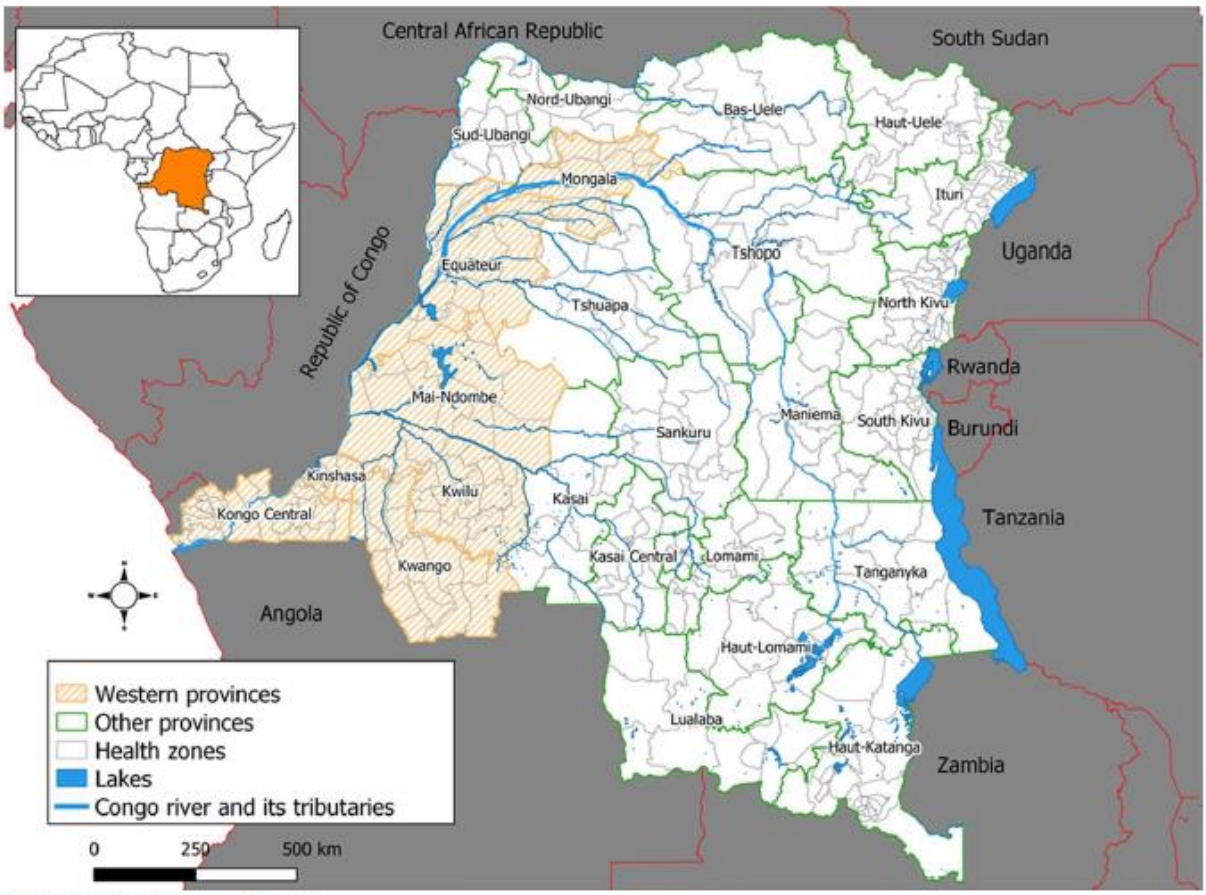


Fig. 1 Administrative map of the DRC

declared: Any patient aged 2 years and older presenting with acute watery diarrhea and severe dehydration or dying from acute watery diarrhea. In areas where a cholera outbreak is declared: any person presenting with or dying from acute watery diarrhea" [25]. Each new outbreak is confirmed by culture and isolation of *Vibrio cholerae* O1 from stool samples [26]. In the present study, cholera outbreaks were defined as the periods with the occurrence of at least one case over three consecutive weeks.

GIS data

Free open shapefiles of large-scale boundaries of African countries, on the one hand, and the DRC as well as Angola at subnational administrative level on the other hand, were obtained from the open access data platform "The Humanitarian Data Exchange" (https://data.humdata.org/).

Data analysis

We cross-referenced information from published articles, epidemiological reports, historical records, and news reports on cholera outbreaks to summarize the major outbreak expansions of the disease in western DRC since its introduction in 1973. Maps of routes of spread were developed using Quantum GIS version 3.8.3.

Based on recent cholera outbreaks that occurred in western DRC, we identified the subperiods to explore other spatial spread patterns than those described in the literature [17, 19]. For each subperiod, we used the Kulldorff's retrospective space–time permutation scan statistic to detect spatiotemporal clusters of cholera cases using SaTScan software version 9.6 [27]. This model is used to assess which areas are most affected during a relatively short time interval (more or less a year) when the population does not change and to detect the cyclical trend of a disease or to explore

unnoticed outbreaks. It requires only the number of cases, with information about the spatial location and time for each case. There is no need for information on the population at risk. Scan statistics are performed using a scanning window, defined as a cylinder with a circular or elliptic base, that moves through space and time, recording the number of observed and expected cases inside the window at each geographical location. Observed cases are compared to expected cases in a cluster if the geographical and temporal locations of all cases are independent of each other. Adjustments are automatically made for both purely spatial and purely temporal clusters. In our case, a cluster was detected in a HZ if, during a specific week, that HZ has a higher proportion of its cases compared to the remaining HZs. The most likely statistically significant cluster, whose window had the highest likelihood, was estimated for each random permutation by 999 Monte Carlo replications of the dataset simulated under the null hypothesis. As Horwood et al. [28], we set the maximum spatial window as a circle with a 125 km radius after identifying very large spatiotemporal clusters containing a number of statistically significant sub-clusters in preliminary analyses.

Results

We identified a list of 1751 records using the search terms. 208 records were deleted due to duplication and 1523 were excluded according to titles and abstracts or full texts that did not address the dynamics of the spread of cholera in western DRC and neighboring countries in the West Congo Basin. Only 19 studies and reports were considered relevant and detailed in Table 1.

The first epidemics to affect Kongo Central province (formerly Bas-Zaïre) in southwestern DRC were imported from Luanda, the capital of neighboring Angola, in 1973 and 1977 (number 1', Fig. 2) [9, 29, 30]. These epidemics originated from the wave that hit Angola in December 1971, most likely from the West African coast (number 1, Fig. 2) [1, 29, 30]. Genomic evidence suggests that the strains of *Vibrio cholerae* El Tor that invaded this part of the continent were introduced from South or East Asia to Russia and the Middle East [1].

Figure 2 also summarizes other dynamics of epidemic spread as follows: In 1997, the same *Vibrio cholerae* O1 sublineages were identified in Gabon (number 2') and southwestern DRC (Kinshasa; number 2) before being identified in Central African Republic (number 2") [31]; In 2006, from Luanda (February) to the inland province of Malanje in Angola (April), and then to the former Bandundu province in the DRC in July (number 3) [32, 33]; In 2006, from Cabinda province (Angola) to Kongo Central, particularly in Kitona (19th week) and Moanda (28th week) (number 4) [32, 33]; In 2011–2012 and 2015–2017, from the Great Lakes Region to non-endemic provinces of western DRC (number 5) and then other countries in the West Congo Basin such as Republic of the Congo, Central African Republic (number 5") and Angola (particularly in the northern provinces bordering southwestern DRC; number 5') [17, 19, 32, 34–36]. Westward and cross-border spread in the West Congo Basin has been genetically confirmed [1, 31, 37].

Figure 3 shows that there were a few small isolated peaks of epidemics in the early 2000s and in 2006, linked to the east–west dynamics initiated in previous years [31] and to cross-border spread from neighboring Angola [32], respectively. Recent cholera outbreaks in provinces of western DRC were reported during 2011–2018. Beyond the westward spread from cholera-endemic areas in the GLR and the recurrence of outbreaks with peaks one year apart described by Ingelbeen et al. in 2011–2012 and 2016–2017 [19], these provinces experienced a very low peak and substantial increases in suspected cholera cases after the first and second periods, respectively. Observed in both November 2012 and 2017 through the following year, it also appears that these outbreaks occurred first in the southwest and then in the upstream provinces.

Using SaTScan, the following spatiotemporal clusters were respectively identified during week 45 2012–week 42 2013 (Fig. 4): Kongo Central and western Kinshasa (week 45, 2012–week 4, 2013; cluster 1), eastern Kinshasa and Maï Ndombe (week 7–week 12, 2013; cluster 2), northern Maï Ndombe and southern Equateur (week 7–week 21, 2013; cluster 3), southern Mongala (week 9–week 10, 2013; cluster 4), and central Equateur (week 12–week 23, 2013; cluster 5). Clusters 6 and 7 were detected in southern Maï Ndombe–northern Kwilu (week 22–week 33, 2013) and Kongo Central (week 24–week 42, 2013). See Additional file 1 for details of the clusters.

During week 40, 2017–week 52, 2018, spatiotemporal cluster analysis showed the following (Fig. 5): a first cluster detected in Kongo Central (week 40–week 51, 2017; cluster 1), followed by others identified in western Kinshasa (week 51, 2017–week 5, 2018; cluster 2), eastern Kinshasa and Maï Ndombe (week 3–week 15, 2018; cluster 4), northern Maï Ndombe and southern Equateur (week 7–week 21, 2018; cluster 5), Mongala (week 9–week 10, 2018; cluster 6), and northern Equateur (week 42–week 44, 2018; cluster 9). The others were detected in Kongo Central (clusters 3 and 8) and the southern and northern parts of Maï Ndombe and Kwilu, respectively (cluster 7). See Additional file 2 for details of the clusters.

Table 1 Summaries of the 21 studies and reports considered as relevant in our study

Citation	Dates of outbreak	Sizes of outbreak	Types of data
Schyns. 1979. Cholera in Eastern Zaire, 1978	1973	–	Reports notified to WHO (published in the Weekly Epidemiological Record)
Carme. 1983. L'Implantation et l'extension du choléra en Afrique Noire: 1970–1980	1970–1980	–	Reports notified to WHO (published in the Weekly Epidemiological Record)
Rémy & Dejours. 1988. L'Africanisation du choléra	1973	–	Reports notified to WHO (published in the Weekly Epidemiological Record)
Bompangue. 2012. Cholera ante portas–The re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus	1996–2001 and 2011	5105 cases and 300 deaths (1996–2001); 6232 cases and 292 deaths (the first 47 weeks of 2011)	Routinely passive surveillance data (1996–2001); Routinely passive surveillance and microbiological data (from all 7 affected DRC provinces including Kinshasa) (2011)
Ingelbeen. 2019. Recurrent cholera outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008–2017	2008–2017	42,340 suspected cases reported in non endemic provinces (2011–2012 and 2015–2017)	Routinely passive surveillance and microbiological data
Bompangue. 2020. Description of the targeted water supply and hygiene response strategy implemented during the cholera outbreak of 2017–2018 in Kinshasa, DRC	2017–2018	1712 suspected cholera cases, including 53 deaths	Routinely passive surveillance data
Weill. 2017. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa	1966–2014	–	Genomic data
Irenge. 2020. Genomic analysis of pathogenic isolates of *Vibrio cholerae* from eastern Democratic Republic of the Congo (2014–2017)	2014–2017	–	Genomic data
Breurec. 2021. Seventh pandemic *Vibrio cholerae* O1 sublineages, Central African Republic	1997–2016	–	Genomic data
Moore. 2018. Epidemiological study of cholera hotspots and epidemiological basins in East and Southern Africa. In-depth report on cholera epidemiology in Angola	2006–2007	67,256 cases and 2,722 deaths	Routinely passive surveillance data
Ministère de la Santé Publique. 2012. Situation épidémiologique du choléra en République Démocratique du Congo en 2011	2006	–	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2011. UNICEF fights "one of the worst ever" cholera outbreaks in West and Central Africa	2011	–	Routinely passive surveillance data
World Health Organization. 2011. Cholera outbreaks in the Democratic Republic of Congo (DRC) and the Republic of Congo	2011	5105 cases and 300 deaths (as of July 20)	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2015. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2015 Regional Update—Week 37	2015	697 cases and 37 deaths (Maniema province)	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2016. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2016 Regional Update—Week 20	2016	Kinshasa (14 cases); Mai Ndombe (32 cases); Equateur (219 cases)	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2016. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2016 Regional Update—Week 46	2016	25,674 cases and 730 deaths	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2017. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2016 Regional Update—Week 52	2016	28,162 cases and 772 deaths (the Congo River basin: DRC, RCA, the Republic of Congo)	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2017. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2017 Regional Update—Week 22	2017	Weeks 18–22: 1371 cases (Mongala province); 1,457 cases (Kongo Central province)	Routinely passive surveillance data
UNICEF. 2017. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2017 Regional Update—Week 52	2017	55,000 cases and 1200 deaths (DRC)	Routinely passive surveillance data

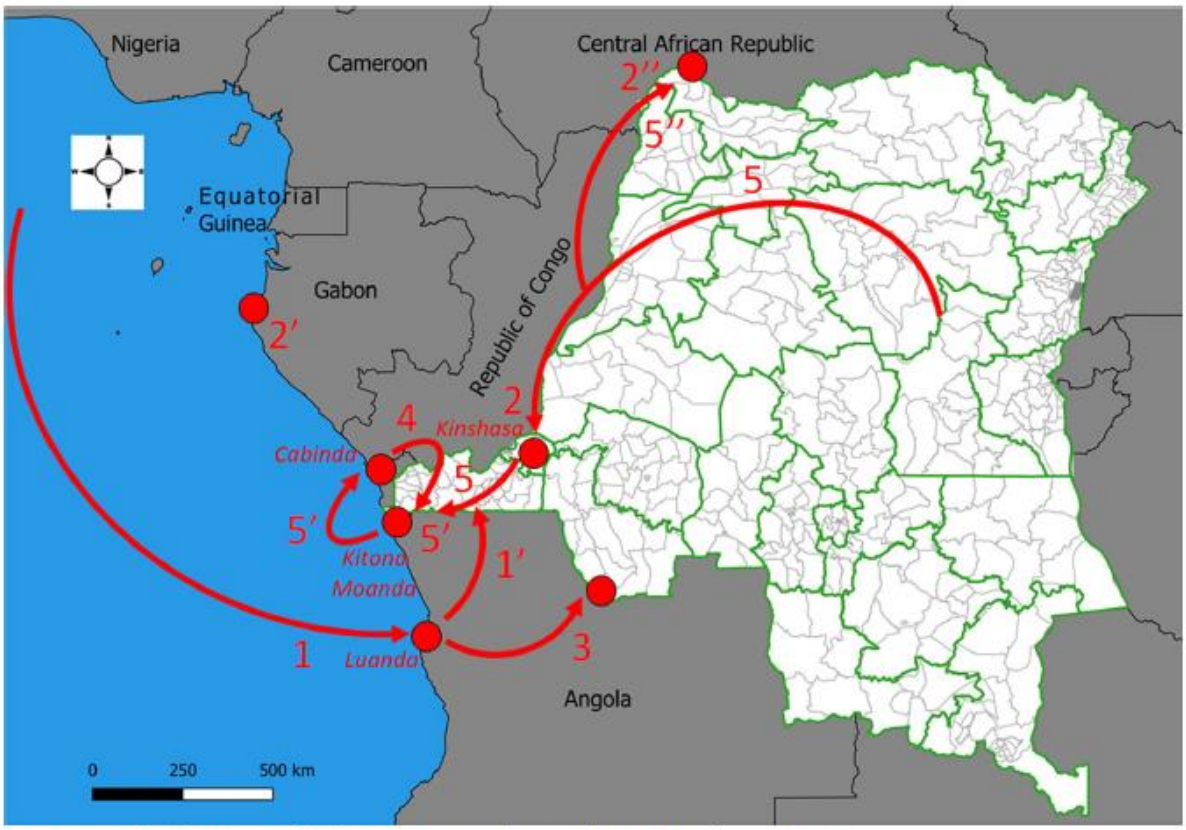


Fig. 2 Major outbreak expansions of cholera in western DRC documented since its introduction in 1973

Discussion

In this study, cross-referencing of published articles, epidemiological reports, historical records, and disease outbreak news of cholera revealed that beyond the spread of cholera from the GLR to western DRC increasingly documented to date [1, 17–19], outbreaks can be imported from neighboring countries into this part of the DRC. The westward spread of cholera is largely considered a significant risk factor of cross-border diffusion in the other countries of the West Congo Basin [1, 31, 37]. However, some cholera outbreaks that occurred in the provinces of southwestern DRC (Kongo Central, Kinshasa, and former Bandundu) were determined to be epidemiologically linked to outbreaks in the bordering northern provinces of Angola [9, 29, 30, 32, 33, 38].

Space–time permutation scan statistical analyses sequentially detected spatiotemporal clusters of cholera cases from southwestern to northwestern provinces in 2012–2013 and 2017–2018. This finding describes a downstream-to-upstream spread of cholera along the Congo River. As major rivers and roads are considered risk factors for cholera transmission [15, 39, 40], substantial population movements across the border and the intensity of interactions at sites of mass gatherings along main roads in southwestern DRC, which is interconnected with upstream provinces via the Congo River, are likely to be associated with such spread dynamics. Note that frequent population movements across the border between the two countries were associated with similar cross-border transmission from Angola to southwestern DRC during the 2015–2016 yellow fever virus outbreak [41].

The results of the present study support the need for a permanent framework to promote cross-border collaboration between the countries within the West Congo Basin. In the field, information exchange and expertise sharing committees are set up in border areas during epidemics. However, these exchanges are infrequent, and even more non-existent in lull periods. The

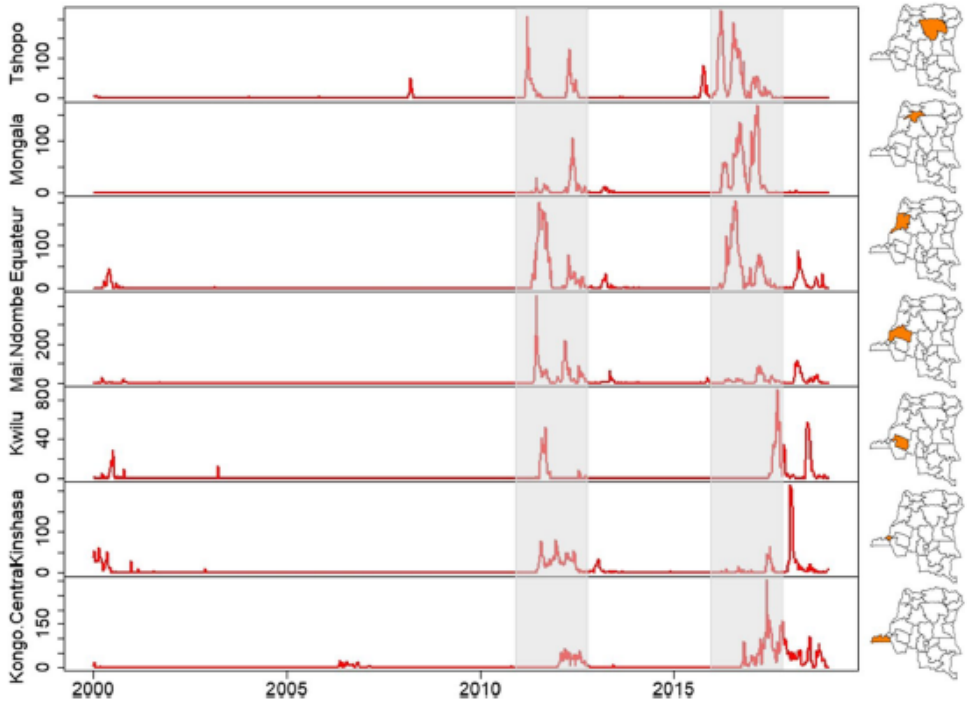


Fig. 3 Weekly notification of suspected cholera cases, western provinces of DRC, 2000–2018. From top to bottom: Tshopo, Mongala, Equateur, Maï Ndombe, Kwilu, Kinshasa, Kongo Central. Tshopo province has been included to highlight its non-involvement in the dynamics of cholera outbreaks in western DRC during the periods identified for the spatiotemporal cluster detection analysis. The grey rectangles correspond the periods 2011–2012 and 2016–2017

permanent framework for cross-border collaboration is therefore necessary to develop efficient policies and strategies that will allow coordination and implementation of multisectoral prevention and control interventions (previously prioritized); establishment of sustainable funding for cholera surveillance and outbreak emergencies; ensuring access to safe drinking water, sanitation and hygiene, as well as cholera vaccination, if recommended, for vulnerable populations; promoting community awareness of cholera and strengthen the knowledge and skills of local health-care providers [42]. It should be noted that community engagement is the key to successful implementation of interventions. Thus, taking into account local sociocultural sensibilities and practices depends on community-centered health education strategies carried by local stakeholders to build population confidence [43].

There are a number of limitations in this study. First, the use of data on suspected cholera cases. Confirmed cholera data would have smoothed out the probable over or underestimations of the number of cases reported. Also, genomic data from *Vibrio cholerae* O1 isolates would have described more definitive routes of cholera spread [1]. Nevertheless, a recent assessment on the level of adequacy of the weekly reported epidemic-prone diseases monitored by the DRC's surveillance system demonstrated that data on suspected cholera cases can be used for epidemiological research or public health purposes [44]. Moreover, another assessment of IDSR key performance indicators showed that the DRC figures among the African countries with high coverage of IDSR implementation at subnational level in terms of training, timeliness and completeness of reporting [45]. Second, the lack of cholera data from the national health information system prior to 2000 did not allow to find statistically significant transmission routes for the spread of cholera in western DRC during the corresponding period. However, this does not make the results of this study any less relevant. Our findings have the full merit of providing additional elements of understanding to the

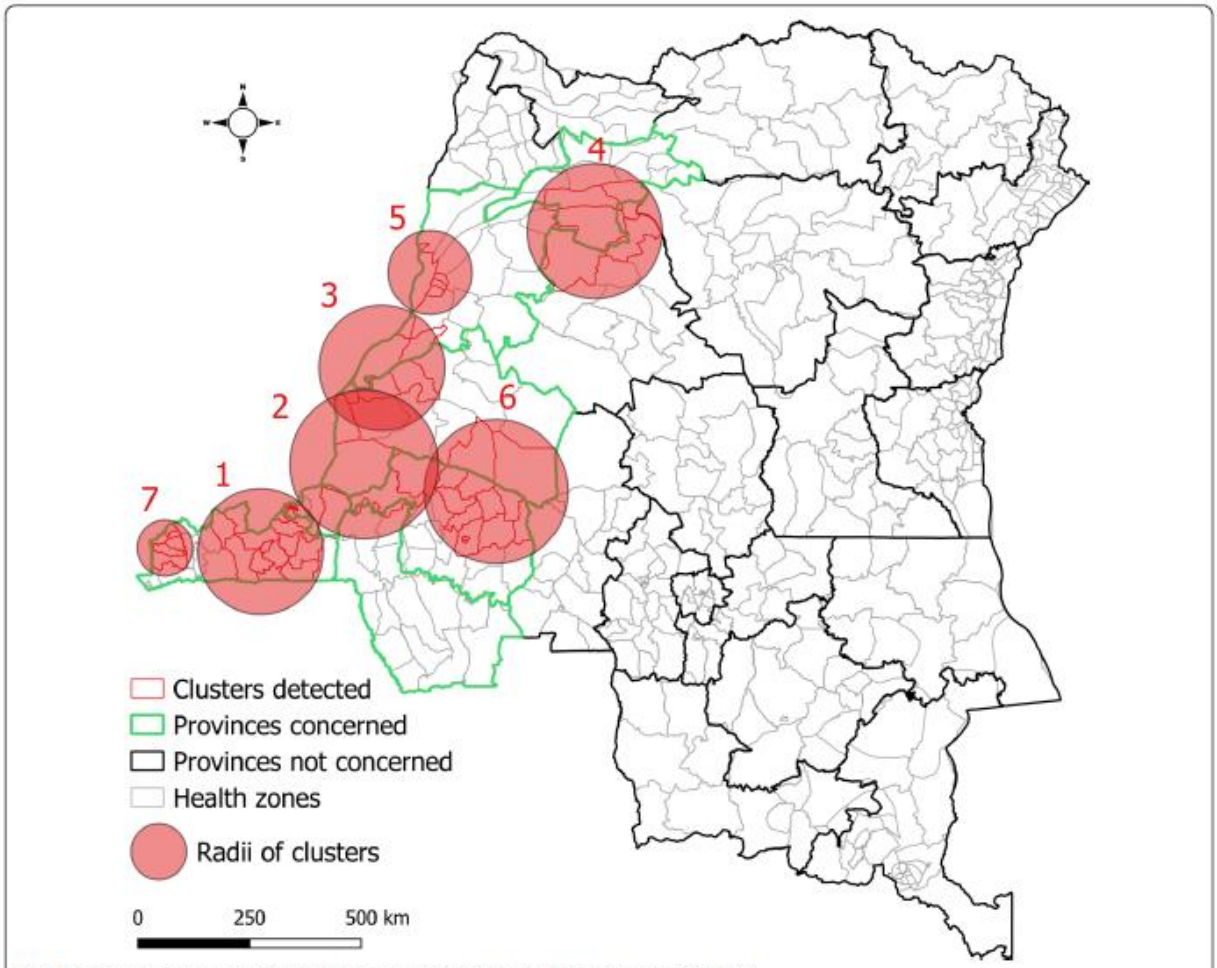


Fig. 4 Spatiotemporal clusters of cholera cases, western DRC, week 45, 2012–week 42, 2013

current state of knowledge on the spread dynamics of cholera in the DRC. Third, the space–time permutation scan statistic does not utilize information about a background population at risk. Although the overall population of the DRC has doubled over the past two decades [46], population data at the fine geographic scale, such as HZs, correspond to estimates based on a 1984 census with application of a calculated annual growth rate of 1.03% [47]. This poor quality of population data and the relatively short time interval corresponding to the two sub-periods identified to explore alternative patterns of spatial spread of cholera justify the use of the space–time permutation model.

Conclusions

The present study revealed that the spread of cholera in western DRC is not unidirectional from endemic areas in eastern DRC. Alternative patterns of spatial spread in this part of the country are effectively possible, in particular from downstream to upstream provinces along the Congo River. These patterns of spread should also be considered as preferential trajectories of cholera in the western provinces of the DRC. In addition, this study calls for policies and strategies that focus on cross-border collaboration between the countries in the West Congo Basin to achieve the goals of reducing cholera as a major public health concern by 2030 [48].

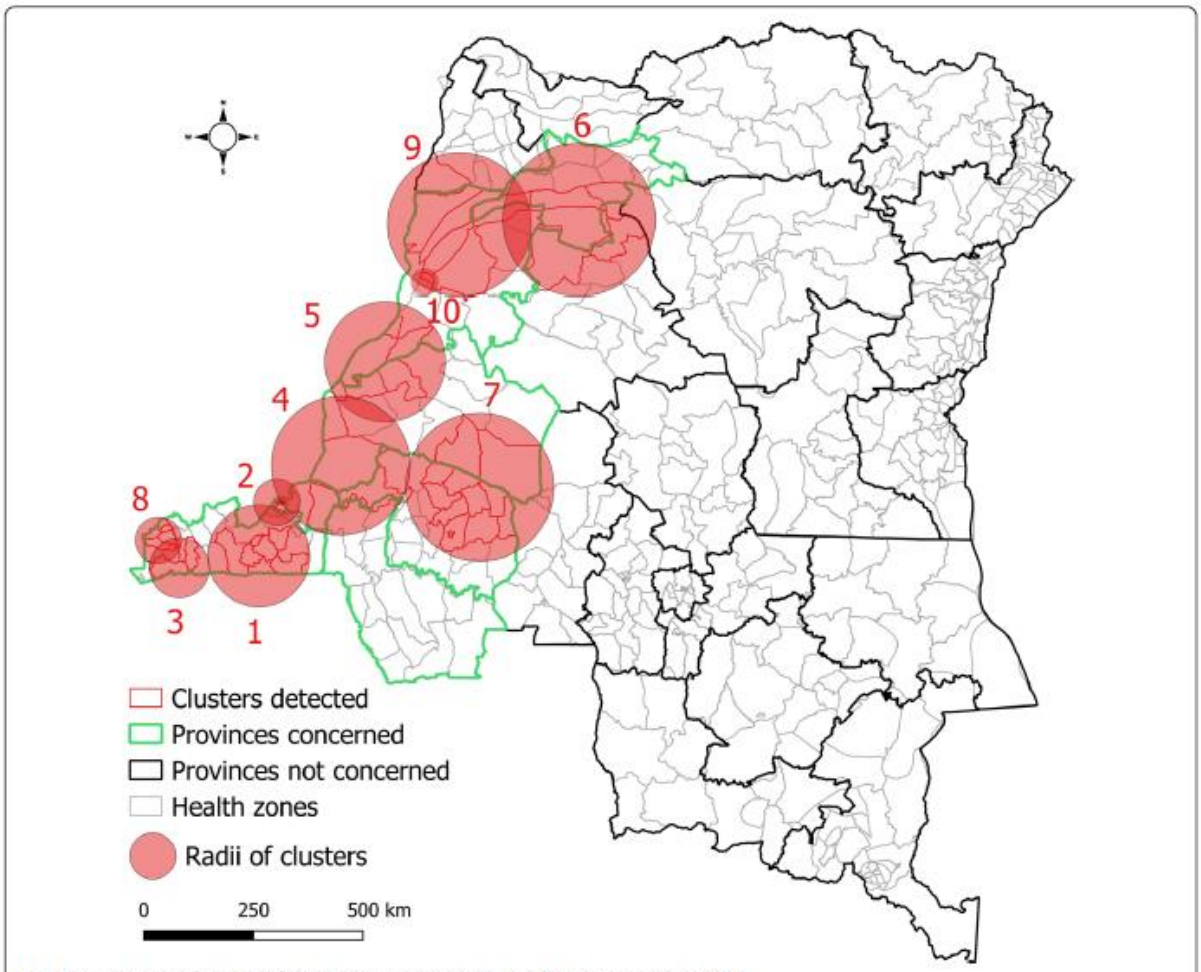


Fig. 5 Spatiotemporal clusters of cholera cases, western DRC, week 40, 2017–week 52, 2018

Abbreviations
7P: The seventh cholera pandemic; DRC: Democratic Republic of the Congo; GLR: Great Lakes Region; HZ: Health zone; IDSRS: Integrated Disease Surveillance and Response system; WHO: World Health Organization.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1186/s12879-021-06986-9.

Additional file 1: Table S1. Detailed spatiotemporal clusters of cholera cases, western DRC, week 45, 2012—week 42, 2013.

Additional file 2: Table S2. Detailed spatiotemporal clusters of cholera cases, western DRC, week 40, 2017—week 52, 2018.

Acknowledgements
We are grateful to the Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES). We also thank Dr Bien-Aimé Mandja for his participation in the analysis and interpretation of the data, and all staff of the Research and Training Unit on Ecology and Control of Infectious Diseases [Unité de Recherche et de Formation en Écologie et Contrôle des Maladies Infectieuses (URF-ECMI)].

Authors' contributions
HCNK participated to the study design, data collection, data analysis and interpretation, and writing of the manuscript. CL participated to the study design, data interpretation and the reviewing of the manuscript. DB participated to the study design. JM participated to the study design. MM participated to the study design. HS participated to the study design, and the reviewing of the manuscript. PO participated to the study design, and the reviewing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding
The present study did not receive financial support for publication.

Availability of data and materials
All data generated or analyzed during this study are included in this published article [and its additional information files].

Declarations

Ethics approval and consent for participate
This study was conducted in strict accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. We used routinely collected epidemiological

surveillance data that are anonymized and aggregated at the HZ level. As human subjects were not involved, ethics approval was therefore not required.

Consent for publication
Not applicable.

Competing Interests
The authors declare no competing interests.

Author details
[1]Service d'Ecologie et Contrôle des Maladies Infectieuses, Département des Sciences de Base, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. [2]Département de Sciences Et Gestion de L'environnement, Faculté Des Sciences, Université de Liège, Arlon, Belgium. [3]Département de Géographie, Université de Namur, Namur, Belgium. [4]Chrono-Environnement, UMR CNRS 6249, Université de Franche-Comté, Besançon, France. [5]Département de Biologie Clinique, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. [6]Département des Sciences Cliniques, Immunopathologie--Maladies Infectieuses et Médecine Interne générale, Université de Liège, Liege, Belgium. [7]Département de Médecine Interne, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. [8]Département de Parasitologie Et Médecine Tropicale, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. [9]Service d'Ecologie et Contrôle des Maladies Infectieuses, Département des Sciences de Base, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kin XI, B.P. : 834, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo.

