

## LE RECOURS A LA MODELISATION EN EPIDEMIOLOGIE ANIMALE\*

**Philippe Sabatier<sup>1</sup>, Dominique J. Bicot<sup>1</sup>,  
Benoît Durand<sup>2</sup> et Marc A. Dubois<sup>3</sup>**

**RESUME :** Le premier travail de modélisation en épidémiologie a été réalisé, à la fin du dix-huitième siècle, pour évaluer l'efficacité de la variolisation : nombre de morts évités et gain d'espérance de vie [Bernoulli, 1760]. En dépit des progrès remarquables de la biologie des maladies transmissibles, qui ont apporté de nombreux outils permettant de quantifier la diffusion des agents infectieux au sein des populations, le milieu vétérinaire (et médical en général) est resté longtemps réticent à l'utilisation de modèles mathématiques. Aujourd'hui, l'émergence et la persistance de nombreuses maladies infectieuses, posent des questions théoriques et pratiques qui ne peuvent être abordées sans une étude mathématique des dynamiques naturelles, et/ou contrôlées, des infections au sein des populations concernées. En prenant l'exemple de l'émergence de la fièvre de la vallée du Rift en Afrique sub-saharienne, nous montrons que la modélisation de la transmission-diffusion d'une maladie permet de concevoir des outils de prévision épidémiologique et d'alerte précoce conformes aux préconisations de l'OIE, de la FAO et de l'OMS [S2E<sup>4</sup>, 2001].

**Mots-clés :** Modèles mathématiques, épidémiologie animale, risques environnementaux, fièvre de la vallée du Rift.

**SUMMARY :** Mathematical modelling in epidemiology was pioneered, at the end of the eighteen century, in a work demonstrating the effectiveness of the technique of variolisation against smallpox [Bernoulli, 1760]. In spite of the remarkable progress of the biology of the contagious diseases, which brought numerous tools allowing to quantify the distribution (broadcasting) of the infectious agents within the populations, the veterinarian environment (middle) (and medical generally) remained for a long time reluctant to the use of mathematical models. Today, the emergence and the persistence of numerous infectious diseases, ask practical and theoretical questions which cannot be approached without a mathematical study of the natural, and/or controlled, dynamics of the infections within the concerned populations. To take the example of the emergence of Rift Valley Fever in Sub-saharian Africa, we show that the modelling of the infectious processes allows developing tools of epidemiological forecast and early warning, answering to the recommendations of OIE, FAO and WHO [S2E, 2001].

**Keywords :** Mathematical models, animal epidemiology, environmental risks, Rift Valley Fever.



\* Texte de la conférence présentée à la Journée AEEMA, 19 mai 2005

<sup>1</sup> Unité EPSP, UMR 5525 TIMC INRA ENVL, 1, avenue Bourgelat 69280 Marcy l'Etoile, France, philippe.sabatier@imag.fr

<sup>2</sup> Unité Epidémiologie, LERPAZ AFSSA, 23 av. du Général de Gaulle, BP 67, F94703 Maisons-Alfort cedex, France

<sup>3</sup> SPEC, CEN Saclay, Orme des Merisiers, F91191 Gif sur Yvette Cedex, France

<sup>4</sup> Le Consortium Surveillance Spatiale des Epidémies (ou S2E) associe, depuis 1999, le CNES, l'Institut Pasteur, l'INRA et l'École vétérinaire de Lyon. Son objectif est de développer des recherches intégrées dans le domaine de la prévision et de la gestion des risques sanitaires, et de promouvoir des systèmes de surveillance épidémiologique opérationnels. Les systèmes d'alerte précoce développés associent : (i) des informations sanitaires recueillies électroniquement ; (ii) des produits spatiaux, pour l'analyse des facteurs environnementaux ; et (iii) des modèles biomathématiques, pour la prévision des épidémies.

---

## I - INTRODUCTION

---

S'appuyant sur les progrès de la biologie, les épidémiologistes vétérinaires ont crû, après la seconde guerre mondiale, que l'étude des propriétés biologiques des agents infectieux suffirait à rendre compte des phénomènes épidémiques et de leurs conséquences en terme de mortalité, de morbidité et de baisses de production au sein des troupeaux. Depuis, le vent d'optimisme qui accompagna les progrès de l'hygiène, la pratique des vaccinations et l'utilisation des antibiotiques, s'est dissipé. L'émergence et la persistance de nombreuses maladies infectieuses, posent des questions pratiques et théoriques qui ne peuvent être abordées sans une étude quantitative des dynamiques naturelles, et/ou contrôlées, des infections au sein des populations concernées.

Les émergences/résistances microbiologiques peuvent, en première intention, être imputées aux dynamiques évolutives des agents infectieux. Néanmoins, pour que des transmissions accidentelles d'agents infectieux puissent déclencher des épidémies, et pas seulement quelques cas sporadiques, il est nécessaire de faire intervenir des effets d'amplification, liés à des modifications anthropiques ou naturelles de l'environnement. Ces changements peuvent être associés à l'action de l'homme : les pratiques d'élevage, la mise en culture de nouveaux territoires, l'irrigation, la déforestation, etc. Ils peuvent également être liés à des changements naturels biotiques ou abiotiques : le développement de populations sauvages, le réchauffement moyen de la température, les phénomènes climatiques extrêmes, etc.

Confrontés à la persistance de certaines maladies d'élevage, plusieurs équipes d'épidémiologistes vétérinaires en sont venues, dès le début des années 80, à proposer une approche par les circonstances (de circum, autour ; et de stare, se tenir) [Tuffery, 1977 ; Brochard *et al.*, 1984 ; Tillon, 1986 ; AEEMA, 1988]. Dans le cadre de cette approche éco-pathologique, les facteurs de risque naturels et/ou anthropiques (caractéristiques des peuplements, pratiques d'élevage, facteurs du milieu, etc.), constituent les *entrées*  $U$  d'un *système épidémique*  $S$ , dont les variables de *sortie*  $Y$  sont des indicateurs de santé (mortalité, morbidité, performances zootechniques, etc.). Ces facteurs de risque ont généralisé le rôle du milieu, qui était initialement associé à l'intervention exclusive d'un agent infectieux.

En tentant d'isoler les causes ultimes des troubles de santé, les études éco-pathologiques ont de plus en plus complexifié les diagrammes de facteurs de risque, les ramifiant à l'extrême, de sorte qu'un bruit minime pourrait, éventuellement, suffire à déclencher une épidémie. Cette définition « cybernétique » des systèmes épidémiques a pulvérisé la relation causale initiale (postulat de Koch), et privé l'épidémiologie de la puissance de l'explication originelle.

Le recours à la modélisation permet, grâce à une définition « fonctionnelle » du système épidémique, de restaurer l'explication causale par les circonstances. Cette définition alternative privilégie l'analyse mathématique des changements d'états d'équilibre du système épidémique. Dans ce cas, l'expression du système, ses *sorties*  $y$  (pe la morbidité ou la mortalité), ne dépend pas seulement de ses *entrées*  $u$  (combinaison de

facteurs de risque) par une loi  $u \xrightarrow{g} y$  avec  $u \in U; y \in Y$ , mais de toute l'histoire passée du système. C'est l'effet de l'histoire passée que l'on symbolise par la notion d'état du système. On suppose que ces états forment un espace euclidien et que les points  $s(t)$  décrivant les états instantanés du système épidémique sont régis par une loi différentielle de la forme  $ds/dt = F(s;u)$  la sortie étant définie par une application  $y = G(s;u)$ .

Dans une première partie, nous introduisons la méthode des modèles : Travaux fondateurs de Bernoulli ; Modèle épidémique générique ; Spatialisation du modèle épidémique générique. Dans une seconde partie, nous présentons les résultats d'un programme de modélisation de la fièvre de la vallée du Rift en Afrique sub-saharienne, en mettant en évidence les transferts d'échelle entre le niveau local et un niveau régional. Dans une troisième partie, nous reviendrons sur les aspects méthodologiques, et dans la conclusion, nous discuterons de l'intérêt de la modélisation des processus infectieux pour l'alerte précoce et la prévision épidémiologique. En effet, les modèles mathématiques peuvent être utilisés pour adresser différentes questions posées aux décideurs : probabilité pour qu'une épidémie majeure survienne ; taux d'attaque (fraction de la population cible infectée durant une épidémie) ; période de doublement de la population infectée durant le stade initial de

l'épidémie ; fraction de la population cible qui doit être protégée pour prévenir l'occurrence

d'une épidémie majeure.

---

## II - METHODE DES MODELES EN EPIDEMIOLOGIE

---

La modélisation « fonctionnelle » d'un système épidémique part de l'apparaître des phénomènes observés, l'expression du système, pour poser des hypothèses sur les processus de contrôles sous-jacents. Ces modèles permettent de faire une synthèse entre les descriptions physiques (*espace externe des sorties y*) et la phénoménologie des systèmes épidémiques (*espace interne des états s*). Dans le cadre de cette définition « fonctionnelle », les changements d'état du système, s'apprécient moins par rapport à des normes, que par référence à des situations identiques, successives ou alternatives du même système. L'émergence d'une maladie correspond à un changement d'état du système, affectant son existence globale au sein d'un environnement donné. Le contrôle d'une épidémie apparaît moins comme le retour à un équilibre antérieur, que la recherche d'un nouvel équilibre stable. Dans ce cadre, l'anéantissement du vecteur d'un agent pathogène, n'est pas forcément le retour à la stabilité du système, il peut faciliter le retour de l'agent perturbateur par un autre canal.

