

DEFINITION ET EVALUATION DE LA STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LA RAGE VULPINE EN FRANCE : APPORT DE LA MODELISATION*

Marc Artois ¹

RESUME : Cet article présente une revue de modèles épidémiologiques publiés depuis 1973. Il concerne le contrôle de la rage vulpine en Europe. L'article suggère que les modèles peuvent aider à comprendre les interactions complexes entre l'écologie du réservoir et la transmission de l'infection. Ce type de modèles devrait permettre d'analyser les résultats de la prophylaxie et de prévoir ceux de nouveaux programmes.

Mots-clés : Rage, renard, contrôle, modélisation.

SUMMARY : The paper reviews rabies epidemiological models published since 1973. It focuses on the control of fox rabies in Europe. It is suggested that models can help the understanding of the complex interactions between the ecology of the reservoir and the transmission of the infection. Such models should be used to analyse results of disease control and forecast outcomes of new programmes.

Keywords: Rabies, fox, control, modelling.



I – INTRODUCTION

Nous proposons d'étudier comment la stratégie de lutte contre la rage a pu bénéficier en France de l'apport de la modélisation épidémiologique de la rage vulpine.

Le lecteur intéressé par une revue quasi exhaustive de la littérature internationale trouvera une description comparative des différents modèles épidémiologiques de la rage vulpine dans un article récent : Harris et White [2004]. Nous ne mentionnerons dans la revue présentée ici qu'une partie de ces modèles, utiles à notre propos, complétée par

d'autres références publiées dans des revues d'expression française.

Notre objectif est de résumer pour le lecteur francophone les principes de la modélisation de la rage vulpine et d'en présenter les principales variantes, de replacer les choix prophylactiques, dans le contexte historique des connaissances des années 1980, et de montrer l'intérêt qu'a pu avoir la modélisation pour la mise en œuvre des campagnes de vaccination orale des renards contre la rage.

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

¹ Equipe de biomathématique et épidémiologie (Unité EPSP, TIMC), ENV Lyon, 1, avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Etoile, France

II - LA LUTTE CONTRE LA RAGE

1. OPTIONS STRATEGIQUES

La rage est une zoonose « stricte », sans propagation possible au sein des populations humaines. De ce fait, la seule menace qu'elle représente est celle d'un contact infectant avec le réservoir, un renard enragé dans le cas examiné. La contagion peut être directe, ou le plus souvent indirecte, par le relais d'un mammifère domestique contaminé. La stratégie de prévention d'apparition de cas humain consiste donc à interrompre la chaîne de transmission soit à la source, soit au niveau du « véhicule » domestique soit enfin, en fin de chaîne, au niveau de la victime humaine.

Des études économiques ont montré que la stratégie consistant à vacciner les renards contre la rage était globalement rentable [Blancou, 1985]. Cette option de prophylaxie médicale, inconcevable avant les premiers travaux fondateurs de G. Baer *et al.* [1971], repose sur un contrôle de la propagation du virus dans la population source. Elle se heurtait néanmoins à l'époque à de vives critiques concernant sa faisabilité.

2. QUESTIONS POSEES

Les modèles épidémiologiques de la rage vulpine ont permis de poser deux types de questions, relatives à l'épidémiologie ou à la prophylaxie.

La propagation inéluctable de l'épizootie pendant un demi siècle, notamment en direction de l'Ouest du continent, suscitait des interrogations sur les raisons des patrons de progression observés ; comment expliquer la distance parcourue en une année et les

événements conduisant à l'avance du fameux « front » de la rage ? En progressant, ce front semblait laisser derrière lui un « vide » résultant de la mortalité occasionnée par la maladie ; « comment la rage pouvait donc persister et réapparaître, pourquoi réapparaissait-elle de façon cyclique, existait-il un réservoir autre que le Renard, victime désignée de la vindicte sanitaire ?... »

Les mesures de lutte contre la rage terrestre reposaient sur deux options opposant des catégories de citoyens fondant leur opinion sur des arguments inconciliables : la destruction des renards semblait une affaire de bon sens et constituait la seule action susceptible de démontrer une activité concrète en faveur de la défense de la santé des populations humaines ; à l'opposé, la vaccination des renards semblait un défi scientifique à relever, malgré des risques environnementaux, mais il fallait pouvoir immuniser suffisamment de renards pour arrêter durablement le processus. Les deux solutions (destruction ou vaccination) nécessitaient une très importante mobilisation de moyens humains et matériels ; la planification de ces mesures en termes de zones à traiter et de saison optimale soulevait des interrogations.

