

## L'APPORT DE LA MODÉLISATION DANS LA COMPRÉHENSION DU SYSTÈME BRUCELLOSE-BOUQUETIN DU BARGY\*

Lambert Sébastien<sup>1</sup>, Gilot-Fromont Emmanuelle<sup>1,2</sup>, Toïgo Carole<sup>3</sup>, Ganière Jean-Pierre<sup>4</sup>,  
Garin-Bastuji Bruno<sup>5</sup>, Gauthier Dominique<sup>6</sup>, Gaillard Jean-Michel<sup>2</sup>,  
Rossi Sophie<sup>7</sup> et Thébault Anne<sup>8</sup>



### RÉSUMÉ

La modélisation dynamique est un outil complémentaire aux études d'observation et d'expérimentation sur les systèmes complexes, tels que celui de la brucellose des bouquetins du Bargy. Dans ce cas, la première étape de la modélisation était de représenter le système et de faire le point sur les connaissances actuelles. Cette étape permet déjà de fournir des conclusions qualitatives sur les mécanismes clés et leur comportement. La deuxième étape est analytique : il s'agit d'identifier les paramètres les plus influents et de les estimer, afin d'identifier les processus les plus importants. Ici, les paramètres liés aux voies de transmission majeures (avortement, vénérien) et la capacité d'accueil du milieu, qui influence la dynamique de population, semblent être les facteurs clés dans la transmission de la brucellose. Enfin, la dernière étape est de prédire l'effet de différents scénarios de gestion du foyer sauvage. Évaluer l'efficacité de plusieurs scénarios de lutte est rendu possible par le biais de simulations, ce qui est pratiquement impossible à mettre en place sur le terrain. La modélisation est alimentée par les données de terrain et d'expérimentation, et permet de prédire la dynamique du système dans des situations qui ne se sont pas ou pas encore produites, et ainsi de conduire à de nouvelles questions de recherche en retour. Malgré sa complexité et le fait que le système n'ait jamais été décrit auparavant, l'état des connaissances sur l'écologie du bouquetin et sur la pathogénie et l'épidémiologie de la brucellose chez les ruminants domestiques a permis d'avoir une représentation fine du système et de mieux comprendre les possibles interactions entre l'hôte et l'agent pathogène dans la dynamique épidémiologique.

**Mots-clés** : modèle épidémiologique, transmission, gestion sanitaire.

.../..

\* Texte de la conférence présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 30 mai 2018

<sup>1</sup> Université de Lyon1, UMR CNRS 5558 Laboratoire de biométrie et biologie évolutive (LBBE), 69100 Villeurbanne, France

<sup>2</sup> Université de Lyon, VetAgro Sup - Campus vétérinaire de Lyon, 69280 Marcy l'Étoile, France

<sup>3</sup> ONCFS, Unité Faune de montagne, 38610 Gières, France

<sup>4</sup> ONIRIS, 44300 Nantes, France

<sup>5</sup> ANSES, Direction des affaires européennes et internationales, 94701 Maisons-Alfort, France

<sup>6</sup> Laboratoire départemental d'analyses vétérinaires des Hautes-Alpes (LDAV 05), 05000 Gap, France

<sup>7</sup> ONCFS, Unité sanitaire de la faune, 05000 Gap, France

<sup>8</sup> ANSES, Département de l'évaluation des risques, 94701 Maisons-Alfort, France

.../..

**ABSTRACT**

*Dynamic modelling is a complementary tool to observational and experimental data on complex systems, such as Brucella melitensis infection in Alpine ibex in the Bargy Massif (French Alps). In such a case, the first step of the modelling approach was to formally represent the system and summarize the available knowledge. This step can already provide valuable insights and qualitative conclusions on key mechanisms of the system. The second step is analytical. The aim is to identify key parameters and to estimate them, so as to reduce uncertainty and assess the most important processes. Here, parameters related to major transmission routes of brucellosis (abortion and venereal) as well as the capacity of the environment to affect the Ibex population dynamics, appear to be key factors in brucellosis transmission. Finally, the last step consists in predicting the effects of wild outbreak management scenarios. Numerical simulations allow comparing several scenarios, which is not feasible in field or laboratory experiments. An important aspect of the modelling approach is that field data and biological knowledge are both used to formulate model assumptions and to estimate parameters. In return, model results can predict dynamics of future situations, and therefore lead to new research questions and can help to prioritize future experimental or field research. Despite the complexity of the system, available knowledge on ibex ecology and on brucellosis epidemiology of domestic ruminants allowed us to accurately model this unique situation and to better understand the possible interactions between the host and the pathogen.*

**Keywords:** *Epidemiological model, Transmission, Disease management.*




---

**I - INTRODUCTION**


---

La gestion des maladies de la faune sauvage transmissibles à la faune domestique et/ou à l'Homme diffère de manière significative de celle dans la faune domestique. En effet, les animaux sauvages n'évoluent pas dans un environnement contrôlé comme en élevage, et il est par conséquent à la fois plus difficile de mettre en place les mesures et d'en prévoir les effets sur l'espèce cible comme sur son environnement [Artois *et al.*, 2001]. Les populations sauvages ont une dynamique de population et une structuration sociale et spatiale complexes, qui peuvent influencer la propagation d'une maladie mais aussi interagir avec les mesures de gestion mises en place [Choisy et Rohani, 2006 ; Prentice *et al.*, 2014]. Par exemple, une réduction d'effectif peut conduire à une surcompensation de la fécondité, à une augmentation des naissances et donc à un afflux d'individus sensibles, qui peuvent au final se traduire par une augmentation de la transmission de la maladie [Choisy et Rohani, 2006]. Les mesures de gestion peuvent aussi interagir avec la dynamique de transmission, par exemple en modifiant les taux de contacts entre les individus, ce qui peut dans certains cas conduire à un effet de perturbation et à une augmentation de la transmission [Prentice *et al.*, 2014]. L'intérêt porté

à la gestion de ces maladies est relativement récent comparé à la gestion des maladies chez l'Homme ou dans la faune domestique [Wobeser, 2002], et peu de mesures ont démontré leur efficacité dans les populations sauvages [Artois *et al.*, 2011 ; Wobeser, 2007]. L'absence de mesures efficaces peut d'ailleurs conduire à la décision de ne rien faire, qui est un choix fréquent dans la gestion des maladies de la faune sauvage [Gortázar *et al.*, 2015].