Received: 25 September 2021 Accepted: 16 December 2021
Published online: 19 December 2021

References

1. Weill F-X, Domman D, Njamkepo E, Tarr C, Rauzier J, Fawal N, et al. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. Science. 2017;358(6364):785–9. https://science.sciencemag.org/content/358/6364/785
2. Bompangue Nkoko D, Giraudoux P, Plisnier P-D, Tinda AM, Piarroux M, Sudre B, et al. Dynamics of cholera outbreaks in great lakes region of Africa, 1978–2008. Emerg Infect Dis. 2011;17(11):2026–34. https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00650525
3. Centers for Disease Control and Prevention. History of Ebola Virus Disease (EVD) Outbreaks. Cases and Outbreaks of EVD by Country. https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html
4. Mancini S, Coldiron ME, Ronsse A, Ilunga BK, Porten K, Grais RF. Description of a large measles epidemic in Democratic Republic of Congo, 2010–2013. Confl Health. 2014;8(1):9. https://doi.org/10.1186/1752-1505-8-9.
5. Ducomble T, Gignoux E. Learning from a massive epidemic: measles in DRC. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):542.
6. Ingelbeen B, Weregemere NA, Noel H, Tshapenda GP, Mossoko M, Nsio J, et al. Urban yellow fever outbreak—Democratic Republic of the Congo, 2016: Towards more rapid case detection. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(12):e0007029. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007029.
7. World Health Organization. Control and surveillance of human African trypanosomiasis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013;984:1–237.
8. Lumbala C, Simarro PP, Cecchi G, Paone M, Franco JR, Mesu V, et al. Human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of the Congo: disease distribution and risk. Int J Health Geogr. 2015;14:20.
9. Schyns C, Fossa A, et al. Cholera in Eastern Zaire, 1978. Ann Soc Belg Med Trop. 1979;59(4):391–400.
10. Malengreau M, Gilliaux M, De Feyter M, Wittman L. The cholera epidemic in Eastern Zaire in 1978. Ann Soc Belg Med Trop. 1979;59(4):401–12.
11. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in July, 1994? Lancet. 1995;345(8946):339–44.
12. World Health Organization. Cholera case and death numbers by country. Wkly Epidemiol Rec. http://www.who.int/cholera/en/
13. INS. Enquêtes par grappes à indicateurs multiples, 2017–2018, rapport des résultats de l'enquête. Kinshasa, République Démocratique du Congo. 2019. https://www.unicef.org/drcongo/rapports/resume-mics-palu-2017-2018
14. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité, Ministère de la Santé Publique et ICF International. Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo. 2014. https://www.unicef.org/drcongo/media/1046/file/EDS-RDC%20II%202013-2014.pdf
15. Bompangue D, Giraudoux P, Handschumacher P, Piarroux M, Sudre B, Ekwanzala M, et al. Lakes as Source of Cholera Outbreaks, Democratic Republic of Congo. Emerg Infect Dis. 2008;14(5):798–800.
16. Bompangue D, Giraudoux P, Piarroux M, Mutombo G, Shamavu R, Sudre B, et al. Cholera Epidemics, War and Disasters around Goma and Lake Kivu: An Eight-Year Survey. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:5.
17. Bompangue D, Vesenbeckh SM, Giraudoux P, Castro M, Muyembe J-J, Ilunga BK, et al. Cholera ante portas–The re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. PLOS Curr Disasters. 2012;4:RRN1310. http://currents.plos.org/disasters/article/cholera-ante-portas-the-re-emergence-of-cholera-in-kinshasa-after-a-ten-year-hiatus/
18. Rebaudet S, Sudre B, Faucher B, Piarroux R. Environmental determinants of cholera outbreaks in inland Africa: a systematic review of main transmission foci and propagation routes. J Infect Dis. 2013;208(Suppl 1):S46-54.
19. Ingelbeen B, Hendrickx D, Miwanda B, van der Sande MAB, Mossoko M, Vochten H, et al. Recurrent Cholera Outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008–2017. Emerg Infect Dis. 2019;25(5):856–64.
20. World Health Organization. 1997 - Health situation in Rwandan refugee camp in Zaire. 1997. https://www.who.int/csr/don/1997_01_20/en/
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cholera outbreak among Rwandan refugees--Democratic Republic of Congo, April 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;47(19):389–91.
22. World Health Organization. Weekly epidemiological record - 18 April 1997. Wkly Epidemiol Rec. 1997;72(16):109–16.
du Congo : construction territoriale et ethnicités [Internet]. L'Espace Politique. Revue en ligne de géographie politique et de géopolitique. Département de géographie de l'université de Reims Champagne-Ardenne. 2009. https://journals.openedition.org/espacepolitique/1296
24. Neyt F. Fleuve Congo. Arts d'Afrique centrale, correspondances et mutations des formes. 2010. https://www.decitre.fr/livres/fleuve-congo-9789061539148.html
25. GTFCC Surveillance Working Group. Interim guidance document on cholera surveillance. 2017. https://www.who.int/cholera/task_force/GTFCC-Guidance-cholera-surveillance.pdf?ua=1
26. World Health Organization. Guidelines for Cholera Control. 1996. http://hdl.handle.net/10665/37940
27. Kulldorff M. SaTScanTM v9.6: Software for the Spatial and Space-Time Scan Statistics. Information Management Services. 2018. www.satscan.org.
28. Horwood PF, Karl S, Mueller I, Jonduo MH, Pavlin BI, Dagina R, et al. Spatio-temporal epidemiology of the cholera outbreak in Papua New Guinea, 2009–2011. BMC Infect Dis. 2014;14(1):449. https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-449.
29. Rémy G, Dejours H. L'Africanisation du choléra. Cahiers d'outre-mer. 1988;41(162):105–38. https://www.persee.fr/doc/caoum_0373-5834_1988_num_41_162_3258
30. Carme B, Mavumu Ngwak M, Trape J-F, Yala F, Felix M. L'implantation et l'extension du choléra en Afrique Noire : 1970–1980. Rev Méd Congo. 1983;2(34):17–29.
31. Breurec S, Franck T, Njamkepo E, Mbecko J-R, Rauzier J, Sanke-Waïgana H, et al. Seventh Pandemic Vibrio cholerae O1 Sublineages Central African Republic. Emerg Infect Dis. 2021;27(1):262–6.
32. Moore S, Dunoyer J, Sudre B, Valingot C, Rebaudet S, Piarroux R. Epidemiological study of cholera hotspots and epidemiological basins in East and Southern Africa. In-depth report on cholera epidemiology in Angola. UNICEF. 2018. http://www.platefor.mywhc.ca/attachments/article/794/Cholera%20epidemiology%20in%20Angola_UNICEF_2018_FINAL.pdf
33. Ministère de la Santé Publique. Situation épidémiologique du choléra en République Démocratique du Congo en 2011. 2012. https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/RAPPORT%20SUR%20LA%20SITUATION%20DU%20CHOLERA%20EN%20RDC%20EN%202011%20DB-30_06_12.pdf

34. UNICEF. UNICEF fights "one of the worst ever" cholera outbreaks in West and Central Africa - Cameroon. ReliefWeb. 2011. https://reliefweb.int/report/cameroon/unicef-fights-%E2%80%9Cone-worst-ever%E2%80%9D-cholera-outbreaks-west-and-central-africa
35. World Health Organization. Cholera outbreaks in the Democratic Republic of Congo (DRC) and the Republic of Congo [Internet]. WHO. World Health Organization; 2011 [cited 2021 May 12]. https://www.who.int/csr/don/2011_07_22/en/
36. UNICEF. Cholera outbreaks in Central and West Africa: 2016 Regional Update - Week 52 [EN/FR] - Democratic Republic of the Congo. ReliefWeb. 2016. https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/cholera-outbreaks-central-and-west-africa-2016-regional-update-7
37. Irenge LM, Ambroise J, Mitangala PN, Bearzatto B, Kabangwa RKS, Durant J-F, et al. Genomic analysis of pathogenic isolates of Vibrio cholerae from eastern Democratic Republic of the Congo (2014–2017). PLoS Negl Trop Dis. 2020;14:4.
38. World Health Organization. Global Task Force on Cholera Control - Cholera country profile: Angola. 2013. https://www.who.int/cholera/countries/AngolaCountryProfile2013.pdf?ua=1
39. Ngwa MC, Liang S, Kracalik IT, Morris L, Blackburn JK, Mbam LM, et al. Cholera in Cameroon, 2000–2012: Spatial and Temporal Analysis at the Operational (Health District) and Sub Climate Levels. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(11):e0005105. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005105.
40. Ngwa MC, Ihekweazu C, Okwor T, Yennan S, Williams N, Elimian K, et al. The cholera risk assessment in Kano State, Nigeria: A historical review, mapping of hotspots and evaluation of contextual factors. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(1):e0009046. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009046.
41. Kraemer MUG, Faria NR, Reiner RC, Golding N, Nikolay B, Stasse S, et al. Spread of yellow fever virus outbreak in Angola and the Democratic Republic of the Congo 2015–16: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2017;17(3):330–8.
42. Pena ES, Bwire G, Dzotsi E, Bonnet MC, Hessel L. New momentum in prevention, control and elimination of cholera in Africa: priority actions identified by affected countries. Wkly Epidemiol Rec. 2016;91(24):305–16. https://www.who.int/wer/2016/wer9124.pdf?ua=1
43. Ntumba HCK, Bompangue D, Situakibanza H, Tamfum J-JM, Ozer P. Ebola response and community engagement: how to build a bridge? The Lancet. 2019;394(10216):2242. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32532-2/abstract
44. Mandja B-AM, Bompangue D, Handschumacher P, Gonzalez J-P, Salem G, Muyembe J-J, et al. The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review. BMC Public Health. 2019;19(1):624. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6954-3
45. Fall IS, Rajatonirina S, Yahaya AA, Zabulon Y, Nsubuga P, Nanyunja M, et al. Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy: current status, challenges and perspectives for the future in Africa. BMJ Glob Health. 2019;4(4):e001427. https://gh.bmj.com/content/4/4/e001427
46. The World Bank. Congo, Dem. Rep. | Data. https://data.worldbank.org/country/CD
47. Mazamay S, Broutin H, Bompangue D, Muyembe J-J, Guégan J-F. The environmental drivers of bacterial meningitis epidemics in the Democratic Republic of Congo, central Africa. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(10):e0008634. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008634.
48. Global Task Force on Cholera Control. Ending Cholera: A Global Roadmap to 2030. Geneva: World Health Organization. 2017. http://www.who.int/cholera/publications/global-roadmap/en/

Publisher's Note

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

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

Supplementary Information

Table S1 Detailed spatiotemporal clusters of cholera cases, western DRC, week 45, 2012 – week 42, 2013.

Cluster number	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p-value***
1	Week 45, 2012	Week 4, 2013	109.34	1,370	511.98	10^{-17}
2	Week 7, 2013	Week 12, 2013	111.29	240	95.87	10^{-17}
3	Week 7, 2013	Week 21, 2013	97.56	1,089	499.58	10^{-17}
4	Week 9, 2013	Week 10, 2013	95.03	8	0.61	0.0009
5	Week 12, 2013	Week 23, 2013	39.32	114	29.74	10^{-17}
6	Week 22, 2013	Week 33, 2013	112.26	389	86.74	10^{-17}
7	Week 24, 2013	Week 42, 2013	46.24	699	204.68	10^{-17}

Table S2 Detailed spatiotemporal clusters of cholera cases, western DRC, week 40, 2017 – week 52, 2018.

Cluster number	**Start time**	**End time**	**Radius (km)**	**Observed cases**	**Expected cases**	***p-value***
1	Week 40, 2017	Week 51, 2017	77.94	1,085	280.20	10^{-17}
2	Week 51, 2017	Week 5, 2018	11.17	850	193.14	10^{-17}
3	Week 3, 2018	Week 15, 2018	49.33	402	172.31	10^{-17}
4	Week 3, 2018	Week 15, 2018	111.29	240	83.58	10^{-17}
5	Week 7, 2018	Week 21, 2018	97.56	1,089	430.23	10^{-17}
6	Week 9, 2018	Week 10, 2018	95.03	8	0.52	0.0004
7	Week 22, 2018	Week 33, 2018	112.26	389	86.94	10^{-17}
8	Week 24, 2018	Week 45, 2018	46.24	773	219.29	10^{-17}
9	Week 42, 2018	Week 44, 2018	107.91	17	2.64	10^{-5}
10	Week 44, 2018	Week 44, 2018	0	28	0.75	10^{-17}

CHAPITRE 5 :

ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES ET DES MECANISMES SOUS-JACENTS DES DYNAMIQUES DE DIFFUSION EPIDEMIQUE MAJEURE DE CHOLERA EN DEHORS DES PROVINCES ENDEMIQUES DE L'EST

Résumé de l'article 3 : « Déterminants des dynamiques de diffusion des épidémies de choléra en République Démocratique du Congo, 2000-2018 : une étude éco-épidémiologique »

Les dynamiques de propagation et de diffusion des épidémies de choléra en RDC, d'Est en Ouest et au sein de la partie occidentale, ont été largement étudiées. Cependant, les facteurs clés de ces processus d'expansion épidémique restent peu clairs. Nous avons donc cherché à mieux comprendre les facteurs associés à ces dynamiques de propagation et leurs mécanismes sous-jacents potentiels. Dans cette étude éco-épidémiologique, nous nous sommes concentrés sur les processus de diffusion et de propagation des épidémies de choléra provenant des rives du lac Kivu, impliquant les zones lacustres, les zones avoisinantes aux zones lacustres et les zones en dehors de l'Est endémique (provinces non endémiques de l'Est et de l'Ouest).

Sur la période 2000-2018, nous avons collecté des données sur les cas suspects de choléra, ainsi qu'un ensemble de plusieurs variables comprenant les types de conflits, le nombre de PDIs, la densité de population, la densité des réseaux de transport et les indicateurs d'accessibilité. À l'aide de modèles de régression logistique ordinale multivariée, nous avons identifié les facteurs associés à la propagation du choléra en dehors de l'Est endémique de la RDC. Nous avons également utilisé des modèles VAR multivariés pour analyser les mécanismes sous-jacents potentiels découlant des influences entre les prédicteurs impliqués dans cette dynamique de propagation. Enfin, nous avons classé les ZS affectées en utilisant une classification ascendante hiérarchique basée sur l'analyse en composantes principales (ACP).

L'augmentation du nombre de cas suspects de choléra, l'exacerbation des événements conflictuels et du nombre de PDIs dans les zones endémiques de l'Est ont été associés à un risque accru de propagation du choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est. Nous avons constaté que l'augmentation des cas suspects de choléra était influencée par l'augmentation des batailles avec un décalage de 4 semaines, qui étaient à leur tour influencées par la violence contre les civils avec un décalage d'une semaine. Les événements violents du conflit ont influencé l'augmentation du nombre de PDIs 4 à 6 semaines plus tard. D'autres influences et des liens de causalité uni- ou bidirectionnelle ont été observés entre les conflits violents et non violents, et entre les conflits et les PDIs. La classification hiérarchique sur l'ACP a permis d'identifier trois catégories de ZS affectées : les zones urbaines densément peuplées avec des épidémies peu nombreuses mais importantes et plus longues ; les zones modérément

peuplées et accessibles avec des épidémies plus nombreuses mais de faible amplitude ; les zones moins peuplées et moins accessibles avec des épidémies plus nombreuses et plus importantes.

Nos résultats plaident en faveur du suivi de la dynamique des conflits pour prédire le risque d'expansion géographique du choléra en RDC. Ils suggèrent également des zones où les interventions devraient être concentrées de manière appropriée pour renforcer leur résilience à la maladie.

Article scientifique accepté dans la revue PLoS Neglected Tropical Diseases.

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

UNCORRECTED PROOF

RESEARCH ARTICLE

Drivers of the dynamics of the spread of cholera in the Democratic Republic of the Congo, 2000–2018: An eco-epidemiological study

Harry César Kayembe[1,2*], **Didier Bompangue**[1,3], **Catherine Linard**[4], **Bien-Aimé Mandja**[1], **Doudou Batumbo**[1], **Muriel Matunga**[5], **Jérémie Muwonga**[6], **Michel Moutschen**[7], **Hippolyte Situakibanza**[8,9], **Pierre Ozer**[2]

1 Department of Basic Sciences, Faculty of Medicine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **2** Department of Environmental Sciences and Management, UR SPHERES, Faculty of Sciences, Université de Liège, Arlon, Belgium, **3** Chrono-Environnement, UMR CNRS 6249, Université de Franche-Comté, Besançon, France, **4** Department of Geography, Université de Namur, Namur, Belgium, **5** Graduate School Public Health Department, Adventist International Institute of Advanced Studies, Silang, Cavite, Philippines, **6** Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **7** Department of Clinical Sciences, Immunopathology—Infectious Diseases and General Internal Medicine, Université de Liège, Liege, Belgium, **8** Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **9** Department of Parasitology and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo

* harry.kayembe@unikin.ac.cd

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Kayembe HC, Bompangue D, Linard C, Mandja B-A, Batumbo D, Matunga M, et al. (2023) Drivers of the dynamics of the spread of cholera in the Democratic Republic of the Congo, 2000–2018: An eco-epidemiological study. PLoS Negl Trop Dis 17(8): e0011597. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597

Editor: Samuel Wanji, University of Buea, CAMEROON

Received: December 27, 2022

Accepted: August 14, 2023

Published: August 28, 2023

Copyright: © 2023 Kayembe et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All data are in the manuscript and/or supporting information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Abstract

Background

The dynamics of the spread of cholera epidemics in the Democratic Republic of the Congo (DRC), from east to west and within western DRC, have been extensively studied. However, the drivers of these spread processes remain unclear. We therefore sought to better understand the factors associated with these spread dynamics and their potential underlying mechanisms.

Methods

In this eco-epidemiological study, we focused on the spread processes of cholera epidemics originating from the shores of Lake Kivu, involving the areas bordering Lake Kivu, the areas surrounding the lake areas, and the areas out of endemic eastern DRC (eastern and western non-endemic provinces). Over the period 2000–2018, we collected data on suspected cholera cases, and a set of several variables including types of conflicts, the number of internally displaced persons (IDPs), population density, transportation network density, and accessibility indicators. Using multivariate ordinal logistic regression models, we identified factors associated with the spread of cholera outside the endemic eastern DRC. We performed multivariate Vector Auto Regressive models to analyze potential underlying mechanisms involving the factors associated with these spread dynamics. Finally, we classified

the affected health zones using hierarchical ascendant classification based on principal component analysis (PCA).

Findings

The increase in the number of suspected cholera cases, the exacerbation of conflict events, and the number of IDPs in eastern endemic areas were associated with an increased risk of cholera spreading outside the endemic eastern provinces. We found that the increase in suspected cholera cases was influenced by the increase in battles at lag of 4 weeks, which were influenced by the violence against civilians with a 1-week lag. The violent conflict events influenced the increase in the number of IDPs 4 to 6 weeks later. Other influences and uni- or bidirectional causal links were observed between violent and non-violent conflicts, and between conflicts and IDPs. Hierarchical clustering on PCA identified three categories of affected health zones: densely populated urban areas with few but large and longer epidemics; moderately and accessible areas with more but small epidemics; less populated and less accessible areas with more and larger epidemics.

Conclusion

Our findings argue for monitoring conflict dynamics to predict the risk of geographic expansion of cholera in the DRC. They also suggest areas where interventions should be appropriately focused to build their resilience to the disease.

Author summary

Cholera is considered endemic in the eastern part of the Democratic Republic of the Congo (DRC), along the Great Lakes Region. From these endemic areas, cholera outbreaks regularly spread to other areas. However, some major epidemics have spread to far-off areas outside the endemic eastern DRC. Although the dynamics of their spread have been widely described, their underlying mechanisms are still unclear. Our modelling framework showed that the exacerbation of conflict events, followed by mass population movement and the amplification of cholera outbreaks in endemic areas bordering Lake Kivu, significantly increased the risk of spatio-temporal spread of major cholera epidemics outside the endemic eastern provinces of DRC. In addition, we found that the remote areas affected by these major epidemic waves were grouped into three categories based on cholera indices, population density, transportation network density, and geographic accessibility. Monitoring of conflict dynamics should be included in multisectoral cholera surveillance to anticipate the risk of significant geographic expansion of the disease in DRC.

Introduction

Cholera is an acute diarrheal disease caused by toxigenic strains of the Gram-negative bacterium *Vibrio cholerae* [1]. To this day, the disease remains a global public health threat. Each year, it affects 1.3 to 4 million people and causes 21,000 to 143,000 deaths worldwide, predominantly in sub-Saharan Africa [2]. Since the seventh and current pandemic emerged from

UNCORRECTED PROOF

Indonesia in 1961, cholera has not only spread repeatedly in that part of the world since the 1970s, but has also persisted for several years [3].

In sub-Saharan Africa, cholera is heterogeneously distributed. West Africa and the Great Lakes Region (GLR) are among the regions most affected by large and recurrent epidemics [4,5]. These regions have also been or are still marked by violent wars and atrocious civil conflicts [6–8], which in turn cause complex humanitarian emergencies driven by massive population displacement, food insecurity, inadequate access to water, sanitation, and hygiene (WASH) facilities and resources, and the collapse of health systems [9–11]. In 1994, one of the worst cholera outbreaks ever occurred in the North Kivu province of the Democratic Republic of the Congo (DRC), killing nearly 50,000 refugees within the first month of the arrival of 800,000 people fleeing the Rwandan genocide [12]. Since then, cholera outbreaks have been reported annually in eastern DRC along the GLR [13]. Moreover, the lake areas of the GLR have also been identified as sources of cholera outbreaks and persistence of *Vibrio cholerae* [14].

There is substantial evidence that some major epidemics have spread from the GLR to other parts of the country, such as western DRC via the Congo River and its tributaries [3,15]. Preferential routes of these cholera spread dynamics from their epidemic foci of origin have recently been studied and identified [16]. However, despite the strongly suggested role of human population movements [17], whose flows are otherwise uninterrupted between the East and the rest of the country, the key factors and underlying mechanisms of such spread dynamics remain unclear.

Here, using data publicly available on governmental and open access digital platforms, we conducted an eco-epidemiological study to identify risk factors associated with the spatio-temporal spread of cholera epidemics outside the endemic eastern provinces of DRC. For this purpose, we focused our analysis on the routes of spread originating from the lakeshore of Lake Kivu, as these are the preferential cholera trajectories most involved in the spread of the disease out of endemic eastern DRC [16]. In addition, to better understand the potential underlying mechanisms of these cholera spread dynamics, we modelled the statistical relationships between the long-term dynamics of the different predictor variables in cholera-affected areas. Finally, we characterized the health zones outside the endemic eastern provinces that were affected by the different cholera epidemic waves. It should be noted that these health zones were affected during the east-west spread [15,17], as well as during the western secondary spread [18].

Methods

Data sources and collection

Data on suspected cholera cases were extracted from the DRC Integrated Disease Surveillance and Response System (IDSRS) for the period January 2000 to December 2018. In accordance with World Health Organization policy [19], any patient aged two years and older presenting with acute watery diarrhea and severe dehydration or dying from acute watery diarrhea is considered a suspected cholera cases by medical officers in each cholera treatment center and registered via line-list. The latter includes demographic, clinical, laboratory, and additional information for each case [20]. Each new outbreak is laboratory-confirmed by culture and isolation of *Vibrio cholerae* O1 from five to ten stool samples in each health zone. Subsequent cases of acute watery diarrhea in the same geographic area are assumed to be cholera [21]. Then, cholera morbidity and mortality data are aggregated electronically by Ministry of Health (MoH) officials at the health zone level. The health zone is a geographically limited area of approximately 100,000 to 300,000 inhabitants that constitutes the operational level of the

UNCORRECTED PROOF

structural organization of the health sector in the DRC. Each health zone is composed of one reference general hospital and 15 to 20 health centers [22]. Furthermore, the aggregated data are then transmitted to the Provincial Health Divisions, before being centralized at the Epidemiological Surveillance Directorate and reported weekly through the IDSRS (https://dhis2.fbp-rdc.org/).

We also obtained conflict data during the period 2000–2018 from a large, publicly available, high-resolution georeferenced and disaggregated conflict event dataset, the Armed Conflict Location and Event Dataset (ACLED). The latter is specifically designed to capture armed, organized political violence and demonstrations as they occur, without any restrictive threshold. Both violent and non-violent events are reported on a daily basis from cross-checking of several information sources: multiple geographic scale (local, regional, national and continental) media, reports from non-governmental or international organizations in addition to media reporting, selected social media accounts (Twitter and Telegram) and partnerships with local conflict observatories in hard-to-access cases. Types of conflict events collected are: battles, explosions/remote violence, violence against civilians, protests, riots, and strategic developments [23]. Moreover, we collected information on forced population movements during 2009–2018 (data not available prior to 2009) through daily estimates of the number of internally displaced persons (IDPs) using the Humanitarian Tools database (https://ehtools.org/) maintained by the United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). We then aggregated the types of conflict events and the number of IDPs on a weekly basis and at the health zone level.

Finally, we considered additional indicators associated with demographic characteristics, transportation network use, and accessibility indices. Population density data from 2000 to 2018 were extracted from annual gridded population density datasets at 1 km resolution available in the WorldPop Project's open, high-resolution Human Distribution, Demography, and Population Dynamics geospatial databases [24]. Road and river density data were obtained from shapefiles publicly available on the open access data platform "The Humanitarian Data Exchange" managed by OCHA [25]. Using a dataset of global travel-time accessibility indicators for the year 2015, at approximately 1 km spatial resolution, travel time estimates to the nearest urban area and the nearest port were calculated in minutes, then aggregated into hours. The methodology of generating the suite of global accessibility indicators is fully described in Nelson *et al.* [26]. Our study covered a range of urban area and port sizes: (i) City between: 1,000,000–5,000,000 people; 500,000–1,000,000 people; 200,000–500,000 people; 100,000–200,000 people; (ii) Port: large size, medium size, and small size [27]. After acquisition, all these additional indicators were spatially aggregated at the health zone level (S3–S12 Figs).

Data analysis

To identify the areas involved in the spread of epidemics out of endemic eastern DRC, we tested the spatial autocorrelation of cumulative number of suspected cholera cases over the study period in the two Kivu provinces using Moran's I statistic based on the Queen criterion of contiguity [28]. To this end, we used local Moran's I index as Local Indicator of Spatial Association (LISA) statistic to detect geographical areas with significant spatial correlation and clustering measures. Note that the estimated global Moran's I statistic showed highly significant spatial autocorrelation (0.23; $p < 0.008$). We therefore aggregated the time series of the health zones bordering Lake Kivu (cholera endemic areas), and those of the health zones surrounding these lake areas (cholera non-endemic areas) (S1–S2 Figs).

Based on the results of Kayembe et al. study [16] and the estimations of spatial autocorrelation calculated in the previous analysis, this study focused on the following geographic areas:

UNCORRECTED PROOF

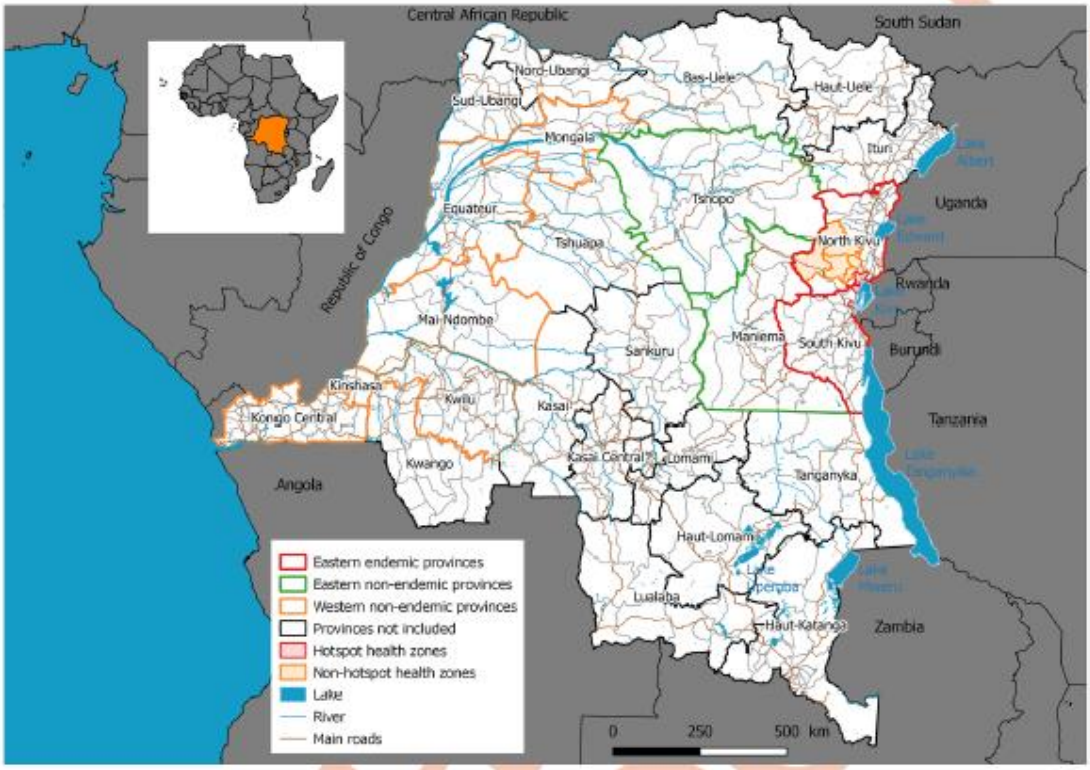


Fig 1. Map of the geographic areas involved in this study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3, using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25].

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.g001

(i) Health zones bordering Lake Kivu as cholera endemic areas (high-high cluster in S2 Fig and hatched health zones with red borders in Fig 1); (ii) Health zones surrounding the areas bordering Lake Kivu as cholera non-endemic areas (high-low cluster in S2 Fig and hatched health zones with orange borders in Fig 1); (iii) Health zones outside the endemic eastern provinces of North and South Kivu that were affected during the east-west spread of cholera, as well as during the western secondary spread of the disease: in the eastern non-endemic provinces (with green borders in Fig 1), and the western non-endemic provinces (with orange borders in Fig 1).

We used multivariate ordinal logistic regression models to identify risk factors associated with the spatio-temporal spread of cholera epidemics outside the endemic eastern provinces of DRC, notably North and South Kivu. A regression model for ordinal responses is formally stated as follows [29]:

$$logit(P(Y \leq j)) = \beta j_0 + \beta_1 x_1 + \ldots + \beta_p x_p, j = 1, \ldots, J-1 \quad (1)$$

where $P(Y \leq j)$ is the cumulative probability Y of less than or equal to a specific category $j = 1, \ldots, J-1$; $\beta_0, \beta_1, \ldots + \beta_p$ are intercepts and slopes, which are different and constant for each

UNCORRECTED

category, respectively. In this study, the categories of the response variable correspond to the dynamics of cholera spread according to affected areas: "health zones in eastern endemic provinces (from hotspots around Lake Kivu to surrounding areas)", "health zones in eastern non-endemic provinces", and "health zones in western non-endemic provinces" (Fig 1). The final multivariate regression model was built with a reduced number of predictor variables selected automatically by stepwise selection methods based on minimization of the Akaike information criterion (AIC). Because the number of suspected cholera cases, types of conflict, and the number of IDPs recorded in cholera endemic and non-endemic areas followed a skewed distribution, we first log-transformed these data before performing the regression analysis.

Log-transformed data were also used to infer potential underlying mechanisms of cholera spread dynamics by modeling the statistical relationships between the long-term dynamics of predictor variables in cholera-affected areas. Here, we performed the vector autoregression (VAR) model [30]. It is a natural extension of the univariate autoregressive model to dynamic multivariate time series. VAR model also determines how each endogenous variable responds over time to a shock in its own value and in every other variable [30]. As previously suggested [31], the VAR model of order p is basically defined as:

$$y_t = v + A_1 y_{t-1} + A_2 y_{t-2} + \cdots + A_t y_{t-p} + ut \quad (2)$$

where $y_t = (y_{1t}, y_{2t}, \ldots, y_{kt})'$ is a vector of K observable endogenous variables; A_t are constant coefficient matrices; v is a constant vector of intercept terms; u_t is a vector of white noise process. Before proceeding with the analysis of the VAR model, the stationarity of time series of log-transformed variables was tested with the Augmented Dickey Fuller (ADF) test. The optimal lag orders were chosen using the following information criteria to find the most parsimonious model [32]: AIC (n); Hannan-Quinn criterion, HQ (n); Schwarz Criterion, SC (n); Final Prediction Error criterion, FPE (n). The parameters were estimated by generalized least squares.

Although VAR coefficients capture the anticipated impact of a variable, it is generally more important to examine the model's residuals, which represent unforeseen contemporaneous events [33]. Thus, we performed some of the common techniques used for structural analysis of VAR models. Both the Granger-causality and instantaneous causality were investigated. For both tests, the vector of endogenous variables was divided into two subvectors, Y_{1t} and Y_{2t}, with dimensions K_1 and K_2, respectively, so that $K = K_1 + K_2$. The subvector Y_{1t} was said to be Granger-causal for Y_{2t} if the past of Y_{1t} significantly helped predicting the future of Y_{2t} via the past of Y_{1t} alone [33]. Finally, we tested impulse responses based on a bootstrapped 95% confidence interval (95% CI) to describe the responses of each variable to different shocks from other predictors. It should be noted that the same methodology was recently used on the dynamics of cholera in the same geographical area [34].

Using hierarchical ascendant classification based on principal component analysis (PCA) [35], we characterized the affected health zones outside the endemic eastern provinces during the different cholera epidemic waves according to their spatial determinants: epidemiological (number of reported outbreaks, attack rate, and epidemic duration of cholera) as well as additional demographic, transport density, and accessibility indicators. Differences between groups were tested by the non-parametric Kruskal-Wallis test.

All statistical analyses were performed using the software program R version 4.1.1 and the tidyverse, spdep, rgdal, tmap, questionr, ordinal, GGally, gtsummary, tseries, vars, stargazer, and FactoMineR packages.

UNCORRECTED PROOF

UNCORRECTED PROOF

Ethics approval

Ethics approval was not required because this study was carried out with routinely collected surveillance data and aggregated at the health zone level.

Results

Descriptive analysis results

Between 2000 and 2018, 455,333 suspected cholera cases were reported in the DRC, of which 51.2% were recorded in the two Kivu provinces, 23.3% in North Kivu, and 27.9% in South Kivu, respectively. The health zones bordering Lake Kivu accounted for 44% of all suspected cholera cases reported in the Kivu provinces. This proportion did not vary significantly over the study period (S1 Table and S13 Fig).

In the context of this study, the major epidemics that have spread outside the endemic provinces of eastern of DRC, namely North and South Kivu, affected far-off areas in: (i) eastern non-endemic provinces: Maniema (2004–2005, 2011, and 2015–2018), and Tshopo (2008, 2011–2012, and 2015–2017); (ii) western non-endemic provinces: Mongala (2011–2012, and 2016–2017), Equateur (2011–2012, and 2016–2017), Maï Ndombe (2011–2012, and 2016–2017), Kwilu (2011–2012, and 2017), Kinshasa (2011–2013, and 2016–2018), and Kongo Central (2012, and 2016–2018) (Fig 2). The other dynamics of the spread of cholera outbreaks observed in eastern and western non-endemic provinces have been described in other recent studies [16,18].

During the study period, 11,980 conflict events were reported in the DRC. Of these conflict events, battles were in majority (44.5%), followed by violence against civilians (34.0%), riots and protests (11.9%), strategic developments (8.6%), and remote violence (0.9%) (S2 Table). With the exception of riots and protests, more than half of the recorded types of conflicts were concentrated in the two Kivu provinces, with twice as many in North Kivu: battles (53.6%), strategic developments (57.8%), and violence against civilians (52.1%). Beyond the three-fold increase in the number of reported conflicts in North and South Kivu during the second decade (S14 Fig), the cholera endemic areas around Lake Kivu accounted for half of the riots and protests, and one third of the other violent and non-violent conflicts (Fig 3, and S3–S5 Tables).

Concerning forced migration, from 2009 to 2018, more than 5.7 million IDPs were reported in the DRC, with a substantial increase since 2015 (from nearly 320,000 to more than 5.4 million). North and South Kivu provinces accounted for 45% of forced displacement nationwide. Although 3% of these IDPs were recorded in the Lake Kivu endemic areas (compared to 20% in the surrounding areas), the heavily cholera-affected health zones around these lake areas had 75% more IDPs than the less or unaffected health zones (S6–S8 Tables and Fig 4).

Risk factors associated with the spatio-temporal spread of cholera epidemics outside the endemic eastern provinces of DRC

In the final multivariate ordinal logistic regression model (Fig 5), the spatio-temporal spread of cholera epidemics outside the endemic eastern provinces of DRC (North and South Kivu) was associated with exacerbation of the number of suspected cholera cases (Odds ratio [OR] = 1.47; 95% confidence interval [95% CI] = 1.07–2.04), battles (OR = 1.81; 95% CI = 1.03–3.17), the number of IDPs (OR = 1.94; 95% CI = 1.55–2.49), violence against civilians (OR = 11.2; 95% CI = 4.86–26.5), and strategic developments (OR = 19.2; 95% CI = 2.67–160) in cholera endemic areas. On the other hand, it was associated with exacerbation of the number of IDPs

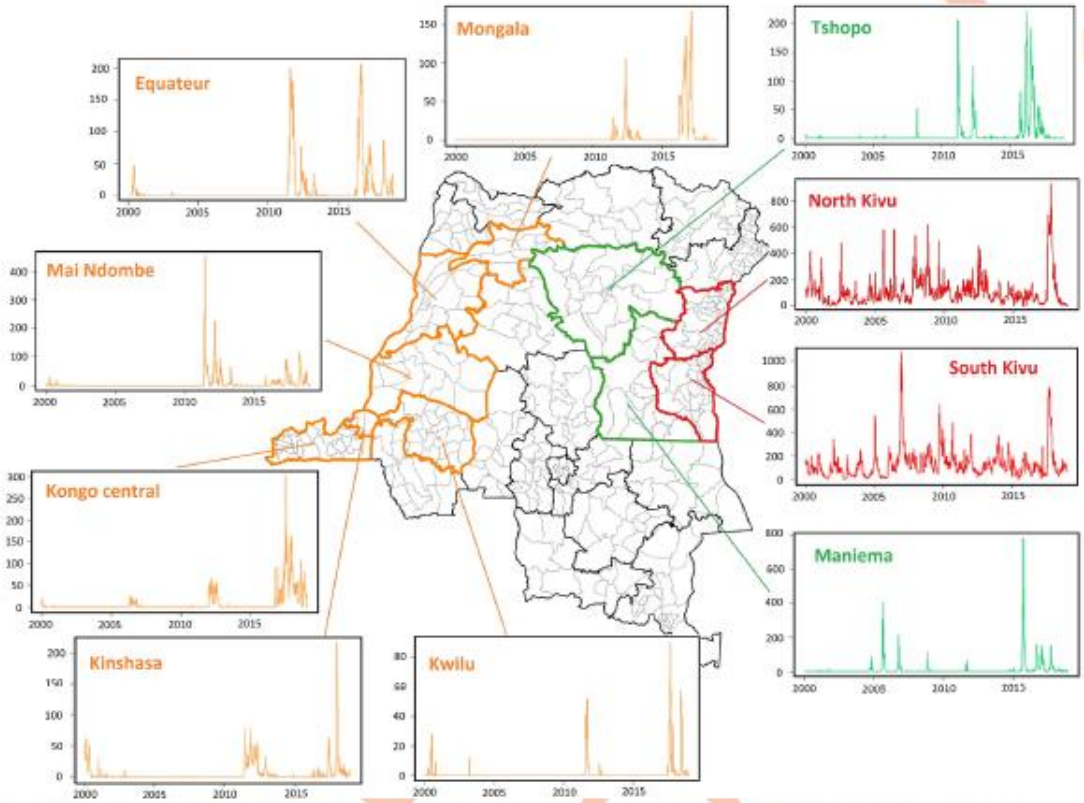


Fig 2. Weekly time series of suspected cholera cases reported during 2000–2018 period by provinces concerned in this study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3, using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: DRC's IDSRS.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.g002

(OR = 1.47; 95% CI = 1.31–1.65), violence against civilians (OR = 6.04; 95% CI = 2.83–13.1), and riots and protests (OR = 10.8; 95% CI = 1.82–75.9) in cholera non-endemic areas. Overall, the final regression model explained about 33% of all variance in the risk of the spread of cholera outside the endemic eastern DRC (Nagelkerke R2 = 0.33).