Plus récemment, depuis une dizaine d'années, des progrès en matière de contrôle des naissances des animaux sauvages ouvrent la voie à une possible contraception des renards qui n'est pas sans soulever également l'inquiétude des « naturalistes » qui y voient un jeu d'apprenti sorcier ; or l'efficacité du procédé n'apparaît pas de façon claire.

III - LES MODELES

1. TYPES

La littérature consacrée aux modèles épidémiologiques de la rage est foisonnante car cette maladie inspire les modélisateurs par l'importance des enjeux et la relative simplicité de son mode de transmission (tableau I).

Les modèles sont constitués en une sorte de filiation, depuis leur création initiale puis leurs adaptations et améliorations successives par divers auteurs. Le principe de la modélisation

est résumé sur la figure 1 et détaillé en annexe.

La première tentative de simulation informatique de la rage semble être celle de Preston [1973]. Il plaçait des groupes de huit renards, sur un damier et étudiait la propagation de la rage, aboutissant à prédire une extinction de celle-ci par une vaccination de 75% de la population.

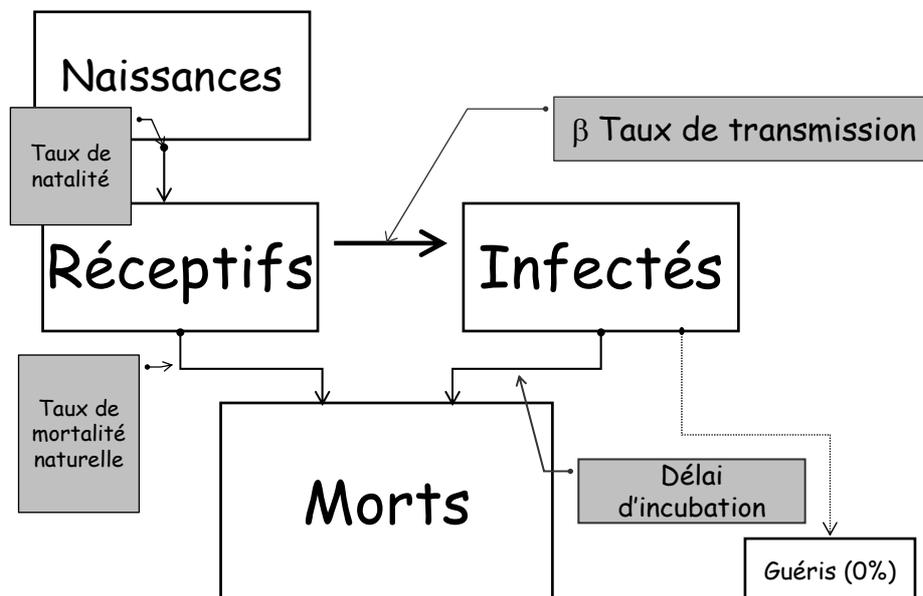
Tableau I
Liste de revues de la littérature consacrées* à la modélisation de la rage

Premier auteur	Année de publication	Titre abrégé**	Nombre de modèles présentés ou analysés
ARMITAGE	1980	Modelling the transmission of rabies	05
ARTOIS	1985	Point de vue des biologistes	15
BACON	1985	Population dynamics of rabies (livre)	05
AUBERT	1988	Influence de la vaccination	17
SMITH (G.C.)	1991	Rabies in urban foxes	16
PECH	1992	Contingency planning in Australia	17
COURCHAMP	1992	Mémoire bibliographique	06
BARLOW	1996	Critical evaluation of wildlife disease models	14
HARRIS	2004	Epidemiological models	19

* au moins en partie ** voir bibliographie pour la référence complète

Figure 1

Schéma du modèle épidémiologique SIR de la rage :
« Susceptible » = réceptif, Infecté, « Recovered » = guéri



Reprenant la dichotomie, que nous avons utilisée précédemment, les conclusions ou suggestions les plus marquantes peuvent être résumées de la façon qui suit.

1.1. DETERMINISTES SIMPLES

Notamment illustrés par la lignée des travaux d'Anderson [déjà cités] et A.D.M. Smith [1985] et Murray *et al.* [1986], ainsi que par celle des travaux initiés par Boisvieux et Lambinet [Lambinet *et al.*, 1978], repris par Garnerin et Valleron [1985], puis, enfin, Langlais *et al.* [Artois *et al.*, 1997 ; Suppo *et al.*, 2000]. Toutefois, les modèles déterministes ont fait l'objet de virulentes critiques par Mollison [1987, 1991 in Harris et White], ces critiques sont mentionnées en discussion.