Pour cette raison, évaluer l'efficacité des mesures de gestion et leurs effets à la fois sur l'agent pathogène et sur la population d'hôtes est primordial. Dans ce but, la modélisation peut permettre de déterminer les mesures ou combinaisons de mesures qui ont les meilleures chances de fonctionner, en comparant divers scénarios et leurs effets [Smith *et al.*, 2009], ce qui est pratiquement impossible à mettre en place sur le terrain. Elle permet aussi d'optimiser les stratégies, par exemple en ciblant plus efficacement les individus qui font l'objet des mesures [Keeling et Rohani, 2008]. Il s'agit donc d'un outil d'aide à la décision pertinent, en complément de l'évaluation d'autres aspects tels que la faisabilité des mesures, le rapport coût/bénéfice ou encore l'acceptabilité des mesures par les acteurs impliqués.

C'est dans cette optique que la modélisation a été utilisée dans le cas de la brucellose du bouquetin des Alpes (*Capra ibex*) dans le massif du Bargy en Haute-Savoie [Anses, 2015]. Ce foyer a été identifié à partir d'un cas humain dans la commune du Grand Bornand en 2012, qui a conduit à l'identification d'un élevage bovin infecté dans la même commune [Mailles *et al.*, 2012]. L'origine du foyer étant restée inconnue malgré les enquêtes épidémiologiques, une surveillance a été mise en place dans la faune sauvage qui a conduit à l'identification de séroprévalences élevées dans la population locale de bouquetins [Garin-Bastuji *et al.*, 2014 ; Hars *et al.*, 2013]. Il s'agit du premier cas décrit de persistance de *Brucella melitensis* dans une population de ruminants sauvages en Europe [Hars et Garin-Bastuji, 2013], avec transmission retour aux ruminants domestiques [Mick *et al.*, 2014]. Les enjeux en termes de santé publique, de santé vétérinaire et de conservation (le bouquetin étant une espèce protégée en France) ont conduit à l'évaluation des stratégies de gestion envisageables dans cette population sauvage, en partie par une approche de modélisation [Anses, 2015 ; Thébaud *et al.*, 2015].

L'évaluation des mesures de gestion n'est cependant pas le seul apport possible de la modélisation. Classiquement, trois grandes étapes du processus de modélisation se distinguent, avec leurs apports respectifs [Ezanno *et al.*, 2012] :

- La première étape est la représentation formelle du système sous une forme simplifiée, ce qui permet de faire le point sur les connaissances disponibles, de mieux comprendre les processus impliqués et de fournir des conclusions qualitatives sur le comportement du système ;
- La deuxième étape consiste à évaluer les paramètres les plus influents et estimer les valeurs des paramètres, et ainsi identifier les processus les plus importants pour le système ;
- Enfin, la troisième et dernière étape porte sur la prédiction de l'évolution du système par le modèle, dont fait partie l'évaluation de l'efficacité relative des mesures de gestion.

Ce sont ces trois étapes que nous allons développer et expliciter dans le cadre du système brucellose-bouquetin du Bargy, en nous attachant à chaque fois à dégager les apports passés ou à venir de la modélisation dans cette situation précise.

---

## II - DÉCRIRE ET REPRÉSENTER UN SYSTÈME COMPLEXE

---

Un modèle est une représentation simplifiée de la réalité, fondée sur une description des processus que l'on suppose être impliqués dans le système étudié. Par extension, un modèle mathématique traduit cette représentation en équations qui traduisent l'évolution du système au cours du temps. Ainsi, à partir d'un état initial donné, le modèle permet de prédire l'état du système à chaque pas de temps.

La construction d'un modèle mathématique nécessite donc une étude approfondie du système représenté, ce qui permet de faire un bilan exhaustif des connaissances actuelles sur l'agent pathogène, la population hôte et sur les interactions entre les deux. De plus, la prise en compte des mécanismes essentiels permet également d'aboutir à des conclusions qualitatives.

### 1. FLUX ENTRE ÉTATS DE SANTÉ

#### 1.1 VOIES DE TRANSMISSION DE LA BRUCELLOSE

Le premier temps de construction du modèle consiste à déterminer quelles voies de transmission sont impliquées dans le système. En amont de la découverte du foyer sauvage du Bargy, seuls quelques cas sporadiques de brucellose ont été décrits chez des ruminants sauvages européens [Ferroglia *et al.*, 1998 ; Garin-Bastuji *et al.*, 1990 ; Hars et Garin-Bastuji, 2013]. Par conséquent, la pathogénie et les voies de transmission chez le bouquetin des Alpes sont très peu connues. Cependant, il est le plus souvent admis qu'une partie des connaissances sur l'infection par *Brucella abortus* ou *B. melitensis* chez les ruminants domestiques peut être transposée aux ruminants sauvages [Godfroid *et al.*, 2013].

Quatre voies de transmission majoritaires sont décrites chez les ruminants domestiques, en lien avec le tropisme de la bactérie pour les organes génitaux et la mamelle. Tout d'abord, l'excrétion de la bactérie dans les produits d'avortement ou de mise bas chez les femelles infectées est considérée comme la principale voie de transmission chez les ruminants domestiques [European Commission, 2001].

La transmission vénérienne est la deuxième voie possible chez les ruminants domestiques, mais elle n'est pas considérée comme jouant un rôle majeur [FAO et WHO, 1986 ; King, 1940]. Cependant, la reproduction chez les ruminants domestiques passe souvent par l'insémination artificielle, ce qui pourrait expliquer le faible rôle de cette voie. Chez les espèces sauvages, l'importance de cette voie pourrait être plus élevée que chez les espèces domestiques, étant donné que la reproduction se fait naturellement et que la proportion de mâles est bien plus élevée. Chez le bison (*Bison bison*), des quantités de *B. abortus* en dessous de la dose infectante ont été trouvées dans la semence des mâles en dehors de la saison de reproduction, ce qui semble indiquer un rôle mineur de cette voie de transmission [Frey *et al.*, 2013]. Chez les bouquetins du Bargy, la semence n'a pas pu être analysée en culture, mais la présence de bactéries en grand nombre a été mise en évidence dans les testicules en dehors de la saison de reproduction [Freycon, 2015]. On peut donc supposer qu'autant de bactéries, voire plus, puissent être retrouvées dans les testicules pendant le rut, et par conséquent dans la semence des mâles.