Potential underlying mechanisms involving factors associated with the spread of cholera outside the endemic eastern DRC

Analysis of linear interdependencies between time series of variables using multivariate VAR models showed the following (Table 1): In cholera endemic areas: (i) battles have influenced the number of suspected cholera cases, strategic developments, and violence against civilians; (ii) violence against civilians has influenced strategic developments, and the number of IDPs; (iii) riots and protests were influenced by the number of IDPs; (iv) strategic developments, and the number of IDPs have influenced violence against civilians. In cholera non-endemic areas: (i) both violence against civilians and the number of IDPs have influenced battles, strategic developments, and riots and protests; (ii) violence against civilians was influenced by

UNCORRECTED PROOF

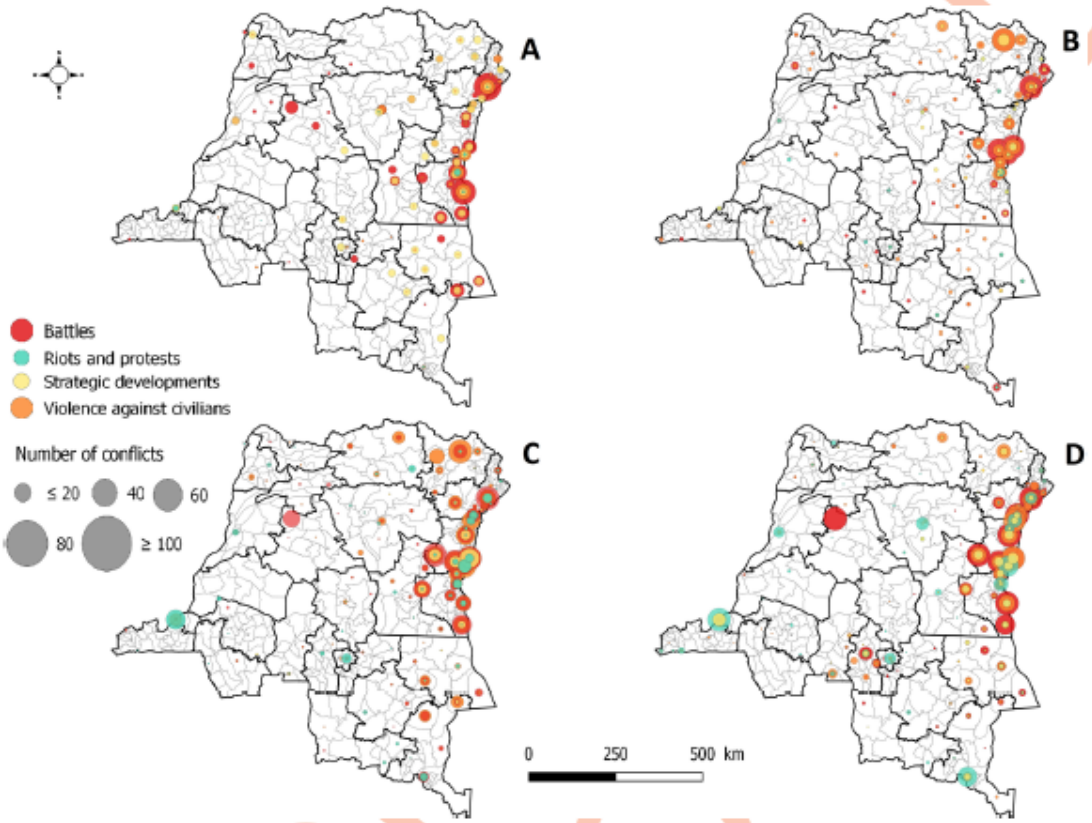


Fig 3. Mapping of distribution of types of conflict events in the DRC. (A) 2000–2004; (B) 2005–2009; (C) 2010–2014; (D) 2015–2018. Remote violence events were excluded because they were underrepresented during the study period. Maps produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: ACLED.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.g003

strategic developments, riots and protests, and the number of IDPs; (iii) the number of IDPs was influenced by battles, and riots and protests.

The results of the Granger causality and instantaneous causality tests for the six variables included in the analysis were summarized as follows (Table 2): In cholera endemic areas: (i) battles Granger caused suspected cholera cases, strategic developments, and the number of IDPs; (ii) battles and violence against civilians as well as strategic developments and violence against civilians were mutually instantaneous and Granger caused; (iii) the number of IDPs and violence against civilians as well as the number of IDPs and riots and protests were mutually Granger caused. In cholera non-endemic areas: (i) battles and strategic developments as well as battles and the number of IDPs, and the number of IDPs and riots and protests were mutually instantaneous and Granger caused; (ii) violence against civilians and riots and protests were mutually Granger caused; (iii) the number of IDPs instantaneously and Granger caused violence against civilians, and the latter caused strategic developments.

Impulse response tests revealed that (S15–S37 Figs): In cholera endemic areas: (i) battles led to an increase in suspected cholera cases, with the most significant impact occurring at lag of 4

UNCORRECTED

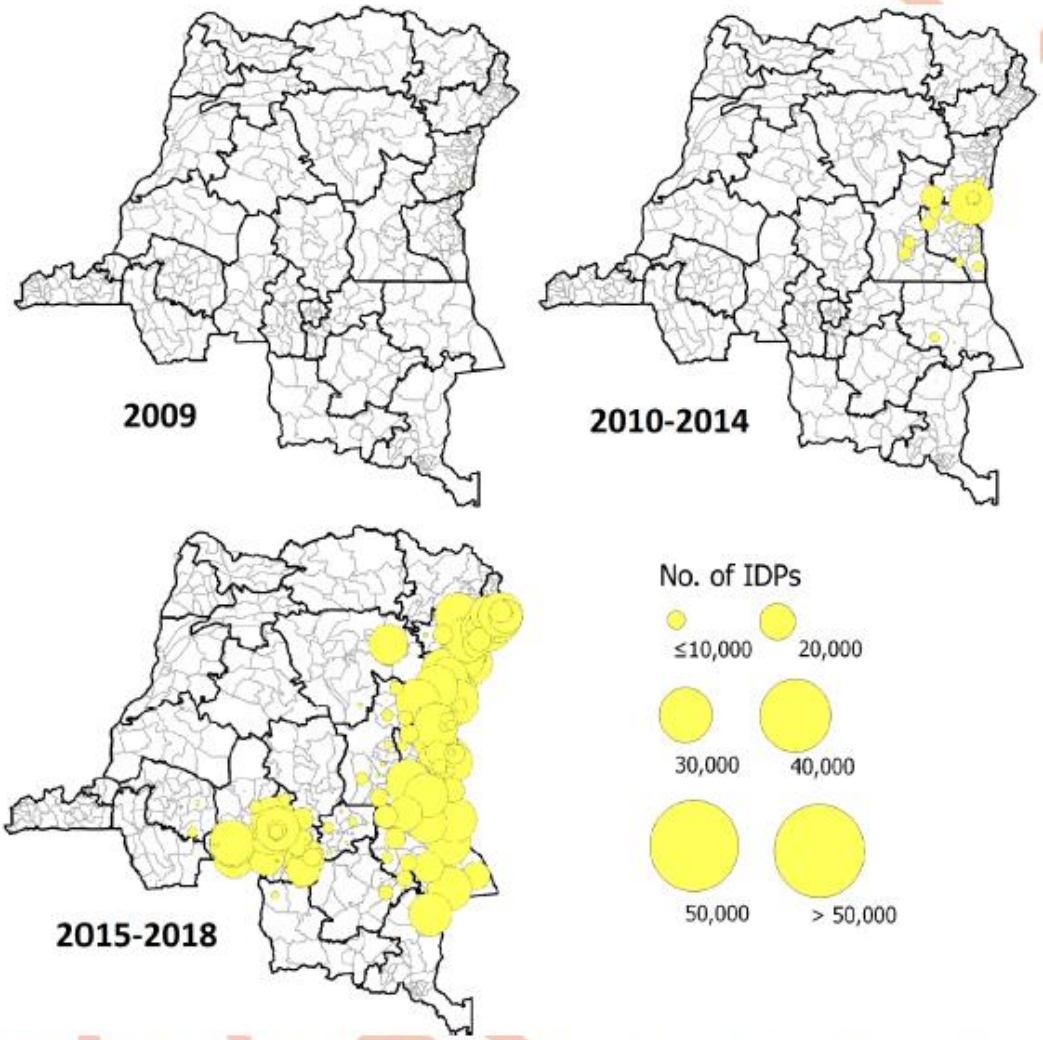


Fig 4. Mapping of distribution of the number of IDPs in the DRC, 2009–2018. Maps produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source Humanitarian Tools database.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.g004

weeks, as well as strategic developments (2 weeks), violence against civilians (2 weeks), and the number of IDPs (6 weeks); (ii) violence against civilians resulted in the largest increase in battles, strategic developments, and the number of IDPs at lags of 1 week, 1 week, and 4 weeks, respectively; (iii) the highest positive effect of the number of IDPs on riots and protests, and violence against civilians was observed at lags of 6 weeks and 2 weeks, respectively. In cholera non-endemic areas: (i) battles and violence against civilians, as well as battles and the number

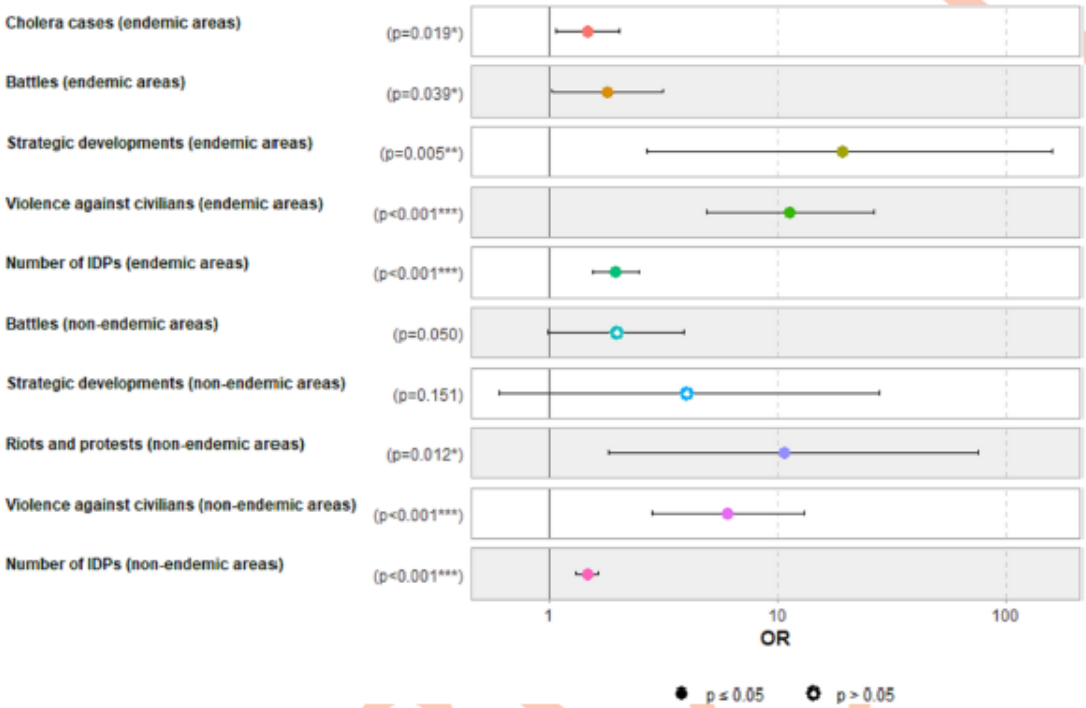


Fig 5. Factors associated with the spatio-temporal spread of cholera epidemics outside the endemic eastern provinces (North and South Kivu). Sources: DRC's IDSRS, ACLED, and Humanitarian Tools database.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.g005

of IDPs, and the number of IDPs and riots and protests mutually increased significantly at lags of 1 week, 4 weeks and 8 weeks, respectively; (ii) violence against civilians led to the largest increase in the number of IDPs, and riots and protests at lags of 1 week and 7 weeks respectively (4 and 8 weeks vice versa).

Characterization of the affected health zones outside the endemic eastern provinces

Hierarchical ascendant classification based on PCA classified the affected health zones outside the endemic eastern provinces into three categories represented as clusters. They were mapped and detailed in Fig 6 and Table 3, respectively. Cluster 1 was associated with both low number of outbreaks but high attack rate of cholera, longer epidemic duration (median: 25 weeks), high population density (median: 634 people/km^2), and relatively short average travel time to both the nearest city (for different sets of urban areas) and the nearest port (for different sizes). Cluster 2 was associated with both high number of outbreaks but low attack rate of cholera, short epidemic duration (median: 9 weeks), medium population density (median: 39 people/km^2), higher river density (median: 0.14), and high average travel time to both the nearest city (for different sets of urban areas) and the nearest port (for different sizes). Cluster 3 was associated with both high number of outbreaks and high attack rate of cholera, long epidemic duration (median: 16 weeks), low population density (median: 12 people/km^2), high river density

UNCORRECTED

Table 1. Linear interdependencies between time series of the six variables considered using multivariate VAR models.

	Cholera endemic areas				Cholera non-endemic areas			
Independent variables	Number of cholera cases (dependent variable)				Number of cholera cases (dependent variable)			
	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)
Battles	0.097	0.029	3.329	**0.001**	0.012	0.059	0.201	0.841
Strategic developments	0.009	0.078	0.111	0.911	-0.236	0.160	-1.474	0.141
Riots and protests	0.087	0.080	1.083	0.279	-0.128	0.147	-0.868	0.385
Violence against civilians	-0.015	0.039	-0.389	0.698	-0.023	0.066	-0.345	0.730
Number of IDPs	-0.004	0.008	-0.457	0.648	-0.014	0.010	-1.362	0.173
Constant	0.232	0.030	4.187	7.689	0.201	0.035	5.653	<0.001
	Battles (dependent variable)				Battles (dependent variable)			
	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)
Number of cholera cases	0.007	0.016	0.421	0.674	0.027	0.018	1.498	0.135
Strategic developments	0.042	0.080	0.523	0.601	0.128	0.087	1.460	0.145
Riots and protests	-0.080	0.083	-0.966	0.334	-0.021	0.079	-0.258	0.796
Violence against civilians	0.060	0.040	1.493	0.136	0.099	0.036	2.799	**0.005**
Number of IDPs	-0.007	0.008	-0.791	0.429	0.014	0.005	2.594	**0.010**
Constant	0.056	0.031	1.797	0.073	0.071	0.017	4.118	<0.001
	Strategic developments (dependent variable)				Strategic developments (dependent variable)			
	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)
Number of cholera cases	-0.004	0.006	-0.603	0.547	0.001	0.004	0.193	0.847
Battles	0.064	0.012	5.246	**<0.001**	0.015	0.012	1.307	0.192
Riots and protests	0.007	0.034	0.210	0.834	0.051	0.029	1.747	0.081
Violence against civilians	0.072	0.016	4.368	**<0.001**	0.029	0.012	2.317	**0.021**
Number of IDPs	0.002	0.003	0.653	0.514	0.004	0.002	2.026	**0.043**
Constant	0.010	0.013	0.767	0.443	0.004	0.006	0.617	0.537
	Riots and protests (dependent variable)				Riots and protests (dependent variable)			
	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)
Number of cholera cases	-0.007	0.006	-1.065	0.287	-0.000	0.005	-0.026	0.979
Battles	0.002	0.012	0.191	0.849	0.003	0.014	0.238	0.812
Strategic developments	0.011	0.031	0.361	0.718	0.021	0.037	0.555	0.579
Violence against civilians	0.005	0.016	0.298	0.766	0.033	0.014	2.310	**0.021**
Number of IDPs	0.007	0.003	2.238	**0.025**	0.005	0.002	2.379	**0.018**
Constant	0.028	0.012	2.271	0.023	0.008	0.007	1.173	0.241
	Violence against civilians (dependent variable)				Violence against civilians (dependent variable)			
	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)
Number of cholera cases	-0.019	0.012	-1.532	0.126	-0.012	0.010	-1.150	0.250
Battles	0.105	0.023	4.521	**<0.001**	0.023	0.029	0.795	0.427
Strategic developments	0.318	0.061	5.182	**<0.001**	0.194	0.081	2.397	**0.017**
Riots and protests	0.086	0.064	1.350	0.177	0.165	0.073	2.271	**0.023**
Number of IDPs	0.027	0.006	4.184	**<0.001**	0.014	0.005	3.085	**0.002**
Constant	0.067	0.024	2.798	0.005	0.061	0.015	4.005	<0.001
	Number of IDPs (dependent variable)				Number of IDPs (dependent variable)			
	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)	Estimate	Std. Error	t-value	Pr (>|t|)
Number of cholera cases	-0.105	0.060	-1.751	0.080	0.099	0.066	1.496	0.135
Battles	0.017	0.111	0.153	0.878	0.754	0.189	3.981	**<0.001**
Strategic developments	0.099	0.296	0.334	0.738	0.381	0.520	0.733	0.464
Riots and protests	0.682	0.307	2.221	**0.027**	1.718	0.469	3.663	**<0.001**
Violence against civilians	0.449	0.150	2.987	**0.003**	0.266	0.198	1.341	0.180

(Continued)

UNCORRECTED PROOF

Table 1. (Continued)

	Cholera endemic areas				Cholera non-endemic areas			
Constant	0.314	0.115	2.722	0.007	0.119	0.097	1.224	0.221

Abbreviations: IDPs, internally displaced persons; Std. Error, Standard Error; Pr(>|t|), p-value associated with the t-value. Sources: DRC's IDSRS, ACLED, and Humanitarian Tools database.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.t001

(median: 0.12), and higher average travel time to both the nearest city (for different sets of urban areas) and the nearest port (for different sizes).

The subsequent Kruskal-Wallis tests showed that all differences between the three groups based on each characteristic were statistically significant (S38 Fig).

Discussion

Our findings suggest that the exacerbation of violent and non-violent conflict events and the number of IDPs, as well as the increase in the number of cholera cases in the endemic eastern provinces of North and South Kivu were associated with a heightened risk of geographic country widespread of cholera outbreaks. Such a trend in cholera cases, especially in hotspot areas along the GLR, reinforces the hypothesis of incubator functioning in the expansion of the disease across the country [15]. Moreover, similar dynamics have been observed elsewhere, including in Yemen, where the civil war has led to a massive humanitarian crisis, creating conditions conducive to the largest and fastest spreading cholera epidemic worldwide [36]. Although a little is known about the actual impact of conflict on the spread of infectious diseases, these observations shed additional insight into their complex but indisputable link.

The results of this study highlighted potential underlying mechanisms involving factors associated with the spread of cholera outside the endemic eastern DRC. We found a variety of influences and causal links between conflicts and cholera cases, between types of conflicts, and between conflicts and IDPs. In cholera endemic areas, the exacerbation of battles has significantly influenced the increase in suspected cholera cases 4 weeks later. This trend in cholera cases would also be due to the mediating effect of the battles, which were influenced by the violence against civilians a week earlier. These violent conflict events also contributed to the increase in the number of IDPs and strategic developments across two lag-ranges, 4 to 6 weeks and 1 to 2 weeks, respectively. On the other hand, in cholera non-endemic areas, we observed mutual influences and bidirectional causalities between violent and non-violent conflicts, as well as between conflicts events and internal displacement. However, there was a unidirectional dominance from violent conflicts to the dynamics of IDPs (1 week later), as well as to non-violent events (7 weeks later).

As demonstrated above, the greater the number of reported conflict events in cholera endemic and non-endemic areas, the greater the risk of geographic spread of the disease. Specifically, the significant intensification of conflict events and the subsequent worsening in the movement of IDPs and cholera outbreaks in endemic areas would have played an amplifying role in high-risk channels for the spread of major epidemics outside the endemic eastern provinces. In a conflict-fueled humanitarian crisis, the risk of clean water shortages, and poor sanitation and hygiene practices in IDP camps and host communities is increased tenfold [10,11]. Also, in conflict-affected areas, it is expected that some of the fleeing IDPs may have already contracted a cholera infection, either asymptomatic or incubating, or may be hosted in areas where a cholera outbreak has already occurred [37]. All this is in addition to the regular spread of cholera along the lake areas and to surrounding health zones, due to multifactorial

UNCORRECTED PROOF

Table 2. Instantaneous and Granger causality tests for the six variables considered.

	Cholera endemic areas				Cholera non-endemic areas			
Cause variable	Number of cholera cases (effect variable)				Number of cholera cases (effect variable)			
	Granger causality tests		Instantaneous causality tests		Granger causality tests		Instantaneous causality tests	
	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value
Battles	6.461	**0.002**	0.178	0.673	0.145	0.933	0.001	0.973
Strategic developments	0.793	0.623	0.671	0.736	0.806	0.447	1.781	0.182
Riots and protests	0.968	0.424	0.302	0.583	1.856	0.073	0.477	0.490
Violence against civilians	1.196	0.311	1.447	0.229	1.751	0.106	1.053	0.305
Number of IDPs	0.721	0.691	2.954	0.086	1.946	0.050	2.652	0.103
	Battles (effect variable)				Battles (effect variable)			
	Granger causality tests		Instantaneous causality tests		Granger causality tests		Instantaneous causality tests	
	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value
Number of cholera cases	1.134	0.339	0.074	0.785	2.109	0.097	0.001	0.973
Strategic developments	1.182	0.315	6.711	**0.010**	4.413	**<0.001**	19.373	**<0.001**
Riots and protests	0.943	0.419	0.007	0.934	3.938	**0.008**	0.063	0.802
Violence against civilians	2.654	**0.007**	23.707	**<0.001**	2.824	**0.003**	30.804	**<0.001**
Number of IDPs	1.678	0.089	4.003	**0.045**	3.115	**0.002**	7.606	**0.006**
	Strategic developments (effect variable)				Strategic developments (effect variable)			
	Granger causality tests		Instantaneous causality tests		Granger causality tests		Instantaneous causality tests	
	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value
Number of cholera cases	0.671	0.736	1.148	0.284	0.708	0.685	1.661	0.198
Battles	4.731	**<0.001**	6.250	**0.012**	3.417	**0.002**	19.373	**<0.001**
Riots and protests	1.246	0.262	10.9	**<0.001**	1.719	0.080	1.549	0.213
Violence against civilians	3.119	**<0.001**	50.812	**<0.001**	2.956	**0.002**	10.125	**0.001**
Number of IDPs	1.635	0.100	3.937	**0.047**	2.297	**0.019**	1.512	0.219
	Riots and protests (effect variable)				Riots and protests (effect variable)			
	Granger causality tests		Instantaneous causality tests		Granger causality tests		Instantaneous causality tests	
	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value
Number of cholera cases	0.407	0.804	0.302	0.583	0.615	0.744	0.477	0.490
Battles	0.228	0.877	0.007	0.934	0.802	0.492	0.063	0.802
Strategic developments	1.540	0.128	10.9	**<0.001**	4.155	**<0.001**	1.549	0.213
Violence against civilians	0.792	0.610	1.162	0.281	2.941	**0.002**	1.323	0.250
Number of IDPs	2.092	**0.027**	0.182	0.670	4.290	**<0.001**	7.687	**0.006**
	Violence against civilians (effect variable)				Violence against civilians (effect variable)			
	Granger causality tests		Instantaneous causality tests		Granger causality tests		Instantaneous causality tests	
	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value
Number of cholera cases	2.336	0.053	1.447	0.229	0.895	0.498	1.053	0.305
Battles	4.136	**<0.001**	23.707	**<0.001**	1.065	0.381	31.533	**<0.001**
Strategic developments	5.791	**<0.001**	50.812	**<0.001**	0.762	0.652	10.125	**0.001**
Riots and protests	0.792	0.610	1.162	0.281	2.941	**0.002**	1.323	0.250
Number of IDPs	3.798	**0.002**	1.278	0.258	3.393	**0.009**	4.565	**0.033**
	Number of IDPs (effect variable)				Number of IDPs (effect variable)			
	Granger causality tests		Instantaneous causality tests		Granger causality tests		Instantaneous causality tests	
	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value	F-Test	p-value	Chi-squared	p-value
Number of cholera cases	1.103	0.357	2.954	0.086	1.071	0.360	3.196	0.074
Battles	2.088	**0.028**	4.003	**0.045**	5.137	**0.001**	8.177	**0.004**
Strategic developments	1.318	0.222	3.937	**0.047**	1.063	0.364	2.129	0.145
Riots and protests	2.697	**0.004**	0.182	0.670	5.257	**<0.001**	7.126	**0.008**

(Continued)

UNCORRECTED PROOF

Table 2. (Continued)

	Cholera endemic areas				Cholera non-endemic areas			
Violence against civilians	4.895	**<0.001**	1.278	0.258	1.262	0.283	4.565	**0.033**

Abbreviation: IDPs: internally displaced persons. Sources: DRC's IDSRS, ACLED, and Humanitarian Tools database.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.t002

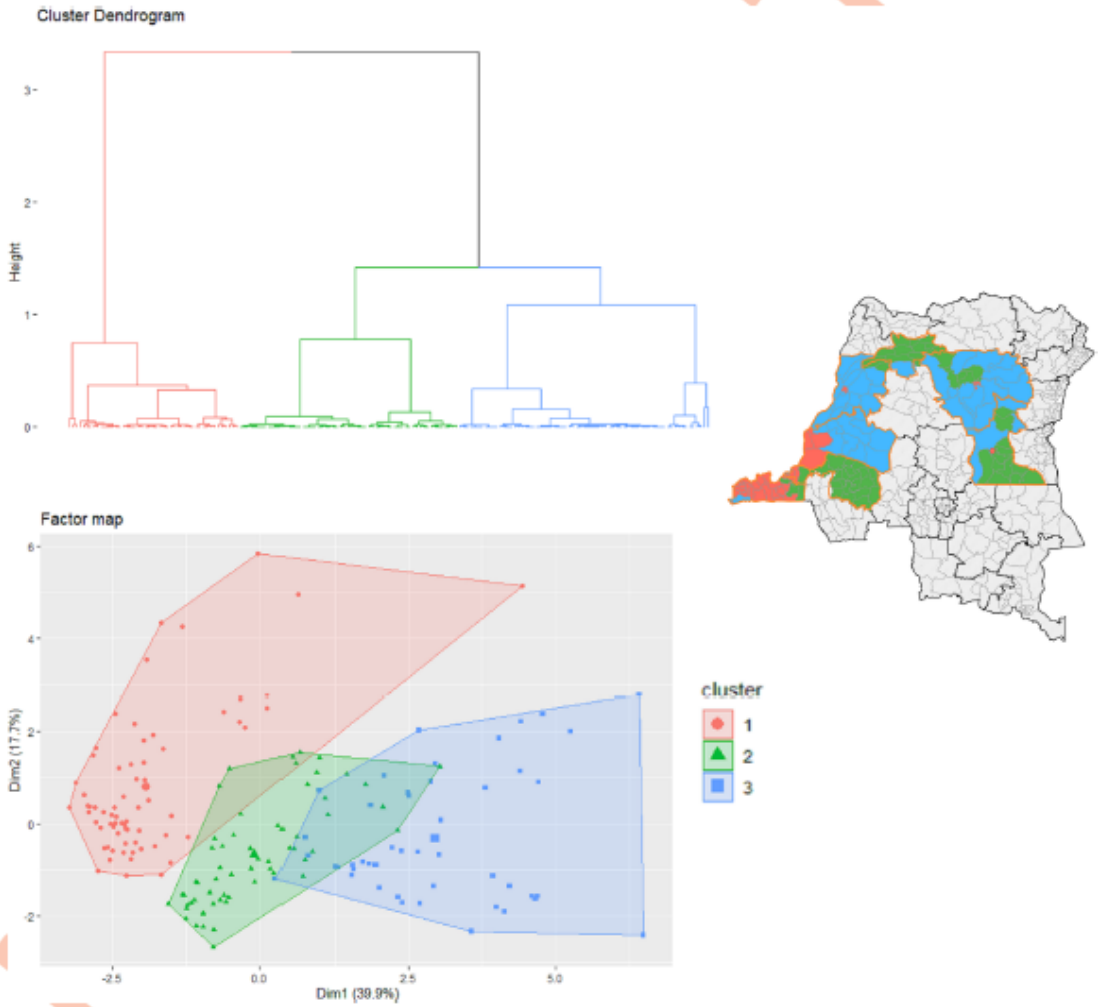


Fig 6. Classification and mapping of the affected health zones outside the endemic eastern DRC regarding spatial determinants based hierarchical clustering on PCA. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Sources: DRC's IDSRS, WorldPop, Humanitarian Data Exchange, and Global travel-time accessibility indicators.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.g006

Table 3. Detailed classification of the health zones affected during the spread of cholera epidemics according to spatial determinants.

Characteristics	Cluster 1 (n = 69)	Cluster 2 (n = 59)	Cluster 3 (n = 48)
Number of reported cholera outbreaks	1 (1–3)	2 (2–2)	2 (1–4)
Cholera attack rates (per 100,000 inhabitants)	2.7 (0.6–17.1)	2.3 (0–10)	5.5 (0.9–20.3)
Cholera epidemic duration (weeks)	25 (11–51)	9 (0–39)	16 (7–51)
Population density	634 (78–20,059)	39 (23–61)	12 (7–19)
River density	0.09 (0.08–0.10)	0.14 (0.12–0.16)	0.12 (0.10–0.14)
Road density	0.05 (0.04–0.06)	0.08 (0.06–0.11)	0.05 (0.04–0.06)
Travel time to the nearest city between 1,000,000–5,000,000 people (hours)	16 (14–19)	19 (19–23)	26 (23–32)
Travel time to the nearest city between 500,000–1,000,000 people (hours)	7 (7–7)	12 (10–14)	24 (17–31)
Travel time to the nearest city between 200,000–500,000 people (hours)	4 (4–5)	8 (4–14)	17 (12–20)
Travel time to the nearest city between 100,000–200,000 people (hours)	3 (3–4)	7 (6–9)	17 (12–21)
Travel time to the nearest large port (hours)	45 (45–45)	49 (46–50)	57 (55–61)
Travel time to the nearest medium port (hours)	26 (26–27)	32 (31–34)	42 (38–47)
Travel time to the nearest small port (hours)	3 (3–4)	29 (11–34)	37 (32–42)

Results are expressed as median (interquartile range). Sources: DRC's IDSRS, WorldPop, Humanitarian Data Exchange, and Global travel-time accessibility indicators.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011597.t003

vulnerabilities, such as structural population mobility, water supply interruptions, and high population density [14,38].

After classifying the health zones located outside the endemic eastern provinces that were affected during the spread of cholera epidemics, we found that health zones with high accessibility reported few epidemics, but these were large and of longer duration, and were densely populated. A second category of health zones reporting more cholera outbreaks, but of smaller magnitude and shorter duration, was moderately populated and accessible. The last category was characterized by greater number of reported cholera outbreaks, of greater magnitude and long duration, but sparsely populated and inaccessible areas. This finding is consistent with other studies that have shown that attack rates and duration of cholera epidemics are higher and longer, respectively, in sub-Saharan urban areas [39]. The latter are at increased risk of communicable diseases, including diarrheal diseases such as cholera, due to the existence of informal settlements associated with rapid urbanization and overcrowding, with inadequate sanitation facilities and basic services [40]. However, population density is not always related to severe cholera outbreak outcomes [39]. In our context, this is illustrated by the apparently controversial estimates observed in category 3 health zones. This may be because the delays between cholera alerts and response would be much longer in hard-to-reach rural areas than in urban areas [41].

Our study had some limitations that were clearly identified and partially resolved. We only used data on suspected cholera cases. Given the low sample testing rates for each new outbreak due to limited resources [21], the use of suspected cases could lead to an overestimation or underestimation of the disease burden. Furthermore, it has already been shown that a fraction of suspected cases are likely to be true cholera cases [42–44]. Biological confirmation and genomic data would have allowed accurate estimation of cholera incidence and transmission dynamics of circulating *Vibrio cholerae* strains, respectively. Nevertheless, the assessment of the adequacy of surveillance and response to epidemic-prone diseases reported weekly and monitored by the DRC's IDSRS showed the highest level for cholera, demonstrating the relevance of data on suspected cases for epidemiological research or public health purposes [45]. In addition, another assessment of IDSR key performance indicators previously indicated that

UNCORRECTED

the DRC is among the African countries with high coverage of IDSR implementation at the subnational level in terms of training, timeliness and completeness of reporting [46].

Another limitation may be related to the difficulty of obtaining certain information in developing countries, particularly in hard-to-reach areas. Conflict data is drawn from multiple information sources, including online data and self-reported data from local sources. This can lead to inherent biases, especially in areas where the level of cell phone and internet penetration is largely insufficient. However, ACLED data are not limited by arbitrary thresholds that could mask low-intensity violent events, violence related to unidentified or anonymous armed agents and other perpetrators, as well as other forms of public disorder [47]. In addition, several previous works have shown that ACLED probably represents the most reliable dataset for point data analyses at different geographic scales (continental, national, and sub-national) based on coverage levels, depth, ease of use, and content [48–51]. Thus, the likelihood of underreporting of conflict events in the ACLED is lower than in other public, open-source conflict datasets with global coverage. Furthermore, data on conflict-induced displacement are based on the number of IDPs reported in a given health zone. We were unable to acquire sufficient data on the movement of IDPs between health zones due to limitations in mobility tracking data, which were either incomplete between 2009 and 2018 (https://ehtools.org/) or not available before 2016 (https://dtm.iom.int/democratic-republic-congo). Despite this limitation, trends in the number of IDPs and other predictor variables involved in the spread dynamics studied were generally consistent. Additional spatial determinants extracted from multiple open access sources were considered, ignoring possible variations that may have existed over the study period. Migration flows in a geographic area may be influenced by seasonal cycles due to the navigability or practicability of transportation networks.

Finally, we were not able to integrate the socioeconomic variables such as WASH indicators. It was not possible to collect them annually, let alone weekly, at the health zone level, except during major surveys such as the Demographic and Health Survey [52] or Multiple Indicator Cluster Survey [53], which are routinely conducted at the provincial level every seven years in the DRC. Nevertheless, socioeconomic conditions are almost similar in the cholera-endemic eastern provinces considered in this study, in terms of proportion of households using clean water, improved hygiene and sanitation facilities (S39–S42 Figs). In addition, the epidemiological, conflict, and population displacement covariates included in the final ordinal logistic regression model were quite highly predictive of the spatio-temporal spread of cholera epidemics outside the endemic eastern regions of the DRC, with a pseudo-R2 value of 0.33. As noted elsewhere [54], it can be concluded that the absence of socioeconomic variables in the model is less likely to call into question the validity and consistency of the results obtained. Furthermore, more large-scale surveys are needed to make WASH indicators available systematically and at a finer geographic scale.

Conclusions

In conclusion, our findings highlight the impact of conflict on forced migration and the dynamics of cholera outbreaks in endemic areas bordering Lake Kivu, as well as the subsequent spread of major cholera epidemics to other areas in the non-endemic eastern and western provinces. The level of vulnerability of these areas affected by diffusion processes [16,18] have also been described using different risk typologies. The inclusion of conflict dynamics monitoring in the early warning, alert and response system of integrated cholera surveillance can help anticipate the risk of significant expansion of epidemics in the DRC. In addition, consideration of risk typologies in the implementation of prevention or response strategies can help improve efforts in the fight against cholera under a context of limited resources.

