

APPORT DE LA MODÉLISATION POUR RÉDUIRE L'INCERTITUDE DANS LE DEVENIR D'UNE MALADIE ANIMALE : EXEMPLE DE LA FIÈVRE APHTEUSE EN FRANCE *

Marsot Maud¹, Rautureau Séverine², Dufour Barbara³ et Durand Benoît¹



RESUME

Qu'apporte la modélisation dans la réduction de l'incertitude sur la propagation d'une maladie animale infectieuse ? L'exemple pris dans cet article est celui de la fièvre aphteuse (FA) en France. L'objectif est d'analyser l'aide apportée par la construction d'un modèle dans la mesure de l'incertitude sur la dynamique d'une épizootie de FA en France afin d'identifier les sources de cette incertitude et les actions susceptibles de la réduire. La première source d'incertitude est l'incertitude épistémologique liée à une insuffisance de connaissances lors de la construction du modèle, et notamment dans l'estimation ou le choix des valeurs de paramètres. Pour la mesurer, nous avons eu recours à une analyse de sensibilité. La seconde source d'incertitude est l'incertitude stochastique. Pour la comprendre, nous avons mesuré la variabilité des épizooties simulées par notre modèle en fonction du point de départ (lieu et date) de l'épizootie, avant d'analyser comment cette variabilité stochastique pouvait être modifiée par la stratégie de contrôle utilisée.

Après une présentation de la structure et des principes de fonctionnement du modèle, une analyse de sensibilité est présentée. Elle concerne deux paramètres du modèle : la vitesse de diffusion de la maladie (lente ou rapide) et le niveau de ressources allouées au contrôle (niveau normal ou dégradé). Les résultats de l'analyse de l'incertitude stochastique sont ensuite présentés, pour une vitesse de diffusion rapide et un niveau de ressources normal. Nous montrons l'évolution de la variabilité lorsque s'affine la connaissance du lieu de démarrage de l'épizootie est décrite, en distinguant trois niveaux de localisation : le niveau national, régional et le niveau élevage. Nous montrons finalement comment cette variabilité est modifiée par les mesures de contrôle mises en œuvre : l'abattage préventif ou la vaccination.

Au bilan, la modélisation de la propagation de la FA a permis de mieux appréhender les sources d'incertitude du potentiel devenir de la FA en cas de réintroduction en France. La prise en compte de cette incertitude alimente la réflexion sur le choix de la stratégie de contrôle à employer en cas d'épizootie de FA en France.

Mots-clés : modélisation, incertitude, fièvre aphteuse.

ABSTRACT

How does modeling contribute to the reduction of uncertainty in the evaluation of the spread of an infectious animal disease? To illustrate this, foot-and-mouth disease (FMD) in France was taken as an example. The objective was to analyze the contribution afforded by the construction of a model in the evaluation of uncertainty on FMD dynamics in France, in the identification of sources of uncertainty and in the actions designed to reduce it.

.../..

* Texte de la conférence présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 19 mars 2015

¹ Université Paris-Est, EPI, Laboratoire de santé animale, ANSES, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94706 Maisons-Alfort, France

² Bureau de la santé animale, DGAL, 251, rue de Vaugirard - 75732 Paris, France

³ EPIMAI, ENVA, USC ANSES, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort, France

.../..

The first source of uncertainty is the epistemological uncertainty associated with a lack of knowledge during the construction of the model, particularly in the estimation or the choice of values for the parameters. To evaluate it, we performed a sensitivity analysis. The second source of uncertainty is the stochastic uncertainty. To understand it, we measured the variability in simulated epizootic diseases depending on the starting point (place and date) of the epizootic, before analyzing how this stochastic variability could be modified by using of various strategies for control of the disease.

Following a presentation of the model, a sensitivity analysis is presented, which considers two parameters of the model: the speed of disease spread (slow or fast) and the level of resources assigned to the control of the disease (normal or degraded level). The results of the stochastic uncertainty analysis are then presented, for a fast spread and a normal level of resources. We show how this variability evolves when the starting point of the epizootic, is known by distinguishing 3 levels of location: national, regional and herd level. Finally we illustrate how this variability is modified by the implementation of control measures: preemptive slaughter or vaccination.