Enfin, la transmission de la mère à son petit a été démontrée chez les bovins [Plommet *et al.*, 1973], les chèvres [Renoux, 1962] et les moutons [Grilló *et al.*, 1997]. La transmission congénitale de la mère au petit *in utero* ou au moment de la mise bas survient dans environ 5 % des cas [FAO et WHO, 1986 ; Godfroid *et al.*, 2013] et les petits infectés ont la particularité de ne développer une réponse sérologique qu'au moment de leur première gestation pour les femelles ou de la maturité sexuelle pour les mâles [Plommet *et al.*, 1973]. De plus, la transmission pseudo-verticale par la consommation de lait ou de colostrum est une autre voie possible [Philippon *et al.*, 1971 ;

European Commission, 2001], même si elle n'est pas très fréquente [Grilló *et al.*, 1997].

## 1.2 PATHOGÉNIE ET ÉTATS DE SANTÉ

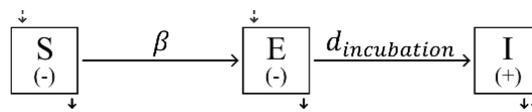
Une fois les voies de transmission déterminées, il faut s'intéresser à la pathogénie de la maladie, afin de déterminer l'ensemble des états possibles pour les individus. Dans le cas de la brucellose, un individu sensible noté *S* exposé aux excréments d'individus infectieux développe à son tour l'infection avec une certaine probabilité que l'on notera " $\beta$ ", qui dépend de la voie de transmission concernée. Si l'individu sensible est infecté, il passe à l'état d'incubation noté *E* pendant 3 semaines [European Commission, 2001], sauf s'il s'agit d'une transmission congénitale auquel cas l'incubation dure jusqu'à la première gestation pour les femelles ou l'âge à la maturité sexuelle pour les mâles [Plommet *et al.*, 1973]. Ensuite, il développe une réaction immunitaire et passe à l'état infecté noté *I*.

Dans le cas de la brucellose, cet état infecté *I* n'est pas homogène ; il regroupe différents états d'excrétion qui dépendent notamment du sexe de l'individu, de son état physiologique ou de la période de l'année. Par exemple, une femelle sensible non gestante au moment où elle a acquis l'infection pourra selon les cas soit ne pas excréter si l'infection est non active [Freycon, 2015 ; Lambert *et al.*, 2018], soit excréter au moment de l'avortement brucellique lors de la première gestation post-infection brucellique [Godfroid *et al.*, 2004] ou de la mise bas lors des gestations suivantes [European Commission, 2001]. D'autres états sont possibles en fonction de la voie de transmission, de l'état des individus et du moment de l'infection ... L'ensemble des combinaisons ont pu être décrites et représentées dans le modèle construit [Anses, 2015 ; Thébaud *et al.*, 2015].

Au final, notre modèle peut se résumer à un schéma à trois compartiments principaux *SEI* (figure 1), en gardant à l'esprit qu'il s'agit d'une représentation simplifiée, l'état *I* regroupant plusieurs possibilités et les paramètres de probabilité de transmission  $\beta$  et de durée d'incubation  $d_{incubation}$  dépendant de la voie de transmission impliquée.

Figure 1

## Représentation schématique du modèle de transmission de la brucellose



Les carrés représentent les différents états de santé :  $S$ , sensible ;  $E$ , en incubation ;  $I$ , infecté. Les flèches horizontales représentent les flux entre états de santé, avec les paramètres correspondants :  $\beta$ , la probabilité de transmission ;  $d_{incubation}$ , la durée d'incubation. Les flèches pointillées verticales représentent les naissances. Les flèches continues verticales représentent les mortalités.

## 2. DYNAMIQUE DE POPULATION ET PATRONS DE CONTACT

En plus des transitions entre les différents états de santé, il est nécessaire de représenter dans le modèle la dynamique de la population de bouquetins qui fait partie du système qui nous intéresse. En particulier, les naissances et les mortalités doivent être décrites (figure 1). Dans le cas de la population du Bargy, la dynamique de population n'a pas été suivie entre 1999 - date du dernier foyer local de brucellose chez les animaux domestiques - et 2012 - date de découverte du foyer actuel [Anses, 2015]. Face à une telle absence de suivi, il est possible d'utiliser les paramètres d'autres populations connues, à condition de rester prudent sur les résultats du modèle en termes quantitatifs. En l'occurrence, les paramètres démographiques utilisés dans le modèle ont été tirés du suivi de la population de Belledonne Sept Laux, en faisant l'hypothèse que la dynamique de ces deux populations est proche.

Certains paramètres démographiques sont densité-dépendants. En particulier, la survie des juvéniles et la fécondité des femelles diminuent dans les situations de forte densité [Bonenfant *et al.*, 2009]. Ces paramètres s'expriment en fonction de la taille de population par rapport à la capacité d'accueil de la zone. Or, cette capacité d'accueil de la zone notée  $K$  n'est pas un paramètre directement mesurable sur le terrain, et reste mal connue. Etant donné l'impact que ces mécanismes de densité-dépendances peuvent avoir sur les mesures de gestion mises en place, comme expliqué en introduction [Choisy et Rohani, 2006], ce paramètre de capacité d'accueil fera partie des éléments clés du modèle qu'il faudra chercher à mieux connaître et estimer dans un second temps (*cf.* partie III).

Enfin, la transmission de la brucellose étant liée au fonctionnement de l'appareil génital, c'est le cycle de reproduction de l'espèce qui entraîne la dynamique de transmission de l'agent pathogène.

Chez les ongulés de montagne, la reproduction est fortement saisonnière, avec des périodes de rut et de naissance courtes. Dans le cas du bouquetin, trois périodes principales se distinguent : la période de transmission vénérienne pendant le rut, du mois de décembre à la mi-janvier [Couturier, 1962 ; Gauthier *et al.*, 1991 ; Willisch et Neuhaus, 2009] ; la période de transmission par les avortements au cours du troisième tiers de gestation [Diaz-Aparicio, 2013], de début avril à mi-mai ; et la période de transmission par les mises bas et par la voie verticale au moment des naissances, de début juin à mi-juillet [Gauthier *et al.*, 1991]. À chacune de ces périodes, les contacts entre individus infectieux et sensibles sont différents.