UNCORRECTED PROOF

Supporting information

S1 Fig. Moran's I statistics of spatial autocorrelation of cholera cases reported at the health zone level, North and South Kivu provinces, 2000–2018. Source: DRC's IDSRS.
(TIF)

S2 Fig. LISA spatial clustering pattern of reported cholera cases at the health zone level, North and South Kivu provinces, 2000–2018. Source: DRC's IDSRS.
(TIF)

S3 Fig. Population density, 2000–2018. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Worldpop.
(TIF)

S4 Fig. Road density, 2000–2018. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Humanitarian Data Exchange.
(TIF)

S5 Fig. River density, 2000–2018. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Humanitarian Data Exchange.
(TIF)

S6 Fig. Travel time to the nearest urban area between 1,000,000–5,000,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S7 Fig. Travel time to the nearest urban area between 500,000–1,000,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S8 Fig. Travel time to the nearest urban area between 200,000–500,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S9 Fig. Travel time to the nearest urban area between 100,000–200,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time

UNCORRECTED PROOF

accessibility indicators.
(TIF)

S10 Fig. Travel time to the nearest large port. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S11 Fig. Travel time to the nearest medium port. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S12 Fig. Travel time to the nearest small port. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the boundaries of the health zones of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc [25]. Source: Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S13 Fig. Weekly time series of suspected cholera cases reported from 2000 to 2018. Black color corresponds to the two Kivu provinces. Red color corresponds to the endemic areas around Lake Kivu. Source: DRC's IDSRS.
(TIF)

S14 Fig. Weekly time series of types of conflict events reported from 2000 to 2018. Black color corresponds to the two Kivu provinces. Red color corresponds to the areas around Lake Kivu. Source: ACLED.
(TIF)

S15 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on the number of suspected cholera cases in endemic areas. The highest positive effect of battles on the number of suspected cholera cases is observed in the fourth week. Sources: DRC's IDSRS and ACLED.
(TIF)

S16 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on strategic developments in endemic areas. The highest positive effect of battles on strategic developments is observed in the second week. Source: ACLED.
(TIF)

S17 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on violence against civilians in endemic areas. The highest positive effect of battles on violence against civilians is observed in the second week. Source: ACLED.
(TIF)

S18 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on the number of IDPs in endemic areas. The highest positive effect of battles on the number of IDPs is observed in the sixth week. Sources: ACLED, and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S19 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on battles in endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on battles is

UNCORRECTED PROOF

observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

S20 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on strategic developments in endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on strategic developments is observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

S21 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on the number of IDPs in endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on the number of IDPs is observed in the fourth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S22 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on riots and protests in endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on riots and protests is observed in the sixth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S23 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on violence against civilians in endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on violence against civilians is observed in the second week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S24 Fig. Impulse response function showing the impact of strategic developments on violence against civilians in endemic areas. The highest positive effect of strategic developments on violence against civilians is observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

S25 Fig. Impulse response function showing the impact of riots and protests on the number of IDPs in endemic areas. The highest positive effect of riots and protests on the number of IDPs is in the eighth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S26 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on violence against civilians in non-endemic areas. The highest positive effect of battles on violence against civilians is observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

S27 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on the number of IDPs in non-endemic areas. The highest positive effect of battles on the number of IDPs is observed in the fourth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S28 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on strategic developments in non-endemic areas. The highest positive effect of battles on strategic developments is observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

S29 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on battles in non-endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on battles is observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

UNCORRECTED PROOF

S30 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on the number of IDPs in non-endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on the number of IDPs is observed in the first week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S31 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on riots and protests in non-endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on riots and protests is observed in the seventh week. Source: ACLED.
(TIF)

S32 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on battles in non-endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on battles is observed in the fourth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S33 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on violence against civilians in non-endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on violence against civilians is observed in the fourth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S34 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on riots and protests in non-endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on riots and protests is observed in the eighth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S35 Fig. Impulse response function showing the impact of riots and protests on the number of IDPs in non-endemic areas. The highest positive effect of riots and protests on the number of IDPs is observed in the eighth week. Sources: ACLED and Humanitarian Tools database.
(TIF)

S36 Fig. Impulse response function showing the impact of riots and protests on violence against civilians in non-endemic areas. The highest positive effect of riots and protests on violence against civilians is observed in the eighth week. Source: ACLED.
(TIF)

S37 Fig. Impulse response function showing the impact of strategic developments on battles in non-endemic areas. The highest positive effect of strategic developments on battles is observed in the first week. Source: ACLED.
(TIF)

S38 Fig. Comparison of characteristics using Kruskal-Wallis test. Sources: DRC's IDSRS, WorldPop, Humanitarian Data Exchange, and Global travel-time accessibility indicators.
(TIF)

S39 Fig. Distribution of households using drinking water from improved sources at the provincial level. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the first level administrative boundaries of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/wfp-geonode-drc-first-level-

UNCORRECTED PROOF

administrative-boundaries. Source: Multiple Indicator Cluster Survey.
(TIF)

S40 Fig. Provincial distribution of households with handwashing facilities where soap and water are present. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the first level administrative boundaries of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/wfp-geonode-drc-first-level-administrative-boundaries. Source: Multiple Indicator Cluster Survey.
(TIF)

S41 Fig. Distribution of households using sanitation facilities at the provincial level. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the first level administrative boundaries of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/wfp-geonode-drc-first-level-administrative-boundaries. Source: Multiple Indicator Cluster Survey.
(TIF)

S42 Fig. Provincial distribution of open defecation. The green borders correspond to provinces involved in our study. Map produced in Quantum GIS version 3.8.3. using free open shapefiles of the first level administrative boundaries of the DRC from https://data.humdata.org/dataset/wfp-geonode-drc-first-level-administrative-boundaries. Source: Multiple Indicator Cluster Survey.
(TIF)

S1 Table. Annual number of suspected cholera cases reported in the DRC and Kivu provinces, 2000–2018. Source: DRC's IDSRS.
(DOCX)

S2 Table. Summary of conflict events reported in the DRC, 2000–2018. Source: ACLED.
(DOCX)

S3 Table. Summary of types of conflict events reported by provinces, 2000–2018. Source: ACLED.
(DOCX)

S4 Table. Summary of types of conflict events reported in the Kivu provinces, and areas bordering Lake Kivu, 2000–2018. Source: ACLED.
(DOCX)

S5 Table. Summary of types of conflict events reported in areas around those bordering Lake Kivu according to cholera status, 2000–2018. Source: ACLED.
(DOCX)

S6 Table. Summary of the number of IDPs reported by provinces, 2009–2018. Source: Humanitarian Tools database.
(DOCX)

S7 Table. Summary of the number of IDPs reported in the Kivu provinces, and cholera endemic areas bordering Lake Kivu, 2009–2018. Source: Humanitarian Tools database.
(DOCX)

S8 Table. Summary of the number of IDPs reported in areas around those bordering Lake Kivu according to cholera status, 2009–2018. Source: Humanitarian Tools database.
(DOCX)

UNCORRECTED PROOF

S1 Dataset. Database for spatial clustering analysis.
(TXT)

S2 Dataset. Database for the modelling framework.
(TXT)

S3 Dataset. Database for classification of the health zones affected by cholera epidemic waves.
(TXT)

Acknowledgments

This study was conducted with the assistance of the Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES).

Author Contributions

Conceptualization: Harry César Kayembe, Didier Bompangue, Catherine Linard, Bien-Aimé Mandja, Doudou Batumbo, Jérémie Muwonga, Michel Moutschen, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

Data curation: Harry César Kayembe.

Formal analysis: Harry César Kayembe, Bien-Aimé Mandja, Doudou Batumbo.

Investigation: Harry César Kayembe.

Methodology: Harry César Kayembe, Catherine Linard, Bien-Aimé Mandja, Doudou Batumbo.

Project administration: Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

Resources: Catherine Linard.

Software: Harry César Kayembe, Doudou Batumbo.

Supervision: Didier Bompangue, Jérémie Muwonga, Michel Moutschen, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

Validation: Harry César Kayembe, Catherine Linard, Bien-Aimé Mandja, Doudou Batumbo.

Visualization: Harry César Kayembe, Catherine Linard, Doudou Batumbo.

Writing – original draft: Harry César Kayembe.

Writing – review & editing: Harry César Kayembe, Catherine Linard, Bien-Aimé Mandja, Doudou Batumbo, Muriel Matunga, Hippolyte Situakibanza, Pierre Ozer.

References

1. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. Lancet. 2004;(363):223–33.
2. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(6). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455997/. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003832 PMID: 26043000
3. Weill FX, Domman D, Njamkepo E, Tarr C, Rauzier J, Fawal N, et al. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. Science. 2017; 358(6364):785–9. https://doi.org/10.1126/science.aad5901 PMID: 29123067
4. Lessler J, Moore SM, Luquero FJ, McKay HS, Grais R, Henkens M, et al. Mapping the burden of cholera in sub-Saharan Africa and implications for control: an analysis of data across geographical scales. The Lancet. 2018; 391(10133):1908–15. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33050-7 PMID: 29502905

UNCORRECTED PROOF

5. Perez-Saez J, Lessler J, Lee EC, Luquero FJ, Malembaka EB, Finger F, et al. The seasonality of cholera in sub-Saharan Africa: a statistical modelling study. Lancet Glob Health. 2022; 0(0). Available from: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00007-9/fulltext?dgcid=raven_jbs_aip_email— https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00007-9 PMID: 35461521
6. Carboni A, Kishi R, Pinaud M, Batten-Carew M, Wigmore-Shepherd D. Conflict trends (no. 55) real-time analysis of African political violence, February 2017. Armed Conflict Location & Event Data Project; 2017. Available from: https://www.jstor.org/stable/resrep03746.
7. Kuerschner M. Conflict in West African States. E-International Relations. 2013. Available from: https://www.e-ir.info/2013/03/15/conflicts-in-west-african-states/.
8. Williams PD. War and Conflict in Africa, 2nd Edition Fully Revised and Updated | Wiley. Wiley.com. 2016. Available from: https://www.wiley.com/en-gb/War+and+Conflict+in+Africa%2C+2nd+Edition+Fully+Revised+and+Updated-p-9781509509041.
9. Gayer M, Legros D, Formenty P, Connolly MA. Conflict and emerging infectious diseases. Emerg Infect Dis. 2007; 13(11):1625–31. https://doi.org/10.3201/eid1311.061093 PMID: 18217543
10. Als D, Meteke S, Stefopulos M, Gaffey MF, Kamali M, Munyuzangabo M, et al. Delivering water, sanitation and hygiene interventions to women and children in conflict settings: a systematic review. BMJ Glob Health. 2020; 5(Suppl 1):e002064. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-002064 PMID: 32641288
11. Sikder M, Daraz U, Lantagne D, Saltori R. Water, sanitation, and hygiene access in southern Syria: analysis of survey data and recommendations for response. Confl Health. 2018; 12(1):17. https://doi.org/10.1186/s13031-018-0151-3 PMID: 29713372
12. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in July, 1994? Lancet. 1995; 345(8946):339–44.
13. World Health Organization. Cholera case and death numbers by country. Wkly Epidemiol Rec. Available from: http://www.who.int/cholera/en/.
14. Bompangue Nkoko D, Giraudoux P, Plisnier PD, Tinda AM, Piarroux M, Sudre B, et al. Dynamics of cholera outbreaks in great lakes region of Africa, 1978–2008. Emerg Infect Dis. 2011; 17(11):2026–34. https://doi.org/10.3201/eid1711.110170 PMID: 22099090
15. Ingelbeen B, Hendrickx D, Miwanda B, van der Sande MAB, Mossoko M, Vochten H, et al. Recurrent Cholera Outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008–2017. Emerg Infect Dis. 2019; 25(5):856–64. https://doi.org/10.3201/eid2505.181141 PMID: 31002075
16. Kayembe HCN, Bompangue D, Linard C, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, et al. Modalities and preferred routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern Democratic Republic of the Congo. PLOS ONE. 2022; 17(2):e0263160. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263160 PMID: 35130304
17. Rebaudet S, Sudre B, Faucher B, Piarroux R. Environmental determinants of cholera outbreaks in inland Africa: a systematic review of main transmission foci and propagation routes. J Infect Dis. 2013; 208 Suppl 1:S46–54. https://doi.org/10.1093/infdis/jit195 PMID: 24101645
18. Kayembe HCN, Linard C, Bompangue D, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, et al. The spread of cholera in western Democratic Republic of the Congo is not unidirectional from East–West: a spatio-temporal analysis, 1973–2018. BMC Infect Dis. 2021; 21(1):1261. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06986-9 PMID: 34923959
19. World Health Organization. Guidelines for Cholera Control. 1996. Available from: http://helid.digicollection.org/en/d/Jwho90e/.
20. GTFCC Surveillance Working Group. Interim guidance document on cholera surveillance. 2017. Available from: https://www.who.int/cholera/task_force/GTFCC-Guidance-cholera-surveillance.pdf?ua=1.
21. Bompangue D, Moore S, Taty N, Impouma B, Sudre B, Manda R, et al. Description of the targeted water supply and hygiene response strategy implemented during the cholera outbreak of 2017–2018 in Kinshasa, DRC. BMC Infect Dis. 2020; 20(1):226. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4916-0 PMID: 32183745
22. Mandja BM, Brembilla A, Handschumacher P, Bompangue D, Gonzalez JP, Muyembe JJ, et al. Temporal and Spatial Dynamics of Monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000–2015. EcoHealth. 2019. Available from: http://europepmc.org/abstract/med/31410720. https://doi.org/10.1007/s10393-019-01435-1 PMID: 31410720
23. ACLED. Armed Conflict Location & Event Data Project (ACLED) Codebook: Version 8. 2017. Available from: https://reliefweb.int/report/world/armed-conflict-location-event-data-project-acled-codebook-version-8-2017.
24. Boo G, Hosner R, Akilimali P, Darin E, Chamberlain H, Jochem W, et al. Modelled gridded population estimates for the Haut-Katanga, Haut-Lomami, Ituri, Kasaï, Kasaï Oriental, Lomami and Sud-Kivu

UNCORRECTED PROOF

provinces in the Democratic Republic of the Congo (2021), version 3.0.—Humanitarian Data Exchange. 2021. Available from: https://data.worldpop.org/repo/wopr/COD/population/v3.0/.

25. Humanitarian Data Exchange. Zones de santé (RDC) / Health zones (DRC). Available from: https://data.humdata.org/dataset/zones-de-sante-rdc.
26. Nelson A, Weiss DJ, van Etten J, Cattaneo A, McMenomy TS, Koo J. A suite of global accessibility indicators. Sci Data. 2019; 6(1):266. https://doi.org/10.1038/s41597-019-0265-5 PMID: 31700070
27. Nelson A. Travel time to cities and ports in the year 2015. figshare; 2019. Available from: https://figshare.com/articles/dataset/Travel_time_to_cities_and_ports_in_the_year_2015/7638134/3.
28. Lai PC, So FM, Chan KW. Spatial Epidemiological Approaches in Disease Mapping and Analysis. Boca Raton: CRC Press; 2008. 194 p.
29. Bilder CR, Loughin TM. Analysis of categorical data with R. CRC Press. Taylor & Francis Group; 2015. (Chapman & Hall).
30. Sims CA. Macroeconomics and Reality. Econometrica. 1980; 48(1):1–48.
31. Lütkepohl H. New Introduction to Multiple Time Series Analysis. Springer-Verlag. Berlin; 2005. Available from: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-27752-1.
32. Ankamah S, Nokoe KS, Iddrisu WA. Modelling Trends of Climatic Variability and Malaria in Ghana Using Vector Autoregression. Malar Res Treat. 2018; 2018:e6124321. https://doi.org/10.1155/2018/6124321 PMID: 30002808
33. Granger CWJ. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. Econometrica. 1969; 37(3):424–38.
34. Boloweti DB, Giraudoux P, Deniel C, Garnier E, Mauny F, Kasereka CM, et al. Volcanic activity controls cholera outbreaks in the East African Rift. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(8):e0008406. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008406 PMID: 32776919
35. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. J Stat Softw. 2008; 25:1–18.
36. Camacho A, Bouhenia M, Alyusfi R, Alkohlani A, Naji MAM, de Radiguès X, et al. Cholera epidemic in Yemen, 2016–18: an analysis of surveillance data. Lancet Glob Health. 2018; 6(6):e680–90. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30230-4 PMID: 29731398
37. Bompangue D, Giraudoux P, Piarroux M, Mutombo G, Shamavu R, Sudre B, et al. Cholera Epidemics, War and Disasters around Goma and Lake Kivu: An Eight-Year Survey. PLoS Negl Trop Dis. 2009; 3 (5). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677153/. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000436 PMID: 19436726
38. Jeandron A, Saidi JM, Kapama A, Burhole M, Birembano F, Vandevelde T, et al. Water Supply Interruptions and Suspected Cholera Incidence: A Time-Series Regression in the Democratic Republic of the Congo. PLOS Med. 2015; 12(10):e1001893. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001893 PMID: 26506001
39. Zheng Q, Luquero FJ, Ciglenecki I, Wamala JF, Abubakar A, Welo P, et al. Cholera outbreaks in sub-Saharan Africa during 2010–2019: a descriptive analysis. Int J Infect Dis. 2022; 122:215–21. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.039 PMID: 35605949
40. Zerbo A, Castro Delgado R, González PA. A review of the risk of cholera outbreaks and urbanization in sub-Saharan Africa. J Biosaf Biosecurity. 2020; 2(2):71–6.
41. D'Mello-Guyett L, Cumming O, Rogers E, D'hondt R, Mengitsu E, Mashako M, et al. Identifying transferable lessons from cholera epidemic responses by Médecins Sans Frontières in Mozambique, Malawi and the Democratic Republic of Congo, 2015–2018: a scoping review. Confl Health. 2022; 16(1):12.
42. Ontweka LN, Deng LO, Rauzier J, Debes AK, Tadesse F, Parker LA, et al. Cholera Rapid Test with Enrichment Step Has Diagnostic Performance Equivalent to Culture. PLoS ONE. 2016; 11(12): e0168257. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168257 PMID: 27992488
43. Jeandron A, Cumming O, Rumedeka BB, Saidi JM, Cousens S. Confirmation of cholera by rapid diagnostic test amongst patients admitted to the cholera treatment centre in Uvira, Democratic Republic of the Congo. PLoS ONE. 2018; 13(8):e0201306. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201306 PMID: 30067824
44. Nsubuga F, Garang SC, Tut M, Oguttu D, Lubajo R, Lodiongo D, et al. Epidemiological description of a protracted cholera outbreak in Tonj East and Tonj North counties, former Warrap State, South Sudan, May-Oct 2017. BMC Infect Dis. 2019; 19:4. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3640-5 PMID: 30606126
45. Mandja BAM, Bompangue D, Handschumacher P, Gonzalez JP, Salem G, Muyembe JJ, et al. The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review. BMC Public Health. 2019; 19(1):624. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6954-3 PMID: 31118016

UNCORRECTED

46. Fall IS, Rajatonirina S, Yahaya AA, Zabulon Y, Nsubuga P, Nanyunja M, et al. Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy: current status, challenges and perspectives for the future in Africa. BMJ Glob Health. 2019; 4(4):e001427. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001427 PMID: 31354972

47. Raleigh C, Kishi R, Linke A. Political instability patterns are obscured by conflict dataset scope conditions, sources, and coding choices. Humanit Soc Sci Commun. 2023; 10(1):1–17.

48. Kienberger S, Hagenlocher M. Spatial-explicit modeling of social vulnerability to malaria in East Africa. Int J Health Geogr. 2014; 13(1):29.

49. O'Loughlin J, Linke AM, Witmer FDW. Effects of temperature and precipitation variability on the risk of violence in sub-Saharan Africa, 1980–2012. Proc Natl Acad Sci. 2014; 111(47):16712–7. https://doi.org/10.1073/pnas.1411899111 PMID: 25385621

50. Sedda L, Qi Q, Tatem AJ. A geostatistical analysis of the association between armed conflicts and Plasmodium falciparum malaria in Africa, 1997–2010. Malar J. 2015; 14(1):500. https://doi.org/10.1186/s12936-015-1024-5 PMID: 26670739

51. Kraemer MUG, Pigott DM, Hill SC, Vanderslott S, Reiner RC, Stasse S, et al. Dynamics of conflict during the Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo 2018–2019. BMC Med. 2020; 18(1):113. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01574-1 PMID: 32336281

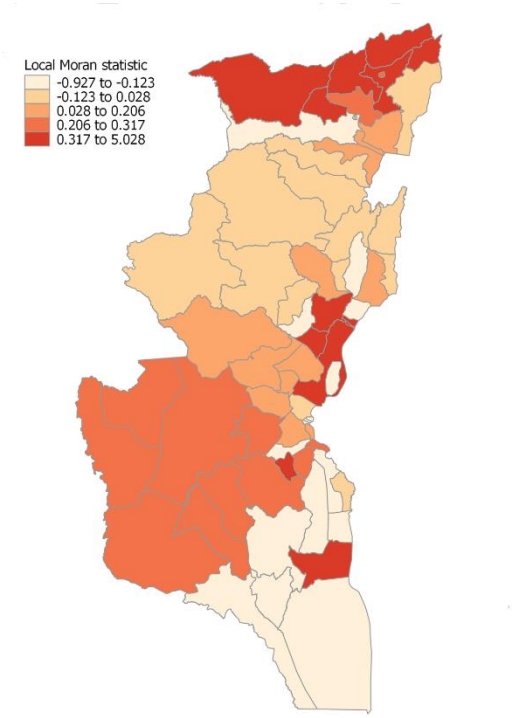
52. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP), ICF International. Deuxième Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo 2013–2014. Rockville, Maryland, USA. 2014. Available from: https://www.unicef.org/drcongo/media/1046/file/EDS-RDC%20II%202013-2014.pdf.

53. Institut National de la Statistique. Enquêtes par grappes à indicateurs multiples, 2017–2018, rapport des résultats de l'enquête. Kinshasa, République Démocratique du Congo. 2019. Available from: https://www.unicef.org/drcongo/rapports/resume-mics-palu-2017-2018.

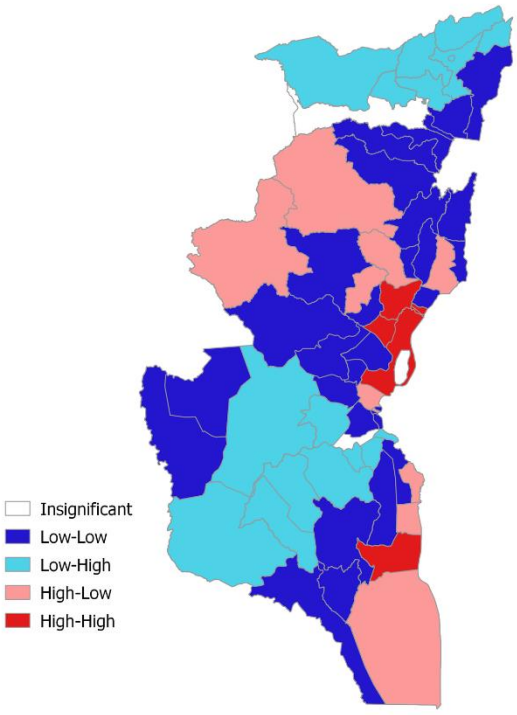
54. Harris M, Caldwell JM, Mordecai EA. Climate drives spatial variation in Zika epidemics in Latin America. Proc Biol Sci. 2019; 286(1909):20191578. https://doi.org/10.1098/rspb.2019.1578 PMID: 31455188

UNCORRECTED PROOF

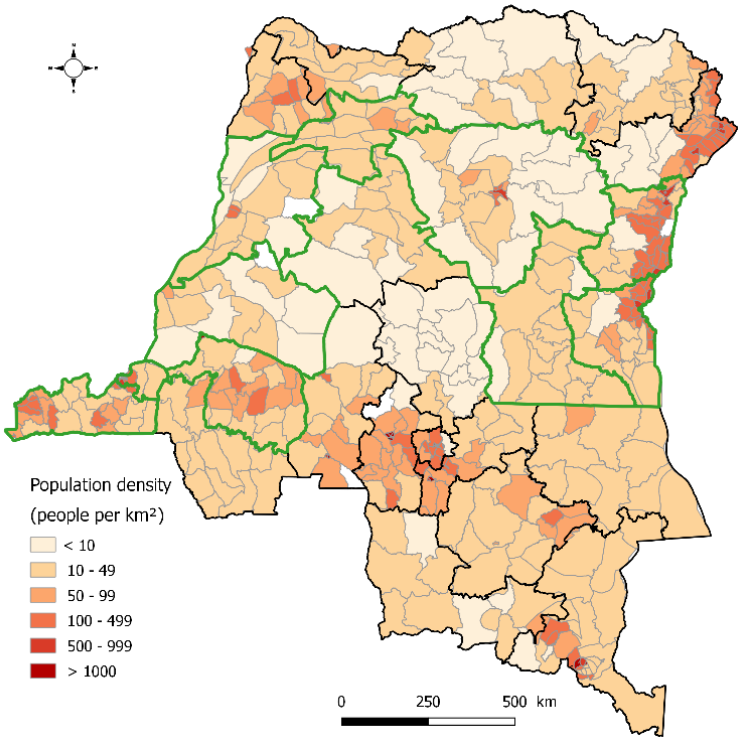
Supporting information



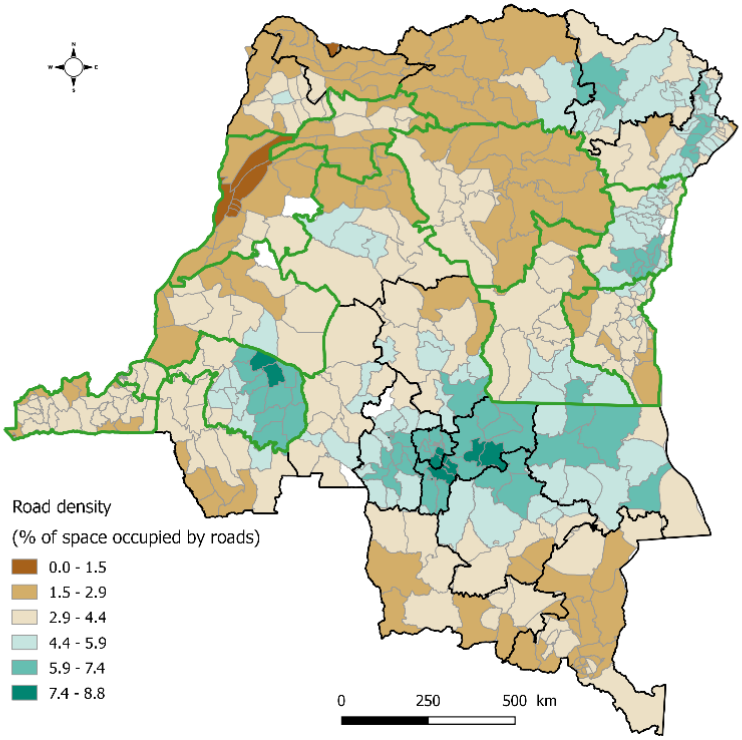
S1 Fig. Moran's I statistics of spatial autocorrelation of cholera cases reported at the health zone level, North and South Kivu provinces, 2000-2018.



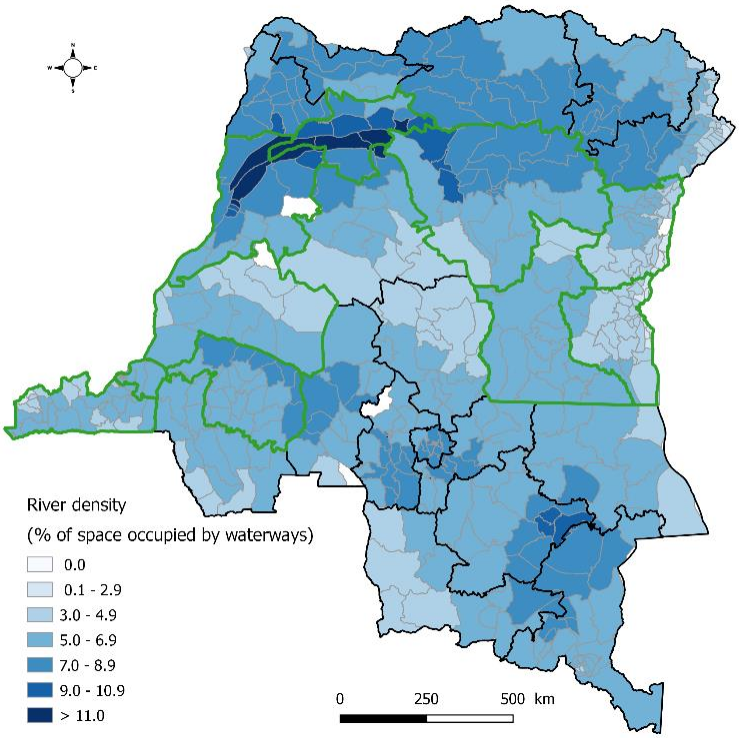
S2 Fig. LISA spatial clustering pattern of reported cholera cases at the health zone level, North and South Kivu provinces, 2000-2018.



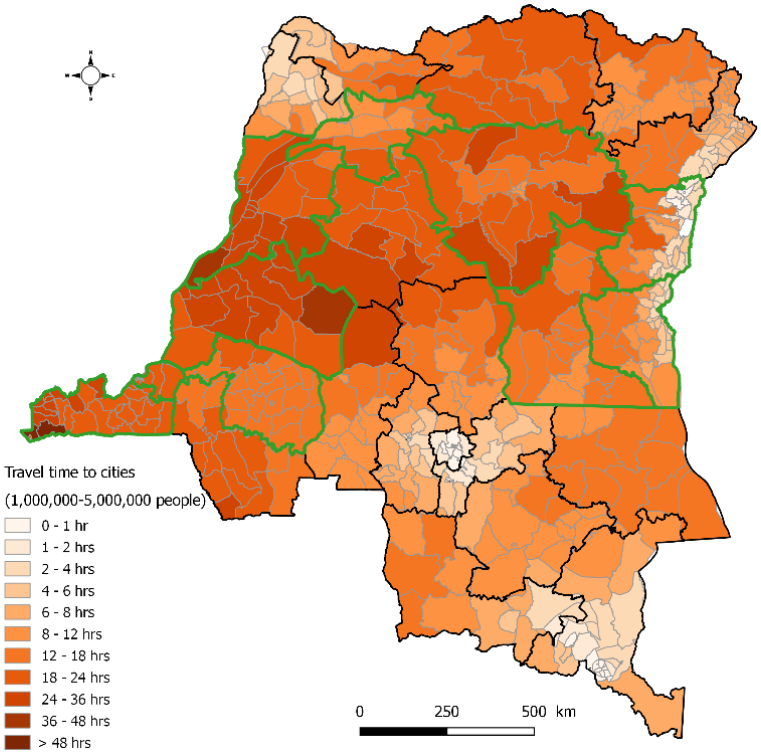
S3 Fig. Population density, 2000-2018. The green borders correspond to provinces involved in our study.



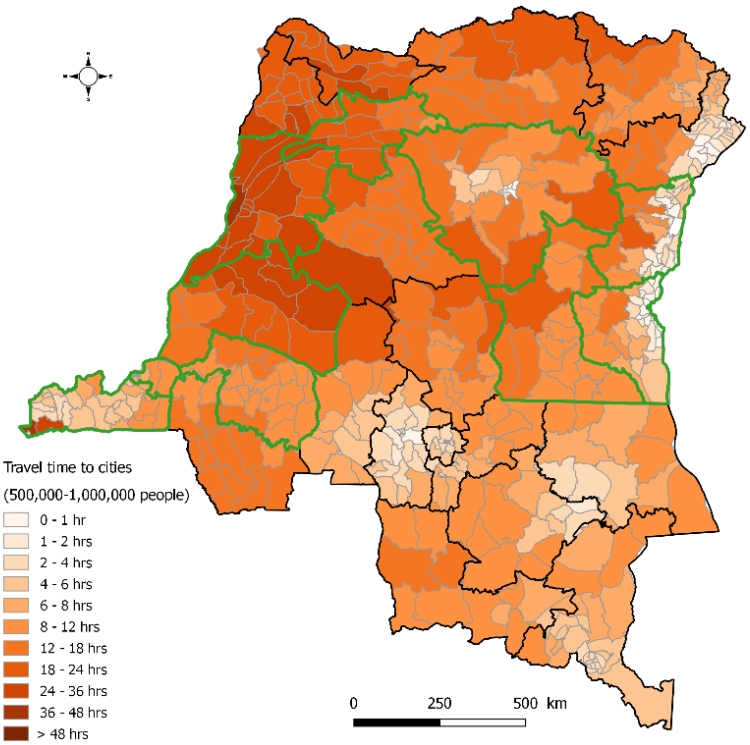
S4 Fig. Road density, 2000-2018. The green borders correspond to provinces involved in our study.



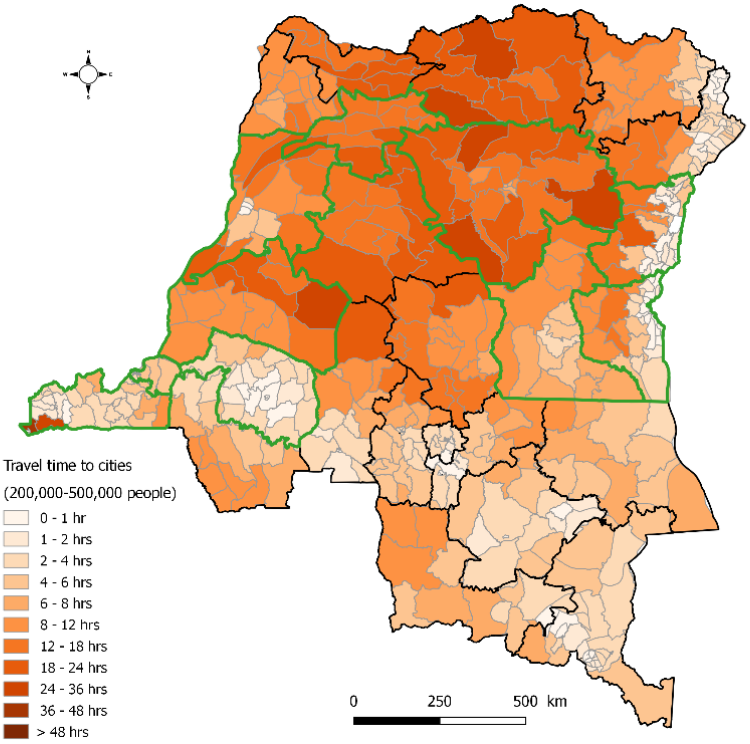
S5 Fig. River density, 2000-2018. The green borders correspond to provinces involved in our study.



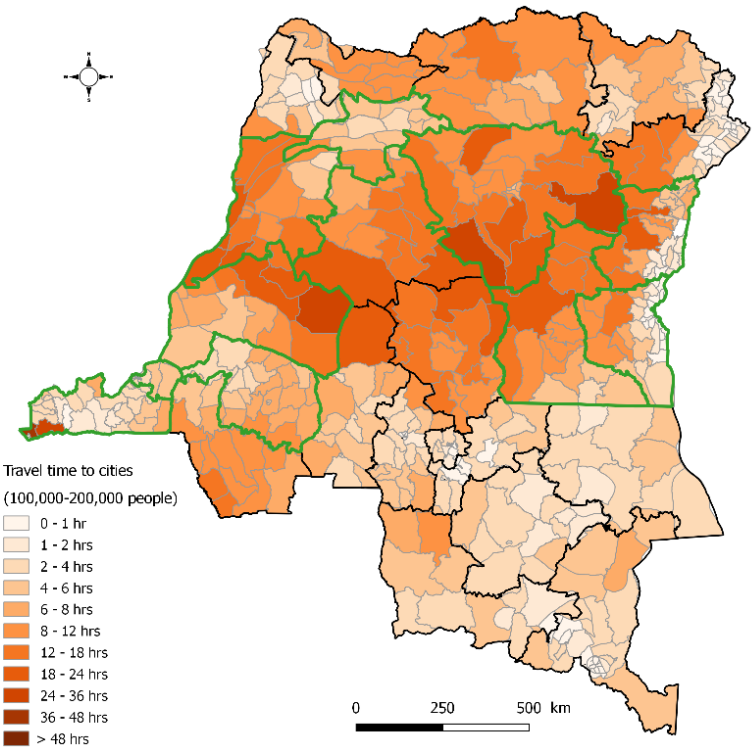
S6 Fig. Travel time to the nearest urban area between 1,000,000-5,000,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study.



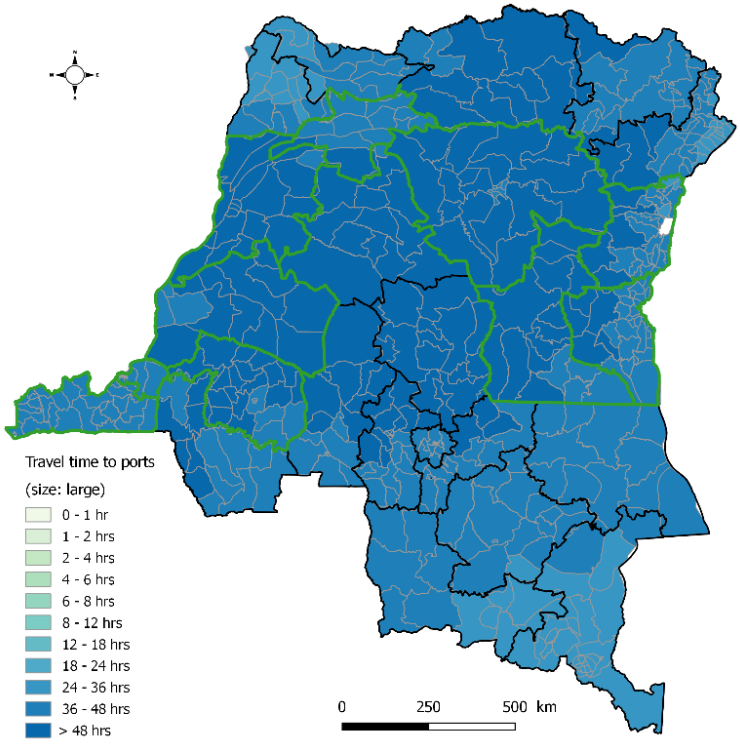
S7 Fig. Travel time to the nearest urban area between 500,000-1,000,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study.



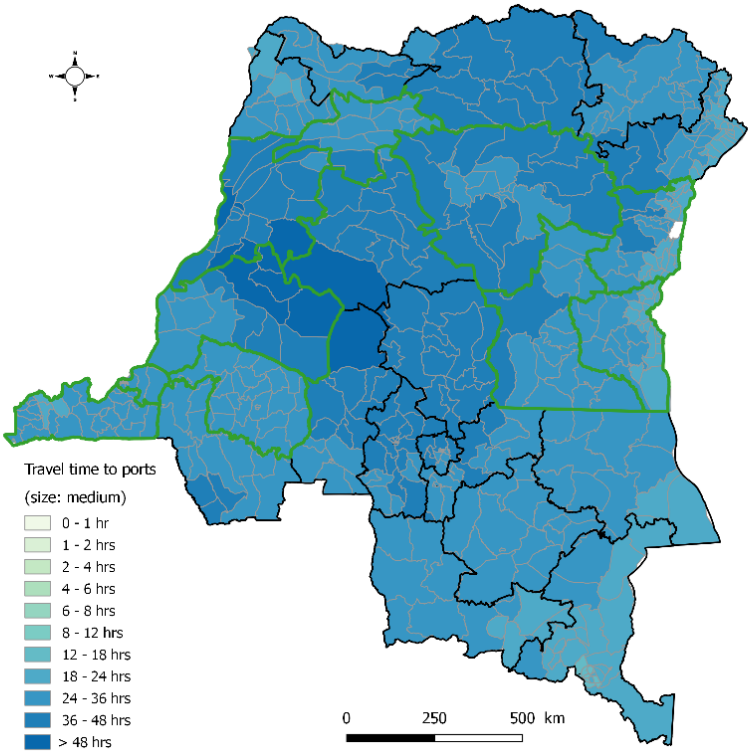
S8 Fig. Travel time to the nearest urban area between 200,000-500,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study.



