



HAL
open science

Apport de la modélisation individu-centrée spatialement explicite à la compréhension de L'expression d'une maladie transmissible : la peste bubonique à Madagascar

Vincent Laperrière

► To cite this version:

Vincent Laperrière. Apport de la modélisation individu-centrée spatialement explicite à la compréhension de L'expression d'une maladie transmissible : la peste bubonique à Madagascar. Géographie. Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2009. Français. NNT : . tel-00445563

HAL Id: tel-00445563

<https://theses.hal.science/tel-00445563v1>

Submitted on 9 Jan 2010

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

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

Apport de la modélisation individu-centrée
spatialement explicite à la compréhension de
l'expression d'une maladie transmissible :
la peste bubonique à Madagascar

Thèse

présentée et publiquement soutenue le 13 novembre 2009

pour l'obtention du grade de

Docteur

(spécialité : géographie)

par

Vincent Laperrière

Composition du Jury :

- Directeur :* **Dominique Badariotti**, Professeur, Université de Strasbourg
Rapporteurs : **Lena Sanders**, Directrice de recherche, CNRS/Université de Paris 1
Marc Souris, Directeur de recherche, IRD
Examineurs : **Jeanne-Marie Amat-Roze**, Professeure, Université de Paris 12
Xavier Arnauld de Sartre, Chargé de recherche, CNRS/UPPA
Marc Artzrouni, Professeur, UPPA
Eric Daudé, Chargé de recherche, CNRS/Université de Rouen

Laboratoire Société Environnement Territoire – UMR 5603 CNRS/UPPA

Remerciements

Je remercie en tout premier lieu et très chaleureusement mon directeur de thèse, Dominique Badariotti, qui m'a accordé toute sa confiance pour la réalisation de cette thèse. Dès son amorce et jusqu'aux dernières relectures, malgré la distance qui nous a finalement séparés, sa direction enthousiaste a contribué à l'aboutissement de ce travail. Plus qu'un directeur, c'est une personne pleine de qualités humaines qui m'a accompagné durant ces quelques années de recherche.

Je remercie ensuite toutes les personnes qui m'ont aidé, de près ou de loin, dans l'accomplissement de mon travail. Arnaud Banos d'abord, qui, par son énergie et sa passion de la recherche communicatives, a assuré le co-encadrement de cette thèse. Jean-Pierre Müller ensuite et Bruno Bonté, avec qui nous avons eu des discussions passionnantes, ainsi que Marc Artzrouni, qui a volontiers répondu à mes diverses sollicitations. Merci également à Jean-Marc Duplantier, Pascal Handschumacher, Dominique Laffly pour leur collaboration ainsi qu'à Josélyne Ramamonjisoa, James Ravalison et Lala Herizo Randriamihaingo pour leur accueil à Tananarive.

Je veux également très sincèrement remercier les personnes qui m'ont fait l'honneur de rapporter et examiner ce mémoire : Jeanne-Marie Amat-Roze, Léna Sanders, Xavier Arnauld de Sartre, Marc Artzrouni, Eric Daudé, Marc Souris.

En écrivant ces remerciements, je pense bien sûr à l'ensemble des membres du SET, mais aussi à tous les doctorants et jeunes docteurs que j'ai côtoyés au quotidien et avec qui j'ai passé tellement de bons moments. Je veux également remercier Marine, Jonathan, Florent et Michaël, que cette thèse m'a fait rencontrer à Pau, pour leur présence et leur soutien. Je me souviendrai avec une grande nostalgie de nos soirées paloises, toulousaines et biarrottes. Merci aussi à Laurent, pour nos évasions communes dans la campagne béarnaise ou au cinéma.

Au terme de ces remerciements, mes dernières pensées les plus affectueuses s'adressent à mes grands-parents, mes parents, mes sœurs, à mon neveu Alix et à son petit frère (ou soeur ?) à venir.