The modeling of FMD spread increased the understanding of the sources of uncertainty concerning the potential spread of FMD in case of reintroduction in France. The consideration of this uncertainty underlined the importance of the choice of the control strategy used in case of FMD epizootics in France.

Keywords: Modeling, Uncertainty, Foot-and-mouth disease.



I - INTRODUCTION

Qu'apporte la modélisation dans la réduction de l'incertitude sur la propagation d'une maladie animale infectieuse ? Pour tenter de répondre à cette question, l'exemple de la fièvre aphteuse (FA) en France est utilisé. L'objectif est d'analyser l'aide apportée par la construction d'un modèle dans la mesure de l'incertitude concernant la dynamique d'une potentielle épizootie de FA en France afin d'identifier les sources de cette incertitude et les actions susceptibles de la réduire.

Historiquement, le premier exemple de prise en compte de l'incertitude dans un modèle est celui de Daniel Bernoulli, qui a présenté en 1760, un essai sur l'utilisation de la variolisation pour contrôler la propagation de la variole. Une approche par modélisation lui a permis d'évaluer l'efficacité de l'inoculation. Il avait à sa disposition la table de survie de Halley représentant l'évolution naturelle d'une population humaine. Bernoulli a ainsi calculé que l'espérance de vie d'une population inoculée était de 29 ans et 9 mois, ce qui représente un gain de 3 ans grâce à l'inoculation par rapport à l'espérance de vie de Halley (26 ans et 7 mois). Cette estimation ne prenait pas en compte le risque associé à l'inoculation. En considérant que l'inoculation est mortelle une fois sur 200, Bernoulli arrive alors à une espérance de vie de 29 ans et 7

mois (2 mois de moins que l'estimation précédente).

La modélisation permet une représentation simplifiée de la réalité afin de faire apparaître certaines de ses propriétés. Cette simplification est un compromis entre simplicité, représentativité et information véhiculée. Un modèle comporte plusieurs éléments : des variables d'entrée, des paramètres (un paramètre est une valeur numérique qui n'est pas calculée par le modèle et qui n'est pas une variable d'entrée observée), une fonction qui lie paramètres et variables d'entrée, et des variables de sortie. Prenons l'exemple du modèle de Le Ménach *et al.* [LeMenach *et al.*, 2005] pour illustrer le processus de modélisation et les précautions à prendre quand on construit un modèle. Suite à l'épizootie de FA en 2001 au Royaume-Uni, différents modèles mathématiques ont été développés pour comprendre la propagation de la maladie. L'objectif de l'étude de Le Ménach *et al.* était d'identifier des zones à risque de propagation importante de la maladie en cas de réintroduction de FA en France. Pour cela, un modèle de propagation de la FA a été utilisé, similaire à celui développé par l'équipe de Keeling en 2001 pour le Royaume-Uni [Keeling *et al.*, 2001]. Les paramètres du modèle ont été estimés et

validés à partir des données de l'épizootie de 2001. Une analyse de sensibilité de certains paramètres de transmission du modèle a ensuite été effectuée, afin d'examiner dans quelle mesure les variations sur les entrées affectent les sorties du modèle. À partir de ce modèle, des simulations d'épizooties ont été réalisées pour ensuite produire une carte des zones à risque fondée sur le R_0 , qui représente le potentiel de propagation de la maladie. Finalement, pour tester l'ajustement du modèle aux données, l'épizootie de 2001 a été reproduite à l'aide du modèle, conduisant à une prédiction de 2 050 foyers contre 2 030 observés en 2001, prouvant ainsi la validité du modèle développé. Pour résumer, un modèle permet de comprendre un processus épidémiologique, d'estimer des paramètres inaccessibles, et aussi de prédire des phénomènes complexes. Le problème majeur de la modélisation réside dans la fiabilité des estimations et des prédictions, c'est-à-dire dans l'incertitude liée au processus de modélisation. Ceci peut être en partie contrôlé par l'estimation des paramètres, l'identification des entrées prépondérantes du modèle et la réduction de l'incertitude de prédiction par la validation du modèle, étapes bien respectées dans l'élaboration du modèle de Le Ménach *et al.*