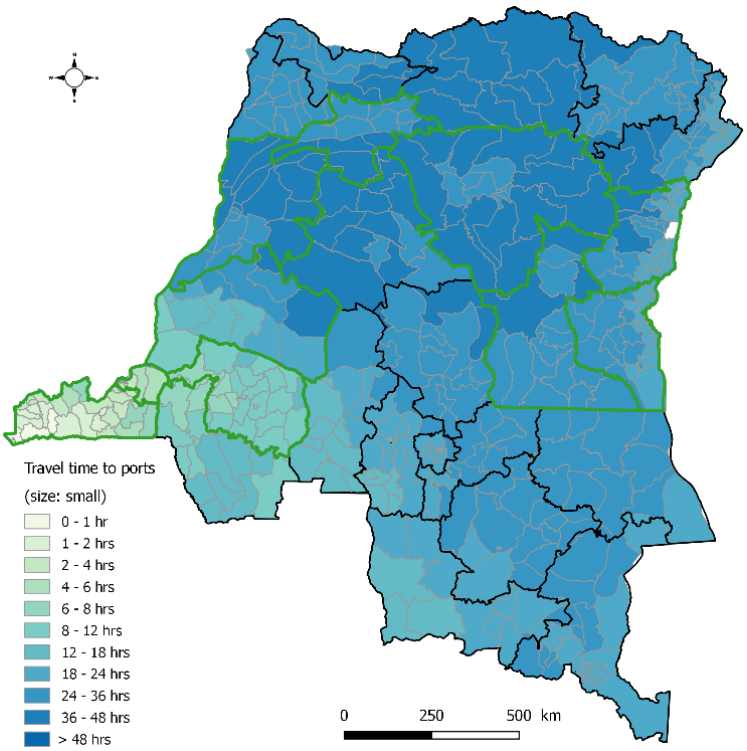
S9 Fig. Travel time to the nearest urban area between 100,000-200,000 people. The green borders correspond to provinces involved in our study.



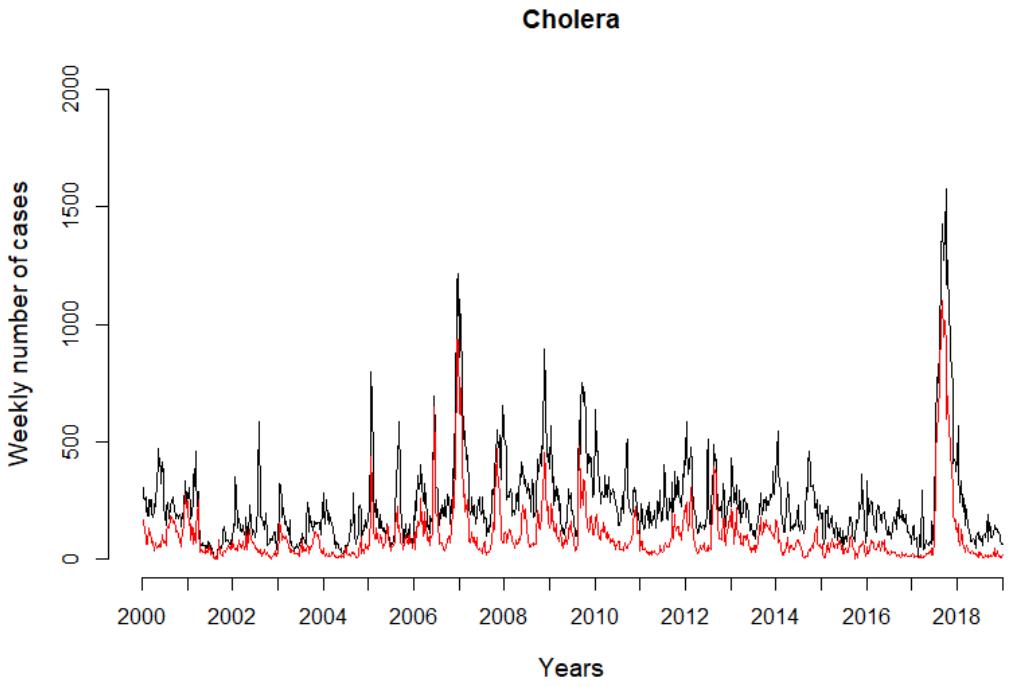
S10 Fig. Travel time to the nearest large port. The green borders correspond to provinces involved in our study.



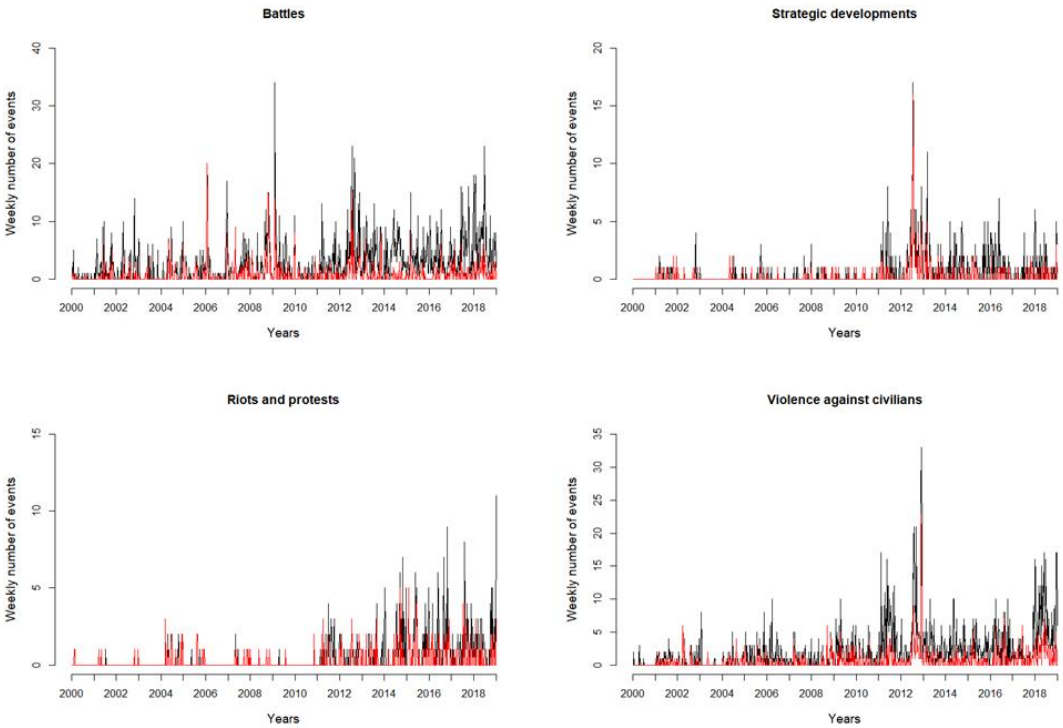
S11 Fig. Travel time to the nearest medium port. The green borders correspond to provinces involved in our study.



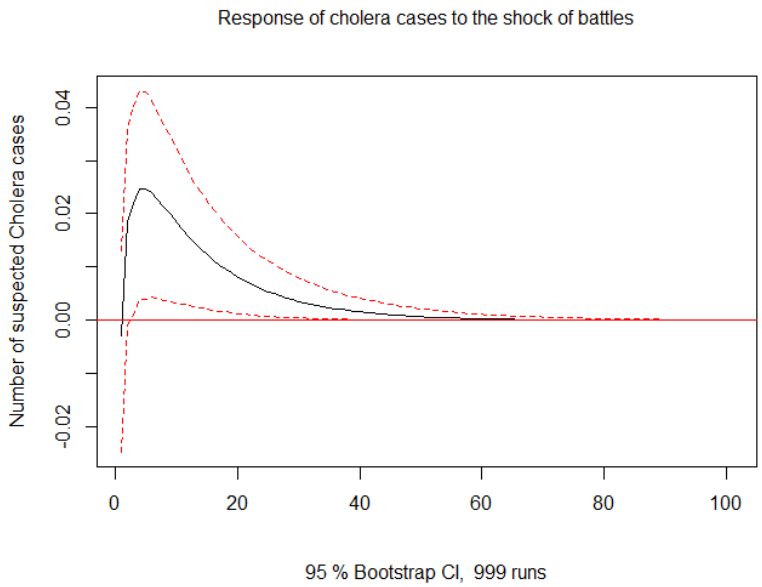
S12 Fig. Travel time to the nearest small port. The green borders correspond to provinces involved in our study.



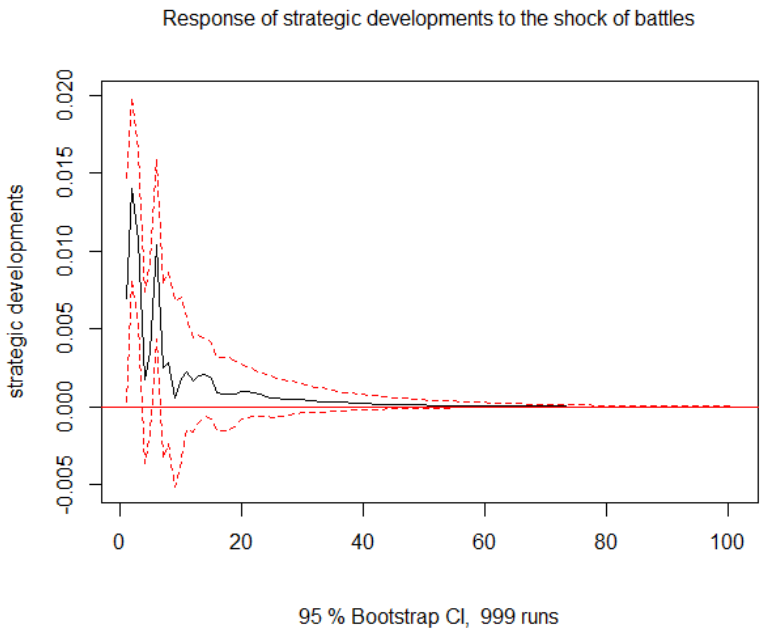
S13 Fig. Weekly time series of suspected cholera cases reported from 2000 to 2018. Black color corresponds to the two Kivu provinces. Red color corresponds to the endemic areas around Lake Kivu.



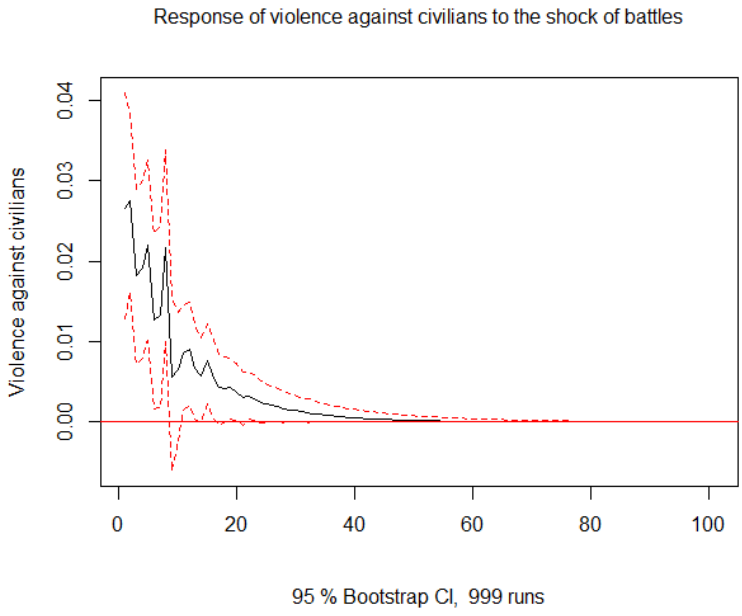
S14 Fig. Weekly time series of types of conflict events reported from 2000 to 2018. Black color corresponds to the two Kivu provinces. Red color corresponds to the areas around Lake Kivu.



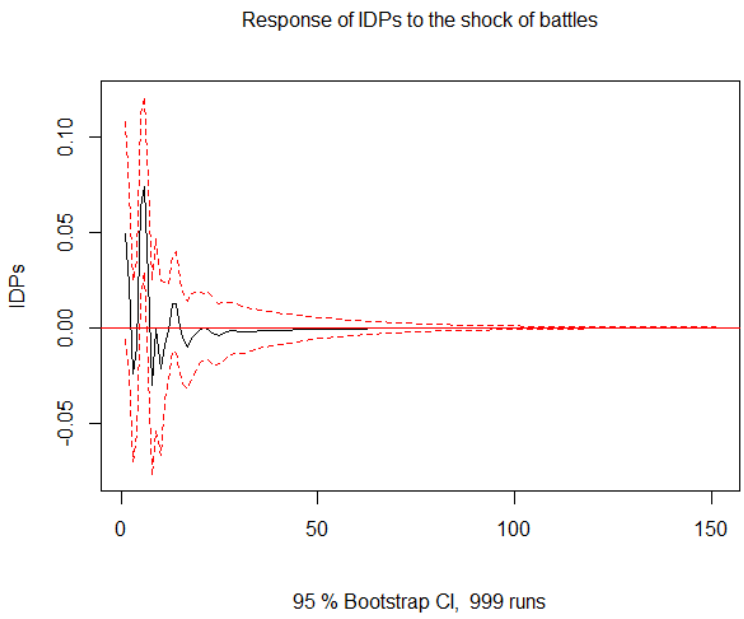
S15 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on the number of suspected cholera cases in endemic areas. The highest positive effect of battles on the number of suspected cholera cases is observed in the fourth week.



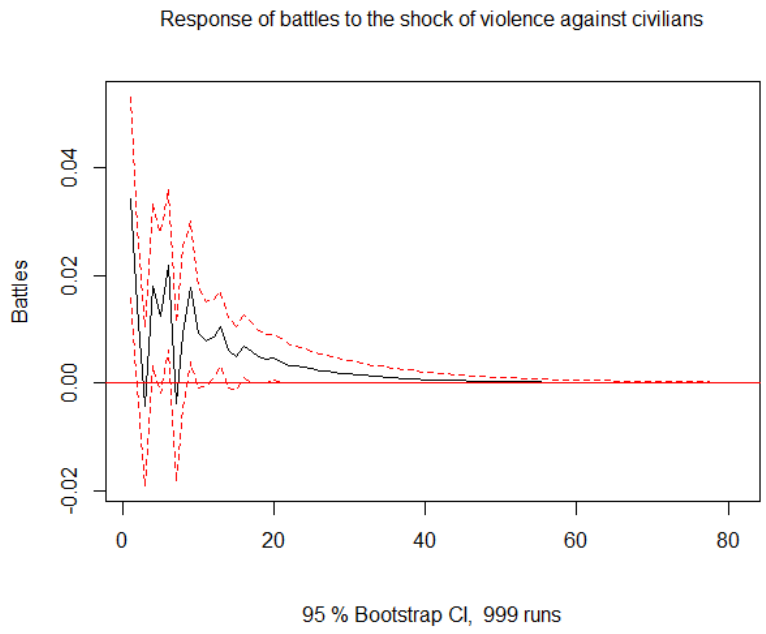
S16 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on strategic developments in endemic areas. The highest positive effect of battles on strategic developments is observed in the second week.



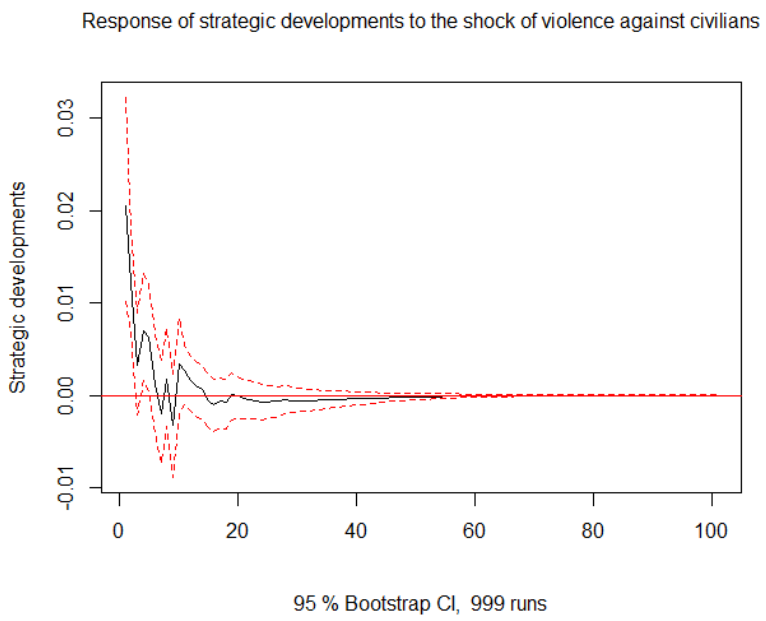
S17 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on violence against civilians in endemic areas. The highest positive effect of battles on violence against civilians is observed in the second week.



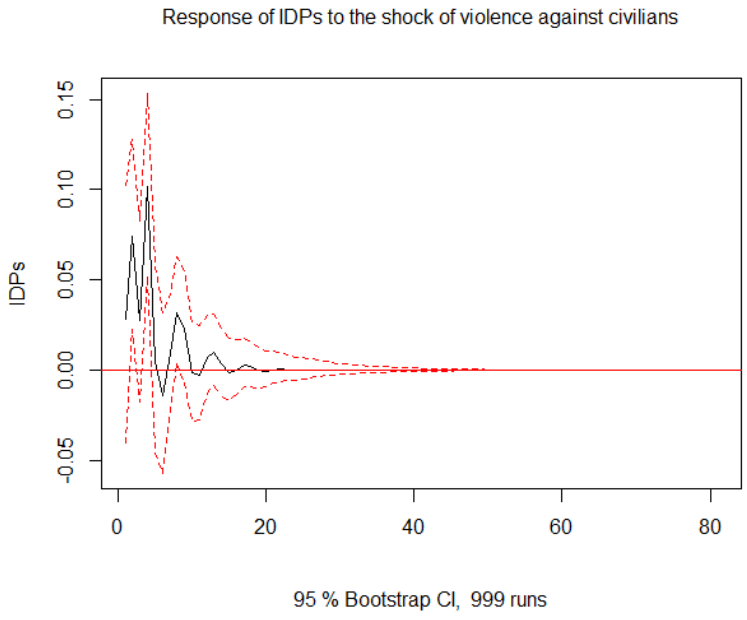
S18 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on the number of IDPs in endemic areas. The highest positive effect of battles on the number of IDPs is observed in the sixth week.



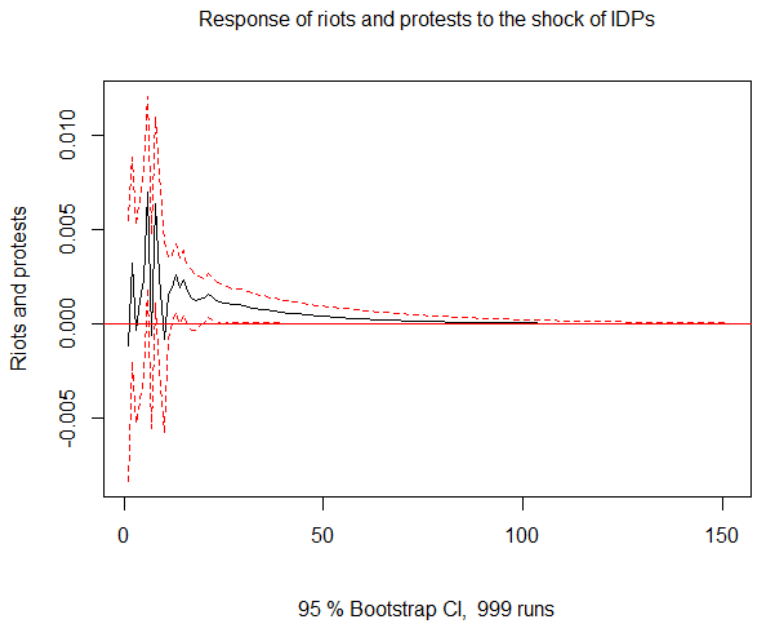
S19 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on battles in endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on battles is observed in the first week.



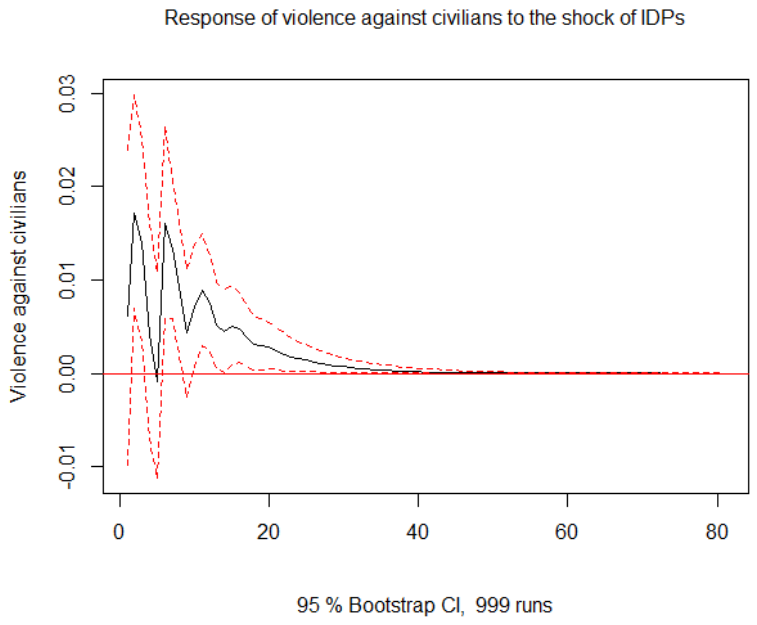
S20 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on strategic developments in endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on strategic developments is observed in the first week.



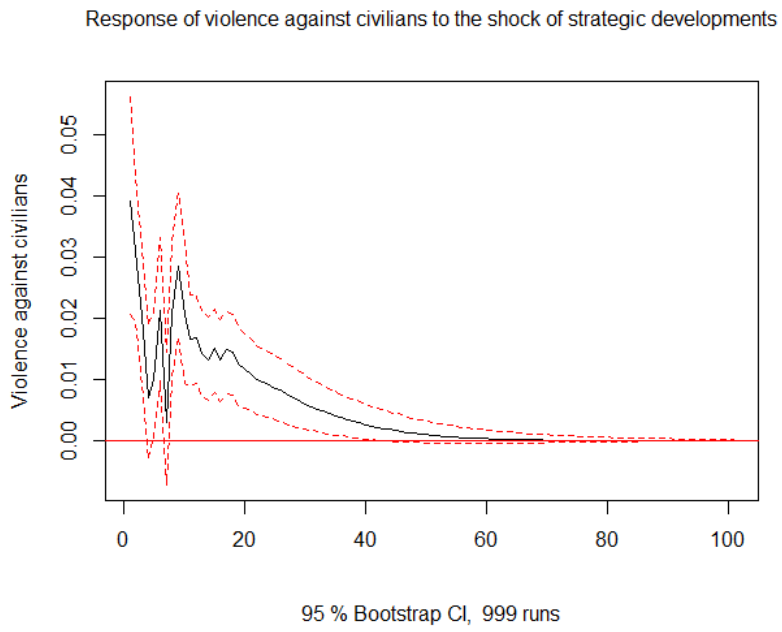
S21 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on the number of IDPs in endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on the number of IDPs is observed in the fourth week.



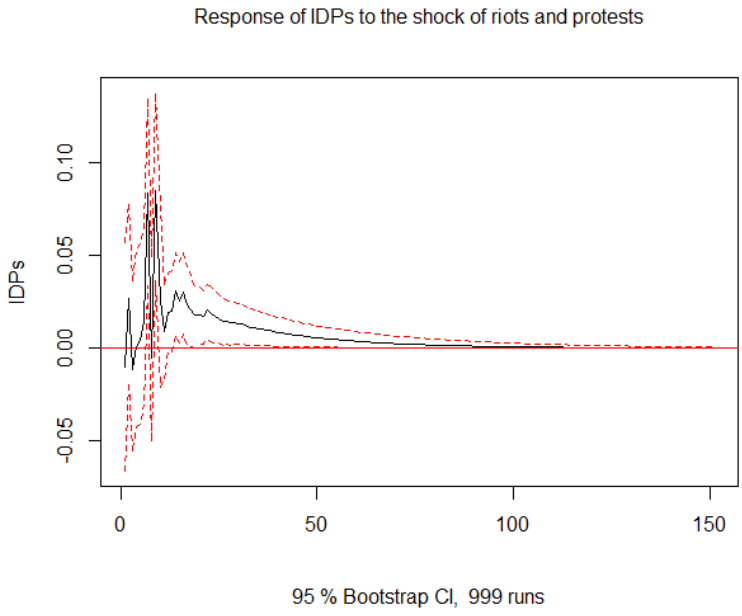
S22 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on riots and protests in endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on riots and protests is observed in the sixth week.



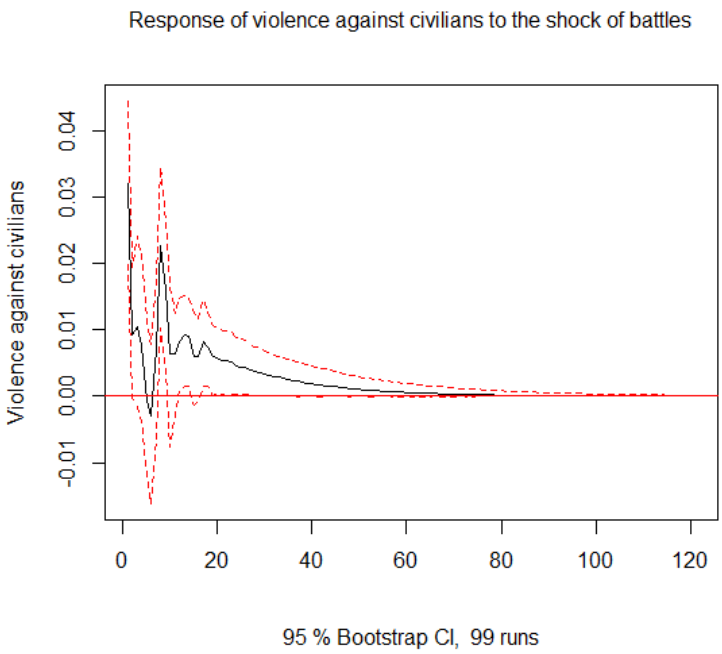
S23 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on violence against civilians in endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on violence against civilians is observed in the second week.



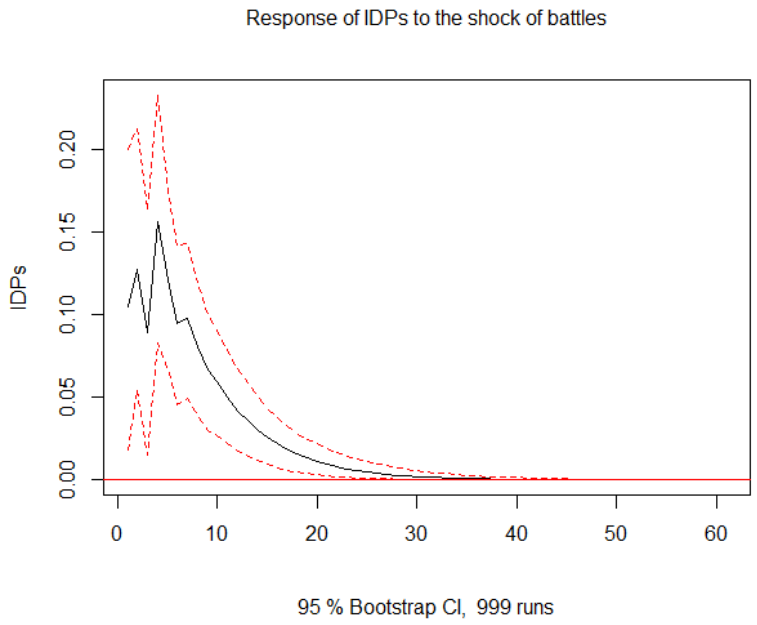
S24 Fig. Impulse response function showing the impact of strategic developments on violence against civilians in endemic areas. The highest positive effect of strategic developments on violence against civilians is observed in the first week.



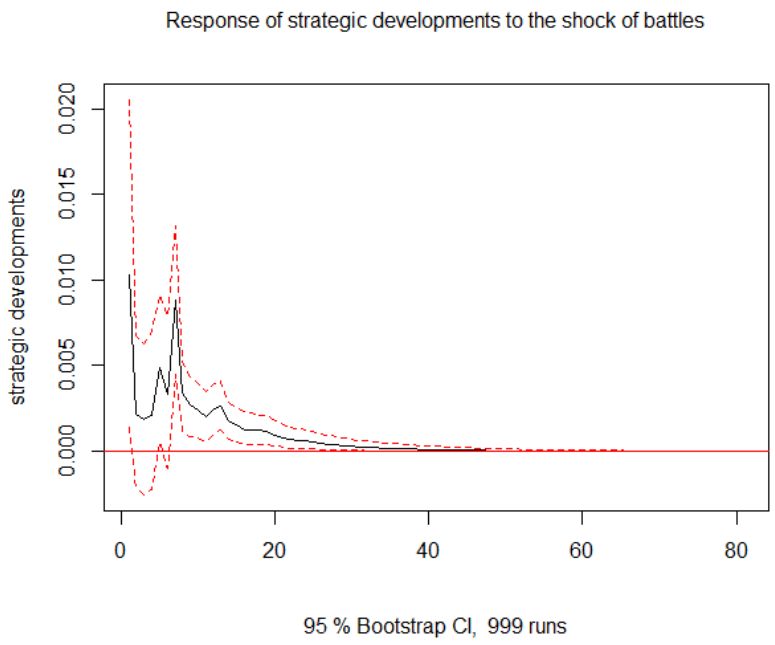
S25 Fig. Impulse response function showing the impact of riots and protests on the number of IDPs in endemic areas. The highest positive effect of riots and protests on the number of IDPs is in the eighth week.



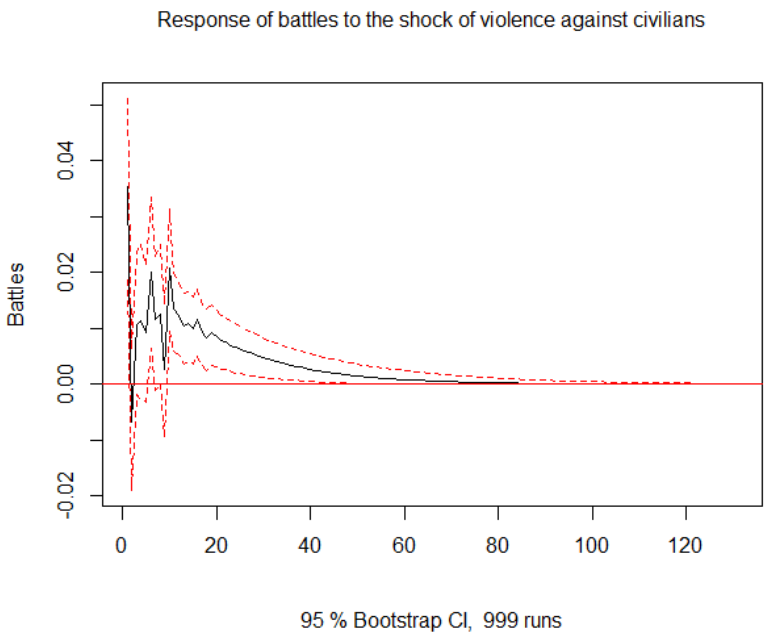
S26 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on violence against civilians in non-endemic areas. The highest positive effect of battles on violence against civilians is observed in the first week.



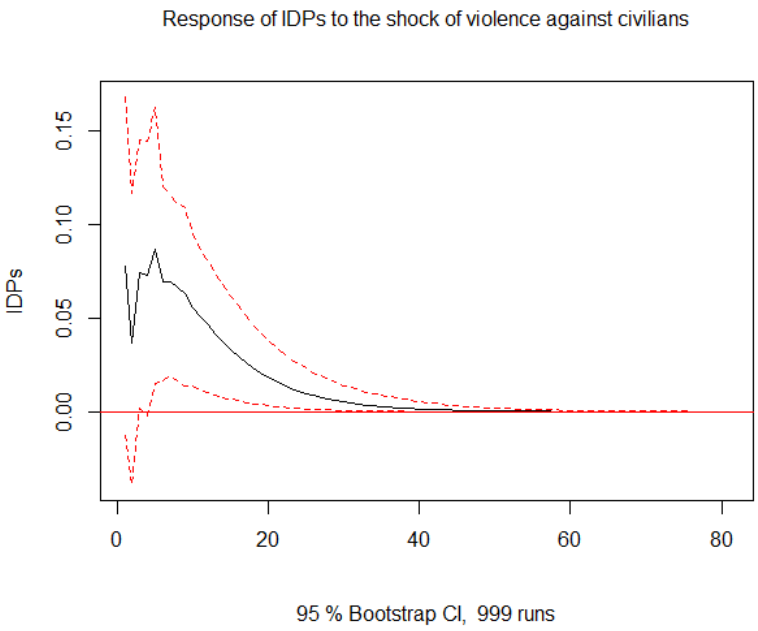
S27 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on the number of IDPs in non-endemic areas. The highest positive effect of battles on the number of IDPs is observed in the fourth week.



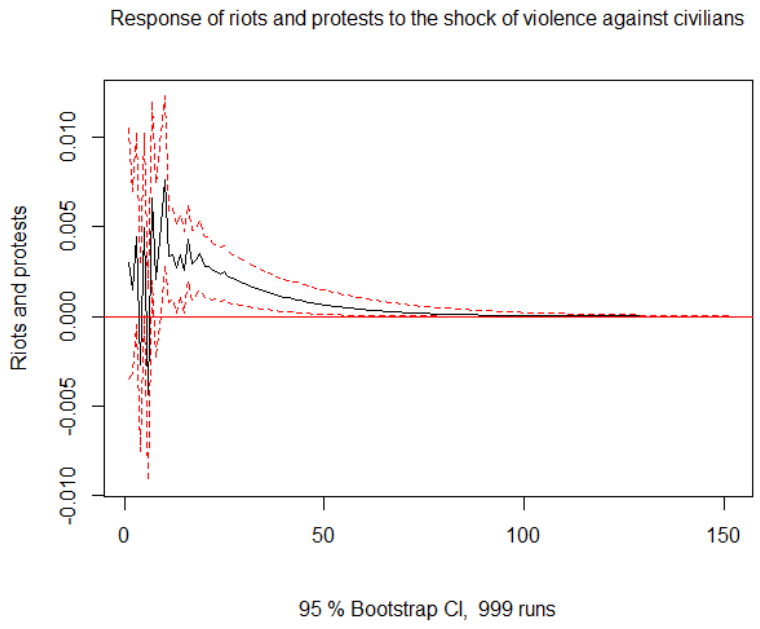
S28 Fig. Impulse response function showing the impact of battles on strategic developments in non-endemic areas. The highest positive effect of battles on strategic developments is observed in the first week.



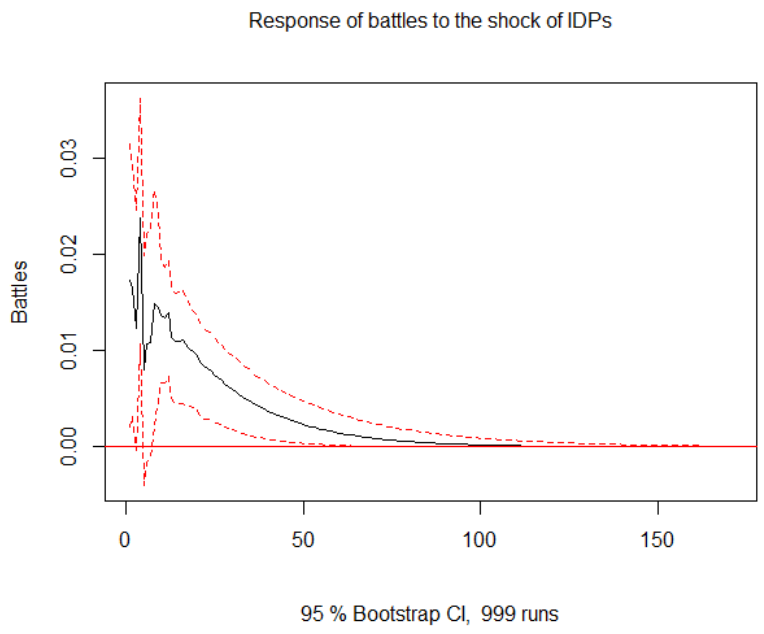
S29 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on battles in non-endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on battles is observed in the first week.