### 1. TRAVAUX FONDATEURS DE BERNOULLI

Le premier exemple de modèle mathématique appliqué à l'épidémiologie fut présenté à l'Académie royale des sciences en 1760 par Daniel Bernoulli [Bernoulli, 1760]. En réalisant un modèle mathématique de la variole (petite vérole), et en l'appliquant à une population fictive construite grâce aux tables de mortalité de Halley, Bernoulli a pu évaluer l'avantage de la variolisation. La variolisation consistait à inoculer à un sujet sain du pus d'un varioleux convalescent, afin de le protéger après qu'il ait contracté une variole bénigne. Cependant, dans un certain nombre de cas, ce sujet sain développait une variole virulente qui éventuellement pouvait le tuer. C'est dans ce contexte que Daniel Bernoulli a réalisé son travail d'analyse comparée de la variolisation au moyen d'un modèle mathématique. Il utilisa trois hypothèses principales : « On ne prend pas la petite vérole deux fois » (une hypothèse qui ne repose que sur des observations à un

moment où l'on ne connaît pas encore l'immunité) ; le risque de « prendre la petite vérole » est le même pour chaque année de la vie, et fixé arbitrairement à 1/8 ; le danger de mourir de cette petite vérole est « le même à quelque âge qu'on l'ait prise », et également fixé à 1/8.

Il est ainsi capable : (i) d'expliquer facilement pourquoi on voit si peu, à l'époque, de nouveaux cas chez les adultes ; (ii) d'évaluer la mortalité totale causée par la variole sur une même cohorte (100 morts pour 1 300 nouveau-nés, ce qui est en accord avec certaines observations de l'époque) ; (iii) de montrer que la moitié de ceux qui meurent de la variole en meurent avant 5 ans (et, en conséquence de proposer que la variolisation soit pratiquée chez les très jeunes enfants) ; (iv) de montrer que l'âge moyen de la cohorte imaginaire supposée exempte de variole grâce à la variolisation, d'abord supposée sans risque, serait de 29,9 ans contre 26,7 ans sans cette variolisation ; (v) puis de montrer que, même en supposant un très grand nombre de sujets variolisés développant une variole virulente, l'avantage reste toujours à la cohorte imaginaire variolisée, par rapport à la cohorte imaginaire non variolisée.

Le travail est exemplaire en ce sens que, d'une part, il rassemble, dans une même construction mathématique, l'ensemble des hypothèses et observations disponibles à l'époque, qu'il accepte de les simplifier afin de permettre le traitement mathématique (équations différentielles) avec les outils de l'époque, d'autre part, il effectue ce qu'on appelle maintenant une « analyse de sensibilité » afin de vérifier l'absence d'impact des plus grosses de ces simplifications sur les résultats essentiels. De plus, il décide de choisir un critère simple pour évaluer l'action de santé publique qui l'intéresse à savoir, l'espérance de vie à la naissance, et en assure la discussion avec des arguments tout à fait modernes [Valleron, 2000].

### 2. MODELE EPIDEMIQUE GENERIQUE

Il fallut ensuite attendre le début du vingtième siècle pour voir réapparaître le recours à des

outils mathématiques pour étudier deux problèmes classiques : la récurrence régulière des épidémies de rougeole [Hamer, 1906], et la relation entre l'incidence du paludisme et le pullulement des vecteurs [Ross, 1908]. Hamer postula notamment que le cours d'une épidémie dépendait du taux de contact entre les sensibles et les infectés. Cette notion est devenue un concept central de l'épidémiologie mathématique, qui permettait de calculer un taux d'infection proportionnel au produit de la densité de sensibles par la densité d'infectieux. Formulé à l'origine en temps discret, le concept a ensuite été transposé dans le cadre d'un modèle en temps continu [Ross et Hudson, 1917]. Ces travaux furent les premiers à énoncer des théories spécifiques concernant la transmission des maladies infectieuses, à les formuler simplement mais précisément, et à investiguer les propriétés des modèles résultants. Les idées de Hamer et de Ross furent étendues et étudiées en détail par Soper (1929) qui dégagait les mécanismes responsables des phénomènes de périodicité souvent observés et par Kermack et McKendrick (1927, 1933) qui furent à l'origine du célèbre théorème du seuil critique. Ce théorème établit que l'introduction d'un petit nombre d'infectés dans une communauté de sensibles ne peut pas donner lieu à une épidémie si la densité de sensibles dans la population est en dessous d'un certain seuil critique. Les références clés sont les travaux de Anderson et May [1991] qui considèrent principalement des modèles mathématiques appropriés à l'étude des grandes épidémies au sein de populations étendues, et les travaux de Bartlett [1960] de Bailey [1975] et Becker [1989] qui considèrent des modèles stochastiques appropriés à l'étude de petites épidémies au sein de petites populations.

La théorie épidémique standard est basée sur des modèles d'équations différentielles ordinaires. Elle considère la fraction de la population qui est dans chacun des états de santé : typiquement « sensibles », « infectés latents », « infectés et infectants », et « rétablis » (ou pour les maladies fatales, « retirés »). Ces catégories sont significatives de la transmission des agents, et pas nécessairement des catégories définies dans les politiques de santé publique. En particulier, les catégories 'infectés latents', 'infectés et infectants' ne discriminent pas les infections sub-cliniques et cliniques. Il existe de nombreuses maladies infectieuses, telles que le choléra, pour lesquelles seulement une partie des individus infectés sont malades, alors que pour d'autres, le paludisme par exemple, presque toute la population est

atteinte de formes cliniques sévères. Ces aspects cliniques doivent être appréciés quantitativement, si les modèles doivent fournir des prévisions dans le domaine de la santé publique.

Il existe un cadre théorique bien établi pour l'étude de la dynamique des maladies infectieuses à l'intérieur de populations hôtes. Le taux de reproduction de base, couramment appelé  $R_0$ , est un concept central de la compréhension de la dynamique des agents infectieux. Pour les virus, les bactéries et les parasites (collectivement appelés des microparasites), le  $R_0$  est défini comme le nombre moyen de cas secondaires résultant d'une introduction d'un cas primaire dans une population étendue d'individus initialement non-exposés.  $R_0$  est par conséquent, une mesure du potentiel de transmission, c'est-à-dire de la capacité d'un agent infectieux à se propager à travers une population donnée immédiatement après son introduction. La route de transmission peut être directe, indirecte, ou médiatisée par un vecteur. En lui-même, le  $R_0$  n'implique pas une vitesse de transmission : les agents infectieux qui diffusent à des vitesses très différentes (e.g. tuberculose et HIV) peuvent, quoiqu'il en soit, être caractérisés par des valeurs de  $R_0$  très proches. Le  $R_0$  combine à la fois des informations relatives à l'agent infectieux et à la population hôte. Pour le même agent infectieux, la valeur du  $R_0$  peut varier selon la localisation et le temps.

La fraction de la population infectée durant une épidémie, le taux d'attaque, dépend à la fois du  $R_0$  et du nombre de cas primaires. Si le  $R_0$  est très petit devant 1, alors, c'est le nombre de cas primaires qui détermine largement la fraction d'infectés de la population. Si  $R_0$  est approximativement égal à 1, alors le nombre de cas primaires et le nombre de cas transmis sont proches. Si  $R_0$  est très grand devant 1, cela signifie qu'une épidémie majeure peut intervenir, la fraction d'infectés de la population est largement indépendante du nombre de cas primaires. Le temps de doublement de l'épidémie est simplement l'intervalle à l'intérieur duquel le nombre d'infectés double au début d'une épidémie. Si l'on considère  $R_0 > 1$ , une épidémie majeure se produit : alors le temps de doublement dépend de  $R_0$ , du temps moyen de latence et du temps moyen d'excrétion des hôtes infectés. La forme de ces relations dépend de l'étalement des distributions des périodes de latence et d'infection. Généralement, ces deux distributions sont considérées comme exponentielles. Si  $R_0$  n'est pas supérieur à 1,

alors un petit accroissement de  $R_0$  provoque une forte décroissance du temps de doublement ; mais si  $R_0$  est grand, alors le temps de doublement est relativement indifférent à un accroissement de  $R_0$ . Si la durée de latence est petite (relativement à la durée d'infection), alors le temps de doublement s'accroît presque linéairement avec la période de latence.

Dans le cas général, la fraction protégée contre l'infection primaire est équivalente au taux de couverture (fraction vaccinée), ou au taux d'immunisés (fraction ayant répondu au vaccin), qui correspond au degré de protection obtenu par la vaccination (réduction proportionnelle du risque d'infection pour des individus vaccinés et immunisés par rapport aux individus non-vaccinés). La protection contre des infections secondaires dépend de façon additionnelle de  $R_0$ . Si une fraction suffisamment importante de la population est protégée, l'effet produit consiste à réduire la valeur du  $R_0$  en dessous de 1 en réduisant les opportunités de cas secondaires. La vaccination empêche la survenue d'épidémies majeures, même si de petites chaînes d'infection peuvent se créer. Ce qui est essentiel, c'est que cette fraction est toujours inférieure à 100% des protégés, et qu'elle peut être très basse si  $R_0$  est proche de 1. Si la fraction protégée suffit à réduire  $R_0$  en dessous de 1, alors la population atteint un statut d'immunité.

### 3. SPATIALISATION DU MODELE EPIDEMIQUE GENERIQUE

La diffusion géographique des épidémies/épizooties est beaucoup moins étudiée que leur développement temporel. C'est pourtant une question clé du contrôle des maladies infectieuses. Le premier modèle de diffusion spatiale d'une épidémie a été conçu pour étudier la diffusion répétée des vagues de rage en Europe [Källén *et al.*, 1985 ; Murray *et al.*, 1986]. Il a notamment permis de proposer un scénario permettant de comprendre comment la dernière épizootie de rage avait pu apparaître après une disparition de la maladie un demi-siècle plus tôt. En effet, l'épizootie actuelle semble avoir démarré en 1939 en Pologne, et s'être déplacée inéluctablement vers l'Ouest à la vitesse de 30 à 60 kilomètres

par an. Cette vitesse a pu être modulée par l'accroissement/diminution des densités de populations d'hôtes rencontrées. Par ailleurs, elle semble avoir été ralentie, de temps en temps, par des obstacles naturels tels que les rivières, les montagnes et les autoroutes. Cette épizootie européenne peut être rapprochée de l'épizootie américaine dont la progression a été accélérée par l'importation, en Virginie, de racoons infectés (provenant de Georgie et de Floride), par des clubs de chasseurs.