Aujourd'hui, la France est indemne de FA. Si cette maladie est introduite en France, les décideurs en santé publique devront choisir une stratégie de contrôle appropriée. Or, l'introduction de la FA en France comporte une incertitude liée à la fois à sa probabilité d'introduction et à la localisation du départ de l'épizootie. Nous nous sommes focalisés

plus particulièrement sur l'incertitude liée à la localisation de l'introduction de l'épizootie. Pour cela et pour ensuite aider le décideur, nous avons eu recours à la modélisation. La première source d'incertitude identifiée est l'incertitude épistémologique liée à une insuffisance de connaissances lors de la construction du modèle, et notamment dans l'estimation ou le choix des valeurs de paramètres. Pour la mesurer, nous avons effectué une analyse de sensibilité. La seconde source d'incertitude est l'incertitude stochastique. Pour la comprendre, nous avons mesuré la variabilité des épizooties simulées par notre modèle en fonction du point de départ (lieu et date) de l'épizootie, avant d'analyser comment cette variabilité stochastique pouvait être modifiée par la stratégie de contrôle utilisée. Après une présentation de la structure et des principes de fonctionnement du modèle, une analyse de sensibilité est présentée. Elle concerne deux paramètres du modèle : la vitesse de diffusion de la maladie (lente ou rapide) et le niveau de ressources allouées au contrôle (niveau normal ou dégradé). Les résultats de l'analyse de l'incertitude stochastique sont ensuite présentés, pour une vitesse de diffusion rapide et un niveau de ressources normal. Nous décrivons comment cette variabilité évolue lorsque la connaissance du lieu de départ de l'épizootie s'affine, en distinguant trois niveaux de localisation : le niveau national, le niveau régional et le niveau élevage. Nous montrons finalement comment cette variabilité est modifiée par les mesures de contrôle mises en œuvre (abattage préventif ou vaccination).

II - MODÈLE DE SIMULATION D'ÉPIZOOTIES DE FIÈVRE APTEUSE

L'étude a été fondée sur un modèle de simulation d'épizootie de FA [Rautureau *et al.*, 2012]. L'unité épidémiologique est l'élevage composé de lots d'animaux représentant les différentes espèces sensibles que peut héberger un élevage : bovins, petits ruminants et porcs. La structure du modèle est schématisée dans les figures 1 et 2.

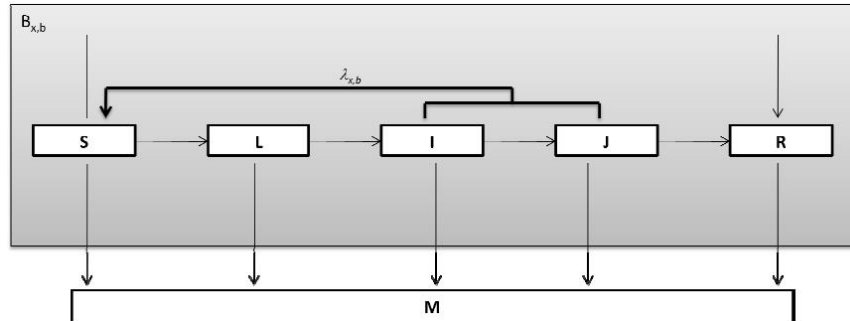
La maladie a été représentée en associant un état de santé à chaque animal d'un lot. Six états de santé individuels ont été définis (figure 1) :

- Sensible (S) : l'animal n'est pas infecté,

- Latence (E) : l'animal a été infecté mais ne présente pas de signes cliniques et n'excrète pas de virus,
- Excréteur sub-clinique (I) : l'animal est infectieux mais ne présente pas de signes cliniques,
- Excréteur clinique (J) : l'animal est infectieux et présente des signes cliniques,
- Immun (R) : l'animal possède une protection immunitaire (naturelle ou via la vaccination),
- Abattu (M) : l'animal a été abattu à la suite de la détection de la maladie.

Figure 1

Schéma de diffusion intra-lot. Le rectangle gris représente un lot mono-spécifique dans un élevage
(Flèches fines = transition, flèche en gras = force d'infection intra-lot)
[Rautureau *et al.*, 2012].