Au moment du rut, mâles et femelles sont regroupés et ce sont les appariements entre mâles et femelles pour la reproduction qui déterminent les contacts infectieux. Au cours de ces appariements, une femelle est en contact en moyenne avec quatre mâles, un mâle dominant, entre 8 et 14 ans, et trois mâles subordonnés, entre 2 et 7 ans [Willisch et Neuhaus, 2009 ; Willisch *et al.*, 2011]. Les mâles dominants ont un succès reproducteur plus élevé que les mâles subordonnés [Willisch *et al.*, 2011] ; on peut donc en déduire que les contacts infectieux liés à la voie vénérienne sont davantage dus aux vieux mâles qu'aux jeunes mâles.

Après la période de rut, une ségrégation sexuelle à la fois sociale et spatiale (séparation entre mâles et femelles avec utilisation d'habitats différents) se met progressivement en place [Villaret et Bon, 1995 ; Bon *et al.*, 2001], ce qui conditionne les contacts infectieux pour la transmission indirecte par les produits d'avortements, puis par les produits de mise bas. Au printemps, pendant la période des avortements, les vieux mâles de plus de 6 ans se séparent des groupes de femelles, tandis que les jeunes mâles leur restent associés [Villaret et Bon, 1995 ; Bon *et al.*, 2001]. Par conséquent, les mâles les plus exposés aux excréments des femelles ayant

avorté sont ces jeunes mâles de moins de 5 ans. À la mise bas, les femelles s'isolent dans les falaises et les zones rocheuses avec leur petit [Couturier, 1962 ; Villaret *et al.*, 1997; Bon *et al.*, 2001]. Lors de la troisième semaine du cabri, les femelles ayant mis bas se rassemblent en nurseries [Gauthier *et al.*, 1991] et utilisent un habitat différent des femelles sans cabri [Grignolio *et al.*, 2007]. Par conséquent, la transmission issue des mises bas concerne uniquement les femelles ayant mis bas et leurs cabris, et la durée d'exposition est faible du fait de l'isolement des femelles pendant deux semaines.

Tous ces éléments complexes de l'écologie des bouquetins sont déterminants dans la transmission de la brucellose. Les connaissances disponibles ont permis une description fine des patrons de contact, qui peut être ensuite représentée dans le modèle.

### 3. SIMULATIONS ET CONCORDANCE AVEC LES OBSERVATIONS

Pour construire le modèle, nous avons vu qu'il était nécessaire de décrire l'ensemble des processus impliqués, d'une part, dans la transmission et la pathogénie de la brucellose (partie II-1.) et, d'autre part, dans la dynamique de la population des bouquetins (partie II-2.). La description fine de ce système a été rendue possible grâce à la connaissance des experts, en particulier des pathologistes, écologues, épidémiologistes et spécialistes de la brucellose réunis dans le groupe de travail de l'Anses en 2015 [Anses, 2015 ; Thébaud *et al.*, 2015], et grâce à une revue de la bibliographie. Ces deux sources d'information ont permis de lister l'ensemble des processus impliqués, et de faire le point sur les connaissances disponibles, en particulier sur les valeurs des différents paramètres (probabilités de transmission, capacité d'accueil, ...).

L'ensemble de ces processus doit ensuite être transcrit en équations, puis traduit numériquement par l'étape de programmation informatique. Concrètement, le modèle représente l'état de chaque individu (identifié individuellement avec ses caractéristiques de date de naissance, sexe...) pour chaque semaine écoulée. Cette échelle de représentation individuelle par semaine était nécessaire du fait des variations interindividuelles

et temporelles décrites ci-dessus. A partir d'un état initial donné de la population de bouquetins dans lequel on introduit un certain nombre d'individus infectés noté  $n_{intro}$ , on suit l'état de chaque individu, et donc de la population, à chaque pas de temps. Le nouvel état d'un individu résulte de tirages aléatoires qui dépendent de son état précédent. Par exemple, le devenir d'un individu  $S$  en contact avec un individu infectieux est représenté par un tirage aléatoire dans une loi de Bernoulli avec la probabilité de transmission  $\beta$  correspondante. Si le résultat du tirage est 1, alors l'individu devient  $E$  pendant la durée d'incubation, puis  $I$ . En revanche, si le résultat du tirage est 0, l'individu reste  $S$ .

Grâce à ces opérations, on obtient des simulations au cours du temps où l'on peut suivre chaque individu, et par conséquent suivre l'état global de la population. On peut ainsi prédire l'évolution de la taille de la population, de sa composition démographique, de la séroprévalence... au cours du temps.

À ce stade de la démarche de modélisation, il est alors particulièrement intéressant de vérifier que la prise en compte des processus listés précédemment permet au modèle de reproduire une dynamique qui soit concordante avec les données observées. Par exemple, on peut vérifier que les prédictions en termes de taille de population sont cohérentes avec les estimations de taille de population obtenues sur le terrain depuis 2013.

En conclusion de cette première étape d'élaboration du modèle, la démarche de modélisation nous a permis à ce stade :

- De lister l'ensemble des processus qui peuvent intervenir dans la dynamique épidémiologique et démographique ;
- De faire le bilan des connaissances à leur propos ;
- De vérifier que prendre en compte ces processus permet d'obtenir une prédiction cohérente avec les observations de terrain ;
- De disposer de schémas représentatifs qui permettent d'échanger avec l'ensemble des acteurs concernés par la situation.

---

### III - VALIDER ET HIÉRARCHISER LES MÉCANISMES CLÉS

---

La deuxième étape de la démarche de modélisation est une étape analytique. Parmi tous les paramètres du modèle, certains sont documentés dans la littérature, d'autres peuvent être estimés à l'aide des données de terrain. Certains paramètres jamais estimés précédemment font l'objet d'hypothèses ou sont estimés à dire d'experts, mais peuvent aussi être estimés par la modélisation (voir plus bas). L'objectif de cette étape est d'identifier les paramètres qui font le plus varier les sorties du modèle, afin de focaliser les recherches en vue de l'estimation sur ces paramètres clés. Cette étape est essentielle pour l'étude des mécanismes en jeu dans le modèle, et pour pouvoir réaliser des prédictions fiables en particulier dans la troisième étape.