Bien que de nombreuses espèces animales soient concernées par les épizooties de rage, il est apparu raisonnable de penser que : (i) la dynamique épidémiologique de la maladie était surtout déterminée par l'écologie des renards, les principaux vecteurs de la maladie ; (ii) la diffusion spatiale de la maladie était due aux déplacements erratiques des renards enragés ; les renards non enragés ne s'éloignant pas de leurs territoires [MacDonald, 1980]. Dans le cadre du modèle épidémique le plus simple, les auteurs précités ont négligé l'existence d'une longue période d'incubation, qui peut varier entre 12 à 150 jours, entre le contact infectant et la survenue de signes cliniques. Ce choix a été guidé par la volonté de comprendre le mécanisme de diffusion et d'étudier les stratégies de contrôle possibles. Dans ce cadre, la population des renards a été divisée en deux groupes les Sensibles,  $S$ , et les Infectants,  $I$ , regroupant les renards enragés et ceux qui sont en incubation.

Les hypothèses principales de ce premier modèle (sans période d'incubation) sont : (i) le virus de la rage, contenu dans la salive d'un renard enragé, est transmis par ce renard à un renard sensible à un taux moyen de  $rI$ ,  $r$  étant le ratio de transmission qui mesure le taux de contact entre les deux groupes de renards ; (ii) la rage est invariablement fatale, et les renards enragés meurent selon un taux de mortalité de  $a$ , ce qui signifie que l'espérance de vie d'un renard infecté est de  $1/a$  ; (iii) les renards sensibles ont un comportement territorial, et seul les renards enragés sortent de leurs territoires, du fait d'une atteinte de leur système nerveux qui les conduit à errer plus ou moins loin. Ainsi, les renards infectés se dispersent avec un coefficient de diffusion de  $D$  km<sup>2</sup>/an. Les équations du modèle sont :

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -rIS \quad (1)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = rIS - aI + D \frac{\partial^2 I}{\partial x^2}$$

Les solutions du front d'onde sont de la forme  $S(x,t) = S(z); I(x,t) = I(z); z = x - ct$ , et l'analyse mathématique du système montre que pour  $\lambda = a/rS_0 = 1$  le comportement du système change (bifurcation critique). Pour  $\lambda > 1$  (ie.  $a > rS_0$  ce qui signifie que le taux de mortalité est supérieur au taux de recrutement de nouveaux infectés) : aucune vague épidémique ne peut se propager. Cela signifie aussi que pour  $r$  et  $a$  donnés, il existe un nombre critique de renards  $S_c = a/r$ , en dessous duquel, la rage ne peut pas persister dans la population, et qu'aucune introduction de nouvel infecté ne peut réintroduire une épidémie. Et pour  $\lambda < 1$ , la rage persiste et la vitesse de propagation de la vague épidémique est

$$c = 2(1 - \lambda)^{1/2} = 2[D(rS_0 - a)]^{1/2}.$$

La simulation de ce système (figure 1) donne une cinétique des Sensibles et des Infectés (figure 1.1) proche de la courbe obtenue à

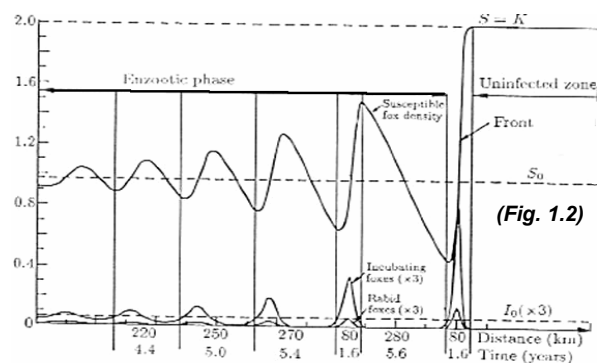
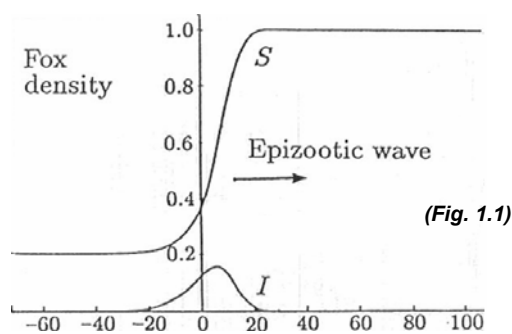
partir des données du Centre national de la rage (CNR) [1977]. Toutefois nous ne constatons pas de croissance de la population sensible à l'arrière de l'épizootie, comme dans la courbe (figure 1.2). Cette croissance, après le passage de la vague épizootique, peut être associée au fait que les renards sensibles sont placés dans une nouvelle situation caractérisée par une capacité d'accueil accrue de l'environnement. Par ailleurs, pour rapprocher les résultats du modèle, des données d'observation du CNR, il convient d'introduire une période d'incubation variant de 12 à 150 jours dans le modèle épidémique générique. Les simulations de ce dernier modèle (figure 1.2) permettent de retrouver les principales caractéristiques des oscillations des populations de renards pour des valeurs des paramètres de contrôle adaptés à l'Europe continentale (ou à l'Angleterre) : coefficient de diffusion  $D=200 \text{ km}^2/\text{an}$  ; capacité d'accueil de 2 renards/ $\text{km}^2$  ; soit une vitesse du front  $V= 51 \text{ km/an}$  (Murray, 1986).

Figure 1

### Cinétique des fluctuations des populations de renards après le passage d'un front épizootique.

(Figure 1.1) Courbe obtenue à partir des données du Centre national de la rage (La Rage, 1977) ;

(Figure 1.2) Simulations du modèle intégrant une période d'incubation variant de 12 à 150 jours et des paramètres de contrôle adaptés à l'Europe continentale : coefficient de diffusion  $D=200 \text{ km}^2/\text{an}$  ; capacité d'accueil de 2 renards/ $\text{km}^2$  ; soit une vitesse du front  $V= 51 \text{ km/an}$  (Murray, 1986).



La difficulté de spatialisation du modèle épidémique générique, et de prise en compte des propriétés émergentes, vient de la diversité des phénomènes, mis en jeu dans les champs de l'écologie et l'épidémiologie. Le

concept d'échelle d'étude, familier au physicien, n'a été reconnu que récemment comme fondamental pour intégrer les lois qui contrôlent cette diversité en écologie [Levin, 1992]. Ce concept, introduit initialement par

Robert May, s'appuie sur une approche des mécanismes qui gouvernent la dynamique d'un écosystème [May *et al.*, 1972]. La modélisation intégrée de différentes échelles permet de relier les mécanismes intervenant au niveau des individus (agent, vecteur, hôte), au niveau des communautés écologiques (écosystème) et au niveau régional (macro-systèmes). Les outils de mesure tels que l'imagerie satellitaire permettent déjà d'étudier des phénomènes opérant à plusieurs échelles. *Thematic mapper*

a enregistré l'ensemble de la surface de la terre à une résolution d'environ 30 mètres, la taille des mares temporaires qui constituent des gîtes larvaires pour les vecteurs des arboviroses. Le facteur d'échelle linéaire est de  $10^6$  et atteindre la résolution du mètre est possible. La quantité de données à traiter est énorme, et il est probable que des techniques de classification optimisées en provenance de la physique se révéleront d'une grande utilité pour l'étude des maladies émergentes.

---

### III - MODELISATION DE LA TRANSMISSION DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT

---

La fièvre de la vallée du Rift (RVF) est une zoonose vectorielle due à un Phlebovirus de la famille des *Bunyaviridae*. La RVF a été identifiée pour la première fois dans la vallée du Rift au Kenya au début du siècle (1913), mais l'agent responsable n'a été isolé pour la première fois qu'en 1931, près du lac Naivasha [Daubney *et al.*, 1931]. Depuis cette date, le virus a été mis en cause dans plusieurs épizooties de petits ruminants, entraînant des avortements et de la mortalité néonatale chez les ovins de régions d'altitude (Afrique du Sud, 1951, Zimbabwe, 1958, Cameroun, 1967). L'infection humaine, qui se traduit généralement par une maladie fébrile d'évolution bénigne, est restée mineure jusqu'en 1973. Mais la situation épidémiologique a brutalement évolué, à cette époque, avec le franchissement de la barrière saharienne et la propagation au sein des vallées fluviales (Soudan, 1973, Egypte, 1977, Mauritanie et Sénégal, 1987) [El-Akkad, 1978 ; Eisa *et al.*, 1980 ; Digoutte, 1989]. Au cours de l'été 1977, les premiers cas ont été signalés en Haute Egypte, dans le département d'Assouan ; et en septembre la maladie éclatait au Nord, dans le delta du Nil, où elle s'est montrée particulièrement meurtrière pour le cheptel, mais aussi pour les humains. On a estimé à un million le nombre d'humains contaminés, à dix huit mille le nombre de cas cliniques, et à six cents le nombre de décès [Meegan *et al.*, 1979]. En septembre 2000, la maladie a atteint le Moyen-Orient. Au total, 882 individus en Arabie-Saoudite et au Yemen, parmi lesquels 124 sont décédés. L'histoire naturelle de la RVF suggère que cette maladie peut potentiellement diffuser dans d'autres régions, et notamment en Europe méridionale.