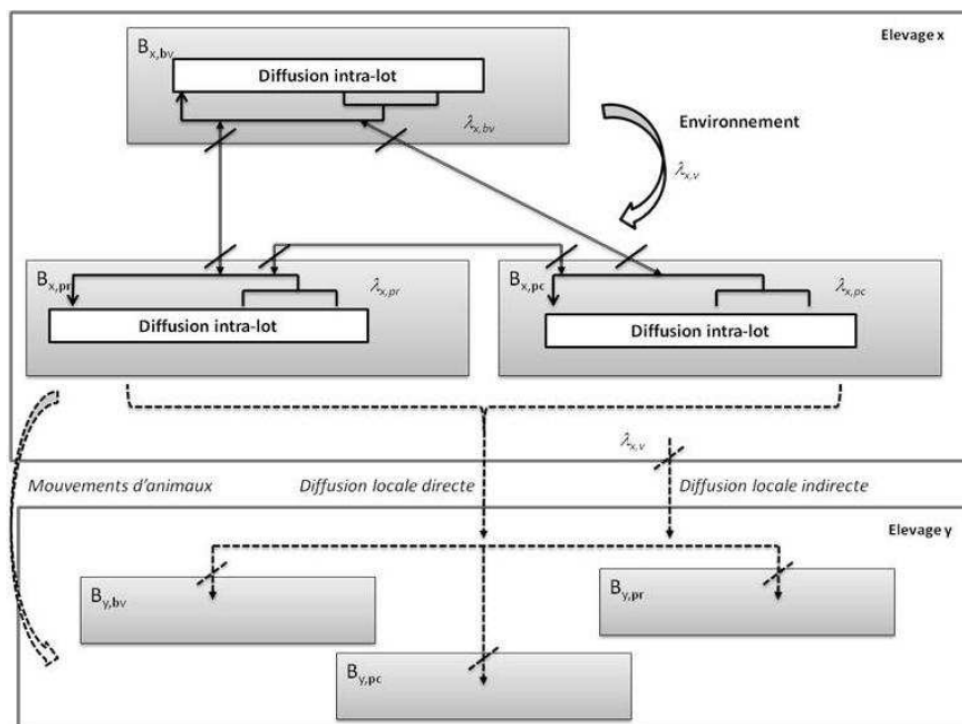
Le modèle prend en compte la transmission intra-élevage du virus, que ce soit au sein d'un lot d'animaux d'une même espèce (noté $\lambda_{x,b}$), entre lots d'espèces différentes ou à partir de l'environnement infectieux (figures 1 et 2). La transmission intra-lot est atténuée par les pratiques propres à l'élevage de chaque espèce et notamment par des mesures de biosécurité. Ces

paramètres sont spécifiques à chaque espèce. Trois modes de diffusion entre élevages sont pris en compte (figure 2) : la diffusion à distance par le commerce des animaux vivants, la diffusion locale par contacts entre élevages (contacts sur pâtures) et la diffusion via des véhicules, matériel ou personnes porteurs du virus.

Figure 2

Schéma du modèle de diffusion.

Les rectangles gris représentent les lots mono spécifiques dans les élevages, les barres obliques les barrières de biosécurité.
(Flèches en trait continu = diffusion intra-élevage et flèches en pointillé = diffusion inter-élevages)
[Rautureau *et al.*, 2012].



Deux catégories d'acteurs sont impliquées dans la surveillance de la maladie, à savoir les éleveurs et les vétérinaires. La probabilité de détection clinique évolue en fonction du nombre de nouveaux cas dans l'élevage pour l'éleveur et du nombre de cas observés par les vétérinaires lors des visites d'élevages. De plus, cette vigilance augmente de façon significative une fois l'épizootie déclarée.