Les premières versions de ces modèles n'étaient pas spatialisées, mais certaines le sont devenues par la suite ; la plupart se fondent sur des hypothèses d'homogénéité du taux de transmission et de constance du seuil de persistance ; enfin, chez certains, la rage peut persister à une très faible incidence, impliquant moins d'un renard contaminé par unité de temps...

1.2. STOCHASTIQUES SPATIALISES

Il s'agit de simulations informatiques, utilisant des calculateurs numériques (perfectionnés pour l'époque) comme celui de David *et al.* [1982] ou celui créé en Ontario par Tinline *et al.* [1985] et repris en Grande Bretagne par G. C. Smith [Smith, 1995 ; Smith et Cheeseman, 2002 ; Smith et Harris, 1991].

Ils sont parfois considérés comme plus réalistes car ils intègrent de nombreux événements liés à la biologie du Renard. Toutefois, comme les modèles déterministes, la variabilité possible de la force d'infection en fonction des conditions écologiques est peu prise en compte. L'extinction de la rage peut survenir lorsque le nombre de renards réceptifs devient trop faible ; en réalisant de nombreuses simulations (processus de Monte Carlo), on peut calculer une probabilité d'extinction ou de persistance en fonction des conditions choisies pour réaliser les simulations.

2. REPONSES AUX QUESTIONS

Les modèles ont permis à leurs auteurs de formuler des hypothèses intéressantes aux questions posées :

Sur la vitesse de propagation du front, toutes les approches convergent pour en faire principalement une résultante du délai d'incubation et du rayon d'action d'un renard dans son domaine vital [David *et al.*, 1982 ; Kallen *et al.*, 1985] ; la dispersion, bien que pouvant entraîner des déplacements sur de très longues distances, offre une moindre probabilité de progression du front épizootique.

Les résurgences de rage peuvent parfaitement s'expliquer sans faire intervenir d'autre réservoir que le renard, par un mécanisme d'ensemencement de la zone située en arrière d'un front (où une densité suffisante de renards réceptifs s'est reconstituée) par les renards infectés des zones épizootiques amont et éventuellement aval [David *et al.*, 1982].

Les cycles qui en résultent peuvent s'expliquer parfaitement, selon notamment le modèle d'Anderson *et al.* [1981], par des combinaisons de paramètres de densité et de durée d'incubation. Des oscillations d'incidence amorties conduisent à un équilibre stable entre le taux d'infection et l'effectif de la population (taux de prévalence de l'ordre de 3 à 7%) ; la rage peut donc avoir un effet régulateur sur les effectifs de renards, notamment sur les populations en croissance malthusiennes [Artois *et al.*, 1997].

Concernant le choix de contrôler la rage par la vaccination, malgré l'incrédulité des décideurs, toutes les approches de modélisation ont convergé pour démontrer la faisabilité d'une immunisation de masse des renards (cf. revue in Harris et White, 2004), à partir du moment où une méthode permettait d'administrer efficacement l'antigène vaccinal, et à la condition que les effectifs soient ceux observés en Europe à la fin des années 1970 : de l'ordre de un renard voire un couple, aux 100ha.

Les modèles suggèrent notamment que la destruction de renards ne permet pas de maintenir durablement les effectifs en dessous du seuil critique permettant d'éradiquer la maladie, pour peu que la population soit régulée de façon logistique.

Enfin, les travaux les plus récents indiquent qu'un certain degré de contraception pourrait permettre de contrôler la rage dans une population théorique ayant atteint une densité rendant l'élimination de la rage problématique, sans pour autant entraîner la disparition de cette population [Suppo *et al.*, 2000].

Une question est restée en revanche sans réponse satisfaisante, celle de l'arrêt de la progression spatiale de l'épizootie sur la plus grande longueur du front en Europe, à la fin

des années 1970 [Blancou *et al.*, 1987]. L'analyse des modèles épidémiologiques permettrait pourtant de suggérer les mécanismes qui peuvent expliquer ce phénomène dont la pérennité n'a pu être vérifiée en raison du succès de la prophylaxie ; selon la revue de Harris et White, déjà citée, les mécanismes à invoquer sont liés à la variabilité de la durée d'incubation, l'hétérogénéité de la dimension des domaines vitaux, de l'effectif et du renouvellement des renards occupant ces domaines, qui influencent le taux de transmission.