#### 1. IDENTIFICATION PAR ANALYSE DE SENSIBILITÉ

L'analyse de sensibilité d'un modèle consiste à faire varier les paramètres en entrée du modèle dans leur intervalle de valeurs possibles (par exemple, les probabilités de transmission entre 0 et 1) et à observer l'impact de ces variations sur la variation des sorties du modèle (par exemple, la taille de la population ou la séroprévalence). Cet outil permet notamment d'identifier les paramètres qui influencent le plus les sorties du modèle, et qui donc sont à estimer en priorité pour réduire l'incertitude, et au contraire identifier les paramètres sans influence dont la valeur peut être fixée sans que cela ait un impact sur les prédictions du modèle [Cariboni *et al.*, 2007].

L'identification des paramètres clés influençant le plus le système permet donc :

- De hiérarchiser les futures recherches de terrain afin de mieux connaître ces paramètres, lorsque cela est possible, et ainsi de réduire l'incertitude sur les sorties du modèle ;
- Ou de cibler les paramètres à estimer à l'aide du modèle et des données de terrain déjà disponibles (voir paragraphe suivant).

Dans le cas de la brucellose des bouquetins du Bargy, les principales données de terrain sont les

estimations de taille de population annuelles et la composition (âge, sexe et statut sérologique) des individus capturés dans le cadre de la surveillance et de la gestion du foyer. Parmi les sorties du modèle figurent la taille de population et la séroprévalence au cours du temps. Les opérations de capture sont reproduites dans le modèle, ce qui permet d'obtenir dans les sorties le nombre d'individus séropositifs à chaque saison de capture.

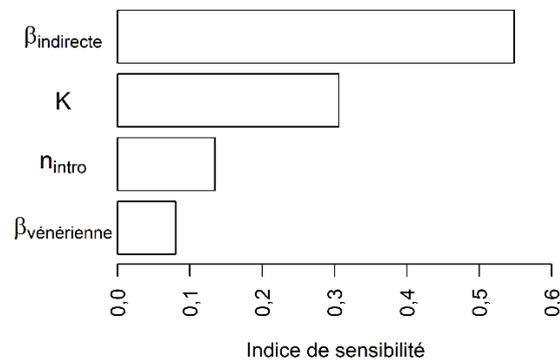
Ainsi, le modèle nous a permis de montrer que quatre paramètres principaux influencent ces sorties (taille de population et nombre d'individus séropositifs capturés), qui sont dans l'ordre décroissant : la probabilité de transmission par une femelle infectée et excrétrice au moment d'un avortement ou d'une mise bas (notée  $\beta_{indirecte}$ ) ; la capacité d'accueil du milieu (notée  $K$ ) ; le nombre d'individus infectés dans la situation initiale (noté  $n_{intro}$ ) ; et la probabilité de transmission par la voie vénérienne (notée  $\beta_{vénérienne}$  – figure 2). Au contraire, d'autres paramètres n'influencent quasiment pas la variation des sorties et leurs valeurs peuvent donc être fixées sans modifier les résultats du modèle, comme par exemple l'impact de la brucellose sur la reproduction ou sur la survie, ou les paramètres de transmission verticale et pseudo-verticale.

Il ressort de cette première analyse que c'est la transmission indirecte par le biais des avortements et des mises bas qui a le plus d'impact sur la variation des sorties du modèle, tandis que la voie vénérienne a une influence plus modérée.

Le deuxième paramètre en termes d'influence est la capacité d'accueil du milieu, ce qui souligne l'importance des effets de densité-dépendance dans la population. On peut donc s'attendre à des effets d'augmentation de la fécondité en cas de diminution forte de la taille de population, avec les potentiels effets sur la dynamique épidémiologique. Par conséquent, il est important d'essayer de déterminer au mieux ce paramètre, pour évaluer avec le moins d'incertitude possible les effets des mesures de gestion.

Figure 2

**Sensibilité des sorties du modèle à la variation des paramètres, pour les quatre paramètres les plus influents :  $\beta_{indirecte}$  : la probabilité de transmission indirecte par avortement/mise bas ;  $K$  : la capacité d'accueil du milieu ;  $n_{intro}$  : le nombre d'individus infectés dans l'état initial ; et  $\beta_{vénérienne}$  : la probabilité de transmission par la voie vénérienne**



Enfin, le nombre d'individus infectés dans l'état initial influence aussi fortement les sorties du modèle. En l'occurrence, l'état initial choisi est 1999, année du dernier foyer domestique de brucellose dans la région [Anses, 2015]. Il a donc été fait l'hypothèse que la transmission des ruminants domestiques aux bouquetins datait au plus tard de cette année, ou était antérieure. Cependant, la date exacte de la transmission et le nombre d'individus infectés en 1999 restent inconnus, et ce dernier peut varier d'un individu à plusieurs dizaines, la seule donnée disponible étant les 31 analyses sérologiques réalisées entre 1987 et 1996 qui se sont toutes révélées négatives [D. Gauthier, communication personnelle].

## 2. ESTIMATION DES PARAMÈTRES CLÉS

Après avoir déterminé les paramètres clés à l'aide de l'analyse de sensibilité, l'étape suivante consiste à en estimer certains en utilisant le modèle et les données de terrain disponibles. Le principe consiste à réaliser un grand nombre de simulations du modèle avec des valeurs de paramètres variées, et de sélectionner les simulations ayant produit des résultats proches de ceux observés en réalité sur le terrain. Les valeurs de paramètres qui ont servi à produire ces simulations proches sont alors utilisées pour déterminer la valeur la plus probable des paramètres clés. Cette approche a été utilisée à de nombreuses reprises dans des modèles épidémiologiques [Beaunée *et al.*, 2015 ; Bekara *et al.*, 2014 ; Kosmala *et al.*, 2016].