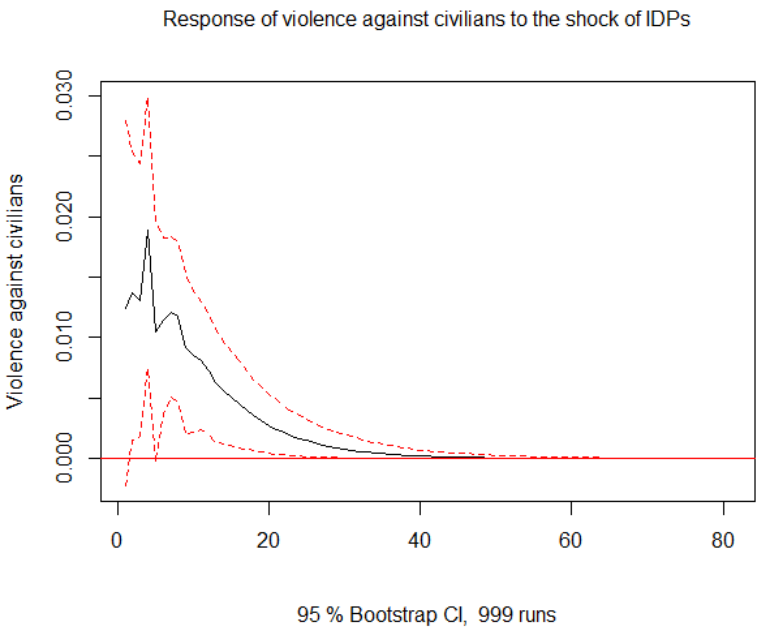
S30 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on the number of IDPs in non-endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on the number of IDPs is observed in the first week.



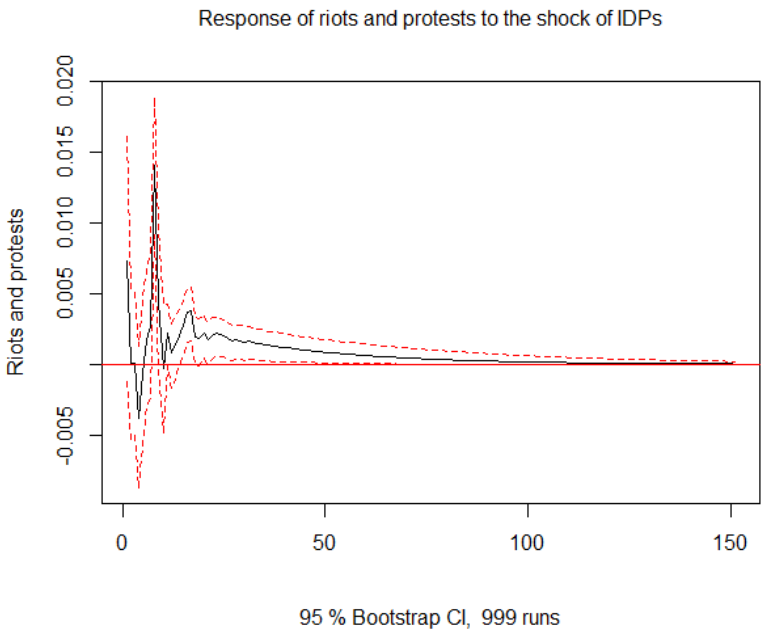
S31 Fig. Impulse response function showing the impact of violence against civilians on riots and protests in non-endemic areas. The highest positive effect of violence against civilians on riots and protests is observed in the seventh week.



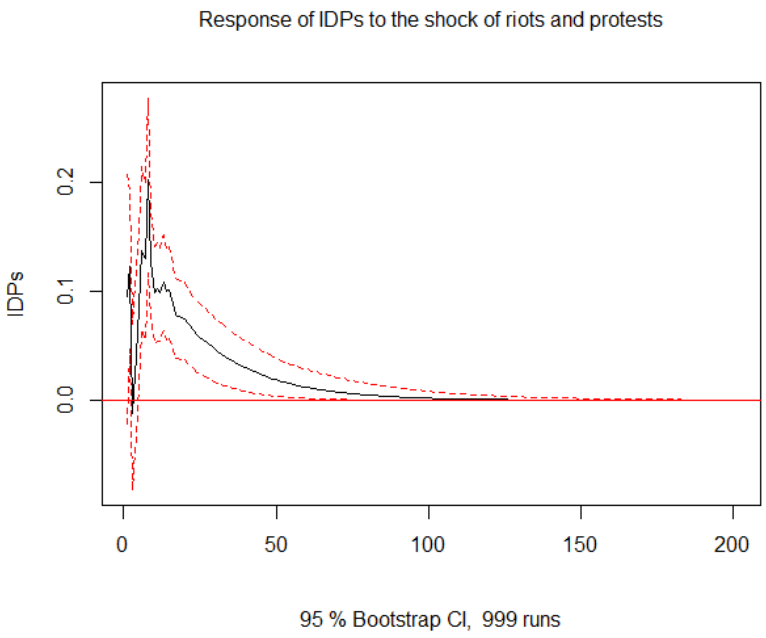
S32 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on battles in non-endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on battles is observed in the fourth week.



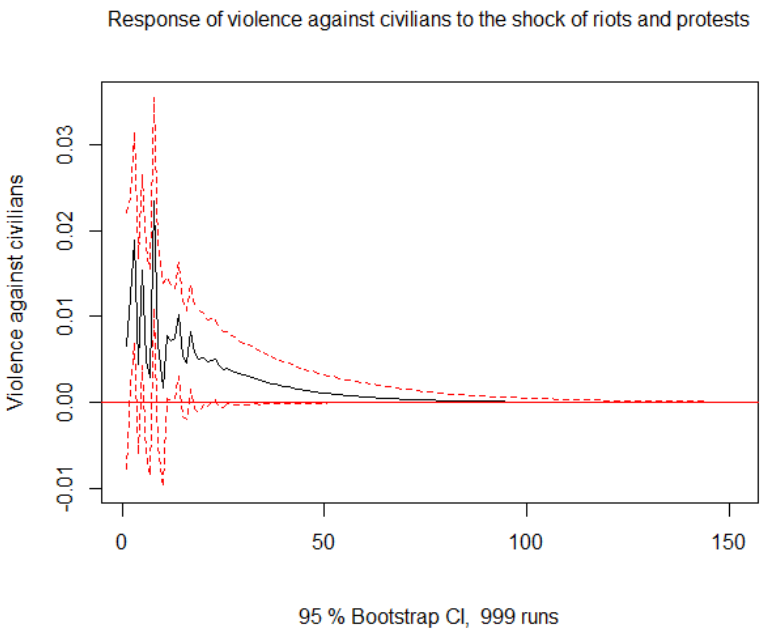
S33 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on violence against civilians in non-endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on violence against civilians is observed in the fourth week.



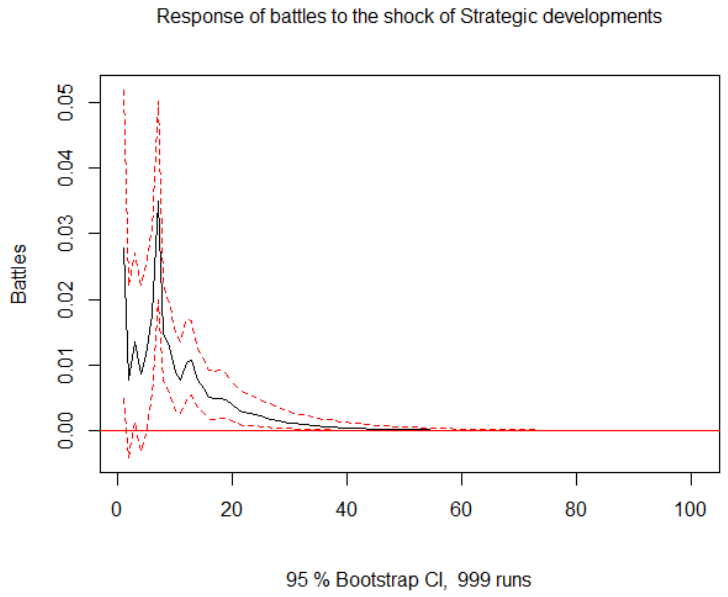
S34 Fig. Impulse response function showing the impact of the number of IDPs on riots and protests in non-endemic areas. The highest positive effect of the number of IDPs on riots and protests is observed in the eighth week.



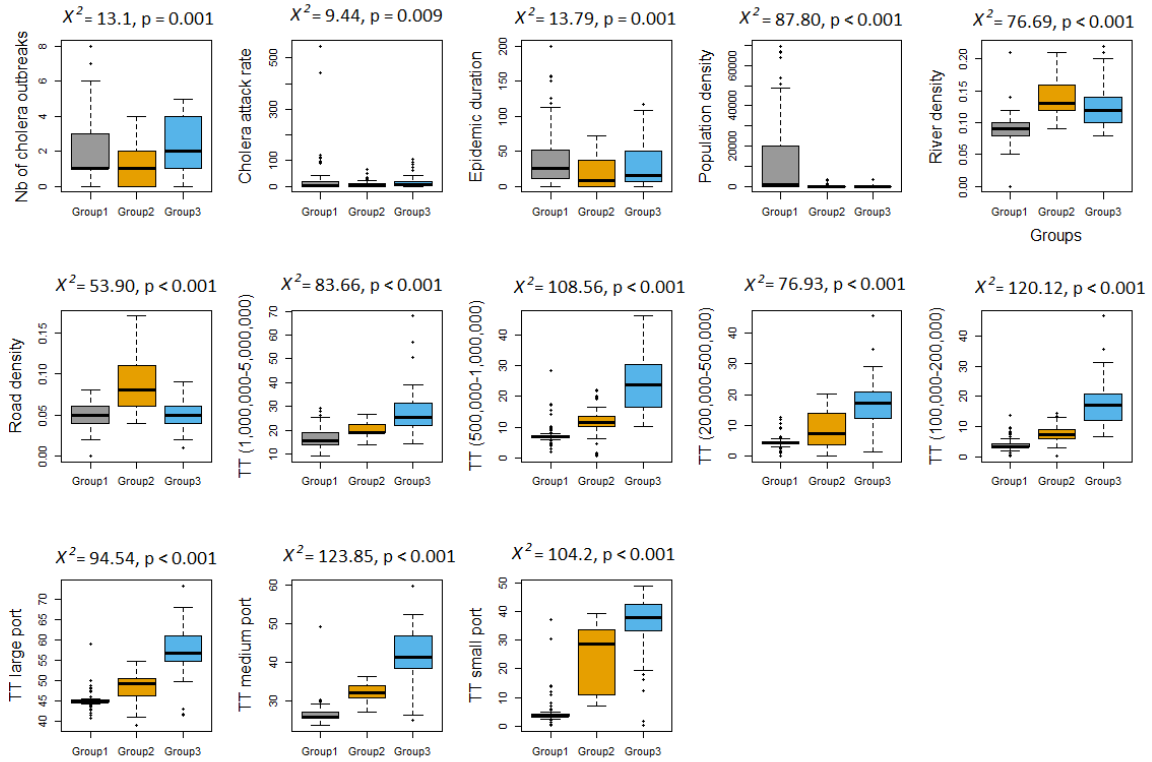
S35 Fig. Impulse response function showing the impact of riots and protests on the number of IDPs in non-endemic areas. The highest positive effect of riots and protests on the number of IDPs is observed in the eighth week.



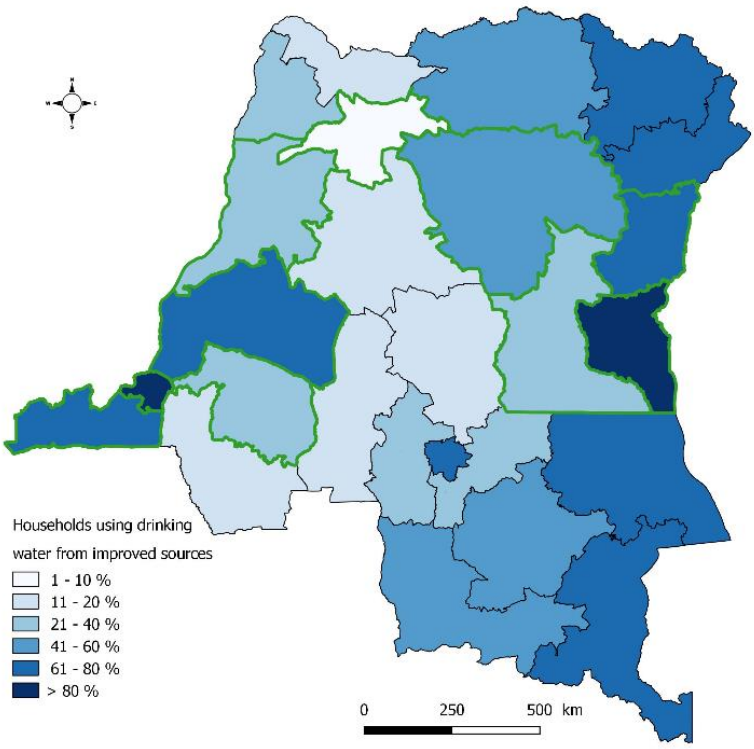
S36 Fig. Impulse response function showing the impact of riots and protests on violence against civilians in non-endemic areas. The highest positive effect of riots and protests on violence against civilians is observed in the eighth week.



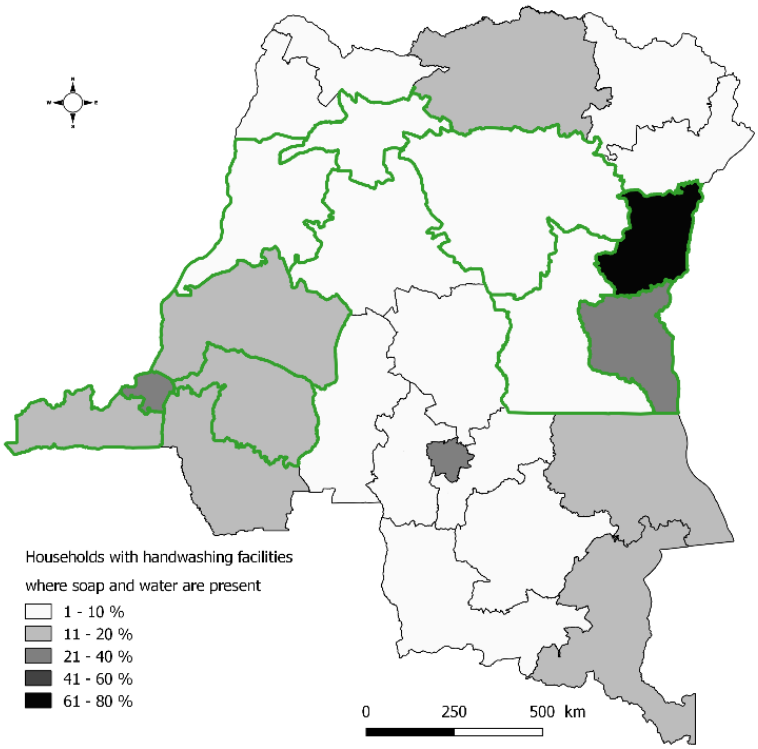
S37 Fig. Impulse response function showing the impact of strategic developments on battles in non-endemic areas. The highest positive effect of strategic developments on battles is observed in the first week.



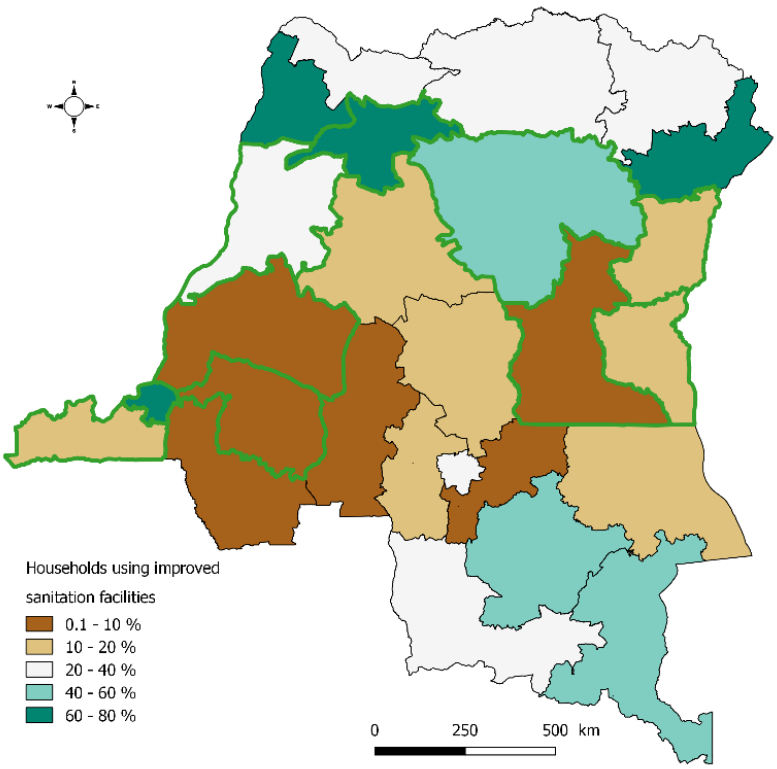
S38 Fig. Comparison of characteristics using Kruskal-Wallis test. Sources: DRC's IDSRS, WorldPop, Humanitarian Data Exchange, and Global travel-time accessibility indicators.



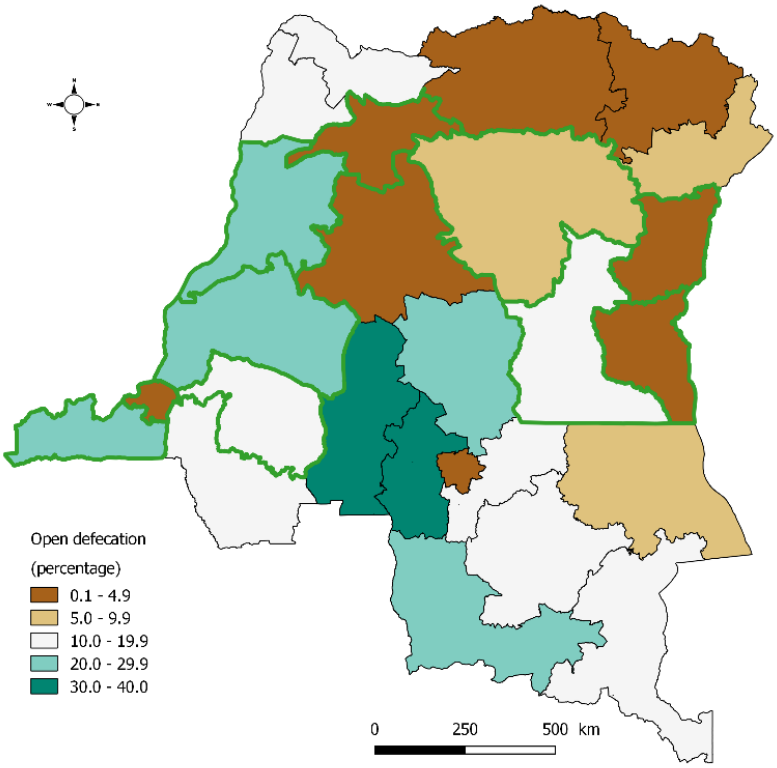
S39 Fig. Distribution of households using drinking water from improved sources at the provincial level. The green borders correspond to provinces involved in our study.



S40 Fig. Provincial distribution of households with handwashing facilities where soap and water are present. The green borders correspond to provinces involved in our study.



S41 Fig. Distribution of households using sanitation facilities at the provincial level. The green borders correspond to provinces involved in our study.



S42 Fig. Provincial distribution of open defecation. The green borders correspond to provinces involved in our study.

S1 Table. Annual number of suspected cholera cases reported in the DRC and Kivu provinces, 2000-2018.

Years	DRC	North Kivu	South Kivu	Endemic areas bordering Lake Kivu
2000	14,995	7,462	5,309	5,915
2001	5,728	3,015	2,799	3,027
2002	31,658	3,426	4,183	2,305
2003	27,272	3,090	3,792	3,095
2004	7,665	2,855	3,340	1,241
2005	13,430	6,032	4,019	5,259
2006	20,642	5,533	11,715	1,0344
2007	28,269	6,787	11,562	8,420
2008	30,150	11,042	7,211	7,114
2009	22,899	6,233	10,950	7,511
2010	13,884	4,750	9,359	4,913
2011	21,700	5,640	6,590	3,741
2012	33,661	8,590	4,808	6,440
2013	26,944	4,449	7,294	5,392
2014	22,203	4,028	7,775	2,823
2015	19,182	2,883	4,387	2,435
2016	28,093	3,526	5,095	1,780
2017	56,190	14,280	11,987	16,732
2018	30,768	2,628	4,737	1,670

S2 Table. Summary of conflict events reported in the DRC, 2000-2018.

Conflict event	n	%
Battles	5,337	44.5
Remote violence	111	0.9
Riots and protests	1,423	11.9
Strategic developments	1,034	8.7
Violence against civilians	4,075	34.3
Total	11,980	100

S3 Table. Summary of types of conflict events reported by provinces, 2000-2018.

Province	Battle n (%)	Strategic developments n (%)	Riots and protests n (%)	Violence against civilians n (%)	Remote violence n (%)
Bas Uele	33 (0.6)	12 (1.2)	26 (1.8)	144 (3.5)	0 (0.0)
Equateur	30 (0.6)	5 (0.5)	40 (2.8)	19 (0.5)	1 (0.9)
Haut Katanga	164 (3.1)	35 (3.4)	114 (8.0)	158 (3.9)	5 (4.5)
Haut Lomami	33 (0.6)	4 (0.4)	18 (1.3)	27 (0.7)	1 (0.9)
Haut Uele	255 (4.8)	75 (7.3)	21 (1.5)	468 (11.5)	0 (0.0)
Ituri	1,048 (19.6)	71 (6.9)	112 (7.9)	491 (12.0)	7 (6.3)
Kasaï	26 (0.5)	7 (0.7)	12 (0.8)	44 (1.1)	2 (1.8)
Kasaï Central	69 (1.3)	20 (1.9)	24 (1.7)	67 (1.6)	0 (0.0)
Kasaï Oriental	16 (0.3)	5 (0.5)	60 (4.2)	28 (0.7)	0 (0.0)
Kinshasa	43 (0.8)	66 (6.4)	226 (15.9)	88 (2.2)	3 (2.7)
Kongo Central	23 (0.4)	5 (0.5)	29 (2.0)	25 (0.6)	0 (0.0)
Kwango	3 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.2)	0 (0.0)
Kwilu	11 (0.2)	6 (0.6)	35 (2.5)	13 (0.3)	0 (0.0)
Lomami	32 (0.6)	1 (0.1)	9 (0.6)	14 (0.3)	2 (1.8)
Lualaba	12 (0.2)	3 (0.3)	17 (1.2)	11 (0.3)	0 (0.0)
Maï Ndombe	5 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.4)	6 (0.1)	2 (1.8)
Maniema	121 (2.3)	19 (1.8)	25 (1.8)	58 (1.4)	1 (0.9)
Mongala	16 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	10 (0.2)	0 (0.0)
North Kivu	1,887 (35.4)	412 (39.8)	331 (23.3)	1,411 (34.6)	51 (45.9)
North Ubangi	6 (0.1)	2 (0.2)	12 (0.8)	13 (0.3)	0 (0.0)
Sankuru	17 (0.3)	3 (0.3)	10 (0.7)	19 (0.5)	0 (0.0)
South Kivu	971 (18.2)	186 (18.0)	179 (12.6)	714 (17.5)	15 (13.5)
South Ubangi	47 (0.9)	9 (0.9)	11 (0.8)	34 (0.8)	11 (9.9)
Tanganyika	164 (3.1)	54 (5.2)	31 (2.2)	121 (3.0)	4 (3.6)
Tshopo	67 (1.3)	30 (2.9)	68 (4.8)	76 (1.9)	2 (1.8)
Tshuapa	238 (4.5)	2 (0.2)	5 (0.4)	6 (0.1)	4 (3.6)

S4 Table. Summary of types of conflict events reported in the Kivu provinces, and areas bordering Lake Kivu, 2000-2018.

Conflict event	Kivu provinces N	Lake Kivu areas n (%)
Battles	2,858	908 (31.8)
Strategic developments	598	226 (37.8)
Riots and protests	510	260 (51.0)
Violence against civilians	2,125	709 (33.4)

S5 Table. Summary of types of conflict events reported in areas around those bordering Lake Kivu according to cholera status, 2000-2018.

Conflict event	Kivu provinces N	Areas heavily affected by cholera n (%)	Areas less or unaffected by cholera n (%)
Battles	2,858	630 (22.0)	119 (4.2)
Strategic developments	598	112 (18.7)	27 (4.5)
Riots and protests	510	28 (5.5)	8 (1.6)
Violence against civilians	2,125	308 (14.5)	126 (5.9)

S6 Table. Summary of the number of IDPs reported by provinces, 2009-2018.

Provinces	n	%	Reporting periods
Bas Uele	0	0	-
Equateur	0	0	-
Haut Katanga	119,314	2	2013-2018
Haut Lomami	45,291	0.7	2016-2018
Haut Uele	995	0	-
Ituri	886,238	15.3	2016-2018
Kasaï	359,801	6.2	2016-2018
Kasaï Central	569,421	9.8	2016-2018
Kasaï Oriental	77,964	1.3	2016-2018
Kinshasa	0	0	-
Kongo Central	0	0	-
Kwango	1,815	0	2017
Kwilu	30,050	0.5	2017
Lomami	246,810	4.2	2016-2018
Lualaba	9,210	0.1	2013-2018
Maï Ndombe	0	0	-
Maniema	348,626	6	2011-2018
Mongala	0	0	-
North Kivu	1,757,018	30.4	2009-2018
North Ubangi	0	0	-
Sankuru	0	0	-
South Kivu	842,789	14.5	2009-2018
South Ubangi	0	0	-
Tanganyika	429,921	7.4	2014-2018
Tshopo	51,311	0.8	-
Tshuapa	0	0	-
Total	5,776,574	100.0	

S7 Table. Summary of the number of IDPs reported in the Kivu provinces, and cholera endemic areas bordering Lake Kivu, 2009-2018.

Years	Kivu provinces N	Lake Kivu areas n (%)
2009	14,036	0 (0.0)
2010	14,322	950 (6.6)
2011	13,740	0 (0.0)
2012	97,243	18,915 (19.5)
2013	59,207	0 (0.0)
2014	40,002	280 (0.7)
2015	107,808	14,735 (13.7)
2016	582,260	8,102 (1.4)
2017	924,369	19,559 (2.1)
2018	746,820	10,837 (1.5)
Total	2,599,807	76,880 (3.0)

S8 Table. Summary of the number of IDPs reported in areas around those bordering Lake Kivu according to cholera status, 2009-2018.

Years	Kivu provinces N	Areas heavily affected by cholera n (%)	Areas less or unaffected by cholera n (%)
2009	14,036	6,553 (46.7)	0 (0.0)
2010	14,322	0 (0.0)	1,190 (8.3)
2011	13,740	0 (0.0)	1,655 (12.0)
2012	97,243	5,398 (5.6)	50,205 (51.6)
2013	59,207	1,572 (2.7)	0 (0.0)
2014	40,002	880 (2.2)	0 (0.0)
2015	107,808	0 (0.0)	0 (0.0)
2016	582,260	96,918 (16.6)	4,406 (0.8)
2017	924,369	239,034 (25.9)	26,018 (2.8)
2018	746,820	69,957 (9.4)	20,768 (2.8)
Total	2,599,807	420,312 (16.2)	104,242 (4.0)

CHAPITRE 6 :

DISCUSSION GENERALE

6.1. Principaux résultats apportés par les travaux de cette recherche doctorale

La présente thèse visait à décrire les modalités de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra en RDC, identifier leurs trajectoires préférentielles en fonction des modalités existantes et identifier leurs déterminants. Les différentes études réalisées ont permis de démontrer qu'au-delà du caractère « multidirectionnel » et « multifocal » des dynamiques de diffusion spatio-temporelle du choléra à partir des foyers endémiques « sanctuaires » de l'Est de la RDC, **il existe des schémas spatio-temporels spécifiques d'extension épidémique à partir desquelles des trajectoires préférentielles de diffusion et de propagation bien distinctes peuvent être déduites**. Lesdites trajectoires préférentielles concernent non seulement les modalités de diffusion spatio-temporelle du choléra restant confinées dans les provinces endémiques lacustres de l'Est, mais aussi les processus de propagation épidémique majeure touchant d'autres zones géographiques, à savoir : les provinces non endémiques de l'Est, du Centre et de l'Ouest (161).

Pour les épidémies majeures ayant atteint la partie occidentale du pays, en diffusant le long du fleuve Congo (d'amont en aval), **il a été identifié des voies de diffusion et de propagation supplémentaires mais secondaires au schéma Est-Ouest, allant des foyers épidémiques du Sud-Ouest vers le Nord** (d'aval en amont) (162).

Enfin, les présentes recherches ont démontré que **le risque de propagation des épidémies de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est était acutisé par l'exacerbation des évènements de conflits armés et socio-politiques, l'intensification des mouvements de population, en l'occurrence les PDIs, et l'amplification des flambées épidémiques majeures de choléra dans les zones endémiques dans le bassin du Lac Kivu** (Kayembe et al., accepté).

6.2. Analyse et discussion des principaux résultats apportés par les présents travaux

6.2.1. Les voies préférentielles de diffusion épidémique du choléra en RDC en provenance de l'Est et les schémas de propagation supplémentaires à l'Ouest mais secondaires à la dynamique Est-Ouest

Les dynamiques d'extension épidémique observées dans cette étude répondent à la structure spatiale des processus de diffusion des MI reconnues dans la littérature (163). Autour des foyers

endémiques de choléra, l'expansion spatiale des épidémies a tendance à se manifester de proche en proche. En d'autres termes, les épidémies se déplacent principalement des foyers sanctuaires lacustres vers les zones avoisinantes à travers des processus contagieux. Ces derniers constituent des phénomènes de diffusion. Par ailleurs, les flambées épidémiques majeures qui se sont déplacées en dehors des provinces endémiques de l'Est ont été marquées par des processus d'extension ne respectant pas forcément la contiguïté géographique au fur et à mesure qu'on s'éloigne des zones d'émergence épidémique. Il s'agit ici des phénomènes de propagation. Plus loin, ces processus de propagation atteignant certaines ZS, généralement de forte expression épidémique, ont été à l'origine d'autres phénomènes de diffusion. Cette organisation de la dynamique spatiale de la maladie a démontré un processus mixte combinant des composantes contagieuses et hiérarchiques (163).

En dehors des modalités de diffusion communes aux différents foyers endémiques sources, c'est-à-dire la diffusion régulière le long des zones lacustres de l'Est de la RDC et vers les zones réceptrices avoisinantes, les zones bordant le lac Kivu seraient plus que probablement le foyer originel des épidémies majeures ayant diffusé en dehors des provinces endémiques de l'Est. Les grands espaces géographiques secondairement touchés sont les provinces non-endémiques de la même région (Maniema et Tshopo) voire, plus loin, celles de l'Ouest du pays. Et ce, à travers des zones faisant office de « porte de sortie », à savoir : les ZS les plus occidentales du Nord Kivu, Pinga et Walikale, via le réseau routier principal.

Dans une moindre mesure, les provinces non-endémiques de l'Est, notamment la Tshopo, seraient affectées par la propagation épidémique depuis les rives du Lac Albert en direction de la partie occidentale de la province de l'Ituri, également à travers le réseau routier principal. Certaines épidémies (majeures) provenant des zones lacustres du Haut Lomami et du Tanganyika pourraient diffuser vers les provinces non-endémiques de l'Est (la partie sud du Maniema, puis la ville de Kindu, et plus loin encore la ville de Kisangani dans la Tshopo), en affectant préalablement les ZS situées à la fois au Nord du Haut-Lomami et dans l'axe occidental de la province du Tanganyika : Ankoro, Manono, Kabalo, Mbulala, et Kongolo.

D'autres principales voies de diffusion les plus probables ont été observées dans la partie Sud-Est de la RDC. La ville de Lubumbashi, chef-lieu de la province du Haut Katanga, serait principalement affectée par des épidémies diffusant à partir des zones bordant soit le lac Upemba dans le Haut Lomami soit le Lac Moero, probablement via les routes principales. À partir de cette ville, les épidémies peuvent être redistribuées vers les zones avoisinantes et

éloignées situées dans une autre province, telle que le Lualaba. Les zones lacustres du Haut Lomami seraient également la principale source d'épidémies affectant la partie orientale du Grand Kasaï au centre de la RDC à travers le réseau ferroviaire.

Ainsi, les schémas spatio-temporels dérivant des principales voies de diffusion sus évoquées permettent de déduire des trajectoires préférentielles d'extension épidémique. Ces dernières se réalisent à travers les réseaux routiers principaux, fluviaux et ferroviaires, ce qui est cohérent avec d'autres conclusions suggérant ces réseaux de transport comme les principaux moteurs de la propagation de la maladie (19,22,164,165). Des interventions ciblées de prévention et de contrôle devraient également tenir compte de ces trajectoires préférentielles à partir des zones endémiques connues afin d'éliminer efficacement la maladie en RDC.

Tel que rapporté dans la littérature, les dynamiques de propagation et de diffusion des épidémies de choléra ayant atteint l'Ouest en provenance des foyers endémiques de l'Est, en passant par la ville de Kisangani en 2011-2012 et par les villes de Kindu ainsi que Kisangani en 2015-2017, ont été principalement observées le long des ZS traversées par le fleuve Congo, d'amont en aval (17,19). Ingelbeen et al. ont démontré que ce schéma de propagation était caractérisé par la récurrence des épidémies avec des pics à un an d'intervalle et d'intensité progressivement faible dans les provinces touchées (19). À noter que la ville de Kisangani, de par sa localisation géographique et sa connectivité à la fois avec l'Est et l'Ouest via les réseaux routiers et fluviaux, est considérée comme un véritable hub de transport dans cette propagation Est-Ouest. En outre, la propagation du choléra vers l'Ouest est largement considérée comme un facteur de risque important de diffusion transfrontalière dans les autres pays du versant Ouest du bassin du Congo (26–28,166).

Toutefois, il a été observé que les provinces de l'Ouest concernées par la diffusion des vagues épidémiques en provenance de l'Est (Mongala, Equateur, Maï Ndombe, Kinshasa et Kongo Central) ont respectivement connu un pic très faible et des augmentations substantielles des cas suspects de choléra à partir de novembre 2012 et 2017 jusqu'à l'année suivante. Cette observation a conduit à l'analyse et l'identification de certaines épidémies qui ont graduellement flambé de l'extension la plus occidentale de la RDC (Sud-Ouest) aux ZS des provinces situées un peu plus au Nord en suivant le fleuve Congo. Cela a donc laissé transparaître des schémas d'expansion épidémique supplémentaires, d'aval en amont, qui se superposent au modèle de diffusion Est-Ouest le long dudit fleuve. Sous réserve, ce processus

de diffusion n’avait pas encore été décrit dans la littérature, nonobstant les épidémies importées d’Angola qui ont touché le Sud-Ouest de la RDC tout en y restant confinées (15,112,113,166).

Il sied de noter que la déduction des trajectoires préférentielles de diffusion épidémique de choléra a reposé sur l’analyse de la directionnalité des clusters spatio-temporels des cas détectés à l’aide de la statistique de scan spatio-temporel de Kulldorff. D’autres études ont également utilisé cette méthode pour analyser les caractéristiques spatio-temporelles de diffusion des MI (167–169). Le balayage qui la caractérise permet, tout en modifiant le rayon et la hauteur de la fenêtre, de détecter simultanément l'emplacement et l'intervalle de temps de l’agrégat spatio-temporel. Cependant, l’application du cylindre avec une surface circulaire précise ne permet pas de détecter les clusters ayant la même zone géographique qui s'étend sur plusieurs périodes. Ce qui rend difficile la détection des changements de forme des clusters dans le temps (169,170).

La méthode de Kulldorf a été appliquée sur la base du modèle de permutation. Ce dernier, proposé pour la première fois en 2005, permet de détecter des épidémies de MI en n’utilisant que le nombre de cas, sans avoir besoin de recourir aux données de la population à risque (155). Cette spécificité le différencie du modèle de Poisson discret spatio-temporel recommandé particulièrement pour les données de comptage à faible fréquence, notamment en cas de nombreux comptages nuls et/ou de distribution positivement asymétrique. Les méthodes de Poisson sont souvent plus puissantes statistiquement avec des données de comptage lorsque la distribution de la population est asymétrique et que la distribution se rapproche de celle de Poisson (171). Cependant, il convient de noter que dans l’analyse des données de comptage selon l'hypothèse de la distribution de Poisson, l’on observe souvent la présence d'une surdispersion (172). Par conséquent, l’évaluation rigoureuse des données épidémiologiques est une condition sine qua none au choix d'une hypothèse de distribution de Poisson pour l'analyse de données dont il est question (157).