3. INTERET ET LIMITES

Toutes les modélisations se sont appuyées sur les connaissances du moment. Bien que le Renard ait fait l'objet de nombreuses recherches, les données démographiques étaient insuffisantes pour réellement comprendre les mécanismes de la dynamique de la population de cette espèce ; par ailleurs on ne disposait que d'hypothèses sur le taux de rencontre et l'efficacité de la transmission du virus, qui est aux yeux de Macdonald et Bacon [1982] le paramètre essentiel auxquels les modèles sont les plus sensibles.

La plupart des lois qui régissent les interactions entre les paramètres des modèles restent linéaires ; il s'agit probablement d'une approximation acceptable dans le « milieu » du champ des possibilités, mais aux « bornes » du domaine de ce qui est envisageable, ces lois peuvent ne pas représenter fidèlement la réalité : par exemple, lorsque la densité est extrêmement faible ou, à l'inverse, lorsque les groupes de renards atteignent un effectif important. Les mécanismes qui permettent aux renards de se rencontrer ou de s'éviter, notamment s'ils perçoivent qu'un congénère est malade, sont inconnus.

Pourtant ces modèles ont permis aux scientifiques qui en ont pris connaissance de mieux formuler les hypothèses à tester, et de mieux apprécier les risques à prendre en matière de lutte collective contre la rage vulpine.

A ma connaissance, en tant qu'outil d'aide à la décision, ils n'ont jamais été utilisés directement par les décideurs pour la mise en place des campagnes de lutte ; toutefois, pour autant que les experts aient été consultés dans les comités chargés d'éclairer ces décisions, beaucoup de ces experts avaient connaissance de ces travaux ; à tout le moins, l'équipe scientifique référente du ministère français de l'agriculture de cette époque, intégrait cette approche dans sa propre démarche d'analyse et de recherche.

L'opposition entre approche déterministe et stochastique a perdu aujourd'hui de son sens, puisque les deux modes de calcul peuvent être utilisés dans un même modèle (cf. Bicot et Artois, ce volume).

L'approche déterministe s'avère plus simple à comprendre, voire à utiliser par un biologiste ou un décideur ; la traduction des hypothèses et des règles de calcul est plus « transparente » pour le lecteur ou l'utilisateur, mais ce type de modèle semble plus simplificateur, donc réducteur et mal adapté aux événements rares survenant dans de petits effectifs.

L'approche stochastique semble à l'inverse plus puissante dans sa capacité à simuler une situation complexe², mais donne aux utilisateurs non experts une impression de « boîte noire » qui risque de conforter une hostilité préconçue.

Finalement, l'utilisation de modèles épidémiologiques dans le cas de la rage vulpine n'a jamais comblé les lacunes des données de terrain ; elle a permis d'ordonner les connaissances disponibles pour formuler des hypothèses robustes. Ces hypothèses peuvent être testées de deux façons, soit sous forme d'étude de vérification, soit sous forme de décision d'action prophylactique, manière indirecte de validation.

Deux questions contemporaines restent l'objet d'une controverse scientifique opposant des scientifiques français à certains de leurs homologues européens ; nous voudrions les exposer brièvement à la fin de cet exposé, afin de démontrer l'intérêt de la modélisation...

² Remarquons alors que si une grande complexité nécessite la réalisation de nombreux calculs pour estimer une probabilité de survenue, on confie au modèle le soin de déterminer la résultante des interactions entre paramètres, ce qui peut masquer des redondances, voire des erreurs.

IV - DISCUSSION, PERSPECTIVES

Chacune de ces controverses concerne le contrôle de la rage et bien qu'elles remontent toutes deux à quelques années, elles continuent de sévir.

➤ La première concerne la persistance de la rage vulpine en Allemagne ; alors que la Belgique, la France, le Luxembourg ou la Suisse réussissaient à se défaire du fléau une fois la vaccination orale des renards correctement appliquée sur le terrain, l'Allemagne subissait des revers. Des épidémiologistes ont analysé les raisons de cette situation : toute une lignée de modèles s'est attachée à simuler la situation épidémiologique en Allemagne, en particulier la persistance de petits foyers isolés [Tischendorf *et al.*, 1998 ; Thulke *et al.*, 2000] ; la résurgence de foyers proches des frontières du Rhin a récemment contribué à entretenir la controverse. Selon ces hypothèses, la rage peut se maintenir jusqu'à six ans, sans être détectée. L'analyse spatiale des foyers persistants réalisée dans ce cadre [Thulke *et al.*, 2004 ; Eisinger *et al.*, 2005] montre que les cas de rage, indiquant ces zones de persistance sporadique, en dépit de la vaccination, se concentrent dans des habitats péri-urbains où la distribution d'appâts vaccins est difficile et hétérogène, expliquant le patron épidémiologique observé.