Aujourd'hui, l'émergence de maladies infectieuses présentant des risques de

passage interspécifique, est un phénomène qui est associé à l'existence de réservoirs épidémiologiques, au sein d'écosystèmes naturels ou semi-naturels. Les agents, touchant de nouvelles populations animales, évoluent par mutations, recombinaisons ou réarrangements, et révèlent une plasticité de leurs génomes qui leur permet de s'adapter au polymorphisme génétique de nouveaux hôtes. Mais pour que des transmissions accidentelles puissent déclencher des épidémies, et ne pas donner lieu qu'à des formes sporadiques, il faut faire intervenir des effets d'amplification reliés à des changements écologiques et anthropiques. Dans le cas des arboviroses, on suppose que ces effets d'amplifications environnementalo-dépendants, contrôlent les mécanismes de transmission par les moustiques. Ainsi, l'émergence des arboviroses, comme la fièvre de la vallée du Rift ou la fièvre de West-Nile, est associée à des précipitations inhabituelles au voisinage de zones humides tropicales ou méditerranéennes fréquentées par la faune sauvage à l'élevage extensif [Davies *et al.*, 1985 ; Linthicum *et al.* 1999].

Cependant, on n'a pas pu établir ce type de relation, entre pluies ou végétation et épizooties, pour les zones sahéliennes [Ndione *et al.*, 2005]. Par exemple, la persistance du virus FVR au Sénégal en 1993 a également été notée en Mauritanie, sans aucune relation avec des précipitations abondantes ou un NDVI (Normalised Difference Vegetation Index) en augmentation. De même, l'activité de la FVR décrite en Mauritanie du Sud en 1982-1985 s'est produite au cours d'une période de sécheresse ; elle ne saurait donc être liée à l'abondance des précipitations [Zeller *et al.*, 1997]. Bien que la biologie comparative des vecteurs de la RVF ait d'ores et déjà été

étudiée, l'implication des facteurs environnementaux responsables des épizooties demeure confus. Comment des épizooties peuvent-elles se déclarer dans des zones sub-sahariennes, qui plus est en période de sécheresse [Wilson, 1994] ? Comment des épizooties peuvent-elles se produire simultanément dans des zones géographiques distantes de plusieurs centaines de kilomètres [Digoutte *et al.*, 1989] ? Comment le virus peut-il survivre durant des périodes inter-épizootiques de plusieurs années [Fontenille, 1998] ? C'est précisément pour expliquer certaines observations surprenantes que nous avons conçu un modèle de transmission - diffusion de la RVF [Dubois *et al.*, 2001. ; Favier *et al.*, 2005].

## 1. DEFINITION DES ONTOLOGIES ET DE LA STRUCTURE DU SYSTEME

Dans le système épidémiologique le plus simple d'une maladie vectorielle (ici la fièvre de la vallée du Rift, FVR), la transmission du virus est assurée localement par un insecte ou un acarien hématophages dont la biologie journalière (survie, compétence, etc.) est contrôlé par l'environnement physique local : pluviométrie, température, surfaces en eau, végétation, etc. [Bicout *et al.*, 2004]. Considérons une population d'animaux domestiques (ovins et bovins) distribués en  $N$  classes d'âge, chacune contenant  $z_a : a \in \{1, \dots, N\}$  individus, tels que la taille totale de la population soit :  $\sum_{a=1}^N z_a$ . Par simplification nous considérons que  $z_a = 1$  de sorte que la taille de la population soit  $N$ . Le statut sanitaire

$p(a, t)$  d'un animal de la classe d'âge  $a$ , au cours du temps  $t$ , est défini par la fonction booléenne :

$$p(a, t) = \begin{cases} 0; & \text{séropositifs, IgM (résistants)} \\ 1; & \text{séronegatifs, (sensibles)} \end{cases}$$

Considérons ensuite une population d'œufs de moustiques distribuée en  $L$  strates correspondant à la profondeur de la mare temporaire que colonise cette population. Soit  $o(s, t)$  le nombre d'œufs infectés attachés à la strate  $s$  au temps  $t$ . Par simplification, nous considérons que la valeur de  $o(s, t)$  varie entre 0 et  $V$ , i.e.  $0 \leq o(s, t) \leq V$ . Considérons enfin que la mare temporaire se remplit à chaque pas de temps d'une hauteur  $h$  d'eau à l'occasion de la saison des pluies (niveau d'hivernage). Pour rendre compte de la nature stochastique de la pluviométrie annuelle, le niveau de remplissage durant l'hivernage  $h(t)$  est supposé être une variable aléatoire du temps uniformément distribuée dans l'intervalle  $[H_{min}, L]$ .

L'abondance des vecteurs peut être forcée, sous maille, par l'hydrologie des mares [Bicout et Sabatier, 2002]. Nous avons forcé la dynamique de production des populations de moustiques, *Aedes* et *Culex* (vecteurs de la FVR), par un modèle de dynamique des mares (remplissage/vidange), dans lequel :  $h_c$ : Hauteur de colmatage de la mare ;  $v_r$ : Vitesse d'évaporation résiduelle ;  $\kappa^{-1}$ : Temps d'infiltration de la zone non colmatée ;  $\omega^{-1}$ : Temps de colmatage ;  $\Delta h$ : Hauteur d'eau entrant dans la mare au temps ;  $\tau$ : Temps du pic de remplissage /

$$\frac{dh}{dt} = -v_r - \kappa e^{-\omega t} [h - h_c] + \Delta h \delta(t - \tau) \quad ; \quad h \geq h_c$$

$$\frac{dh}{dt} = -v_r + \Delta h \delta(t - \tau) \quad ; \quad h < h_c$$

Dans cette approche, les relations entre le vecteur et son environnement sont décrites par le potentiel  $\sigma(t, T)$  et la susceptibilité  $\chi(t, T)$  de production vectorielle de l'habitat. Ces fonctions sont calculées à partir des paramètres expérimentaux de vidange des

mares et ensuite utilisées dans l'estimation, au niveau local, de l'abondance vectorielle (figure 2). L'estimation des paramètres d'entrée de validation du modèle sont issues de campagnes de mesures réalisées sur plusieurs mares du Ferlo entre 2000 et 2003 (Sénégal).

$$\frac{dM}{dt} = -\alpha M + \sigma \chi(t, T) M(t - T)$$

$$M(t) = M_0 e^{-\alpha t} + \sigma e^{-\alpha(t-T)} \int_T^t dt_1 e^{\alpha(t_1-T)} \chi(t_1, T) M(t_1 - T)$$



La capacité de production des vecteurs est donnée par :  $\sigma = \beta \lambda S_m \Phi(T)$

Et la probabilité de production de vecteurs par :  $\chi(t, T) = \frac{S(t|t-T)S(t-T)}{S_m^2}$

Avec : T : durée de la phase maturation – transformation ;  $\beta$  : probabilité d'émergence / u. temps

$\lambda$  : nombre d'œufs pondus / femelles / u. temps ;  $\Phi(T)$  : survie des œufs pondus jusqu'à l'émergence

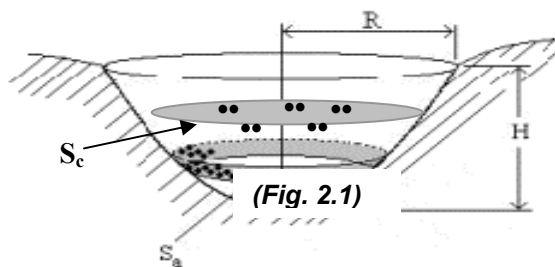
$S_m$  : surface caractéristique des gîtes de ponte ;  $S(t-T)$  : surface de ponte ;  $S(t|t-T)$  : surface effective d'émergence.

Les simulations numériques (figure 2) montrent bien la réponse différentielle de la dynamique de production de vecteurs à un signal hydrologique donné. Dans le cadre du projet S2E.Emercase, ces résultats numériques [N'Diaye *et al.*, 2004 ; Porphyre *et al.*, 2005] ont pu être confrontés à des mesures, réalisées sur site, de la pluviométrie, du remplissage/vidange des mares et de l'abondance vectorielle (Ndione *et al.*, 2003). Par ailleurs, un travail a été engagé, en partenariat avec Médias-France, pour intégrer

ce modèle à l'échelle du degré carré pour tenir compte de la variabilité du nombre et des caractéristiques de ces mares. Expérimentalement, à l'aide d'une série d'images Spot 5 (Résolution 5m) de la saison 2003, nous avons développé un algorithme d'agrégation de la dynamique des mares sur un degré carré. Le mécanisme de transmission épidémiologique peut alors être modélisé au niveau du degré carré, et l'on peut analyser son comportement en faisant varier le niveau de pluviométrie  $h(t)$  durant l'hivernage.

Figure 2

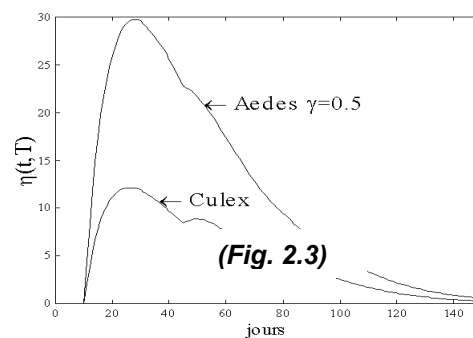
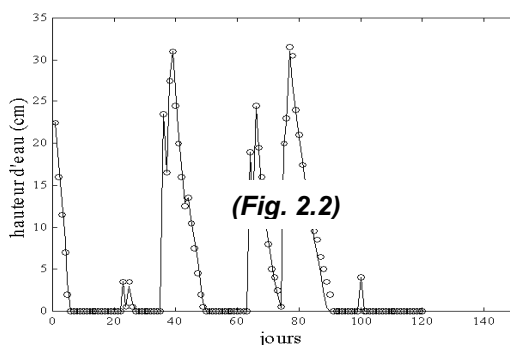
### Modèle couplé hydrologie et abondance vectorielle



(Fig. 2.1) Topologie d'une mare ; Input : pluviométrie ; Output :  $S_c$  et  $S_a$  surfaces et productions des gîtes de *Culex* et d'*Aedes* ;

(Fig. 2.2) Cinétique du remplissage/vidange de la mare de Furdu (Sénégal, 2002) ;

(Fig. 2.3) Cinétique de l'abondance vectorielle de la mare de Furdu (Sénégal, 2002).