Dans le cas de la brucellose des bouquetins du Bargy, une approche possible est la technique d'*Approximate Bayesian Computation* (ABC) [Beaumont *et al.*, 2002]. Les paramètres clés identifiés (*cf.* paragraphe précédent) sont difficiles à mesurer directement sur le terrain. Les probabilités de transmission par exemple ne sont pas directement observables et ne pourraient pas faire l'objet d'études de terrain pour les déterminer. Par conséquent, l'utilisation d'une méthode d'estimation de paramètres est utile, et pourrait permettre à partir de données mesurées sur le terrain comme la séroprévalence d'inférer les valeurs des paramètres associés aux mécanismes sous-jacents.

Cette étape est déterminante pour quantifier l'importance relative des différentes voies de transmission par exemple, ou permettre de réaliser les étapes suivantes telles que la comparaison de modèles ou la prédiction des effets des scénarios de gestion.

En conclusion de cette deuxième étape, l'étude analytique du modèle permet :

- De hiérarchiser les mécanismes impliqués dans le système et d'identifier les mécanismes clés ;
- D'orienter les futures recherches de terrain ;
- De valider et de quantifier les différents processus, grâce à l'estimation des paramètres ;
- De tester des hypothèses biologiques, en comparant les résultats de différents sous-modèles, qui incluent ou non ces hypothèses [Ezanno *et al.*, 2012].

Par exemple, dans le cas du Bargy, cette étape pourrait permettre de conclure sur l'importance des différentes voies de transmission, en quantifiant chacune de ces voies grâce à l'estimation de paramètres, et en comparant par exemple un modèle comprenant toutes les voies de transmission à un modèle sans transmission vénérienne, afin de confirmer ou non la coexistence des deux types de transmission.

C'est uniquement une fois ces étapes analytiques réalisées, permettant la compréhension du système et sa description la plus correcte possible, qu'il est possible de réaliser l'autre volet de la modélisation, à savoir la prédiction d'un état futur, et en particulier évaluer les effets de mesures de gestion dans la population.

---

#### IV - ÉVALUER LES SCÉNARIOS DE GESTION

---

Le dernier apport possible de la modélisation est l'évaluation des scénarios de gestion et de leur efficacité relative. Les modèles sont en effet un outil d'aide à la décision en comparant les scénarios et en intégrant l'incertitude de leurs effets [Smith *et al.*, 2009].

La mesure de l'efficacité passe par l'étude de différentes sorties du modèle, telles que l'évolution de la séroprévalence au cours du temps ou encore la probabilité d'extinction de l'agent pathogène. L'impact démographique des mesures est aussi important à prendre en compte : la viabilité de la population restante doit être assurée, d'autant plus dans le cas du bouquetin où la consanguinité est importante.

L'évaluation des mesures de gestion par la modélisation entreprise en 2015 a comparé plusieurs scénarios [Anses, 2015 ; Thébaud *et al.*, 2015] avec la prise en compte de la faisabilité, et donc de différents efforts de capture/abattage :

- Suivi de la population sans mesures de gestion, qui est le scénario de référence pour évaluer l'efficacité des autres scénarios ;
- Captures avec euthanasie des séropositifs et marquage des séronégatifs ;
- Captures avec euthanasie des séropositifs, marquage et vaccination des séronégatifs ;
- Captures avec euthanasie des séropositifs et marquage des séronégatifs, suivies d'un abattage massif des non marqués ;
- Abattage massif.

Cette évaluation a déjà permis l'obtention de premiers résultats, pouvant aider la stratégie de gestion, compte tenu des hypothèses rappelées plus hauts [Anses, 2015 ; Thébaud *et al.*, 2015] :

- L'extinction de l'agent pathogène en l'absence de mesures de gestion est très peu probable dans la quinzaine d'années à venir ;
- L'extinction de *B. melitensis* à la suite d'un abattage massif sur une année est aussi très peu probable ;
- La combinaison de mesures de gestion comme la vaccination et l'abattage sélectif a de meilleures chances de succès ;
- L'effort de gestion doit être important et répété sur plusieurs années pour espérer obtenir une extinction de la brucellose dans la population.

La faisabilité d'un modèle sur une situation émergente pouvant aider à la stratégie de gestion, tout autant que ses premiers résultats, ont encouragé la poursuite du travail de modélisation sur ce sujet complexe. Le premier modèle bâti en 2015 sur moins de données et davantage d'hypothèses avait un certain nombre de limites : hypothèse d'un faible nombre d'individus infectés en 1999 ce qui majore la probabilité de transmission, calibrage et non estimation des paramètres, faible nombre d'itérations, hypothèses d'homogénéité spatiale de la population de Bargy, transposition des résultats obtenus sur d'autres espèces.... Ce modèle est actuellement amélioré en utilisant les données actuelles, ce qui permettra une comparaison de scénarios de gestion fondée sur une connaissance actualisée du système.

La modélisation permet de comparer différentes mesures ou combinaisons de mesures, mais aussi d'autres aspects comme la durée d'application des mesures, le nombre d'individus concernés, la saisonnalité des mesures... La modélisation permet aussi de tester des scénarios différents qui n'ont pas nécessairement été observés et ainsi s'intéresser à des situations qui pourraient émerger par exemple

dans d'autres populations. Par exemple, il est possible de tester des scénarios de gestion dans des populations de taille différente, pour lesquelles la

bactérie aurait été introduite à d'autres périodes, ou pour des structures de population différentes...

---

## V - CONCLUSION

---

Pour conclure sur l'apport de la modélisation dans le système brucellose-bouquetin du Bargy, il est important de souligner l'interconnexion entre l'approche de modélisation et la collecte et l'analyse des données sur le terrain. En effet, ce sont les connaissances du système et les données disponibles qui permettent de correctement représenter le système et sa complexité, d'estimer les valeurs des paramètres et de valider la dynamique du modèle. Inversement, le modèle permet de tester des hypothèses, de comparer des scénarios et de hiérarchiser les futures recherches afin de réduire l'incertitude liée à certains paramètres.

De plus, il s'agit d'une démarche itérative, les résultats du modèle alimentant les recherches sur

le terrain en posant de nouvelles questions, tandis que les nouvelles données viennent modifier les hypothèses du modèle, qui conduisent à de nouveaux résultats et ainsi de suite.