Certains experts en France, s'appuyant sur les performances du vaccin utilisé dans ce pays, préfèrent avancer que seule la stratégie vaccinale est à mettre en cause. Leur raisonnement s'appuie sur le fait que l'emploi d'autres types de vaccins a permis, ailleurs, un contrôle de l'épizootie.

Dans les deux approches, il n'y a malheureusement pas de mise à l'épreuve des hypothèses de façon contradictoire : les modèles épidémiologiques allemands ne testent pas l'efficacité qu'auraient des vaccins très immunogènes et peu thermosensibles, les épidémiologistes français ne démontrent pas que les vaccins employés avec succès en France ou en Belgique auraient le même effet s'ils étaient employés dans les habitats et avec les barrières administratives des « länder » allemands, notamment dans les zones périurbaines.

Dans une telle situation, une équipe neutre pourrait réaliser une simulation informatique prenant en compte tant la variabilité des conditions écologiques (habitat péri urbain contre habitat rural), que celle des appâts

vaccins ; il en résulterait probablement des hypothèses plus clairement démontrables sous forme de protocoles de vaccination.

➤ La seconde controverse n'a pas pris véritablement la tournure du débat public qu'a revêtu la précédente ; elle oppose les conceptions des modélisateurs britanniques à celles de leurs homologues du continent.

Les modèles britanniques ont été cantonnés à un contexte théorique puisque la rage vulpine n'a heureusement jamais été importée en Angleterre ; ces modèles visent à prévoir la stratégie qui permettrait d'éradiquer un foyer le plus rapidement possible [travaux de Smith G.C. *et al.* déjà cités] ; il s'agit donc de modèles orientés vers la phase épizootique, où l'incidence augmente rapidement et la maladie se reprend de façon centrifuge à partir d'un foyer index.

Si ces modèles ne dénie pas un certain succès à la vaccination orale des renards, ils montrent bien que le délai nécessaire à l'obtention d'une immunité de masse est un handicap ; dans la mesure où un appât aurait une bonne attractivité, les modèles suggèrent que l'administration d'un poison à la place du vaccin, serait dans ces conditions plus efficace...

Le paramétrage des modèles qui démontrent la supériorité de la vaccination sur les destructions de renards [notamment : Murray *et al.*, 1986], de telle sorte qu'ils s'appliquent au contrôle d'un foyer en émergence, aboutirait probablement à démonter une efficacité des empoisonnement (sur ce sujet, outre Harris et White, 2004, déjà cités, voir Barlow, 1996). Toutefois, la question posée n'est plus celle de l'efficacité du procédé, mais bien celle de ses effets collatéraux ! Les études réalisées sur les prises d'appâts vaccinaux montrent qu'une fraction importante de ceux-ci est consommée par des espèces non-cibles ; ce n'est donc pas en terme d'efficacité du contrôle de la rage que la question de l'empoisonnement se pose, mais bien en terme de sécurité environnementale. Il est possible que, pour le contrôle d'un foyer focal émergent, des décideurs accepteraient de prendre le risque de détruire blaireaux ou autres petits carnivores sauvages, sangliers, et animaux de compagnie ; mais à l'échelle du continent et pour contrôler un phénomène de l'ampleur de la rage vulpine à la fin du XX^{ème} siècle, le refus d'un tel choix semble compréhensible.

V - CONCLUSION

Le cas de la rage vulpine constitue une illustration intéressante de l'utilité de la modélisation en épidémiologie, particulièrement dans le processus de prise de décision ; la discussion qui précède montre qu'en « objectivant » les choix d'hypothèses et leurs conditions d'application, la modélisation permet aux épidémiologistes de construire leur compréhension du phénomène d'intérêt de façon rigoureuse et objective ; la modélisation permet de délimiter les champs de la connaissance certaine, probable ou possible et d'anticiper des événements pouvant résulter de combinaisons jugées irréalistes ou impossibles à réaliser expérimentalement, pour des raisons matérielles.

Comme le suggère peut-être la faible participation des décideurs à la Journée de l'AEEMA sur la modélisation, cet outil d'aide à

la décision n'est pas encore entré dans la pratique courante en santé publique vétérinaire ; mais il ne se distingue peut être pas à cet égard d'autres approches scientifiques moins mathématiques, mais plus biologiques, voire sociologiques ou politiques. La preuve de son intérêt dans ce cadre reste donc à apporter.