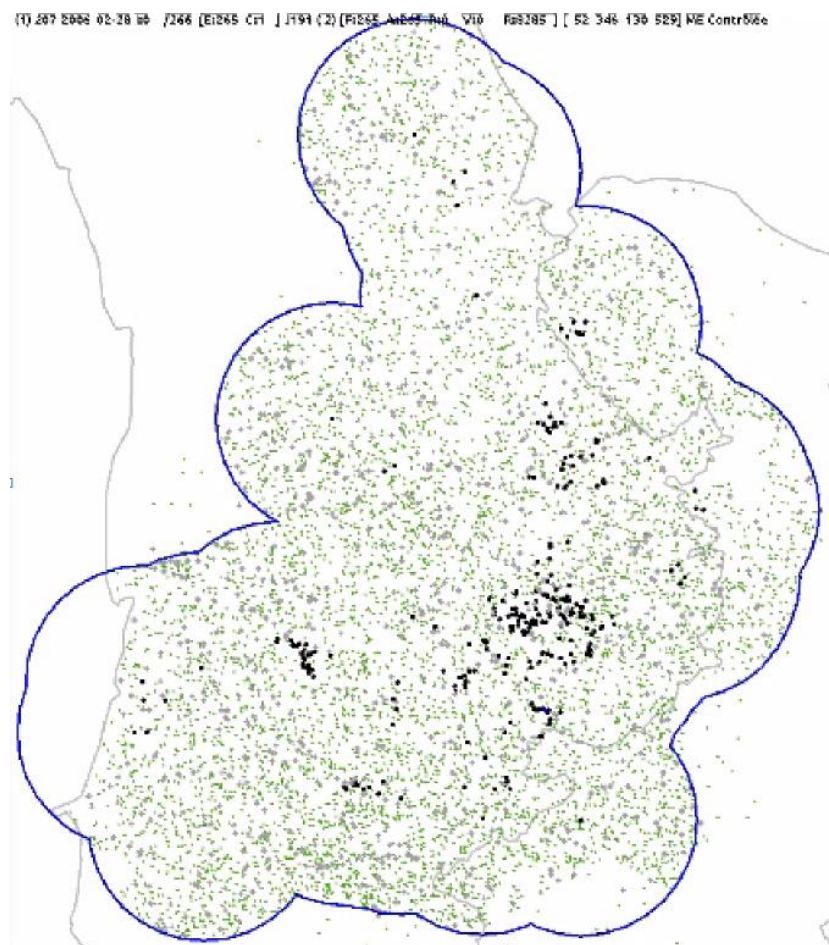
Le modèle permet de simuler les principales mesures de contrôle dans les foyers, les élevages voisins du périmètre interdit et les élevages identifiés à risque par l'enquête épidémiologique réalisée dans les foyers. Une fois un cas confirmé, les mesures d'abattage et de nettoyage-désinfection sont implémentées dans les élevages infectés. Les élevages voisins des foyers (dans les 10km autour des élevages infectés) sont séquestrés. En supplément de ces mesures sanitaires, les

mesures alternatives d'abattage préventif des élevages voisins et des élevages identifiés à risque par l'enquête épidémiologique, et de vaccination de tous les animaux dans le périmètre interdit, sont aussi envisagées. Par ailleurs, l'efficacité des mesures de restriction de mouvements et de séquestration et les ressources pour la mise en place de mesures de lutte ont été prises en compte.

La figure 3 illustre un exemple de réalisation d'une simulation d'épizootie de FA par le modèle, avec un élevage de départ situé dans la Manche et l'implémentation de la stratégie sanitaire réglementaire. La propagation de la maladie est matérialisée par le trait représentant la zone de restriction de mouvements autour des foyers. Au final, cette épizootie simulée génère 265 foyers sur une durée de 191 jours.

Figure 3

Exemple d'une réalisation d'épizootie avec la stratégie sanitaire et un élevage index situé dans la Manche
(Trait = zone de restriction de mouvements autour des foyers)



III - INCERTITUDE ÉPISTÉMOLOGIQUE

Pour prendre en compte l'incertitude épistémologique de notre modèle, et ainsi la réduire, nous avons eu recours à une analyse de sensibilité pour deux paramètres du modèle : la vitesse de diffusion de la maladie (lente ou rapide) et le niveau de ressources allouées au contrôle (niveau normal ou dégradé de 30 %). Pour cela, nous avons effectué 1 050 simulations d'épizooties de FA (50 points de départ différents par région) en

utilisant la stratégie sanitaire. Ces simulations ont été réalisées à la fois pour une vitesse de diffusion lente et rapide, et pour un niveau de ressources normal et dégradé. À partir des simulations obtenues, nous avons calculé la médiane, ainsi que le 1^{er} et 3^{ème} quartile du nombre de foyers des épizooties de FA. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1