## 2. ETUDE DU COMPORTEMENT DU SYSTEME AU NIVEAU LOCAL

### 2.1. Equations du modèle local (Zéro D)

Dans ce modèle, la transmission de la maladie à un troupeau  $i$  est régie par une règle unique

de transition : celui-ci devient infecté au contact d'une mare infectée lorsqu'il existe en son sein des animaux non-infectés. L'évolution du système peut être décrite par deux équations en temps discrets

$$\begin{cases} p(a, t + \Delta t) = [1 - f_1(t) \times f_2(t)] \times p(a - 1, t); a \in [2; \dots, N] & (1) \\ o(s, t + \Delta t) = f_0(s, t) \times k \times o(s, t) + [1 - f_0(s, t)] \times f_1(t) \times f_2(t) \times V; s \in [1, \dots, L] & (2) \end{cases}$$

avec : le pas de temps  $\Delta t$ ; les paramètres  $V$  nombre d'œufs colonisant chaque strate mouillée de la mare; et  $k$  taux de survie des œufs attachés aux strates sèches de la mare; et la condition limite suivante,  $p(1, t) = 1 \forall t$ , en effet on peut faire l'hypothèse que les animaux de renouvellement sont sensibles

Nous définissons trois fonctions du temps :  $f_0; f_1; f_2: N \rightarrow [0, 1]$  :

$$f_0(s, t) = H[s - h(t)] \quad (3)$$

$$f_1(t) = H\left[\sum_{s=1}^{h(t)} o(s, t) - \theta\right] \quad (4)$$

$$f_2(t) = H\left[\sum_{a=2}^N p(a, t)\right] \quad (5)$$

$H(x)$  est une fonction à seuil de Heaviside définie par :  $H(x)=0$  pour  $x < 0$  et  $H(x) = 1$  pour  $x > 0$ ; où

$\theta$  est le seuil de la population d'œufs de moustiques au delà duquel se déclenche une infection de la population animale attachée au site  $i$ ; et  $h(t)$  est le seuil de remplissage de la mare temporaire déterminant les strates  $s$  en deçà duquel les œufs de moustiques peuvent éclore. Notons que  $f_i(t)$  est comme  $h(t)$  une variable aléatoire fonction du temps.

Les sorties du système dynamique (1, 2), contrôlées par  $h(t)$  le niveau annuel de remplissage de la mare durant l'hivernage sont /

$$O(t) = \sum_{s=1}^h o(s, t) \quad (6); \text{ le nombre total d'œufs infectés attachés à une mare temporaire ;}$$

$$P(t) = N - \sum_{a=1}^N p(a, t) \quad (7); \text{ le nombre total d'animaux résistants (IgM) sur le site ;}$$

$$A(t) = f_i(t) \sum_{a=2}^N p(a, t) \quad (8); \text{ le nombre total d'avortements constatés au sein du troupeau (prévalence clinique) sur le site.}$$

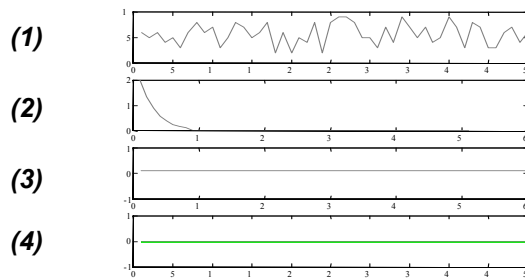
### 2.2. Analyse numérique du modèle local (Zéro D)

L'évolution en temps discret du système de transmission au sein d'un troupeau (zéro D) est simulée avec un incrément  $\Delta t = 1$  année,

pour  $\theta$  fixés, et pour des conditions initiales données,  $h(0)$ ,  $o(s, 0)$  pour  $s \in \{1, \dots, L\}$ , et  $p(a, 0)$  pour  $a \in \{2, \dots, N\}$ . Pour étudier la phénoménologie du système nous avons fait varier le niveau d'hivernage  $h(t)$  aléatoirement (figure 3).

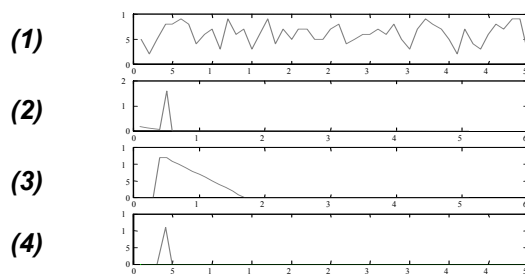
Figure 3

### Patrons épizootiques temporels de la RVF en zone sub-sahélienne

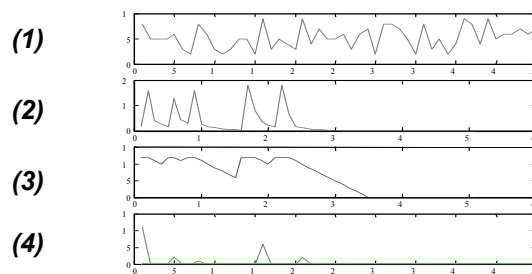


(Patron 3.1)

(1) Fluctuations du remplissage de la mare temporaire de référence ( $h(t)$ ) ; (2) Evolution temporelle des œufs infectés au voisinage de la mare temporaire ( $O(t)$ ) ; (3) Evolution temporaire de la séro-prévalence du troupeau au voisinage de la mare temporaire ( $P(t)$ ) ; (4) Evolution temporaire de la prévalence des avortements du troupeau au voisinage de la mare temporaire ( $A(t)$ ).



(Patron 3.2)



(Patron 3.3)

Nous retrouvons les trois principaux patrons de RVF analysés par la littérature [Digoutte, 1989] : (3.1) pas d'infection, il n'y a pas de cas secondaires ; (3.2) infection sporadique, il n'y a qu'un pic épizootique ; (3.3) infection périodique, il y a une alternance de périodes épizootiques et enzootiques.

### 3. ETUDE DU COMPORTEMENT DU SYSTEME AU NIVEAU REGIONAL

#### 3.1. Equations du modèle régional (Deux D)

Les troupeaux sahéliens, à la recherche de ressources fourragères, se déplacent de mare en mare [Tourre et Arpaillage, 1986]. Ces déplacements affectent leur voisinage et peuvent de ce fait modifier les corrélations spatiales créées par les règles d'infection (foyers). Deux types de contacts entre troupeaux sont pris en compte : ceux liés à un voisinage local ; et ceux correspondant à des liens distants.

Considérons : une grille  $G$  de sites d'hébergement des troupeaux (i.e. comprenant

chacun une mare et de la savane arborée) dont chaque site est relié par des arcs  $E$  traduisant les contacts potentiels avec des troupeaux nomades.  $Gr = (G, E)$  est un graphe de  $G$  et  $E$  ;  $Gr$  est localement fini. Soit une règle de transition, appliquée à chaque site  $i$  (mapping) :  $f_i: P^{U_i} \rightarrow P$  ;  $U_i$  étant le voisinage du vertex  $i$  :  $U_i = \{j \in G \mid \{i, j\} \in E\}$ .  $U_i$  est défini comme un voisinage Von Neumann (quatre voisins).  $P$  est le nombre total d'animaux résistants (IgM) sur un site donné.

Dans ce modèle, la transmission de la maladie à un troupeau  $i$  est désormais régie par trois règles de transition : (i) celui-ci devient infecté au contact d'une mare infectée lorsqu'il existe en son sein des animaux non-infectés ; (ii) il devient infecté, avec une probabilité  $\alpha$ , au contact des troupeaux du voisinage  $U_i$  si ils sont attachés à des mares infectées et qui ne sont pas résistants ; (iii) il devient infecté, avec une probabilité  $\beta$ , au contact d'un troupeau nomade  $j$ , si il est attaché à une mare distante infectée et qu'il n'est pas résistants.

$$p(i, a, t + \Delta t) = [1 - f_1(i, t) \times f_2(i, t) - \alpha \times f_3(i, t) \times f_2(i, t) - \beta \times f_1(j, t) \times f_2(j, t)] \times p(i, a - 1, t); \quad (9)$$

Nous reprenons les fonctions  $f_1$ ;  $f_2$  et définissons :  $f_3 : N \rightarrow [0, 1]$  :

$$f_1(i, t) = H \left[ \sum_{s=1}^{h(t)} o(i, s, t) - \theta \right] \quad (10)$$

$$f_2(i, t) = H \left[ \sum_{a=2}^N p(i, a, t) \right] \quad (11)$$

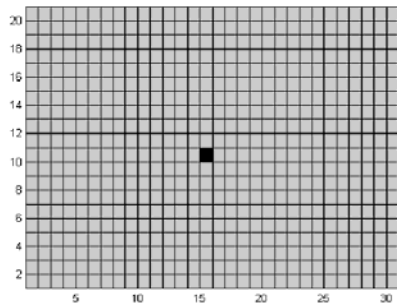
$$f_3(i, t) = H \left[ \sum_{|U_i|} f_1(i, t) \times f_2(i, t) \right] \quad (12)$$

### 3.2. Analyse numérique du modèle régional (Deux D)

Selon l'importance relative des contacts de voisinage  $\alpha$  et des contacts distants  $\beta$ , nous obtenons différents patrons spatiaux caractéristiques : (A) pas d'infection, il n'y a pas de cas secondaires ; (B) diffusion classique de l'épizootie à partir d'un foyer originel ( $\alpha = 0,3$  ;  $\beta = 0$ ) ; (C) diffusion non-linéaire de l'épizootie avec apparition de foyers secondaires distants ( $\alpha = 0,3$  ;  $\beta = 0,1$ ) (figure 4).