Avant que la rage « terrestre » ne fasse un possible retour à l'Ouest du continent européen, la grippe aviaire offre une nouvelle opportunité de faire appel à l'outil d'investigation, de compréhension et de prévision qu'est la modélisation en épidémiologie. Or, la plupart des acquis en matière de modélisation de la rage sont transposables à cette nouvelle menace épidémiologique.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson R.M., Jackson H.C., May R.M. and Smith A.M. - Population dynamics of fox rabies in Europe. *Nature*, 1981, **289**, 765-771.
- Artois M., Langlais M. and Suppo C. - Simulation of rabies control within an increasing fox population. *Ecological Modelling*, 1997, **97**, 23-34.
- Baer G.M., Abelsandh M.K. and Debbie J.G. - Oral vaccination of foxes against rabies. *American Journal of Epidemiology*, 1971, **93**, 487.
- Bailey N.T.J. - *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*, 2nd ed. Charles Griffin & Company LTD, London, 1975.
- Barlow N.D. - The ecology of wildlife disease control: Simple models revisited. *Journal of Applied Ecology*, 1996, **33**, 303-314.
- Blancou J. - Les vaccins et la vaccination antirabique des animaux domestiques et sauvages en Europe. *Revue scientifique et technique de l'Office international des Epizooties*, 1985, **4**, 235-247.
- Blancou J., Aubert M. and Artois M. - Fox rabies In: *The natural history of rabies*, 2nd ed. Baer GM, ed. CRC Press, Boca Raton, 1991; 257-290.
- Blancou J., Aubert M., Artois M. et Barrat J. - Pourquoi la rage ne progresse plus en Europe depuis dix ans ? *Bulletin Epidémiologique Mensuel de la Rage en France*, 1987, **17** (9) :1-7.
- Chautan M., Pontier D. and Artois M. - Role of rabies in recent demographic changes in Red Fox (*Vulpes vulpes*) populations in Europe. *Mammalia*, 2000, **64**, 391-410.
- Courchamp, F - Modèles épidémiologiques des microparasitoses dans les populations mammaliennes quelques exemples. *Mémoire bibliographique de DEA, modélisation des phénomènes biologiques*. Lyon: Université Lyon 1 (UCBL), 1992, 39 p.
- David J.M., Andral, L. and Artois, M. - Computer Simulation Model of the Epi-Enzootic Disease of Vulpine Rabies. *Ecological Modelling*, 1982, **15**, 107-125.
- De Jong M. - Mathematical modelling in veterinary epidemiology: why model building is important. *Preventive Veterinary Medicine*, 1995, **25**, 183-193.
- Eisinger D., Thulke H.-H., Selhorst T. and Muller T. - Emergency vaccination of rabies under limited resources - combating or containing? *BMC Infectious Diseases*, 2005, **5**, 10.