Par exemple, dans le cas de la brucellose des bouquetins du Bargy, les nouvelles données de terrain issues de la surveillance de 2015 à nos jours permettent d'affiner l'estimation des paramètres et donc de réévaluer les scénarios de gestion. Par ailleurs, les nouvelles connaissances sur la spatialisation de l'infection dans le massif [Marchand *et al.*, 2017] vont par la suite être intégrées dans la représentation du système. Ainsi, de nouvelles questions en termes de gestion de risque, cette fois spatialisées dans le massif, pourront être testées à l'aide de la modélisation.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Anses - Mesures de maîtrise de la brucellose chez les bouquetins du Bargy. 194 pages, Rapport Anses, 2015. Available at: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2014sa0218Ra.pdf>.

Artois M., Blancou J., Dupeyroux O., Gilot-Fromont E. - Sustainable control of zoonotic pathogens in wildlife: how to be fair to wild animals? *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot.*, 2011, **30**(3), 733-743.

Artois M., Delahay R.J., Guberti V., Cheeseman C.L. - Control of infectious diseases of wildlife in Europe. *Vet. J.*, 2001, **162**(2), 141-152.

Beaumont M.A., Zhang W., Balding D.J. - Approximate Bayesian Computation in population genetics. *Genetics*, 2002, **162**(4), 2025-2035.

Beaunée G., Gilot-Fromont E., Garel M., Ezanno P. - A novel epidemiological model to better understand and predict the observed seasonal spread of Pestivirus in Pyrenean chamois populations. *Vet. Res.*, 2015, **46**(1), 86.

Bekara M.E.A., Courcou A., Bénet J.-J., Durand B. - Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds ed. C. Colijn. *PLoS ONE*, 2014, **9**(9), e108584.

Bon R., Rideau C., Villaret J.-C., Joachim J. - Segregation is not only a matter of sex in Alpine ibex, *Capra ibex ibex*. *Anim. Behav.*, 2001, **62**(3), 495-504.

Bonenfant C., Gaillard J.-M., Coulson T., Festa-Bianchet M., Loison A., Garel M., Loe L.E., Blanchard P., Pettorelli N., Owen-Smith N., Du Toit J., Duncan P. - Empirical evidence of density-dependence in populations of large herbivores. *In: Advances in Ecological Research*. ed. H. Caswell. Elsevier Academic Press Inc, San Diego, 2009, 313-357.

Cariboni J., Gatelli D., Liska R., Saltelli A. - The role of sensitivity analysis in ecological modelling. *Ecol. Model.*, 2007, **203**(1-2), 167-182.

- Choisy M., Rohani P. - Harvesting can increase severity of wildlife disease epidemics. *Proc. R. Soc. B. Biol. Sci.*, 2006, **273**(1597), 2025-2034.
- Couturier M.A.J. - Le Bouquetin des Alpes (*Capra aegragrus ibex ibex*). Arthaud, Grenoble, 1962.
- Diaz-Aparicio E. - Epidemiology of brucellosis in domestic animals caused by *Brucella melitensis*, *Brucella suis* and *Brucella abortus*. *Rev. Sci. Tech.-Off. Int. Epizoot.*, 2013, **32**(1), 43-51.
- European Commission - Brucellosis in sheep and goats (*Brucella melitensis*). 89 pages, Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussels, Belgium, 2001. Available at: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com\\_scah\\_out59\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scah_out59_en.pdf).
- Ezanno P., Vergu E., Langlais M., Gilot-Fromont E. - Modelling the dynamics of host-parasite interactions: basic principles. In : New Frontiers of Molecular Epidemiology of Infectious Diseases. eds. S. Morand, F. Beaudeau, et J. Cabaret. Springer Netherlands, Dordrecht, 2012, 79-101.
- FAO, WHO - Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, 1986, **740**, 1-132.
- Ferroglio E., Tolari F., Bollo E., Bassano B. - Isolation of *Brucella melitensis* from Alpine ibex. *J. Wildl. Dis.*, 1998, **34**(2), 400-402.
- Frey R.K., Clarke P.R., McCollum M.P., Nol P., Johnson K.R., Thompson B.D., Ramsey J.M., Anderson N.J., Rhyan J.C. - Evaluation of bison (*Bison bison*) semen from Yellowstone National Park, Montana, USA, bulls for *Brucella abortus* shedding. *J. Wildl. Dis.*, 2013, **49**(3), 714-717.
- Freycon P. - Rôle du bouquetin *Capra ibex* dans l'épidémiologie de la brucellose à *Brucella melitensis* en Haute-Savoie. 2015,. Available at: <http://portaildoc-veto.vetagro-sup.fr/?q=node/119>.
- Garin-Bastuji B., Hars J., Drapeau A., Cherfa M.-A., Game Y., Le Horgne J.M., Rautureau S., Maucci E., Pasquier J.J., Jaÿ M., Mick V. - Reemergence of *Brucella melitensis* in wildlife, France. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014, **20**(9), 1570-1571.
- Garin-Bastuji B., Oudar J., Richard Y., Gastellu J. - Isolation of *Brucella melitensis* biovar 3 from a chamois (*Rupicapra rupicapra*) in the southern French alps. *J. Wildl. Dis.*, 1990, **26**(1), 116-118.
- Gauthier D., Martinot J.-P., Choisy J.-P., Michallet J., Villaret J.-C., Faure E. - Le bouquetin des Alpes. *Rev. Ecol.*, 1991, **46**(Sup.6), 233-275.
- Godfroid J., Bishop G.C., Bosman P.P., Herr S. - Bovine brucellosis. In : Infectious diseases of livestock. eds. J. A. W. Coetzer et R. C. Tustin. Oxford University Press, Cape Town, 2004, 1510-1527.
- Godfroid J., Garin-Bastuji B., Saegerman C., Blasco J.M. - Brucellosis in terrestrial wildlife. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot.*, 2013, **32**(1), 27-42.
- Gortázar C., Diez-Delgado I., Barasona J.A., Vicente J., De La Fuente J., Boadella M. - The wild side of disease control at the wildlife-livestock-human interface: a review. *Front. Vet. Sci.*, 2015, **1**(27), 1-12.
- Grignolio S., Rossi I., Bertolotto E., Bassano B., Apollonio M. - Influence of the kid on space use and habitat selection of female Alpine ibex. *J. Wildl. Manag.*, 2007, **71**(3), 713-719.
- Grilló M.J., Barberán M., Blasco J.M. - Transmission of *Brucella melitensis* from sheep to lambs. *Vet. Rec.*, 1997, **140**(23), 602-605.
- Hars J., Garin-Bastuji B. - La brucellose dans la faune sauvage française. *Point Vét.*, 2013, **32**, 52-53.
- Hars J., Rautureau S., Jaÿ M., Game Y., Gauthier D., Herbaux J.P., Le Horgne J.M., Maucci E., Pasquier J.J., Vaniscotte A., Mick V., Garin-Bastuji B. - Un foyer de brucellose chez les ongulés sauvages du massif du Bargy en Haute-Savoie. *Bull. Épidémiologique Santé Anim. Alim. Anses-DGAL*, 2013, **60**, 2-7.
- Keeling M.J., Rohani P. - Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton University Press, Princeton, 2008.
- King R.O.C. - *Brucella* infection in the bull: a progress report of mating experiments with naturally infected bulls. *Aust. Vet. J.*, 1940, **16**(3), 117-119.
- Kosmala M., Miller P., Ferreira S., Funston P., Keet D., Packer C. - Estimating wildlife disease dynamics in complex systems using an Approximate Bayesian Computation framework. *Ecol. Appl.*, 2016, **26**(1), 295-308.
- Lambert S., Gilot-Fromont E., Freycon P., Thébault A., Game Y., Toïgo C., Petit E., Barthe M.-N., Reynaud G., Jaÿ M., Garin-Bastuji B., Ponsart C., Hars J., Rossi S. - High shedding potential and significant individual heterogeneity in naturally-