Médiane [1^{er} quartile, 3^{ème} quartile] du nombre de foyers des 1 050 épizooties simulées

Ressources	Diffusion lente	Diffusion rapide
Normales	6 [3 ; 13]	16 [3 ; 38]
Dégradées	6 [3 ; 12]	16 [6 ; 35]

Quel que soit le niveau de ressources considéré, la vitesse de diffusion de la maladie a un impact sur la médiane du nombre de foyers. Quelle que soit la vitesse de diffusion, le niveau de ressources allouées au contrôle ne semble pas avoir d'impact sur la médiane du nombre de foyers. Nous montrons ainsi que, pour les épizooties

considérées, les ressources allouées au contrôle de la FA ont peu d'impact sur le devenir de l'épizootie contrairement à la vitesse de diffusion de la maladie. Cette analyse de sensibilité permet donc d'identifier un des paramètres prépondérants du modèle qui est la vitesse de diffusion de la maladie.

IV - INCERTITUDE STOCHASTIQUE

Pour comprendre l'incertitude stochastique de notre modèle de diffusion de la FA en France, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la variabilité des épizooties simulées par notre modèle pour une vitesse de diffusion rapide, un niveau de ressources normal et une stratégie de contrôle sanitaire. Pour cela, nous avons étudié la variabilité des épizooties simulées en fonction de la connaissance de la localisation du point de départ, suivant trois niveaux : national, régional et élevage. Sans aucune connaissance, nous avons considéré que l'épizootie pouvait démarrer n'importe où en France, ce qui correspond au niveau national. Pour ce niveau, nous avons réalisé 50 simulations d'épizooties de FA. Si la connaissance de la localisation potentielle de l'introduction de FA est ensuite plus précise, nous avons considéré que l'épizootie pouvait démarrer n'importe où dans une région donnée, ce qui correspond au niveau

régional (50 simulations par région). Finalement, si l'élevage de départ de l'épizootie (foyer primaire) est connu, nous avons considéré qu'il s'agissait du niveau élevage. Pour ce niveau, nous avons réalisé 50 simulations dans deux élevages en France, un situé en Basse-Normandie (BN) et un dans la région Provence-Alpes-Côte-D'azur (PACA). Ces deux régions ont été choisies pour leurs densités d'élevages contrastées. En effet, en BN, il y a beaucoup de bovins et de porcins, contre beaucoup de petits ruminants en PACA. Au total, 1 200 simulations d'épizooties de FA ont ainsi été réalisées. Dans un second temps, nous avons testé si la variabilité de ces épizooties simulées était différente suivant la stratégie de contrôle employée, en comparant la stratégie sanitaire avec celles utilisant l'abattage préventif ou la vaccination préventive. Pour cela, le même nombre de simulations que précédemment (n = 1 200) a été

effectué, d'une part, avec l'abattage préventif et, d'autre part, avec la vaccination préventive. Pour l'ensemble de ces simulations, la moyenne et

l'intervalle de confiance à 95 % du nombre de foyers obtenus ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2

Moyenne [IC_{95%}] du nombre de foyers des épizooties simulées en fonction du niveau considéré (national, régional, élevage) et de la stratégie de contrôle implémentée

	National	Régional		Élevage	
		BN	PACA	BN	PACA
Stratégie sanitaire	135 [35;234]	463 [224;701]	23 [16;30]	172 [83;259]	12 [10;14]
Abattage préventif	135 [34;235]	568 [312;825]	19 [14;25]	109 [43;176]	11 [9;12]
Vaccination	54 [16;91]	83 [48;117]	18 [14;23]	58 [49;67]	11 [9;13]

Pour les épizooties simulées avec la stratégie sanitaire, la variabilité du nombre de foyers au niveau national est élevée. Quel que soit le niveau de localisation de l'épizootie (régional ou élevage), nous observons une faible variabilité pour les zones à faible densité d'élevages (PACA), et une forte variabilité pour les zones à forte densités d'élevages (BN). Ainsi, même si le foyer primaire est connu, il existe une incertitude stochastique intrinsèque de l'issue des épizooties simulées par notre modèle, liée à la densité d'élevages.