- Garnerin P. et Valleron A.J. - Un modèle informatique de la rage vulpine. A discrete events computer model of vulpine rabies. *Rev Epidém et Santé Publ*, 1985, **33**, 29-38.
- Harris S. and White P.C.L. - Epidemiological models In: *Historical perspective of rabies in Europe and the Mediterranean Basin*, King AA, R. FA, Aubert M, et al., eds. OIE, World organisation for animal health, Paris, 2004, 293-309.
- Kallen A., Arcuri P. and Murray J.D. - A simple model for the spatial spread and control of rabies. *Journal of Theoretical Biology*, 1985, **116**, 377-393.
- Kermack W.O. and McKendrick A.G. - A contribution to the mathematical theory of epidemics. *A. Proc R Soc Lond A*, 1927, **115**, 700-721.
- Lambinet D., Boisvieux J.F., Mallet A., Artois M. et Andral L. - Modèle mathématique de la propagation d'une épizootie de rage vulpine. *Rev Epidém et Santé Publ*, 1978, **26**, 9-28.
- Macdonald D.W. and Bacon P.J. - Fox society, contact rates, and rabies epizootiology. *J Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 1982, **5**, 247-256.
- Macdonald D.W. and Voigt D.R. - The biological basis of rabies models In: *Population dynamics in wildlife*, Bacon PJ, ed. Academic Press, London, 1985, 71-108.
- Murray J.D., Stanley E.A. and Brown D.L. - On the spatial spread of rabies among foxes. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1986, **229**, 111-150.
- Naulin J.-M. Simulations numériques et analyse mathématique de modèles de viroses dans des populations structurées. *Ecole doctorale de mathématique et informatique*. Bordeaux I, 2001; 174 p.
- Pech R.P. and Hone J. Models of Wildlife Rabies. In: *Wildlife Rabies; Contingency planning in Australia 1992*; 147-157.
- Preston E.M. - Computer simulated dynamics of a Rabies-controlled fox population. *J Wildl Manage*, 1973, **37**, 501-512.
- Smith A.D.M. - A continuous time deterministic model of temporal rabies In: *Population dynamics of rabies in wildlife*, Bacon PJ, ed. Academic Press Inc., London, 1985, 131-146.
- Smith G.C. - Modelling rabies control in the UK: the inclusion of vaccination. *Mammalia*, 1995, **59**, 629-637.
- Smith G.C. and Cheeseman C.L. - A mathematical model for the control of diseases in wildlife populations: culling, vaccination and fertility control. *Ecological Modelling*, 2002, **150**, 45-53.
- Smith G.C. and Harris S. - Rabies in urban foxes (*Vulpes vulpes*) in Britain: the use of a spatial stochastic simulation model to examine the pattern of spread and evaluate the efficacy of different control regimes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1991, **334**, 459-479.
- Smith G.C. and Wilkinson D. - Modeling control of rabies outbreaks in red fox populations to evaluate culling, vaccination, and vaccination combined with fertility control. *Journal Wildlife Disease*, 2003, **39**: 278-286.
- Suppo C., Naulin J.-M., Langlais M. and Artois M. - A modelling approach to vaccination and contraception programmes for rabies control in fox populations. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 2000, **267**, 1575 - 1582.
- Thulke H.-H., Lutz T., Staubach C., Selhorst T., Florian J., Müller T., Schlüter H. and Wissel C. - The spatio-temporal dynamics of a post-vaccination resurgence of rabies in foxes and emergency vaccination planning. *Preventive Veterinary Medicine*, 2000, **47**, 1.
- Thulke H.-H., Selhorst T., Müller T., Wyszomirski T., Müller U. and Breitenmoser U. - Assessing anti-rabies baiting - what happens on the ground? *BMC Infectious Diseases*, 2004, **4**, 9.
- Tischendorf L., Thulke H.-H., Staubach C., Müller M.S., Jeltsch F., Goretzki J., Selhorst T., Müller T., Schlüter H. and Wissel C. - Chance and risk of controlling rabies in large-scale and long-term immunized fox populations. *Proc R Soc Lond B*, 1998, **265**, 839-846.
- Valleron A.-J. - Les rôles de la modélisation en épidémiologie: Roles of mathematical modelling in epidemiology. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie*, 2000, **323**, 429.
- Voigt D.R., Tinline RR. and Broekhoven L.H. - A spatial simulation model for rabies control In: *Population dynamics of rabies in wildlife*, Bacon PJ, ed. Academic Press, London, 1985; 311-349.

ANNEXE : METHODES DE MODELISATION

La figure 1 présente les principales étapes du cycle de l'infection selon un modèle « classique » de type déterministe ; ce schéma permet de visualiser les hypothèses simplificatrices qui sont adoptées par les modélisateurs et les phénomènes qui sont pris en compte. L'effectif d'une population de renards est obtenu à chaque étape du processus en sommant les naissances, les individus réceptifs, les infectés et les morts.

On fixe des règles pour passer d'une catégorie à l'autre, en fonction des connaissances de la biologie du Renard [Macdonald et Voigt, 1985] et de l'épidémiologie de la rage [Blancou *et al.*, 1991].

1. REGLES DEMOGRAPHIQUES

Certains modèles peuvent ne prendre en compte qu'une seule catégorie d'individus, un renard de sexe et d'âge moyen en quelque sorte... Mais, avec un minimum de prise en compte des réalités biologiques, la population peut être subdivisée en individus mâles et femelles, et en classes d'âge (jeunes de moins d'un an et adultes).

On affecte alors une certaine fertilité aux femelles de façon à produire des naissances.

Chaque individu subit une mortalité dite naturelle (accidents, maladie) qui peut dépendre des paramètres structurant le modèle (fonction par exemple de la saison, du sexe ou de l'âge).

Certains modèles intègrent également des règles pour tenir compte du nomadisme des renards, de telle sorte que certains d'entre eux puissent sortir de la population et d'autres y entrer.

Des règles permettent de déterminer l'effectif total : dans une population « logistique » on ajustera les « entrées » en fonction des « sorties », une population « malthusienne » aura un certain taux net d'accroissement, de

façon à rendre compte des observations faites sur les tendances à long terme des effectifs de renards en Europe à la fin du XX^{ème} siècle [Chautan *et al.*, 2000].