La surdispersion des cas de choléra dans le contexte de la présente étude a justifié, en premier lieu, l’utilisation du modèle de permutation spatio-temporelle ; En second lieu, la faible qualité des données démographiques disponibles, et ce, bien que la population de la RDC ait doublé au cours des deux dernières décennies (173). En effet, les données de population à l'échelle géographique fine, telle que les ZS, correspondent à des estimations basées sur le recensement de 1984 avec application d'un taux de croissance annuel calculé de 1,03 % (174). Pour finir, les intervalles de temps durant lesquels ce modèle a été appliqué sont des périodes relativement courtes où la population est susceptible de ne pas augmenter de manière significative.

La mise en évidence des trajectoires préférentielles de diffusion spatio-temporelle des épidémies de choléra dans la présente étude permet de démontrer que les processus de diffusion sont « **prévisibles** », car ils suivent une logique spatiale et temporelle assez bien définie. Néanmoins, le caractère prédictible de ces dynamiques de diffusion peut s'expliquer de plusieurs manières. Premièrement, la période d'incubation de la maladie est courte. De ce fait, la maladie serait moins susceptible d'avoir des facteurs déclencheurs à longue distance causés par des individus infectés, mais asymptomatiques, qui voyagent pendant la période d'incubation. Ainsi, il y aurait très peu d'expansion épidémique extrêmement rapide vers des zones éloignées et imprévisibles (175).

Deuxièmement, les dynamiques d'extension des épidémies se font sous-forme de vagues. En effet, plusieurs études, notamment phylogénétiques, ont mis en évidence cette caractéristique pour les souches responsables de la septième et actuelle pandémie de choléra à différentes échelles : globale, continentale, régionale et nationale (26,28,53). Lesdites vagues peuvent à la fois être bien distinctes et se chevaucher entre-elles. Notons par ailleurs que l'acquisition des éléments conjugatifs et intégratifs de la famille SXT/R391 par certaines souches de *V.cholerae* O1 El Tor a permis la modulation des vagues de diffusion de l'actuelle pandémie (53).

Troisièmement, la diffusion des épidémies est inextricablement liée à la mobilité des populations. Ce lien, déjà reconnu à l'époque de la peste noire ou mort noire (XIVe siècle), justifiait la surveillance de la mobilité des personnes et l'imposition des périodes de quarantaine à tout individu soupçonné de présenter les symptômes d'une MI (176). La migration des personnes susceptibles, exposées et infectées durant la période d'incubation aboutit à des interactions à travers plusieurs canaux de transmission qui jouent un rôle déterminant dans la promotion de la propagation des MI telles que le choléra (177).

De nombreuses études réalisées au cours de ces dernières années ont démontré que les mouvements de population sont loin d'être aléatoires. Les schémas de mobilité qui les caractérisent suivent une certaine régularité spatiale et temporelle qui dépend des contextes spatiaux bien distincts (178–180). Par conséquent, les mouvements de population peuvent être formalisés et donc prédits. Néanmoins, ils sont modulés par plusieurs influences situées à l'intersection des facteurs d'ordre économique, politique, social et climatique (181). Les formes de mobilité des populations et l'intensité des interactions entre-elles associées aux configurations spatiales influencent à leur tour les dynamiques de diffusion des épidémies (124,182).

Les résultats de la présente étude ont tout le mérite d'avoir apporté des éléments de compréhension supplémentaires à l'état actuel des connaissances scientifiques sur les processus et les dynamiques de diffusion des épidémies de choléra en RDC. Néanmoins, il convient de soulever certaines limites inhérentes à la qualité des données et aux approches méthodologiques mises en œuvre.

L'utilisation des données de cas suspects de choléra, en lieu et place des données de confirmation biologique, a vraisemblablement surestimé ou sous-estimé le véritable fardeau de la maladie dans les zones touchées. De plus, quant aux processus de diffusion, les analyses génomiques des isolats de *V. cholerae* O1 auraient permis d'identifier les modes, les voies et les trajectoires d'extension épidémique de façon stable et plus définitive (28). L'apport des analyses génomiques aurait permis de vérifier s'il s'est, effectivement, agi de mêmes épidimédies ou non. Cependant, une récente évaluation du niveau d'adéquation des maladies à potentiel épidémique suivies et notifiées hebdomadairement par le système de surveillance épidémiologique au niveau national a démontré que l'utilisation de données des cas suspects de choléra peut être pertinente à des fins de recherche épidémiologique ou de santé publique (183). En outre, une autre étude d'évaluation au niveau africain a montré que la RDC figure parmi les pays ayant une couverture élevée et stable de la mise en œuvre des indicateurs de performance clés du système de surveillance intégrée des maladies et de riposte (184).

La statistique de scan rétrospectif de permutation spatio-temporelle de Kulldorff a permis d'identifier des clusters spatio-temporels des cas de choléra à partir desquels les trajectoires préférentielles des processus de diffusion épidémique ont été déduites. La déduction, dans ce cas précis, pourrait constituer une limite face aux nombreuses études ayant abordé l'analyse des caractéristiques spatio-temporelles de la diffusion des épidémies à l'aide d'autres approches de modélisation plus complexes (185–196). Cependant, la grande majorité de ces études ont porté sur des séquences de diffusion uniques étalées sur des périodes de temps relativement courtes (tout au plus un an) et dont, pour certaines, les sources géographiques d'épidémies étaient préalablement identifiées. À la lumière de la littérature disponible, la présente étude est la première à avoir exploré toutes les séquences de diffusion spatio-temporelle possibles des épidémies de choléra et leurs trajectoires préférentielles les plus probables à partir des foyers endémiques sources et entre les foyers épidémiques secondaires sur une période aussi longue, soit plus de quatre décennies.

6.2.2. Risque de propagation des épidémies majeures de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est substantiellement accru lors de l'exacerbation des évènements de conflits, de l'intensification des mouvements de PDIs et de l'amplification des flambées épidémiques de choléra dans les zones endémiques du bassin du lac Kivu

La dernière étude réalisée dans le cadre de cette thèse a consisté à identifier les facteurs de risque associés et les mécanismes sous-jacents potentiels des dynamiques de propagation des épidémies majeures de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est. Cette étude s'est essentiellement focalisée sur les vagues épidémiques provenant du foyer sanctuaire autour du lac Kivu considéré à juste titre comme la principale source d'épidémies en lien avec les dynamiques évoquées ci-haut. Ce choix découle non seulement de nos résultats sur l'étude concernant les modalités et les trajectoires préférentielles de diffusion des épidémies de choléra à partir des foyers endémiques de l'Est (161), mais aussi des évidences basées sur des analyses phylogénétiques. En effet, le cluster de la sous-lignée génomique de *V. cholerae* O1 la plus répandue à travers la RDC est majoritairement retrouvée dans le bassin du lac Kivu, ce qui renforce l'hypothèse que ce dernier est plus que probablement à l'origine des épidémies ayant affecté la partie Ouest du pays (26,27,197).

Nous avons constaté que l'exacerbation des conflits armés et socio-politiques, l'accroissement significatif du nombre de PDIs et l'augmentation substantielle du nombre de cas suspects de choléra dans les zones du bassin du lac Kivu étaient fortement associées au risque de propagation épidémique majeure de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est. Cette tendance de cas de choléra observée dans les zones endémiques bordant le lac Kivu confirme l'hypothèse d'un fonctionnement de type « incubateur » des foyers lacustres sanctuaires de la maladie dans l'expansion des épidémies à travers le pays (19). En outre, le lien entre les situations de conflits, les mouvements de population relatifs aux PDIs et l'émergence ainsi que la diffusion des flambées épidémiques des MI est certes complexe mais indiscutable. Les régions marquées par des guerres violentes et des conflits civils à répétition, notamment en Afrique subsaharienne, sont particulièrement affectées par des épidémies de choléra importantes et récurrentes (108,116,198–200).

L'une des pires épidémies de choléra jamais enregistrées s'est produite dans et autour de la ville de Goma (Nord Kivu) en 1994, tuant environ 50 000 personnes en un mois, après l'arrivée de plus de 800 000 réfugiés rwandais fuyant le génocide (117). En 1997, après que des réfugiés aient fui les anciens camps dans l'Est, des épidémies de choléra sont apparues dans des camps

de réfugiés temporaires situés à des centaines de kilomètres dans d'autres provinces (Maniema et Tshopo) avant de se propager vers la partie occidentale de la RDC (201–203). Ailleurs, en l'occurrence au Yémen, la crise humanitaire résultant de la guerre dévastatrice qui a débuté en 2015, a entraîné la propagation épidémique de choléra la plus importante et la plus rapide au monde (204). Ceci revient à dire que les conflits armés et les guerres civiles créent des conditions propices aux situations de crises humanitaires caractérisées par des déplacements massifs de population, l'insécurité alimentaire, l'accès insuffisant aux installations et aux ressources en matière d'eau, d'assainissement et d'hygiène ainsi que l'effondrement des systèmes de santé (128,205,206). La conjonction de ces différentes conditions accroît le risque des maladies diarrhéiques, dont le choléra.

La relation statistique établie entre les conflits, les PDIs, les flambées épidémiques majeures de choléra au niveau du foyer endémique de choléra autour du lac Kivu et le risque de propagation épidémique en dehors des provinces endémiques de l'Est n'a pas permis de mettre en évidence des relations de causalité entre les différentes variables prédictives et leur impact sur les dynamiques d'extension observées. À l'aide de la modélisation VAR structurelle, nous avons vérifié l'existence d'une variété d'influences et de liens de causalité entre ces variables prédictives impliquées dans l'expansion des épidémies majeures de choléra à travers le pays. Ainsi, nous avons démontré que l'augmentation significative des cas de choléra était précédée et impactée par l'exacerbation des affrontements armés. L'intensification des violences civiles et des affrontements armés avait entrainé une augmentation marquante du nombre de PDIs. Par ailleurs, dans les zones non-endémiques autour du foyer sanctuaire bordant le lac Kivu, des influences mutuelles ont été observées entre les conflits violents et non-violents, d'une part, et une prédominance unidirectionnelle des conflits sur le nombre des PDIs, d'autre part (Kayembe et al., accepté).

La démonstration sus évoquée laisse transparaître que l'exacerbation des situations de conflits armés et socio-politiques a eu pour conséquence l'intensification des mouvements de PDIs suivie de l'amplification des flambées épidémiques majeures de choléra dans le foyer endémique du bassin du lac Kivu. Cette cascade d'évènements ferait office de déterminant clé dans la potentialisation du risque de propagation des épidémies majeures de choléra en dehors des provinces endémiques de l'Est. Dans leur étude réalisée dans les deux provinces du Kivu et publiée en 2009, Bompangue et al. ont suggéré que certaines des PDIs fuyant les zones touchées par les conflits sont en général soit déjà porteuses du germe, asymptomatique ou en incubation, soit accueillies dans des zones où des cas de choléra sont déjà présents (21).

Ainsi, les mécanismes potentiels qui sous-tendent les processus de propagation épidémique démontrés dans la présente étude s'ajoutent à la diffusion régulière du choléra le long des zones lacustres sanctuaires et vers les zones avoisinantes et de forte expression (éloignées), tout en restant confiner dans les provinces endémiques de l'Est. Cette diffusion régulière découle des mouvements de population structurels liés aux activités des pêcheurs et des commerçants. Et ce, en présence d'autres facteurs de vulnérabilité importants, tels que les interruptions d'approvisionnement en eau et la forte densité de population (22,207).

Considérant que les ZS situées en dehors des provinces endémiques de l'Est ne seraient pas toutes affectées de manière semblable par les vagues épidémiques majeures propagées à partir du foyer endémique source connu, des analyses supplémentaires ont été effectuées pour caractériser lesdites ZS. Nous avons décelé que les ZS densément peuplées et à forte accessibilité ont rapporté peu d'épidémies, mais celles-ci étaient de grande ampleur et de plus longue durée. Une seconde catégorie de ZS modérément peuplées et accessibles a rapporté plus de flambées épidémiques, mais de moindre ampleur et de plus courte durée. Enfin, les ZS faiblement peuplées et difficilement accessibles étaient caractérisées par un plus grand nombre d'épidémies de choléra, de plus grande ampleur et de longue durée (Kayembe et al., accepté).

Les caractéristiques mentionnées ci-haut sont en accord avec les résultats d'autres études ayant démontré que les taux d'attaque et les durées des épidémies de choléra sont respectivement plus importants et plus longues dans les zones urbaines, notamment en Afrique subsaharienne (208). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les villes africaines sont à haut risque en raison d'une urbanisation rapide associée à la présence de bidonvilles urbains et périurbains, généralement surpeuplés par des personnes à faibles revenus, où les infrastructures de base ne sont pas forcément disponibles (126,127). Dans ces bidonvilles, où la plupart des résidents utilisent des latrines à fosse, lors de fortes averses, les eaux usées peuvent s'infiltrer dans le sol jusqu'aux sources locales d'approvisionnement en eau potable (puits, …) ou déborder par pression dans les canalisations défectueuses dû au vieillissement ou au manque d'entretien (126).

Toutefois, des résultats discordants sur le lien entre la densité de population et les épidémies de choléra ont été rapportés dans la littérature. Si dans plusieurs études, la forte densité de population est considérée comme un facteur de risque de transmission du choléra (126,127,209), dans d'autres, en revanche, aucune association n'est établie entre les deux (210). Dans notre contexte, tel que le renseigne Zheng et al. (208), la densité de population semble ne pas être toujours liée aux conséquences d'une grave épidémie de choléra. En effet, plus la

densité de population est importante, moins les épidémies sont récurrentes, mais plus longues et plus explosives. Par ailleurs, plus la densité de population est faible, plus les épidémies sont récurrentes, longues et amples. Ce constat peut être lié au fait que les délais entre l'émission d'alertes en cas d'épidémie de choléra et le déclenchement de la riposte contre ces dernières seraient beaucoup plus longs dans les zones rurales difficiles à atteindre que dans les zones dites urbaines (211).

Il importe de signaler que les résultats de la présente étude sur les facteurs modulateurs et les potentiels mécanismes sous-jacents des dynamiques de diffusion épidémique majeure de cholera en dehors des provinces endémiques de l'Est présentent quelques limites.

Les difficultés d'obtention de certaines informations sont encore plus significatives dans les régions dites en voie de développement, et plus particulièrement dans les zones difficiles d'accès. Nous avons recouru à l'une des grandes bases de données géoréférencées et désagrégées des conflits qui est celle du projet ACLED (151,152). Cette base de données s'alimente principalement à travers le croisement d'informations provenant de plusieurs sources, dont certaines sont relatives aux données en ligne et d'autres sont autodéclarées par des sources locales. De ce fait, les données ACLED peuvent être sujettes à des biais inhérents (212,213), en particulier dans les zones enclavées où le niveau de pénétration de réseau internet et de téléphonie mobile fait largement défaut. Cependant, les données ACLED ont la particularité de ne pas être limitées par des seuils arbitraires susceptibles d'occulter des événements conflictuels de faible intensité, des violences perpétrées par des agents armés non identifiés ou anonymes, ainsi que d'autres formes de violence publique (214). En outre, plusieurs études antérieures ont démontré la fiabilité des données ACLED pour des analyses ponctuelles à différentes échelles géographiques sur la base de leur niveau de couverture, de précision et de leur contenu (213,215–217). Ainsi, la probabilité de sous-déclaration des événements de conflit est plus faible par rapport aux autres bases de données géoréférencées et désagrégées ou ayant une couverture mondiale sur les conflits.

Pour analyser les mouvements de population résultant des conflits, nous avons dû utiliser le nombre de PDIs comme indicateur. Nous n'avons pas pu obtenir suffisamment de données d'estimation de la mobilité et du flux des PDIs entre les zones. Les informations y afférentes étaient soit exploitables mais limitées dans le temps (à partir de 2016) (218), soit manquantes ou quasi inexploitables dans plus de 95 % des cas en fonction de notre contexte (219). Par ailleurs, la période de disponibilité des données sur le nombre de PDIs (2009-2018) ne

correspondait qu'à la moitié de la période considérée pour la troisième et dernière étude de cette thèse. Malgré toutes ces limites, les tendances des différentes variables prédictives, dont le nombre de PDIs, incluses dans notre cadre de modélisation étaient généralement cohérentes avec les dynamiques de propagation étudiées, ce qui a permis d'identifier les mécanismes explicatifs de ces dernières.

Dans cette étude, nous avons recouru à la modélisation VAR structurelle qui permet d'identifier des liens dynamiques entre plusieurs séries temporelles à la fois et des relations de cause à effet à travers l'estimation de l'impact des chocs subis par chacune des variables sur les autres (158–160). Cet outil statistique nous a finalement permis de mettre en évidence les interdépendances linéaires et les relations de causalité entre les variables prédictives impliquées dans la propagation à grande échelle des épidémies de choléra à partir des foyers endémiques lacustres. Cependant, cette méthode est dépendante du nombre et de la pertinence des variables incluses dans le modèle. En effet, l'omission éventuelle d'importantes variables peut influencer sensiblement les réponses impulsionnelles et rendre les interprétations structurelles inexploitables.

En outre, certains facteurs peuvent rendre encore plus difficile l'interprétation des analyses des réponses impulsionnelles réalisées dans le cadre de la modélisation VAR. Il s'agit notamment des problèmes d'échelle, de type de séries utilisées (ajustement, désaisonnalisation, agrégation, etc.) (220). Soulignons que, dans notre cas, le déterminisme plausible d'autres facteurs de risque, tels que les influences climatiques et l'activité volcano-tectonique, sur la dynamique du choléra dans le bassin du lac Kivu n'a pas été recherché. Néanmoins, des corrélations fortes entre ces composantes ont été démontrées dans une étude menée dans une des ZS bordant le lac Kivu sur les périodes de 2007-2012 et 2016-2018 (118).

En ce qui concerne les ZS affectées par les vagues épidémiques majeures propagées en dehors des provinces endémiques de l'Est, nous avons considéré des indicateurs supplémentaires (densité de réseaux de transport et indices d'accessibilité géographique) provenant de diverses sources en libre accès, sans prendre en compte les variations éventuelles tout au long de la période d'étude. Les flux migratoires dans une zone géographique peuvent être influencés par des cycles saisonniers en raison de la praticabilité des réseaux de transport. À titre d'exemple, les cours d'eau, en l'occurrence le fleuve Congo, deviennent plus navigables durant la saison des pluies, ce qui intensifie les mouvements de population et les activités commerciales. Ainsi,

l'afflux de personnes potentiellement infectées peut être également accru pendant cette période (17,19).

Enfin, les indicateurs d'estimation de l'accès à l'eau, l'assainissement et l'hygiène n'étaient pas disponibles à l'échelle des ZS, mais plutôt au niveau provincial. Cependant, les provinces concernées par les vagues de propagation et de diffusion épidémique Est-Ouest ont figuré, pour la plupart, parmi celles où la proportion de ménages avec accès à l'eau potable, une bonne hygiène et une promotion de bonnes pratiques en matière d'eau, d'assainissement et d'hygiène étaient relativement faibles. Il est donc nécessaire de réaliser plus d'enquêtes à grande échelle pour rendre ces indicateurs, reconnus comme des facteurs de risque socioéconomiques majeurs (126), disponibles de manière systématique et à une échelle géographique plus fine, telle que les ZS, les AS, etc.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

Comprendre le fonctionnement des processus de diffusion épidémique consiste, d'une part, à appréhender les points d'origine probables ou stables des épidémies et, d'autre part, épingler les zones, les périodes et les modes de propagation de ces épidémies. Ainsi, les différentes études de la présente thèse ont consisté à illustrer les modalités de diffusion des épidémies de choléra en fonction de grands espaces géographiques touchées ou traversées, à prouver l'existence des trajectoires préférentielles de diffusion spatio-temporelle à partir des foyers endémiques sources et au niveau des foyers épidémiques, et à mettre en lumière les facteurs et les mécanismes qui sous-tendent potentiellement leurs dynamiques.

Au terme des résultats obtenus, il ressort que les mouvements d'extension épidémique du choléra suivent une structure spatiale et temporelle assez bien définie. Ils sont marqués par des processus contagieux (de proche en proche) autour des foyers endémiques sources et une combinaison entre des mécanismes ne respectant pas la proximité géographique (hiérarchiques) et des dynamiques contigües, surtout en cas d'atteinte des ZS de forte expression, au fur et à mesure qu'on s'éloigne de ces foyers d'émergence épidémique. Ces caractéristiques de diffusion épidémique se construisent à travers des trajectoires préférentielles sus évoquées, ce qui en illustre leur caractère prédictif.

Ainsi, la mise en œuvre des stratégies et d'interventions multisectorielles de prévention ou de réponse contre les épidémies de choléra, incluant les activités préventives conventionnelles (eau, assainissement et hygiène) et de vaccination, selon le cas échéant, doit tenir compte de la prédictibilité de ces dynamiques de diffusion à partir des différentes ZS sources et entre les ZS épidémiques en vue de soutenir les efforts d'élimination de cette maladie comme problème majeure de santé publique en RDC.

Les résultats du présent travail plaident également pour l'intégration d'un système de surveillance des crises complexes, incluant la dynamique des conflits et des mouvements de population, dans la surveillance globale du choléra afin d'anticiper les risques d'expansion géographique des épidémies dues à la maladie en RDC. En outre, ils appellent à la mise en œuvre des politiques et stratégies favorisant la collaboration transfrontalière entre les pays de la sous-région touchés par les différentes vagues de diffusion du choléra. Et ce, dans le but d'atteindre les objectifs de la feuille de route mondiale à l'horizon 2030 visant à réduire de 90 % les décès dus au choléra et à éliminer la maladie dans 20 pays (40).

Perspectives scientifiques

La mise en évidence des schémas spatio-temporels spécifiques des processus de diffusion épidémique à l'aide de cas suspects de choléra ouvre un vaste champ d'investigation sur le plan scientifique. Une surveillance phylogéographique systématique et continue des génomes de *V. cholerae* pourra permettre d'étendre nos résultats, en aidant à confirmer les modalités et les trajectoires préférentielles de diffusion spatio-temporelle des épidémies à partir des différentes sources géographiques identifiées. Néanmoins, il sied de souligner le caractère exceptionnel des séries chronologiques hebdomadaires des cas suspects de choléra générées dans le cadre de l'implémentation de la SIMR sur une vingtaine d'années et dont la qualité ainsi que la fiabilité ont été prouvées pour des fins de recherche épidémiologique ou de santé publique.

Les dynamiques de diffusion des MI sont complexes. Hormis les caractéristiques intrinsèques à l'agent pathogène (26–28,53,175,197), elles sont influencées par les dynamiques humaines, incluant la mobilité des populations et l'intensité des interactions entre elles, et les effets de la configuration spatiale (124,182). Ainsi, à la lumière de certaines études récentes (221) et sur la base de nos résultats de recherche (161,162), il ressort que les processus de diffusion du choléra présentent des caractéristiques multifactorielles et multi-échelles. Il sera donc nécessaire de développer et appliquer des approches méthodologiques ayant le potentiel d'intégrer les caractéristiques géographiques, l'hétérogénéité de la population et la dynamique multi-échelle de la maladie en vue de modéliser les dynamiques spatio-temporelles de diffusion épidémique de façon continue. Plus concrètement, les modèles devront être optimisés à l'aide de la combinaison des approches d'interactions spatiales et temporelles, des réseaux de mobilité des populations, à travers la régularité et/ou les changements dans les flux migratoires intra-ZS et inter-ZS, et de calibrage sur les liens phylogénétiques des génomes de l'agent pathogène.

Concernant la dynamique de la mobilité humaine à des résolutions spatiales et temporelles, des données finement détaillées sur les déplacements et les rassemblements de population sont nécessaires pour la modélisation des mouvements épidémiques. Pour ce faire, plusieurs sources d'informations ont été exploitées durant ces dernières années, notamment les données de téléphonie mobile (anonymisées). Ces dernières ont pu démontrer le caractère prédictif de la diffusion des MI à partir de l'extraction des flux migratoires, en termes de volumes et tendances (222–224). Cependant, leur utilisation se heurte à un bon nombre de limites dont :

- La dépendance de la qualité et la précision des données au biais consécutif au taux d'utilisation des téléphones portables, à l'accès à une connexion internet et à l'utilisation de certaines applications spécifiques. En RDC, par exemple, le taux de pénétration global de la téléphonie mobile et celui de l'internet mobile est estimé respectivement à moins de 50% et moins de 30% (225) ;
- La survenue d'un biais de sélection lié à la représentativité des abonnés de téléphone mobile plutôt que de la population générale. Certaines catégories de personnes à haut risque, à l'instar des personnes âgées et des enfants en bas âge sont susceptibles d'être peu représentées (226).

Tout en considérant ces limites, nous estimons que la faible disponibilité des données appropriées sur les flux migratoires internes au sein et entre des ZS peut être contrebalancée par le potentiel avéré des données de téléphonie mobile. Néanmoins, dans notre contexte, le recours aux enregistrements des voyages (aériens, maritimes et terrestres), aux données de recensement sur la migration et aux enquêtes sur les antécédents de voyage et les déplacements demeure d'une grande utilité (227).

Nous avons démontré que le risque de propagation d'épidémies majeures en dehors des provinces endémiques de l'Est est potentialisé par une cascade d'évènements impliquant l'exaspération des conflits, des mouvements de PDIs et des flambées épidémiques de choléra au niveau du foyer endémique autour du lac Kivu. Cependant, la plausibilité d'autres chaînes causales dépassant le cadre de notre étude reste non-négligeable. En effet, nous n'avons pas pu explorer le rôle d'autres facteurs, environnementaux (signaux volcano-tectoniques) et climatiques (118), sur la dynamique du choléra au sein du même foyer lacustre dans le déterminisme potentiel des processus de diffusion évoqués. Par conséquent, des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer la contribution des différents facteurs de risque proportionnellement à la hiérarchie de leur importance relative dans les modulations d'amplitude des flambées épidémiques de choléra au niveau desdits foyers endémiques. La mise en évidence de ces modulations d'amplitude épidémique associées aux interactions hiérarchiques éventuelles entre les facteurs de risque permettrait ainsi de discriminer les différents profils du déterminisme des séquences de diffusion des épidémies de choléra.

Perspectives opérationnelles

En ce qui concerne les perspectives opérationnelles, les résultats de nos travaux conduisent à suggérer aux acteurs impliqués dans la lutte contre le choléra au niveau national, régional et continental, ce qui suit :

- Dans le cadre de la déclinaison des futurs PMSEC en Plans d'Actions Opérationnels (PAO) à l'échelle nationale, il y a nécessité de prendre en compte la directionnalité des trajectoires préférentielles de diffusion à partir des ZS endémiques et entre les ZS épidémiques pour la mise en œuvre des activités prioritaires visant le renforcement de la résilience des ZS souvent traversées par les vagues épidémiques ;

- Mettre en place une plateforme de coordination ayant pour but d'anticiper les risques de propagation à grande échelle des épidémies de choléra à partir des foyers endémiques à travers la mise en réseau d'autres plateformes de surveillance des indicateurs des crises complexes (conflits, mouvements des PDIs, activités volcano-tectoniques, …) avec des mécanismes de suivi des dynamiques de la mobilité des populations. Ladite plateforme constituera un des piliers essentiels de la surveillance globale du choléra inscrite parmi les axes stratégiques prioritaires du PMSEC ;

- En écho avec des initiatives internationales telles que l'Appel à l'élimination du choléra en Afrique (228), il est nécessaire de mettre en place un cadre permanent de collaboration transfrontalière entre les pays de la sous-région, notamment ceux du versant Ouest du bassin du Congo touchées par les vagues épidémiques en provenance de foyers endémiques de l'Est de la RDC. Les acteurs de ce cadre seront chargés de la mutualisation des politiques et des stratégies permettant la mise en œuvre de l'approche multisectorielle d'élimination du choléra sous un leadership régional éclairé à travers : la mise en place d'un financement durable pour la surveillance du choléra et des urgences en cas d'épidémie ; la coordination et l'implémentation des interventions de prévention et de contrôle ; l'amélioration de l'accès à l'eau, l'assainissement et l'hygiène (et à la vaccination, si recommandée) pour les populations vulnérables ; l'élaboration des stratégies communautaires d'éducation à la santé prenant en compte les sensibilités et pratiques socioculturelles locales en vue de renforcer l'engagement communautaire (229).

REFERENCES

1. Binder S, Levitt AM, Sacks JJ, Hughes JM. Emerging infectious diseases: public health issues for the 21st century. Science. 1999;284(5418):1311-3.

2. Morens D, Folkers G, Fauci A. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature. 2004;430(6996):242-9.

3. Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, Mulembakani P, Rubin E, Wolfe N. Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, et al., éditeurs. Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty. 3rd éd. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525302/

4. Congdon P. Spatiotemporal Frameworks for Infectious Disease Diffusion and Epidemiology. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(12). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5201402/

5. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. Lancet. 2004;(363):223-33.

6. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. Lancet. 2012;(379):2466-76.

7. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455997/

8. World Health Organization. Cholera, 2020. Wkly Epidemiol Rec. 2021;96(37):445-60.

9. World Health Organization. Cholera, 2019. Wkly Epidemiol Rec. 2020;95(37):441-8.

10. World Health Organization. Cholera, 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2019;94(48):561-80.

11. World Health Organization. Cholera, 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(38):489-500.

12. World Health Organization. Cholera, 2011. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(31-32):289-304.

13. World Health Organization. Cholera, 2010. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(31):325-40.

14. World Health Organization. Cholera, 2021. Wkly Epidemiol Rec. 2022;97(37):453-64.

15. Schyns C, Fossa A, Mutombo-Nfenda null, Kabuyahiya null, Hennart P, Piot P, et al. Cholera in Eastern Zaire, 1978. Ann Soc Belg Med Trop. 1979;59(4):391-400.

16. Malengreau M, Gillieaux M, De Feyter M, Wittman L. [The cholera epidemic in Eastern Zaire in 1978]. Ann Soc Belg Med Trop. 1979;59(4):401-12.

17. Bompangue D, Vesenbeckh SM, Giraudoux P, Castro M, Muyembe JJ, Ilunga BK, et al. Cholera ante portas – The re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. PLOS Curr Disasters. 2012;4:RRN1310.

18. Rebaudet S, Sudre B, Faucher B, Piarroux R. Environmental determinants of cholera outbreaks in inland Africa: a systematic review of main transmission foci and propagation routes. J Infect Dis. 2013;208 Suppl 1:S46-54.

19. Ingelbeen B, Hendrickx D, Miwanda B, van der Sande MAB, Mossoko M, Vochten H, et al. Recurrent Cholera Outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008-2017. Emerg Infect Dis. 2019;25(5):856-64.

20. Bompangue D, Giraudoux P, Handschumacher P, Piarroux M, Sudre B, Ekwanzala M, et al. Lakes as Source of Cholera Outbreaks, Democratic Republic of Congo. Emerg Infect Dis. 2008;14(5):798-800.

21. Bompangue D, Giraudoux P, Piarroux M, Mutombo G, Shamavu R, Sudre B, et al. Cholera Epidemics, War and Disasters around Goma and Lake Kivu: An Eight-Year Survey. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(5). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677153/

22. Bompangue Nkoko D, Giraudoux P, Plisnier PD, Tinda AM, Piarroux M, Sudre B, et al. Dynamics of cholera outbreaks in great lakes region of Africa, 1978-2008. Emerg Infect Dis. 2011;17(11):2026-34.

23. Bompangue D. Dynamique des épidémies de choléra dans la région des grands lacs Africains [Ecologie, Environnement]. Franche-Comté; 2009. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00441534

24. Piarroux R, Bompangue D, Oger PY, Haaser F, Boinet A, Vandevelde T. From research to field action: example of the fight against cholera in the Democratic Republic of Congo. Field Actions Sci Rep. 2009;2:69-77.

25. Muyembe JJ, Bompangue D, Mutombo G, Akilimali L, Mutombo A, Miwanda B, et al. Elimination of Cholera in the Democratic Republic of the Congo: The New National Policy. J Infect Dis. 2013;208(suppl_1):S86-91.

26. Irenge LM, Ambroise J, Mitangala PN, Bearzatto B, Kabangwa RKS, Durant JF, et al. Genomic analysis of pathogenic isolates of Vibrio cholerae from eastern Democratic Republic of the Congo (2014-2017). PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192507/

27. Breurec S, Franck T, Njamkepo E, Mbecko JR, Rauzier J, Sanke-Waïgana H, et al. Seventh Pandemic Vibrio cholerae O1 Sublineages, Central African Republic. Emerg Infect Dis. 2021;27(1):262-6.

28. Weill FX, Domman D, Njamkepo E, Tarr C, Rauzier J, Fawal N, et al. Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. Science. 2017;358(6364):785-9.

29. World Health Organization. Cholera, 2016. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(36):521-36.

30. World Health Organization. Cholera, 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2016;91(38):433-40.

31. George DB, Taylor W, Shaman J, Rivers C, Paul B, O'Toole T, et al. Technology to advance infectious disease forecasting for outbreak management. Nat Commun. 2 sept 2019;10:3932.

32. McBryde ES, Meehan MT, Adegboye OA, Adekunle AI, Caldwell JM, Pak A, et al. Role of modelling in COVID-19 policy development. Paediatr Respir Rev. 2020;35:57-60.

33. Chowell G. Fitting dynamic models to epidemic outbreaks with quantified uncertainty: A primer for parameter uncertainty, identifiability, and forecasts. Infect Dis Model. 2017;2(3):379-98.

34. Kermack WO, McKendrick AG, Walker GT. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc R Soc Lond Ser Contain Pap Math Phys Character. 1927;115(772):700-21.

35. Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford, New York: Oxford University Press; 1992. 766 p.

36. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. Nat Rev Microbiol. 2008;6(6):477-87.

37. Werner PA, Kęsik-Brodacka M, Nowak K, Olszewski R, Kaleta M, Liebers DT. Modeling the Spatial and Temporal Spread of COVID-19 in Poland Based on a Spatial Interaction Model. ISPRS Int J Geo-Inf. 2022;11(3):195.

38. Sabel CE, Pringle D, Schærström A. Infectious Disease Diffusion. In: A Companion to Health and Medical Geography. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 111-32. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444314762.ch7

39. Schærström A. Disease Diffusion. Int Encycl Hum Geogr. 2009;222-33.

40. Global Task Force on Cholera Control. Ending Cholera: A Global Roadmap to 2030. Geneva: World Health Organization. 2017. Disponible sur: http://www.who.int/cholera/publications/global-roadmap/en/

41. Morris JG. Cholera and other types of vibriosis: a story of human pandemics and oysters on the half shell. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2003;37(2):272-80.

42. Nelson EJ, Harris JB, Morris JG, Calderwood SB, Camilli A. Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic. Nat Rev Microbiol. 2009;7(10):693-702.

43. Bauernfeind R, Von Graevenitz A, Kimmig P, Schiefer HG, Schwarz T, Slenczka W, et al., éditeurs. Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans, 4th Edition. ASM Press. Washington, DC; 2015. 544 p. (Wiley). Disponible sur: https://www.wiley.com/en-us/Zoonoses%3A+Infectious+Diseases+Transmissible+from+Animals+to+Humans%2C+4th+Edition-p-9781683673323

44. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, Ali A, Waldor MK, Qadri F, et al. Vibrio spp. infections. Nat Rev Dis Primer. 2018;4(1):1-19.

45. Morris JG, Takeda T, Tall BD, Losonsky GA, Bhattacharya SK, Forrest BD, et al. Experimental non-O group 1 Vibrio cholerae gastroenteritis in humans. J Clin Invest. 1990;85(3):697-705.

46. Bag PK, Bhowmik P, Hajra TK, Ramamurthy T, Sarkar P, Majumder M, et al. Putative Virulence Traits and Pathogenicity of Vibrio cholerae Non-O1, Non-O139 Isolates from Surface Waters in Kolkata, India. Appl Environ Microbiol. 2008;74(18):5635-44.

47. Kay BA, Bopp CA, Wells JG. Isolation and Identification of Vibrio cholerae O1 from Fecal Specimens. In: Vibrio cholerae and Cholera. John Wiley & Sons, Ltd; 1994. p. 1-25. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555818364.ch1

48. Safa A, Nair GB, Kong RYC. Evolution of new variants of Vibrio cholerae O1. Trends Microbiol. 2010;18(1):46-54.

49. Kaper JB, Morris JG, Levine MM. Cholera. Clin Microbiol Rev. 1995;8(1):48-86.

50. Comstock LE, Maneval D, Panigrahi P, Joseph A, Levine MM, Kaper JB, et al. The capsule and O antigen in Vibrio cholerae O139 Bengal are associated with a genetic region not present in Vibrio cholerae O1. Infect Immun. 1995;63(1):317-23.

51. Bik EM, Bunschoten AE, Gouw RD, Mooi FR. Genesis of the novel epidemic Vibrio cholerae O139 strain: evidence for horizontal transfer of genes involved in polysaccharide synthesis. EMBO J. 1995;14(2):209-16.