Figure 4

Patrons épizootiques spatiaux de la RFV en zone sub-sahélienne



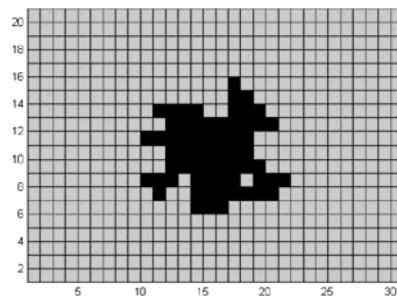
(Patron 4.1)

$h(t)$ , fonction périodique :  $T = 3,1$ ;

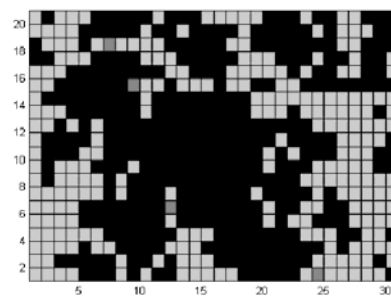
(Patron 4.1) :  $\alpha = 0,3$  ;  $\beta = 0$  ;  $t=0$

(Patron 4.2) :  $\alpha = 0,3$  ;  $\beta = 0$  ;  $t=50$

(Patron 4.3) :  $\alpha = 0,3$  ;  $\beta = 0,1$  ;  $t=50$



(Patron 4.2)



(Patron 4.3)

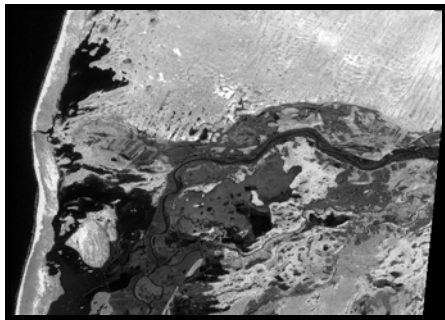
#### 4. ESTIMATION DES PARAMETRES ENVIRONNEMENTAUX

Les paramètres de contrôle de la dynamique vectorielle, mais aussi du déplacement des troupeaux et des populations humaines, sont essentiellement environnementaux [Ndione *et al.*, 2003]. La distribution de ces paramètres a été estimée au sein du programme S2E.Emercase<sup>5</sup> par des mesures de terrain, mais également par des mesures de télédétection [Sabatier *et al.*, 2001]. Le remplissage des mares temporaires  $h(t)$  est, par exemple, un paramètre décisif de l'éclosion du vecteur principal de la RVF qui a pu être

estimé par un produit spatial issu du traitement d'images SPOT. Du point de vue physique, l'eau a la particularité d'avoir une réflectance moyenne dans le domaine du visible qui chute brutalement dans le proche et moyen infra-rouge, contrairement à la plupart des autres corps (végétation, sols nus) qui ont une réflectance moyenne ou forte dans cette gamme de longueurs d'onde. Une détection spatiale des ressources en eau de surface (hydrographie, lacs, barrages, mares, retenues collinaires, etc.) est possible à partir de canaux rouge, infrarouge et moyen infrarouge (figure 5).

Figure 5

#### Détection spatiale des mares de la région de St Louis du Sénégal



**Fig.5.1.** Echelle locale :  
SPOT-4 HRVIR (20 m)  
September, 21, 1999



**Fig.5.2.** Echelle régionale :  
SPOT-4 Vegetation (1 Km)  
September, 2<sup>e</sup> decade, 1999

La séparation « eau/non eau » ne pose généralement pas de problème majeur en télédétection si l'on peut travailler dans le domaine du proche ou moyen infra-rouge, et il est facile de l'isoler de son contexte<sup>6</sup>.

La cartographie des zones en eau et des zones inondables peut ainsi être réalisée par l'utilisation des données VEGETATION-SPOT 4 à basse résolution mais haute répétitivité. On peut obtenir un masque d'eau à partir : (i) des indices NDVI (calculés à partir des canaux PIR et R) et NDWI (calculés à partir des canaux

PIR et MIR) d'une part, et (ii) du canal MIR lui-même d'autre part. Ce masque issu des données VEGETATION-SPOT 4 est assez bien corrélé, sur les zones et aux dates d'intérêt que nous avons retenues, avec celui obtenu à partir des données HRVIR-SPOT 4 (haute résolution visible et infra-rouge mais faible répétitivité) (figure 3). Il n'offre cependant pas une précision suffisante pour constituer directement une entrée du modèle actuel. Le modèle doit être développé afin d'intégrer un changement d'échelle [Tourre *et al.*, 2005].

5 Dans le cadre d'un partenariat du consortium avec le CIRAD, l'IRD, l'ISRA, le CSE et la Direction de l'élevage.

6 NDVI: Normalised Difference Vegetation Index; NDWI: Normalised Difference Water Index; PIR: Proche Infrarouge; MIR: Moyen Infrarouge; R: Rouge; HRVIR Haute Resolution Visible et Infrarouge.

---

## IV - DISCUSSION METHODOLOGIQUE

---

### 1. NECESSITE DE RECOURIR A DES MODELES DIVERSIFIES

Les modèles d'équations différentielles ont permis de théoriser les mécanismes d'infection locaux (Modèle épidémique générique). Ces modèles, qui déterminent l'ampleur du problème de santé publique (majeur ou mineur) induit par l'introduction d'un nouveau cas, reposent sur quatre hypothèses implicites.

**Premièrement**, la théorie classique, considère un petit nombre de cas primaires introduits au sein d'une population étendue. Dans ce cadre, les populations d'individus « sensibles » s'infectent, localement, au contact de quelques individus « infectants ». Or, dans le cas général, nous devons pouvoir considérer la possibilité d'une introduction d'un nombre de cas important relativement à la population exposée.

**Deuxièmement**, la théorie classique considère que la population est bien mélangée et que la structure des contacts est homogène au sein de la population. Ceci signifie que : tout individu sensible a : (i) une probabilité identique d'être mis en contact d'un individu infectant ; (ii) une probabilité de contamination identique lors d'un contact infectieux. Or cette affirmation est généralement fautive. Chaque individu n'est pas également capable de transmettre l'infection à un autre individu. Ceci nous oblige à modifier la théorie standard.

**Troisièmement**,  $R_0$  est un paramètre qui pratiquement peut varier à la fois de la population d'hôtes et de l'agent infectieux.  $R_0$  est ainsi susceptible de varier avec la taille et la densité de la population hôte. Par ailleurs,  $R_0$  est déterminé par le mode de transmission de l'agent infectieux, et varie, selon que les agents sont transmis directement (pe. Influenza), par contact sexuel (pe. HIV), ou par contact vectoriel (pe. RVF). Enfin, pour un agent infectieux donné,  $R_0$  peut varier selon que la population considérée est urbaine ou rurale, située dans une grande ou une petite ville, etc.

**Quatrièmement**, la théorie épidémique classique suppose qu'il n'y a pas de réservoir d'infection (ni environnemental, ni dans une population animale). Il faut donc faire évoluer la théorie pour prendre en compte le fait que près des deux tiers des épidémies émergentes sont liées à un passage inter-spécifique (zoonose).

Les travaux de modélisation initiaux ont permis d'illustrer les scénarios épidémiques classiques, d'apporter des réponses aux questions posées par ces scénarios, et d'identifier les paramètres clés des modèles. Des prévisions plus précises de la diffusion des agents infectieux, nécessitent, inévitablement des modèles mathématiques plus précis et des valeurs de paramètres appropriées aux scénarios épidémiques. En pratique, l'hypothèse selon laquelle la population est homogène, sous-tend l'ensemble de la discussion précédente, mais elle est tout à fait irréaliste. Les effets de l'hétérogénéité de l'exposition et de la transmission d'un comportement épidémique ont été étudiés dans plusieurs contextes différents. En général, les effets les plus importants de ces hétérogénéités sont : (i) la progression initiale du nombre d'individus infectés est plus rapide ; (ii) la fraction d'infectés durant le cours d'une épidémie est plus basse ; (iii) la queue de l'épidémie est plus longue. Pour une valeur donnée de  $R_0$ , l'estimation de la fraction des infectés et celle du temps de doublement doit être reconsidérée au-delà de ces limites.

### 2. CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX TYPES DE MODELES

A partir des modèles initiaux, utilisant des équations différentielles ordinaires (cf les modèles SIR (Susceptible, Infectieux, Removed), plusieurs catégories de modèles ont été utilisés en épidémiologie : automates cellulaires (CA), systèmes auto-organisés (SOC), petits mondes (SmallWorlds), chaînes de Markov, etc. Ces différents modèles peuvent être classés en deux grandes catégories : modèles en réseaux et modèles stochastiques [Durrett et Levin, 1994].

#### 2.1. MODELES EN RESEAUX

Les modèles de propagation des épidémies mettent souvent en jeu des réseaux de connexion entre individus. Les propriétés attendues de ce type de réseaux à la fois (i) la connectivité, ce qui exclut des modèles de matières désordonnées tels que les graphes aléatoires [Bollobas, 1985] ; et (ii) la possibilité de connexion entre deux individus quelconques à l'intérieur d'un ensemble réduit d'étapes, ce qui exclut les réseaux réguliers n'intégrant que des relations avec les plus

proches voisins [Boccaro, 1992]. Ce type de comportement a été récemment décrit par Watts et Strogatz qui ont proposé un modèle de petit monde [Watts et Strogatz, 1998 ; Watts, 1999]. Une revue de ces modèles montre qu'ils possèdent des applications dans de nombreux champs biologiques, et particulièrement en épidémiologie [Stauffer et Aharony, 1992]. Ces modèles s'inscrivent dans le cadre de la théorie cinétique des fluides qui révèlent des seuils critiques [Cardy et Grassberger, 1985 ; Vlad *et al.*, 1996]. Ces seuils correspondent en épidémiologie à la plus petite concentration susceptible de conduire à une épidémie [Newman et Watts, 1999]. Néanmoins, il convient d'affiner la connaissance des modèles épidémiques autour de ces seuils de percolation par une investigation approfondie dans le domaine des statistiques des agrégats, l'étude des transitions de phase.