Si on compare la variabilité du nombre de foyers en fonction de la stratégie de contrôle considérée, nous pouvons observer une plus faible variabilité du nombre de foyers si on a recours à la vaccination, quel que soit le niveau considéré. Ceci est surtout vrai dans les zones à forte densité d'élevages (BN). Ces résultats montrent que la vaccination limite l'incertitude stochastique des épizooties simulées et donc augmente la robustesse de cette stratégie comme mesure de lutte quelle que soit l'épizootie rencontrée.

V - CONCLUSION

Pour conclure, la modélisation de la propagation de la FA a permis de mieux appréhender les sources d'incertitude du potentiel devenir de la FA en cas de réintroduction en France. De plus, la prise en compte de cette incertitude alimente la réflexion sur le choix de la stratégie de contrôle à employer en cas d'épizootie de FA en France. Dans un premier temps, nous avons vu que l'analyse de sensibilité permettait d'identifier les paramètres prépondérants du modèle ; dans notre exemple, la vitesse de diffusion de la maladie a été identifiée comme un paramètre important. Ce type d'analyse ainsi que l'estimation des paramètres sont des étapes essentielles en modélisation pour comprendre et, dans une certaine mesure, limiter l'incertitude épistémologique. Dans un second temps, l'étude de la variabilité des épizooties simulées par notre modèle nous a permis de comprendre qu'il y a peu de variabilité du nombre

de foyers pour les zones à faible densité d'élevages, mais que cette variabilité est très forte dans les zones à forte densité d'élevages. Ainsi, dans les zones à forte densité d'élevages, quelle que soit la connaissance de la localisation du départ de l'épizootie, le devenir de la potentielle épizootie de FA est très aléatoire. On peut aussi bien tomber par hasard sur une épizootie limitée que sur une large épizootie, rendant le devenir et la maîtrise de la maladie peu prédictibles dans ces zones. Nous préconisons cependant une réflexion sur le choix de la stratégie de contrôle à employer en cas d'épizootie de FA en France selon le niveau régional du point de départ de l'épizootie, pour mieux prendre en compte les caractéristiques d'élevages locales, primordiales dans le devenir de la maladie [Marsot *et al.*, 2014]. La limitation de la variabilité du nombre de foyers des épizooties simulées dans les zones à forte densité d'élevages peut être

obtenue grâce à la vaccination principalement. Mais cette stratégie de contrôle a surtout un effet sur le nombre de foyers. En effet, si le décideur en santé publique souhaite minimiser un autre impact de l'épizootie, comme les coûts pour l'Etat, les pertes à l'export ou encore le nombre d'élevages abattus, les stratégies de contrôle optimales permettant de minimiser ces impacts ne sont, pour une région donnée, pas forcément de type vaccinal [Marsot *et al.*, 2014].

Nous souhaitons souligner par ailleurs la différence d'objectifs entre la modélisation « en temps réel », qui a pour but de prédire le devenir d'une réalisation d'une épizootie donnée, comparativement à la modélisation « en temps de paix », ce qui est le cas de notre étude, et qui s'intéresse plutôt à la variabilité des processus dans un but d'aide à la décision en cas d'épizootie en amont de crises sanitaires.

BIBLIOGRAPHIE

Keeling M.J., Woolhouse M.E.J., Shaw D.J., Matthews L., Chase-Topping M., Haydon D.T., Cornell S.J., Kappey J., Wilesmith J., Grenfell B.T. - Dynamics of the 2001 UK Foot and Mouth Epidemic: Stochastic Dispersal in a Heterogeneous Landscape. *Science*, 2001, **294**, 813-817.

LeMenach, A., Legrand, J., Grais, R.F., Viboud, C., Valleron, A.-J., Flahault, A. - Modeling spatial and temporal transmission of foot-and-mouth disease in France: identification of high-risk areas. *Vet. Res.*, 2005, **36**, 699-712.

Marsot M., Rautureau S., Dufour B., Durand B. - Impact of stakeholders influence, geographic level and risk perception on strategic decisions in simulated foot and mouth disease epizootics in France. *PLoS ONE*, 2014, **9**, e86323.

Rautureau S., Dufour B., Durand B. - Structuring the passive surveillance network improves epizootic detection and control efficacy: a simulation study on foot-and-mouth disease in France. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2012, **59**, 311-322.