52. Deen J, Mengel MA, Clemens JD. Epidemiology of cholera. Vaccine. 2020;38:A31-40.

53. Mutreja A, Kim DW, Thomson NR, Connor TR, Lee JH, Kariuki S, et al. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. Nature. 2011;477(7365):462-5.

54. Xu HS, Roberts N, Singleton FL, Attwell RW, Grimes DJ, Colwell RR. Survival and viability of nonculturableEscherichia coli andVibrio cholerae in the estuarine and marine environment. Microb Ecol. 1982;8(4):313-23.

55. Colwell RR. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. Science. 1996;274(5295):2025-31.

56. Singleton FL, Attwell R, Jangi S, Colwell RR. Effects of temperature and salinity on Vibrio cholerae growth. Appl Environ Microbiol. 1982;44(5):1047-58.

57. Miller CJ, Drasar BS, Feachem RG, Hayes RJ. The impact of physico-chemical stress on the toxigenicity of Vibrio cholerae. J Hyg (Lond). 1986;96(1):49-57.

58. Takemura A, Chien D, Polz M. Associations and dynamics of Vibrionaceae in the environment, from the genus to the population level. Front Microbiol. 2014;5. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00038

59. Colwell RR, Brayton PR, Grimes DJ, Roszak DB, Huq SA, Palmer LM. Viable but Non-Culturable Vibrio cholerae and Related Pathogens in the Environment: Implications for Release of Genetically Engineered Microorganisms. Bio/Technology. 1985;3(9):817-20.

60. Huq A, West PA, Small EB, Huq MI, Colwell RR. Influence of water temperature, salinity, and pH on survival and growth of toxigenic Vibrio cholerae serovar 01

associated with live copepods in laboratory microcosms. Appl Environ Microbiol. 1984;48(2):420-4.

61. Huq A, Small EB, West PA, Huq MI, Rahman R, Colwell RR. Ecological relationships between Vibrio cholerae and planktonic crustacean copepods. Appl Environ Microbiol. 1983;45(1):275-83.

62. Islam MS. Increased toxin production by Vibrio cholerae O1 during survival with a green alga, Rhizoclonium fontanum, in an artificial aquatic environment. Microbiol Immunol. 1990;34(7):557-63.

63. Islam MS, Islam MS, Mahmud ZH, Cairncross S, Clemens JD, Collins AE. Role of phytoplankton in maintaining endemicity and seasonality of cholera in Bangladesh. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2015;109(9):572-8.

64. Waldor MK, Mekalanos JJ. Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. Science. 1996;272(5270):1910-4.

65. Karaolis DK, Johnson JA, Bailey CC, Boedeker EC, Kaper JB, Reeves PR. A Vibrio cholerae pathogenicity island associated with epidemic and pandemic strains. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(6):3134-9.

66. Karaolis DK, Somara S, Maneval DR, Johnson JA, Kaper JB. A bacteriophage encoding a pathogenicity island, a type-IV pilus and a phage receptor in cholera bacteria. Nature. 1999;399(6734):375-9.

67. Chun J, Grim CJ, Hasan NA, Lee JH, Choi SY, Haley BJ, et al. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic Vibrio cholerae. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(36):15442-7.

68. Nair GB, Qadri F, Holmgren J, Svennerholm AM, Safa A, Bhuiyan NA, et al. Cholera Due to Altered El Tor Strains of Vibrio cholerae O1 in Bangladesh. J Clin Microbiol. 2006;44(11):4211-3.

69. Ansaruzzaman M, Bhuiyan NA, Nair GB, Sack DA, Lucas M, Deen JL, et al. Cholera in Mozambique, Variant of Vibrio cholerae. Emerg Infect Dis. 2004;10(11):2057-9.

70. Nelson EJ, Nelson DS, Salam MA, Sack DA. Antibiotics for Both Moderate and Severe Cholera. N Engl J Med. 2011;(364):5-7.

71. Fournier JM, Quilici ML. Cholera. Presse Med. 2007;36(4):727-39.

72. Rabbani GH, Greenough WB. Pathophysiology and Clinical Aspects of Cholera. In: Barua D, Greenough WB, éditeurs. Cholera. Boston, MA: Springer US; 1992. p. 209-28. (Current Topics in Infectious Disease). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9688-9_11

73. Cash RA, Music SI, Libonati JP, Snyder MJ, Wenzel RP, Hornick RB. Response of man to infection with Vibrio cholerae. I. Clinical, serologic, and bacteriologic responses to a known inoculum. J Infect Dis. 1974;129(1):45-52.

74. Islam MS, Zaman MH, Islam MS, Ahmed N, Clemens JD. Environmental reservoirs of Vibrio cholerae. Vaccine. 2020;38:A52-62.

75. Moreno R, Hernan D. The Role of Primary and Secondary Transmission on the Dynamics of Cholera in Endemic Areas. [Thesis]. 2009 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/63662

76. Harris JB, Khan AI, LaRocque RC, Dorer DJ, Chowdhury F, Faruque ASG, et al. Blood group, immunity, and risk of infection with Vibrio cholerae in an area of endemicity. Infect Immun. 2005;73(11):7422-7.

77. Kuhlmann FM, Santhanam S, Kumar P, Luo Q, Ciorba MA, Fleckenstein JM. Blood Group O-Dependent Cellular Responses to Cholera Toxin: Parallel Clinical and Epidemiological Links to Severe Cholera. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(2):440-3.

78. Glass RI, Svennerholm AM, Stoll BJ, Khan MR, Hossain KM, Huq MI, et al. Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk. N Engl J Med. 1983;308(23):1389-92.

79. Harris JB, LaRocque RC, Chowdhury F, Khan AI, Logvinenko T, Faruque ASG, et al. Susceptibility to Vibrio cholerae Infection in a Cohort of Household Contacts of Patients with Cholera in Bangladesh. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2271133/

80. Shin OS, Uddin T, Citorik R, Wang JP, Della Pelle P, Kradin RL, et al. LPLUNC1 Modulates Innate Immune Responses to Vibrio cholerae. J Infect Dis. 2011;204(9):1349-57.

81. Losonsky GA, Yunyongying J, Lim V, Reymann M, Lim YL, Wasserman SS, et al. Factors influencing secondary vibriocidal immune responses: relevance for understanding immunity to cholera. Infect Immun. 1996;64(1):10-5.

82. World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(34):477-500.

83. Azman AS, Rudolph KE, Cummings DAT, Lessler J. The incubation period of cholera: a systematic review. J Infect. 2013;66(5):432-8.

84. Fournier JM. Choléra. EM-Consulte. 1996;4-270-B-10. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1816/cholera

85. Bennish ML, Azad AK, Rahman O, Phillips RE. Hypoglycemia during diarrhea in childhood. Prevalence, pathophysiology, and outcome. N Engl J Med. 1990;322(19):1357-63.

86. Chowdhury F, Khan AI, Faruque ASG, Ryan ET. Severe, Acute Watery Diarrhea in an Adult. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(11):e898.

87. GTFCC Surveillance Working Group. Interim guidance document on cholera surveillance. 2017. Disponible sur: https://www.who.int/cholera/task_force/GTFCC-Guidance-cholera-surveillance.pdf?ua=1

88. Quilici ML. Le diagnostic bactériologique du choléra. Rev Francoph Lab. 2011;2011(431):51-65.

89. Nato F, Boutonnier A, Rajerison M, Grosjean P, Dartevelle S, Guénolé A, et al. One-Step Immunochromatographic Dipstick Tests for Rapid Detection of Vibrio cholerae O1 and O139 in Stool Samples. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;10(3):476-8.

90. Kalluri P, Naheed A, Rahman S, Ansaruzzaman M, Faruque ASG, Bird M, et al. Evaluation of three rapid diagnostic tests for cholera: does the skill level of the technician matter? Trop Med Int Health TM IH. 2006;11(1):49-55.

91. Ontweka LN, Deng LO, Rauzier J, Debes AK, Tadesse F, Parker LA, et al. Cholera Rapid Test with Enrichment Step Has Diagnostic Performance Equivalent to Culture. PLoS ONE. 2016;11(12):e0168257.

92. Chowdhury G, Senapati T, Das B, Kamath A, Pal D, Bose P, et al. Laboratory evaluation of the rapid diagnostic tests for the detection of Vibrio cholerae O1 using diarrheal samples. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(6):e0009521.

93. Mehrabadi JF, Morsali P, Nejad HR, Imani Fooladi AA. Detection of toxigenic Vibrio cholerae with new multiplex PCR. J Infect Public Health. 2012;5(3):263-7.

94. Greig DR, Hickey TJ, Boxall MD, Begum H, Gentle A, Jenkins C, et al. A real-time multiplex PCR for the identification and typing of Vibrio cholerae. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018;90(3):171-6.

95. Centre National de référence des Vibrions et du Choléra. Rapport annuel d'activité. Année d'exercice 2017. 2018. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/file/21385/download

96. Pietroni MAC. Case management of cholera. Vaccine. 2020;38:A105-9.

97. Médecins Sans Frontières. Prise en charge d'une épidémie de choléra : Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, auxiliaires de santé, techniciens sanitaires et logisticiens. 2017. Disponible sur: https://www.medbox.org/document/prise-en-charge-dune-epidemie-de-cholera#GO

98. Médecins Sans Frontières. Prise en charge d'une épidémie de choléra. 1995.

99. Weil AA, Ivers LC, Harris JB. Cholera: lessons from haiti and beyond. Curr Infect Dis Rep. 2012;14(1):1-8.

100. World Health Organization. The treatment of diarrhoea : a manual for physicians and other senior health workers. 2005. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209

101. World Health Organization. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. 2003. Disponible sur: https://www.who.int/nutrition/publications/guide_inpatient_text.pdf

102. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Haider R, Mahalanabis D, et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. Arch Dis Child. 1997;77(3):196-200.

103. World Health Organization. Cholera outbreak: assessing the outbreak response and improving preparedness. WHO. World Health Organization; 2004. Disponible sur: https://www.who.int/cholera/publications/OutbreakAssessment/en/

104. The SAGE Working Group on Oral Cholera Vaccines, The World Health Organization Secretariat, The Centers for Disease Control and Prevention. Background Paper on Whole-Cell, Killed, Oral Cholera Vaccines. 2017; Disponible sur: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/OCV_Background_Document_SageWG_FinalVersion_EditedPS_.pdf?ua=1,

105. Luquero FJ, Grout L, Ciglenecki I, Sakoba K, Traore B, Heile M, et al. Use of Vibrio cholerae Vaccine in an Outbreak in Guinea. N Engl J Med. 2014;370(22):2111-20.

106. Ivers LC, Hilaire IJ, Teng JE, Almazor CP, Jerome JG, Ternier R, et al. Effectiveness of reactive oral cholera vaccination in rural Haiti: a case-control study and bias-indicator analysis. Lancet Glob Health. 2015;3(3):e162-8.

107. Ngwa MC, Alemu W, Okudo I, Owili C, Ugochukwu U, Clement P, et al. The reactive vaccination campaign against cholera emergency in camps for internally displaced persons, Borno, Nigeria, 2017: a two-stage cluster survey. BMJ Glob Health. 29 juin 2020;5(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326259/

108. Lessler J, Moore SM, Luquero FJ, McKay HS, Grais R, Henkens M, et al. Mapping the burden of cholera in sub-Saharan Africa and implications for control: an analysis of data across geographical scales. The Lancet. 2018;391(10133):1908-15.

109. World Health Organization. Cholera case and death numbers by country. Wkly Epidemiol Rec. Disponible sur: http://www.who.int/cholera/en/

110. Mengel MA, Delrieu I, Heyerdahl L, Gessner BD. Cholera Outbreaks in Africa. In: Balakrish Nair G, Takeda Y, éditeurs. Cholera Outbreaks. Springer, Berlin, Heidelberg; 2014. p. 117-44. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 379). Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2014_369

111. Olago D, Marshall M, Wandiga SO, Opondo M, Yanda PZ, Kanalawe R, et al. Climatic, socio-economic, and health factors affecting human vulnerability to cholera in the Lake Victoria basin, East Africa. Ambio. 2007;36(4):350-8.

112. Carme B, Mavumu Ngwak M, Trape JF, Yala F, Felix M. L'implantation et l'extension du choléra en Afrique Noire : 1970-1980. Rev Méd Congo. 1983;2(34):17-29.

113. Rémy G, Dejours H. L'Africanisation du choléra. Les Cahiers d'Outre-Mer. 1988;41(162):105-38.

114. Rebaudet S, Sudre B, Faucher B, Piarroux R. Cholera in coastal Africa: a systematic review of its heterogeneous environmental determinants. J Infect Dis. 2013;208 Suppl 1:S98-106.

115. Moore S, Dongdem AZ, Opare D, Cottavoz P, Fookes M, Sadji AY, et al. Dynamics of cholera epidemics from Benin to Mauritania. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(4):e0006379.

116. Perez-Saez J, Lessler J, Lee EC, Luquero FJ, Malembaka EB, Finger F, et al. The seasonality of cholera in sub-Saharan Africa: a statistical modelling study. Lancet Glob Health. 2022;0(0). Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00007-9/fulltext?dgcid=raven_jbs_aip_email--

117. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in July, 1994? Lancet. 1995;345(8946):339-44.

118. Boloweti DB, Giraudoux P, Deniel C, Garnier E, Mauny F, Kasereka CM, et al. Volcanic activity controls cholera outbreaks in the East African Rift. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(8):e0008406.

119. Echenberg M. Africa in the Time of Cholera: A History of Pandemics from 1817 to the Present. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. 1-213 p. (African Studies). Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/books/africa-in-the-time-of-cholera/6ADFE87B8253866B4A2320A61DC7725A

120. Wilson ME. Travel and the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. 1995;1(2):39-46.

121. Merler S, Ajelli M. The role of population heterogeneity and human mobility in the spread of pandemic influenza. Proc R Soc B Biol Sci. 22 févr 2010;277(1681):557-65.

122. van Seventer JM, Hochberg NS. Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control. Int Encycl Public Health. 2017;22-39.

123. Dushoff J, Levin S. The effects of population heterogeneity on disease invasion. Math Biosci. 1995;128(1-2):25-40.

124. Li R, Wang W, Di Z. Effects of human dynamics on epidemic spreading in Côte d'Ivoire. Phys Stat Mech Its Appl. 2017;467:30-40.

125. Anacleto O, Cabaleiro S, Villanueva B, Saura M, Houston RD, Woolliams JA, et al. Genetic differences in host infectivity affect disease spread and survival in epidemics. Sci Rep. 2019;9:4924.

126. Leckebusch GC, Abdussalam AF. Climate and socioeconomic influences on interannual variability of cholera in Nigeria. Health Place. 2015;34:107-17.

127. Zerbo A, Castro Delgado R, González PA. A review of the risk of cholera outbreaks and urbanization in sub-Saharan Africa. J Biosaf Biosecurity. 2020;2(2):71-6.

128. Gayer M, Legros D, Formenty P, Connolly MA. Conflict and emerging infectious diseases. Emerg Infect Dis. 2007;13(11):1625-31.

129. Dureab FA, Shibib K, Al-Yousufi R, Jahn A. Yemen: Cholera outbreak and the ongoing armed conflict. J Infect Dev Ctries. 2018;12(05):397-403.

130. Jones FK, Wamala JF, Rumunu J, Mawien PN, Kol MT, Wohl S, et al. Successive epidemic waves of cholera in South Sudan between 2014 and 2017: a descriptive epidemiological study. Lancet Planet Health. 2020;4(12):e577-87.

131. Charnley GEC, Jean K, Kelman I, Gaythorpe KAM, Murray KA. Association between Conflict and Cholera in Nigeria and the Democratic Republic of the Congo. Emerg Infect Dis. 2022;28(12):2472-81.

132. Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. The Impact of Globalization on Infectious Disease Emergence and Control: Exploring the Consequences and Opportunities: Workshop Summary. Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Pray L, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56589/

133. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP), ICF International. Deuxième Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo 2013-2014. Rockville, Maryland, USA. 2014. Disponible sur: https://www.unicef.org/drcongo/media/1046/file/EDS-RDC%20II%202013-2014.pdf

134. Rouleau B. Atlas Jeune Afrique, le continent africain, Grand Atlas du continent africain, sous la direction de Régine Van-Chi-Bonnardel. Ann Géographie. 1975;84(464):494-494.

135. Neyt F. Fleuve Congo. Arts d'Afrique centrale, correspondances et mutations des formes. 2010. Disponible sur: https://www.decitre.fr/livres/fleuve-congo-9789061539148.html

136. Devey Malu-Malu M. La Région des Grands lacs en bref. Makanisi - Site web d'informations sur l'Afrique centrale. 2019. Disponible sur: https://www.makanisi.org/la-region-des-grands-lacs-en-bref/

137. Kayembe C, Muhindo Gyenano. RD Congo: Etude auprès des infrastructures sanitaires des facteurs à la base de la mortalité à Kinshasa - Democratic Republic of the Congo. 2001. Disponible sur: https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/rd-congo-etude-aupr%C3%A8s-des-infrastructures-sanitaires-des-facteurs-%C3%A0

138. Tsalefac M, F HH, Mahé G, Laraque A, Sonwa DJ, Scholte P, et al. Climate of Central Africa: past, present and future. In: Wasseige C, Tadoum M, Eba'a Atyi R, Doumenge C, éditeurs. The Forests of the Congo Basin : Forests and climate change. Weyrich. Belgium; 2015. p. 37-52. Disponible sur: https://www.cifor.org/knowledge/publication/5886/

139. The World Bank. Congo, Dem. Rep. | Data. Disponible sur: https://data.worldbank.org/country/CD

140. Pourtier R. La République Démocratique du Congo face au défi démographique. Notes de l'Ifri. 2018. Disponible sur: https://www.ifri.org/fr/publications/notes-de-lifri/republique-democratique-congo-face-defi-demographique

141. Banque Mondiale. République démocratique du Congo - Vue d'ensemble. World Bank. 2021. Disponible sur: https://www.banquemondiale.org/fr/country/drc/overview

142. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. J Travel Med. 2020;27(2):1-4.

143. Institut National de la Statistique. Enquêtes par grappes à indicateurs multiples, 2017-2018, rapport des résultats de l'enquête. Kinshasa, République Démocratique du Congo. 2019. Disponible sur: https://www.unicef.org/drcongo/rapports/resume-mics-palu-2017-2018

144. Stearns J. North Kivu: The background to conflict in North Kivu Province of Eastern Congo. Rift Valley Institute (RVI); 2012. 26 p. Disponible sur: https://www.refworld.org/docid/51d3d5f04.html

145. Stearns J, Verweijen J, Baaz ME. The national army and armed groups in the eastern Congo: Untangling the Gordian knot of insecurity. Rift Valley Institute (RVI); 2013. 16-18 p. Disponible sur: https://www.refworld.org/docid/5278da574.html

146. Stearns J, Vogel C. The Landscape of Armed Groups in Eastern Congo - Democratic Republic of the Congo. 2015. Disponible sur: https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/landscape-armed-groups-eastern-congo

147. Tamm H, Lauterbach C. Dynamics of conflict and forced migration in the Democratic Republic of Congo - Democratic Republic of the Congo | ReliefWeb. 2011. Disponible sur: https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/dynamics-conflict-and-forced-migration-democratic-republic-congo

148. Battory J, Vircoulon T. 2017, une année non électorale. Cartographie analytique des « points chauds » de la République démocratique du Congo. Notes de l'Ifri. 2018. Disponible sur: https://www.ifri.org/fr/publications/notes-de-lifri/2017-une-annee-non-electorale-cartographie-analytique-points-chauds-de

149. Pourtier R. Chapitre 17 - Les enjeux miniers de la guerre au Kivu. Les conflits dans le monde : Approche Géopolitique. Giblin B, éditeur. Armand Colin; 2011. 235-248 p. Disponible sur: https://www.cairn.info/les-conflits-dans-le-monde--9782200272715-page-235.htm

150. Bompangue D, Moore S, Taty N, Impouma B, Sudre B, Manda R, et al. Description of the targeted water supply and hygiene response strategy implemented during the cholera outbreak of 2017–2018 in Kinshasa, DRC. BMC Infect Dis. 2020;20(1):226.

151. ACLED. Armed Conflict Location & Event Data Project (ACLED) Codebook, 2019. 2019. Disponible sur: https://acleddata.com/acleddatanew/wp-content/uploads/dlm_uploads/2019/04/ACLED_Codebook_2019FINAL_pbl.pdf

152. Raleigh C, Linke A, Hegre H, Karlsen J. Introducing ACLED: An Armed Conflict Location and Event Dataset. J Peace Res. 2010;47(5):651-60.

153. Nelson A. Travel time to cities and ports in the year 2015. figshare; 2019. Disponible sur:

https://figshare.com/articles/dataset/Travel_time_to_cities_and_ports_in_the_year_2015/7638134/3

154. Nelson A, Weiss DJ, van Etten J, Cattaneo A, McMenomy TS, Koo J. A suite of global accessibility indicators. Sci Data. 2019;6(1):266.

155. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A Space–Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. PLOS Med. 2005;2(3):e59.

156. Kulldorff M, Athas WF, Feurer EJ, Miller BA, Key CR. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. Am J Public Health. 1998;88(9):1377-80.

157. Bokhari M. A comparative analysis between three spatio-temporal scan statistics for outbreak detection and antimicrobial resistance. Master's thesis, Harvard Extension School. 2020. Disponible sur: https://nrs.harvard.edu/URN-3:HUL.INSTREPOS:37365040

158. Sims CA. Macroeconomics and Reality. Econometrica. 1980;48(1):1-48.

159. Granger CWJ. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. Econometrica. 1969;37(3):424-38.

160. Ankamah S, Nokoe KS, Iddrisu WA. Modelling Trends of Climatic Variability and Malaria in Ghana Using Vector Autoregression. Malar Res Treat. 2018;2018:e6124321.

161. Kayembe HCN, Bompangue D, Linard C, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, et al. Modalities and preferred routes of geographic spread of cholera from endemic areas in eastern Democratic Republic of the Congo. PLOS ONE. 2022;17(2):e0263160.

162. Kayembe HCN, Linard C, Bompangue D, Muwonga J, Moutschen M, Situakibanza H, et al. The spread of cholera in western Democratic Republic of the Congo is not unidirectional from East–West: a spatiotemporal analysis, 1973–2018. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1261.

163. Trevelyan B, Smallman-Raynor M, Cliff AD. The spatial structure of epidemic emergence: geographical aspects of poliomyelitis in north-eastern USA, July–October 1916. J R Stat Soc Ser A Stat Soc. 2005;168(4):701-22.

164. Ngwa MC, Liang S, Kracalik IT, Morris L, Blackburn JK, Mbam LM, et al. Cholera in Cameroon, 2000-2012: Spatial and Temporal Analysis at the Operational (Health District) and Sub Climate Levels. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(11):e0005105.

165. Ngwa MC, Ihekweazu C, Okwor T, Yennan S, Williams N, Elimian K, et al. The cholera risk assessment in Kano State, Nigeria: A historical review, mapping of hotspots and evaluation of contextual factors. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(1):e0009046.

166. Moore S, Dunoyer J, Sudre B, Valingot C, Rebaudet S, Piarroux R. Epidemiological study of cholera hotspots and epidemiological basins in East and Southern Africa. In-depth report on cholera epidemiology in Angola. UNICEF. 2018. Disponible sur: http://www.platefor.mywhc.ca/attachments/article/794/Cholera%20epidemiology%20in%20Angola_UNICEF_2018_FINAL.pdf

167. Horwood PF, Karl S, Mueller I, Jonduo MH, Pavlin BI, Dagina R, et al. Spatio-temporal epidemiology of the cholera outbreak in Papua New Guinea, 2009–2011. BMC Infect Dis. 2014;14(1):449.

168. Rosillo N, Del-Águila-Mejía J, Rojas-Benedicto A, Guerrero-Vadillo M, Peñuelas M, Mazagatos C, et al. Real time surveillance of COVID-19 space and time clusters during the summer 2020 in Spain. BMC Public Health. 2021;21(1):961.

169. Takemura Y, Ishioka F, Kurihara K. Detection of space-time clusters using a topological hierarchy for geospatial data on COVID-19 in Japan. Jpn J Stat Data Sci. 2022;5(1):279-301.

170. Patil GP, Taillie C. Upper level set scan statistic for detecting arbitrarily shaped hotspots. Environ Ecol Stat. 2004;11(2):183-97.

171. Nussbaum M, Elsadat S, Khago A. Best Practices in Analyzing Count Data Poisson Regression. In: Osborne J, éditeur. Best Practices in Quantitative Methods. SAGE Publications, Inc. 2008. p. 454-83.

172. Dean CB, Lundy ER. Overdispersion. In: Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. John Wiley&Sons, Ltd. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 1-9. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118445112.stat06788.pub2

173. Banque Mondiale. Données par pays. 2016; Disponible sur: http://donnees.banquemondiale.org/pays

174. Mazamay S, Broutin H, Bompangue D, Muyembe JJ, Guégan JF. The environmental drivers of bacterial meningitis epidemics in the Democratic Republic of Congo, central Africa. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(10):e0008634.

175. Kahn R, Peak CM, Fernández-Gracia J, Hill A, Jambai A, Ganda L, et al. Incubation periods impact the spatial predictability of cholera and Ebola outbreaks in Sierra Leone. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(9):5067-73.

176. Duncan CJ, Scott S. What caused the Black Death? Postgrad Med J. 2005;81(955):315-20.

177. Hu Z, Wu Y, Su M, Xie L, Zhang A, Lin X, et al. Population migration, spread of COVID-19, and epidemic prevention and control: empirical evidence from China. BMC Public Health. 2021;21(1):529.

178. Pappalardo L, Barlacchi G, Pellungrini R, Simini F. Human Mobility from theory to practice:Data, Models and Applications. In: Companion Proceedings of The 2019 World Wide Web Conference. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2019. p. 1311-2. (WWW ’19). Disponible sur: https://doi.org/10.1145/3308560.3320099

179. Barbosa H, Barthelemy M, Ghoshal G, James CR, Lenormand M, Louail T, et al. Human mobility: Models and applications. Phys Rep. 2018;734:1-74.

180. Lassabe, Canalda, Chatonnay, Spies. PredictiveMobility Models based on Kth Markov Models. In: 2006 ACS/IEEE International Conference on Pervasive Services. 2006. p. 303-6.

181. Schwerdtle P, Bowen K, McMichael C. The health impacts of climate-related migration. BMC Med. 2018;16(1):1.

182. Eliot E, Daudé É. Diffusion des épidémies et complexités géographiques. Espace Popul Sociétés Space Popul Soc. 2006;(2006/2-3):403-16.

183. Mandja BAM, Bompangue D, Handschumacher P, Gonzalez JP, Salem G, Muyembe JJ, et al. The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review. BMC Public Health. 2019;19(1):624.

184. Fall IS, Rajatonirina S, Yahaya AA, Zabulon Y, Nsubuga P, Nanyunja M, et al. Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy: current status, challenges and perspectives for the future in Africa. BMJ Glob Health. 2019;4(4):e001427.

185. Balcan D, Colizza V, Gonçalves B, Hu H, Ramasco JJ, Vespignani A. Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. Proc Natl Acad Sci. 2009;106(51):21484-9.

186. Cao C, Chen W, Zheng S, Zhao J, Wang J, Cao W. Analysis of Spatiotemporal Characteristics of Pandemic SARS Spread in Mainland China. BioMed Res Int. 2016;2016:e7247983.

187. Fang LQ, Yang Y, Jiang JF, Yao HW, Kargbo D, Li XL, et al. Transmission dynamics of Ebola virus disease and intervention effectiveness in Sierra Leone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(16):4488-93.

188. Gustafson KB, Proctor JL. Identifying spatio-temporal dynamics of Ebola in Sierra Leone using virus genomes. J R Soc Interface. 2017;14(136):20170583.

189. Merler S, Ajelli M, Fumanelli L, Gomes MFC, Piontti APY, Rossi L, et al. Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2015;15(2):204-11.

190. Vazquez-Prokopec GM, Kitron U, Montgomery B, Horne P, Ritchie SA. Quantifying the Spatial Dimension of Dengue Virus Epidemic Spread within a Tropical Urban Environment. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(12):e920.

191. Yu HL, Angulo JM, Cheng MH, Wu J, Christakos G. An online spatiotemporal prediction model for dengue fever epidemic in Kaohsiung (Taiwan). Biom J Biom Z. 2014;56(3):428-40.

192. Yu HL, Lee CH, Chien LC. A spatiotemporal dengue fever early warning model accounting for nonlinear associations with hydrological factors: a Bayesian maximum entropy approach. Stoch Environ Res Risk Assess. 2016;30(8):2127-41.

193. Grave M, Viguerie A, Barros GF, Reali A, Coutinho ALGA. Assessing the Spatio-temporal Spread of COVID-19 via Compartmental Models with Diffusion in Italy, USA, and Brazil. Arch Comput Methods Eng State Art Rev. 2021;28(6):4205-23.

194. Lippold D, Kergaßner A, Burkhardt C, Kergaßner M, Loos J, Nistler S, et al. Spatiotemporal modeling of first and second wave outbreak dynamics of COVID-19 in Germany. Biomech Model Mechanobiol. 2022;21(1):119-33.

195. Sartorius B, Lawson AB, Pullan RL. Modelling and predicting the spatio-temporal spread of COVID-19, associated deaths and impact of key risk factors in England. Sci Rep. 2021;11(1):5378.

196. Lawson AB, Kim J. Space-time covid-19 Bayesian SIR modeling in South Carolina. PLOS ONE. 2021;16(3):e0242777.

197. Hounmanou YMG, Njamkepo E, Rauzier J, Gallandat K, Jeandron A, Kamwiziku G, et al. Genomic Microevolution of Vibrio cholerae O1, Lake Tanganyika Basin, Africa. Emerg Infect Dis. 2023;29(1):149-53.

198. Carboni A, Kishi R, Pinaud M, Batten-Carew M, Wigmore-Shepherd D. Conflict trends (no. 55) real-time analysis of African political violence, February 2017. Armed Conflict Location & Event Data Project; 2017. Disponible sur: https://www.jstor.org/stable/resrep03746

199. Kuerschner M. Conflict in West African States. E-International Relations. 2013. Disponible sur: https://www.e-ir.info/2013/03/15/conflicts-in-west-african-states/

200. Williams PD. War and Conflict in Africa, 2nd Edition Fully Revised and Updated | Wiley. Wiley.com. 2016. Disponible sur: https://www.wiley.com/en-gb/War+and+Conflict+in+Africa%2C+2nd+Edition+Fully+Revised+and+Updated-p-9781509509041

201. World Health Organization. 1997 - Health situation in Rwandan refugee camp in Zaire. WHO. World Health Organization; 1997. Disponible sur: https://www.who.int/csr/don/1997_01_20/en/

202. Centers for Disease Control and Prevention. Cholera Outbreak among Rwandan Refugees -- Democratic Republic of Congo, April 1997. MMWR Wkly. 1998;47(19):389-91.

203. World Health Organization. Weekly epidemiological record - 18 April 1997. Wkly Epidemiol Rec. 1997;72(16):109-16.

204. Camacho A, Bouhenia M, Alyusfi R, Alkohlani A, Naji MAM, de Radiguès X, et al. Cholera epidemic in Yemen, 2016-18: an analysis of surveillance data. Lancet Glob Health. 2018;6(6):e680-90.

205. Als D, Meteke S, Stefopulos M, Gaffey MF, Kamali M, Munyuzangabo M, et al. Delivering water, sanitation and hygiene interventions to women and children in conflict settings: a systematic review. BMJ Glob Health. 2020;5(Suppl 1):e002064.

206. Sikder M, Daraz U, Lantagne D, Saltori R. Water, sanitation, and hygiene access in southern Syria: analysis of survey data and recommendations for response. Confl Health. 2018;12(1):17.

207. Jeandron A, Saidi JM, Kapama A, Burhole M, Birembano F, Vandevelde T, et al. Water Supply Interruptions and Suspected Cholera Incidence: A Time-Series Regression in the Democratic Republic of the Congo. PLOS Med. 2015;12(10):e1001893.

208. Zheng Q, Luquero FJ, Ciglenecki I, Wamala JF, Abubakar A, Welo P, et al. Cholera outbreaks in sub-Saharan Africa during 2010-2019: a descriptive analysis. Int J Infect Dis. 2022;122:215-21.

209. Penrose K, Castro MC de, Werema J, Ryan ET. Informal Urban Settlements and Cholera Risk in Dar es Salaam, Tanzania. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(3):e631.

210. Stoltzfus JD, Carter JY, Akpinar-Elci M, Matu M, Kimotho V, Giganti MJ, et al. Interaction between climatic, environmental, and demographic factors on cholera outbreaks in Kenya. Infect Dis Poverty. 2014;3(1):37.

211. D'Mello-Guyett L, Cumming O, Rogers E, D'hondt R, Mengitsu E, Mashako M, et al. Identifying transferable lessons from cholera epidemic responses by Médecins Sans Frontières in Mozambique, Malawi and the Democratic Republic of Congo, 2015–2018: a scoping review. Confl Health. 2022;16(1):12.

212. Eck K. In data we trust? : A comparison of UCDP GED and ACLED conflict events datasets. Coop Confl. 2012;47(1):124-41.

213. Kraemer MUG, Pigott DM, Hill SC, Vanderslott S, Reiner RC, Stasse S, et al. Dynamics of conflict during the Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo 2018–2019. BMC Med. 2020;18(1):113.

214. Raleigh C, Kishi R, Linke A. Political instability patterns are obscured by conflict dataset scope conditions, sources, and coding choices. Humanit Soc Sci Commun. 2023;10(1):1-17.

215. O'Loughlin J, Linke AM, Witmer FDW. Effects of temperature and precipitation variability on the risk of violence in sub-Saharan Africa, 1980–2012. Proc Natl Acad Sci. 2014;111(47):16712-7.

216. Kienberger S, Hagenlocher M. Spatial-explicit modeling of social vulnerability to malaria in East Africa. Int J Health Geogr. 2014;13(1):29.

217. Sedda L, Qi Q, Tatem AJ. A geostatistical analysis of the association between armed conflicts and Plasmodium falciparum malaria in Africa, 1997–2010. Malar J. 2015;14(1):500.

218. International Office of Migration. Displacement Tracking Matrix. Disponible sur: https://dtm.iom.int/democratic-republic-congo

219. Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Mouvements de population importés sur Humanitarian Tools. Disponible sur: http://www.ehtools.org/data/

220. Chukunyere AC. Les modèles VAR(p). Maîtrise en statistique - avec mémoire Maître ès sciences (M. Sc.). Université Laval. 2019. Disponible sur: https://corpus.ulaval.ca/server/api/core/bitstreams/185caec7-863c-44d2-8a9f-ff61e43c51b1/content

221. Bellomo N, Bingham R, Chaplain MAJ, Dosi G, Forni G, Knopoff DA, et al. A multiscale model of virus pandemic: Heterogeneous interactive entities in a globally connected world. Math Models Methods Appl Sci. 2020;30(08):1591-651.

222. Wesolowski A, Metcalf CJE, Eagle N, Kombich J, Grenfell BT, Bjørnstad ON, et al. Quantifying seasonal population fluxes driving rubella transmission dynamics using mobile phone data. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(35):11114-9.

223. Finger F, Genolet T, Mari L, Constantin de Magny G, Manga NM, Rinaldo A, et al. Mobile phone data highlights the role of mass gatherings in the spreading of cholera outbreaks. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(23):6421-6.

224. Bengtsson L, Gaudart J, Lu X, Moore S, Wetter E, Sallah K, et al. Using Mobile Phone Data to Predict the Spatial Spread of Cholera. Sci Rep. 2015;5(1):8923.

225. Deskeco.com. RDC : l'ARPTC situe le taux de pénétration global de la téléphonie mobile à 47,1% et celui de l'internet mobile à 24,6%. Deskeco - Premier site d'information 100% économie de la RDC. 2021. Disponible sur: https://deskeco.com/2021/09/03/rdc-larptc-situe-le-taux-de-penetration-global-de-la-telephonie-mobile-471-et-celui-de-linternet

226. Wesolowski A, Buckee CO, Engø-Monsen K, Metcalf CJE. Connecting Mobility to Infectious Diseases: The Promise and Limits of Mobile Phone Data. J Infect Dis. 2016;214(suppl_4):S414-20.

227. Tatem AJ. Mapping population and pathogen movements. Int Health. 2014;6(1):5-11.

228. The Global Alliance Against Cholera (G.A.A.C). Appel à l'action. Replacer l'eau, l'hygiène et l'assainissement au cœur des stratégies pour l'élimination du choléra et le contrôle des autres maladies diarrhéiques en Afrique. The Global Alliance Against Cholera (G.A.A.C). 2022. Disponible sur: https://www.choleraalliance.org/fr/actualites/appel-laction

229. Ntumba HCK, Bompangue D, Situakibanza H, Tamfum JJM, Ozer P. Ebola response and community engagement: how to build a bridge? The Lancet. 21 déc 2019;394(10216):2242.