## 2.2. MODELES STOCHASTIQUES

Andersson et Britton [2000] présentent quelques modèles stochastiques (simples et sans l'aspect spatial) qui permettent d'intégrer quelques éléments d'hétérogénéité. Ils établissent certaines de leurs propriétés et proposent des méthodes d'estimation statistiques. L'ouvrage peut constituer une base de départ pour la réflexion. Les modèles SIR (Susceptible, Infectious, Removed) considèrent une population initialement composée de  $m$  individus infectés et  $n$  individus susceptibles. Un individu en période d'infection rencontre (« contact ») et infecte des individus susceptibles selon un processus

de Poisson d'intensité  $\lambda/n$ . Un individu est immunisé (*removed*) lorsque sa période d'infection prend fin et il ne sert plus de "relais" pour l'épidémie. On considère que les durées d'infection (pas de période de latence) des individus sont indépendantes et identiquement distribuées selon une loi donnée et que les processus de Poisson sont indépendants deux à deux et indépendants des périodes d'infection. Il est possible de préciser les propriétés et le comportement statistique de la population pour ces modèles.

**Les modèles multi-types** considèrent, contrairement au modèle SIR, des populations non homogènes réparties en groupes. Des individus de groupes différents sont caractérisés par des périodes d'infection de loi différentes et par des processus de Poisson (processus de contact) différents. Un individu du groupe A « contacte » des individus du groupe B selon un processus de Poisson d'intensité  $\lambda(A,B)/n$ .

**Processus ponctuels.** Le modèle dépend beaucoup du type de données disponibles dans l'étude. En considérant par exemple des variables ponctuelles de présence de cas à la position  $x_i$  et diagnostiqué au temps  $t_i$  (notée  $\delta(x_i, t_i)$ ), ou en considérant ces mêmes données regroupées par zones spatio-temporelles (*région x durée*), on peut envisager de les décrire par des modèles de type poissonien. En jouant sur la diversité de la forme de l'intensité du processus (type de dépendance des composantes spatiale et temporelle, des interactions de l'espace et du temps), on peut prendre en exemple la fonction d'intensité suivante :

$$\lambda(x, t | \theta) = \rho g(x, t) m \{ f_1(x, \theta_x), f_2(t, \theta_t), f_3(x, t, \theta_{xt}) \}$$

où,  $\rho$  = taux de risque constant,  $g$  = modulation espace-temps (ou risque de base),  $m$  = fonction décrivant le type de lien (additif, multiplicatif, etc.),  $f_1$  et  $f_2$  étant les composantes correspondant aux effets purement spatiaux ou temporels liés aux facteurs ou covariables  $\theta_x$  ou  $\theta_t$ , et  $f_3$  la composante correspondant aux interactions espace-temps du au facteur  $\theta_{xt}$ .

L'intensité traduit le niveau de risque (d'infection) en chaque point  $(x, t)$  de l'espace et du temps. Les formes spécifiques (ou génériques) des fonctions seront choisies selon les connaissances (ou les hypothèses) que l'on a du phénomène.

## 2.3. METHODES D'ESTIMATIONS

Les utilisations de ce type de modèle vont de

la détection d'agrégats spatio-temporels, à l'analyse spatio-temporelle des cartes de maladie et à la recherche des facteurs d'influence. L'estimation des paramètres d'un modèle, pour une épidémie donnée, est souvent l'objectif principal permettant de tirer des conséquences d'ordre sanitaire ou autre. La modélisation réaliste d'un système épidémique, suppose une confrontation aux données numériques de terrain. Ce travail est tributaire d'un travail de terrain souvent très

lourd. Les données nécessaires à la « validation » d'un modèle sont généralement coûteuses et difficiles à acquérir. Elles satisfont rarement le modélisateur, car elles ne permettent pas d'obtenir une information statistique, suffisante. Ce décalage est cependant en train de se combler, et les épidémiologistes ont pris conscience de l'intérêt des recherches théoriques, issues notamment de la physique statistique. Etudier les propriétés mathématiques d'un modèle doit permettre de mieux appréhender et comprendre la propagation d'une épidémie et la diversité des évolutions. La recherche de comportements génériques et de lois biologiques permet de dépasser les études ponctuelles et d'aborder l'analyse des tendances globales.

**Estimation statistique** Les méthodes d'estimation et de test des paramètres d'un modèle épidémique vont aussi largement dépendre de la disponibilité des observations (données complètes, données partielles). Andersson et Britton [2000] listent quelques méthodes d'estimation basées sur les propriétés de maximum de vraisemblance, des

martingales, de l'algorithme EM et des MCMC (Monte Carlo Markov Chain) et de techniques bayésiennes. Ainsi, dans le modèle proposé précédemment, une fois spécifiés le paramétrage et la forme des fonctions  $g$ ,  $f_1$ ,  $f_2$  et  $f_3$ , des méthodes d'estimation et de tests par maximum de vraisemblance peuvent être effectuées, des critères (AIC, BIC) pour l'ajustement du modèle aux données appliqués et des approches bayésiennes mises en oeuvre. L'extension de ces méthodes à des données groupées suivra une démarche similaire.

**Détection d'agrégats** On peut choisir des fonctions  $f_i$ ;  $i=\{1,2,3\}$  adaptées à la notion des structures agrégées. Supposons par exemple que le risque de base est uniforme et oublions pour simplifier les diverses covariables (facteurs). Alors, en plaçant des noyaux  $K_j$ ;  $j=\{1,2,3\}$ , qui sont des fonctions de distribution des éléments des agrégats, aux centres  $y_{ji}$  de ces agrégats (spatiaux, temporels ou spatio-temporels, et en pondérant leurs effets par  $\alpha_i$   $i=1,2,3$ , on obtient :

$$\lambda(x, t | y_1, y_2, y_3) = 1 + \alpha_1 \sum_{i=1}^{n_s} K_1(x - y_{1,i}) + \alpha_2 \sum_{i=1}^{n_t} K_2(x - y_{2,i}) + \alpha_3 \sum_{i=1}^{n_{st}} K_3((x, t) - y_{3,i}) +$$

Les nombres d'agrégats  $n_s$ ,  $n_t$ ,  $n_{st}$  et les positions des centres d'agrégats sont inconnus

et sont à considérer comme des paramètres à estimer et à tester.

---

## V - CONCLUSION

---

Louis Pasteur jugea, en 1881, « fort invraisemblable que la nature, dans son évolution, ait déjà rencontré toutes les occasions de maladies virulentes ou contagieuses ». L'histoire récente des maladies émergentes lui donne raison. De nouveaux agents infectieux peuvent se répandre sur l'ensemble d'un continent et même passer d'un continent à l'autre (cf. le cas de la RVF). Dans le futur, les changements climatiques peuvent encore modifier profondément les équilibres microbiologiques existants [Reeves *et al.*, 1994 ; Houghton *et al.*, 1996 ; Martens, 1998 ; Colwell *et al.*, 1998, Bicout, 2005]. Seule la surveillance épidémiologique élargie, c'est-à-dire intégrant un « monitoring » de l'environnement, peut permettre de lutter efficacement contre ces fléaux. Les techniques de communication et d'observations spatiales

peuvent contribuer de façon majeure à cette médecine préventive. Cependant, l'analyse des données acquises ne peut pas se faire entièrement à partir de techniques statistiques. Ontologiquement, une maladie infectieuse émergente ne peut pas avoir d'histoire statistique. Le recours à la modélisation, qui suppose une conceptualisation des processus dynamiques en jeu, est nécessaire à la définition des protocoles d'observation. Pour modéliser, il convient, comme nous l'avons fait pour la RVF, de définir : (i) des ontologies d'agents invisibles exerçant des effets visibles ; (ii) des règles précisant ces actions sur les objets ; (iii) des contraintes éventuelles régissant la propagation des entités invisibles.

Nos travaux de modélisation de la RVF ont été à l'origine du déploiement, au Sénégal, d'un système de surveillance épidémiologique électronique conforme aux préconisations de



l'OMS et de la FAO (alerte précoce). Une architecture de communication hétérogène a été adoptée pour tenir compte des contraintes locales du déploiement. Elle comporte une utilisation de PDA (assistants personnels électroniques) pour la saisie et l'envoi des données géo-référencées par les agents sur le terrain (p.e. postes vétérinaires). Des PC ont été retenus pour équiper les districts installés dans des localités plus importantes (p.e. inspecteurs vétérinaires). Les communications se font indifféremment par téléphone filaire (tele-centres ruraux) ou par téléphone satellite pour les sites les plus isolés. L'ensemble de