2. CALENDRIER

Les effectifs des différentes catégories d'individus varient dans le temps, soit de façon continue, soit par paliers (quantième d'une année calendaire de durée équivalente à l'incubation) ; cette deuxième éventualité permet de produire à certaines saisons des phénomènes jugés importants pour l'épidémiologie de la rage vulpine, comme la saison des naissances (au printemps) ou la période de dispersion (en automne).

3. CARTOGRAPHIE

Certains modèles intègrent une dimension spatiale. Les individus ou les groupes (on prend alors en compte une représentation de la structure sociale de la population) sont placés sur un domaine d'étude, représenté par un damier ; on peut alors déplacer les renards comme des pions. Assez peu de modèles (2/19 : Harris et White, 2004) intègrent une hétérogénéité élémentaire de l'espace comme la présence de barrières naturelles [Naulin, 2001].

4. EPIDEMIOLOGIE

L'essentiel de la difficulté de la modélisation épidémiologique est de quantifier le passage de l'état réceptif (*susceptible* en anglais) à celui de renard enragé.

La théorie des épidémies [Bernouilli¹ *in* Valleron 2000 ; Kermack et McKendrick, 1927 ; Bailey, 1975] fournit les bases théoriques à ce calcul.

¹ Bernoulli D., Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, Histoire de l'Académie royale des sciences : mémoires de mathématiques et de physique, 1766, pp. 1-40.

Mode déterministe

Le nombre d'infectés est une fonction du nombre de réceptifs et d'infectés, selon un coefficient rendant compte de la « force d'infection » (efficacité de la transmission lorsqu'un réceptif est au contact d'un infecté).

Mode aléatoire

Le passage de l'état de réceptif à celui d'infecté dépend d'un tirage au sort, selon une loi choisie pour sa bonne corrélation avec les observations du terrain (si on en dispose) ou bien avec des phénomènes comparables déjà décrits. Ces modèles sont appelés « stochastiques ».

Une des difficultés théoriques de modéliser la transmission d'une maladie infectieuse consiste à décider s'il est plus réaliste de représenter une force de transmission identique entre tous les individus, indépendamment de l'effectif de la population et de sa structure sociale, ou bien de considérer que la transmission peut être plus efficace entre certaines catégories d'individus [De Jong *et al.*, 1995]. Il n'existe pas de réponse simple, *a priori*, à cette épineuse question.

5. LA PROPHYLAXIE

Beaucoup de modèles visent à tester l'efficacité des méthodes de contrôle de la propagation de la rage au sein du réservoir vulpin.

La première hypothèse testée fut celle de la vaccination [Anderson *et al.*, 1981]. Ceci semblait à l'époque parfaitement fantaisiste ! Le procédé de calcul consiste à diminuer le nombre d'individus réceptifs, soit définitivement, soit temporairement, tout en laissant aux « vaccinés » la possibilité de se reproduire et de mourir...

Par la suite, de nombreux modèles ont essayé de comparer la stratégie de la vaccination avec celle des destructions (*culling*) ; on ajoute alors une surmortalité, toute la difficulté étant de décider si on privilégie l'hypothèse que celle-ci est additive aux autres causes de mortalité (naturelle ou due à la rage, modèles malthusiens) ou compensée par des mécanismes de régulation (selon la théorie de la densité dépendance des phénomènes démographiques dans les populations naturelles, modèles logistiques).

Enfin, plusieurs modèles permettent désormais de tester l'intérêt de mesures contraceptives, ou de stérilisation, associées ou pas, à la vaccination antirabique [Suppo *et al.*, 2000 ; Smith et Wilkinson, 2003] ; dans ce cas le taux de fertilité est diminué de façon provisoire ou permanente.



Remerciements

Nous remercions l'AEEMA pour son aimable invitation à participer aux Journées de 2005 consacrées à la modélisation en épidémiologie ; l'auteur remercie Mme M.J. Duchêne (AFSSA Nancy) pour son aide dans la recherche de documents bibliographiques ; il exprime également sa gratitude nostalgique au Groupe de travail sur la modélisation de feu le CNEVA, et au Groupe de travail sur les viroses de carnivores, principalement Michel Langlais et ses collaborateurs à Bordeaux II, ainsi que Dominique Pontier à Lyon I, et finalement, à nos ex-étudiants : Franck Courchamp, Emmanuelle Fromont, Christelle Suppo et Jean Marc Naulin.