- infected Alpine ibex (*Capra ibex*) with *Brucella melitensis*. *Front. Microbiol.*, 2018, **9**. Available at: [https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01065/full?&utm\\_source=Email\\_to\\_authors\\_&utm\\_medium=Email&utm\\_content=T1\\_11.5e1\\_author&utm\\_campaign=Email\\_publication&field=&journalName=Frontiers\\_in\\_Microbiology&id=355358#h10](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01065/full?&utm_source=Email_to_authors_&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Microbiology&id=355358#h10) [Accessed May 30, 2018].
- Mailles A., Rautureau S., Le Horgne J.M., Poignet-Leroux B., d'Arnoux C., Denetière G., Faure M., Lavigne J.P., Bru J.P., Garin-Bastuji B. - Re-emergence of brucellosis in cattle in France and risk for human health. *Euro. Surveill.*, 2012, **17**(30), 1-3.
- Marchand P., Freycon P., Herbaux J.P., Game Y., Toïgo C., Gilot-Fromont E., Rossi S., Hars J. - Sociospatial structure explains marked variation in brucellosis seroprevalence in an Alpine ibex population. *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 15592.
- Mick V., Le Carrou G., Corde Y., Game Y., Jaÿ M., Garin-Bastuji B. - *Brucella melitensis* in France: persistence in wildlife and probable spillover from Alpine ibex to domestic animals. *PLoS ONE*, 2014, **9**(4), e94168.
- Philippon A., Renouy G., Plommet M., Bosseray N. - Brucellose bovine expérimentale. V. - Excrétion de "*Brucella abortus*" par le colostrum et le lait. *Ann. Rech. Vét.*, 1971, **2**(1), 59-67.
- Pioz M., Loison A., Gibert P., Dubray D., Menaut P., Le Tallec B., Artois M., Gilot-Fromont E. - Transmission of a pestivirus infection in a population of Pyrenean chamois. *Vet. Microbiol.*, 2007, **119**(1), 19-30.
- Plommet M., Fensterbank R., Renoux G., Gestin J., Philippon A. - Brucellose bovine expérimentale. XII. - Persistance à l'âge adulte de l'infection congénitale de la génisse. *Ann. Rech. Vét.*, 1973, **4**(3), 419-435.
- Prentice J.C., Marion G., White P.C.L., Davidson R.S., Hutchings M.R. - Demographic processes drive increases in wildlife disease following population reduction. *PLoS ONE*, 2014, **9**(5), e86563.
- Renoux G. - Brucellose caprine. II. - Influence de la brucellose caprine sur les gestations. Comportement des produits. *Ann. Zootech.*, 1962, **11**(1), 61-76.
- Smith G.C., Marion G., Rushton S., Pfeiffer D., Thulke H.H., Eisinger D., Hutchings M.R. - Modelling disease dynamics and management scenarios. *In* : Management of disease in wild mammals. eds. R. J. Delahay, G. C. Smith, et M. R. Hutchings, 2009, 53-77.
- Thébault A., Toïgo C., Gaillard J.-M., Gauthier D., Vaniscotte A., Garin-Bastuji B., Ganière J.-P., Dufour B., Gilot-Fromont E. - First results of modelling brucellosis in a wild population of Alpine ibex (*Capra ibex*) under management strategies. In Clearwater Beach, Florida, USA, 2015.
- Villaret J.C., Bon R. - Social and Spatial Segregation in Alpine Ibex (*Capra ibex*) in Bargy, French Alps. *Ethology*, 1995, **101**(4), 291-300.
- Villaret J.C., Bon R., Rivet A. - Sexual segregation of habitat by the Alpine ibex in the French Alps. *J. Mammal.*, 1997, **78**(4), 1273-1281.
- Willisch C.S., Biebach I., Koller U., Bucher T., Marreros N., Ryser-Degiorgis M.-P., Keller L.F., Neuhaus P. - Male reproductive pattern in a polygynous ungulate with a slow life-history: the role of age, social status and alternative mating tactics. *Evol. Ecol.*, 2011, **26**(1), 187-206.
- Willisch C.S., Neuhaus P. - Alternative mating tactics and their impact on survival in adult male Alpine ibex (*Capra ibex ibex*). *J. Mammal.*, 2009, **90**(6), 1421-1430.
- Wobeser G. - Disease management strategies for wildlife. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot.*, 2002, **21**(1), 159-178.
- Wobeser G. - Disease in wild animals: investigation and management. Springer, Berlin, 2007.