ces terminaux, une vingtaine, est relié à un serveur national qui gère l'ensemble des échanges d'informations avec les acteurs de terrain, ainsi que l'échange bilatéral de données avec le serveur du *consortium S2E* situé à Toulouse. Le système d'information déployé au Sénégal dans le cadre du projet a permis à la fois : (i) de recueillir des données épidémiologiques, environnementales et entomologiques nécessaires à la validation du modèle de prévision ; et (ii) d'animer un réseau opérationnel de détection de l'apparition de nouveaux foyers et de contrôle des épidémies.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- AEEMA - Travaux du groupe « Eco-pathologie » de l'AEEMA (1985-1987) *Epidémiologie et Santé Animale*, 1988, **13**, 87-104.
- Anderson R.M. et May R.M. - *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1991.
- Bartlett M.S. - *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, London, UK, 1960.
- Bailey N.T.J. - *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and Its Applications*, London: Charles Griffin, 1975.
- Becker N.G. - *Analysis of Infectious Disease Data*. Chapman and Hall, London, 1989.
- Bernoulli D. - Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci. Paris*, 1760, 1-45.
- Bicout D.J., Chalvet-Monfray K. et Sabatier P. - Infection Persistence Time of *Aedes* Breeding Habitats. *Physica A.*, 2002, **305**, 597-603.
- Bicout D.J. et Sabatier P. - Mapping Rift Valley Fever vectors and prevalence pattern using rainfall variations. *Vector Borne Zoonotic Diseases*. 2004, **4**, (1), 33-42.
- Bicout D.J. - Conditions climatiques et maladies vectorielles. *Environnement, Risques & Santé.*, 2005, **4** (2), 99-100.
- Boccaro N., Cheong K. - Automata network SIR models for the spread of infectious diseases in population of moving individuals. *J. Phys. A. : Math. Gen.*, 1992, **25**, 2447-2461.
- Bollobas B. - *Random Graphs* Academic Press, New York, 1985.
- Brochart M., Barnouin J., Fayet, J.C. - Les mammites dans l'enquête éco-pathologique continue en élevages observatoires. *Bull. Group. Tech. Vet.*, 1984. (5), 7-24.
- Cardy J.L., Grassberger P. - Epidemic models and percolation. *J. Phys. A. : Math. Gen.*, 1985, **18**, L267-L271.
- Colwell RR, Patz JA. - Climate, Infectious Disease and Health. *Washington American Academy of Microbiology*, 1998.
- Daubney R., Hudson J. R. et Garnham P. C. - Enzootic hepatitis of Rift Valley Fever, An undescribable virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1931, **34**, 545-579.
- Davies F.G., Linthicum K. J. et James A. D. - Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bulletin Of The World Health Organization*, 1985. **63** (5), 941-3.
- Digoutte J.P. et Peters C.J. - General aspects of the 1987 Rift Valley fever epidemic in Mauritania. *Research In Virology*, 1989, **140** (1), 27-30.
- Digoutte J.P. - Une arbovirose d'actualité : la fièvre jaune, son histoire naturelle face à une fièvre hémorragique, la fièvre de la vallée du Rift. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1999, **92** (5), 343-348.
- Dubois M.A., Favier C. et Sabatier P. - Mathematical Modelling of Rift Valley Fever in Senegal. In: ESS'01. *13th*

- European Simulation Symposium and Exhibition Simulation in Industry*. October 18th-20th, 2001, Marseille., 4 p.
- Durrett R., Levin S.A. - Stochastic spatial models: a user's guide to ecological applications. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.*, 1994, **B343**, 329-350.
- Eisa M., Kheir el-Sid E.D., Shomein A.M. et Meegan J.M. - An outbreak of Rift Valley fever in the Sudan, 1976 [letter]. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine And Hygiene*, 1980, **74** (3), 417-9.
- El-Akkad A.M. - Rift Valley fever outbreak in Egypt, October-December 1977. *J.Egypt. Publ. Health Assoc.* 1978, **53**, 137-146.
- Favier C., Chalvet-Monfray K., Sabatier P., Lancelot R., Fontenille D. et Dubois M.A. - Rift Valley Fever in West Africa: the role of space in enzooticity. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. (submitted 07-26-2005).
- Fontenille D., Traore-Lamizana M., Diallo M., Thonnon J., Digoutte J. P. et Zeller H. G. - New vectors of Rift Valley fever in West Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, **4** (2), 289-93.
- Hamer W.H. - Epidemic disease in England. The Evidence of Variability and of Persistency of Type. *The Lancet*, 1906, **167** (4307), 733-739.
- Houghton JT, Meira Filho LG, Callander BA, Harris N, Kattenberg A, Maskell K (Ed). - Climate Change, 1995 the Science of Climate Change: Contribution of Working Group I to the Second Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change, 1996, Cambridge : Cambridge University Press.
- Källén A., Arcuri P. et Murray JD. - A simple model for the spatial spread and control of rabies. *J. Theor. Biol.*, 1985, **116**, 377-393.
- Kermack W.O. et Mac Kendrick A. G. - A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. A.*, 1927, **115**, 700-721.
- Kermack W.O. et Mac Kendrick A.G. - A contribution to the mathematical theory of epidemics II. The problem of endemicity. *Proc. Roy. Soc. A.*, 1932, **138**, 55-83.
- Kermack W.O. et Mac Kendrick A.G. - A contribution to the mathematical theory of epidemics III. Further studies of the problem of endemicity. *Proc. Roy. Soc. A.*, 1932, **141**, 92-122.
- La Rage - Informations techniques des services vétérinaires, 1977, Nos. 64-67. CNER: Paris.
- Levin S.A. - The problem of pattern and scale in ecology. *Ecology*, 1992, **73**, 1943-1967.
- Linthicum K.J., Anayamba A., Tucker C.J., Kelley P.W., Myers M.F. et Peters C. J. - Climate and Satellite Indicators to Forecast Rift Valley Fever Epidemic in Kenya. *Science*, 1999, **285** (5426), 397-285.
- MacDonald DW. - Rabies and Wildlife : a biologist's perspective. Oxford Univ. Press : Oxford, 1980.
- May RM., MacArthur RH. - Niche overlap as a function of environment variability. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 1972, **69**, 1109-1113.
- Martens P. - Climate, Infectious Disease and Health. *Washington American Academy of Microbiology*, 1998, 265-72
- Meegan J.M., Hoogstraal H. et Moussa M.I. - An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1977 *Veterinary Record*, 1979, **105** (6), 124-5.
- Murray JD, Stanley E.A., Brown DL. - On the spatial spread of rabies among fox. *Proc. Roy. Soc. (Lond.)*, 1986, **B229**, 111-150.
- N'Diaye P., Bicout D., Mondet B. et Sabatier P. - Population Dynamics of Natural *Aedes Vexans* Mosquitoes Vectors of Arboviruses. In: ICAJ, Italy, 2004.
- Ndione J.A., Besancenot J.P., Lacaux J.P. et Sabatier P. - Environnement et épidémiologie de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) dans le bassin inférieur du fleuve Sénégal. *Environnement Risques et Santé P.*, 2003, **2** (3), 176-182.
- Ndione J.A., Bicout D., Mondet B., Lancelot R., Sabatier P., Lacaux J.-P., Ndiaye M. et Diop C. - Conditions environnementales associées à l'émergence de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) dans le delta du fleuve Sénégal en 1987. *Environnement, Risques & Santé*, 2005, **4** (2), 1005-10.
- Newman M.E.J. et Watts D.J. - Phys. Lett., 1999, **A 263**, 341.
- Porphyre T., Bicout D. J. et Sabatier P. - Modelling the abundance of mosquito vectors versus flooding dynamics. *Ecological Modelling*, 2005, **183** (2-3), 173-181.
- Reeves W.C., Hardy J.L., Reisen W.K., Milby M.M. - The potential effect of global

- warming on mosquito-borne arboviruses. *J Med Entomol.*, 1994, **31**, 323-332.
- Ross R., Hudson H.P. - An application to the theory of probabilities to the study of a priori pathometry (part II). *Proc. R. Soc.*, 1917, **A93**, 225-40.
- Sabatier P., Dubois M. A., Lancelot R., Hendrickx P. et Lacaux J. P. - Space Surveillance & Mathematical Modelling of the Rift Valley Fever. "Observing our environment from Space. New solutions for a new millenarium". G. Begni. A.A. Balkema Publisher. Lisse, 2001, 317-323.
- Soper M.A. - The interpretation of periodicity in disease prevalence. *J. R. Stat. Soc.*, 1929, **A92**, 34-61.
- Stauffer D. et Aharony A. - Percolation Theory, 2nd ed. Taylor and Francis, London, 1994.
- S2E. <http://medias.obs-mip.fr/emercase>. <http://www.pasteur.fr/pasteur/international/Dai/s2e.html>. 2001.
- Tillon J.P., Cayla J.P. - Modélisation sur ordinateur en éco-pathologie porcine. *Rec. Med. Vét.*, 1986, **162** (6-7), 797-807.
- Toure O., Arpaillage J., Peul du Ferlo.- L'Harmattan, Paris, 1986.
- Tourre Y. M., Lacaux J. P., Güell A., Sabatier P., Coeffier E. et Braak L. - A French Initiative on Remote Sensing and Public Health. In: Wengen05, <http://medias.obs-mip.fr/emercase/WENGEN3.ppt> 2005, Suisse, September 12-14.
- Tuffery G. - Introduction à l'Écopathologie des systèmes piscicoles. Thèse de 3<sup>ème</sup> Cycle. Biologie animale et écologie. Univ. Paris VII, 1977, 137 p.
- Valleron A.-J. - Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie*, 2000, **323**, 429-433
- Vlad M. O., Schöfnisch B., Lacoursière C. - Statistical-Mechanical Analogies for Space-Dependant Epidemics. *Physica A.*, 1996, **229**, 365-401.
- Watts D.J. et Strogatz, S.H. - *Nature*, London, 1998, **393**, 440.
- Watts D.J. - Small Worlds. Princeton University Press, 1999, Princeton.
- Wilson M. L. - Rift Valley fever virus ecology and the epidemiology of disease emergence *Annals of The New York Academy of Sciences*, 1994, **740**, 169-80
- Zeller H. G., Fontenille D., Traore-Lamizana M., Thiogane Y. et Digoutte J.P. - Enzootic activity of Rift Valley fever virus in Senegal. *American Journal of Tropical Medicine And Hygiene*, 1997, **56** (3), 265-272.



## Remerciements

Nous remercions chaleureusement Bernard Toma pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail, et Christiane Mary de Bock pour le temps qu'elle nous a accordé pour le mettre en forme.