SOMMAIRE

TABLE DES MATIERES.....	V
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES PHOTOGRAPHIES.....	XIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XIII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PREMIERE PARTIE : LA PESTE BUBONIQUE, MECANISME DE TRANSMISSION ET DISTRIBUTION GLOBALE. APPORTS DES ETUDES OBSERVATIONNELLES ET EXPERIMENTALES TRADITIONNELLES A LA CONNAISSANCE D'UNE MALADIE TRANSMISSIBLE.....	7
INTRODUCTION DE LA PREMIERE PARTIE.....	9
CHAPITRE 1 : LA PESTE DANS LE MONDE ET A MADAGASCAR : CAUSALITES ET DISTRIBUTION.....	11
CHAPITRE 2 : LES ETUDES OBSERVATIONNELLES CONTEMPORAINES DU RISQUE EPIDEMIOLOGIQUE ET LEUR APPLICATION SUR DIFFERENTS FOYERS PESTEUX, DONT LE FOYER MALGACHE.....	53
CHAPITRE 3 : DE L'INFECTION INDIVIDUELLE A L'EXPRESSION GLOBALE DE LA PESTE A L'ECHELLE DU MICROFOYER LES MECANISMES ENDEMO-EPIDEMIQUES EN QUESTION.....	87
CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE : APPORTS ET LIMITES DE L'EPIDEMIOLOGIE EXPERIMENTALE ET OBSERVATIONNELLE A LA COMPREHENSION DES PROCESSUS ENDEMO-EPIDEMIQUES DES MALADIES TRANSMISSIBLES.....	103
DEUXIEME PARTIE : LA VOIE DE LA MODELISATION INDIVIDU-CENTREE POUR UNE COMPREHENSION DES PROCESSUS ENDEMO-EPIDEMIQUES DE LA PESTE BUBONIQUE. APPLICATION AU FOYER MALGACHE.....	109
INTRODUCTION DE LA DEUXIEME PARTIE : LES BESOINS D'UNE MUTATION PARADIGMATIQUE EXPRIMES AU SEIN DE LA DISCIPLINE EPIDEMIOLOGIQUE POUR RELIER FACTEURS, PROCESSUS ET <i>PATTERNS</i> AUX DIFFERENTS NIVEAUX...	111
CHAPITRE 4 : LA MODELISATION DE L'EXPRESSION DES MALADIES TRANSMISSIBLES, VERS UNE INTEGRATION DE L'INDIVIDUALITE ET DE L'HETEROGENEITE SPATIALE : LE TOURNANT DE LA COMPLEXITE.....	115
CHAPITRE 5 : LES APPORTS D'UN MODELE INDIVIDU-CENTRE DE L'EXPRESSION DE LA PESTE BUBONIQUE, APPLIQUE AU FOYER DES HAUTES TERRES DE MADAGASCAR.....	169
CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE.....	243
CONCLUSION GENERALE.....	245
BIBLIOGRAPHIE.....	253

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES PHOTOGRAPHIES	XIII
LISTE DES TABLEAUX	XIII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PREMIERE PARTIE : LA PESTE BUBONIQUE, MECANISME DE TRANSMISSION ET DISTRIBUTION GLOBALE	
APPORTS DES ETUDES OBSERVATIONNELLES ET EXPERIMENTALES TRADITIONNELLES A LA CONNAISSANCE D'UNE MALADIE TRANSMISSIBLE.....	7
INTRODUCTION DE LA PREMIERE PARTIE	9
CHAPITRE 1 : LA PESTE DANS LE MONDE ET A MADAGASCAR : CAUSALITES ET DISTRIBUTION.....	11
<i>1. Les conceptions étiologiques anciennes de la peste, de la théorie infectionniste à la théorie contagioniste.....</i>	<i>13</i>
1.1 La peste à l'époque de la théorie infectionniste	13
1.2 Les précurseurs de la contagion	14
1.3 Affrontement des idées infectionnistes et contagionistes.....	15
1.4 L'ère de la statistique sanitaire : une épidémiologie naissante imprégnée de géographie et tournée vers la santé publique.....	16
<i>2. Etiologie spécifique de la peste : origine microbiologique de l'infection et mécanisme de transmission.....</i>	<i>18</i>
2.1 L'isolement du bacille et l'implication du rat	19
2.2 La puce : vecteur de la transmission	20
2.3 Mécanisme de transmission et temporalité de la maladie au niveau individuel.....	21
2.4 L'étiologie spécifique ou l'éviction des facteurs du milieu	25
2.5 Les freins d'une doctrine de l'étiologie spécifique à la progression de la connaissance.....	26
<i>3. Le complexe pathogène de la peste et ses variations spatiales dans le monde et à Madagascar</i>	<i>28</i>
3.1 Le concept de <i>complexe pathogène</i> : un nécessaire recadrage par Max Sorre	28
3.2 Les variations spatiales et temporelles du complexe pesteux.....	30
3.2.1 Le complexe pesteux des rongeurs commensaux	31
3.2.2 Controverse à propos de l'implication de la puce de l'homme	32
3.2.3 Le complexe pesteux des rongeurs sauvages	33
3.2.4 L'interpénétration des complexes des rongeurs sauvages et des rongeurs commensaux	36
3.2.5 Le schéma classique de la diffusion de la 3 ^{ème} pandémie	37
3.3 Distribution mondiale des cas humains.....	39
3.4 Les caractéristiques du complexe pesteux à Madagascar.....	44
3.4.1 Une diffusion de la peste à Madagascar qui suit le schéma classique.....	44
3.4.2 Identification du complexe pesteux malgache	45
3.4.3 Evolution des cas humains. La peste, réémergente à Madagascar	47
3.4.4 Distribution de la peste humaine à Madagascar : des données agrégées au niveau du district sanitaire	49
<i>Conclusion du chapitre 1</i>	<i>51</i>

CHAPITRE 2 : LES ETUDES OBSERVATIONNELLES CONTEMPORAINES DU RISQUE EPIDEMIOLOGIQUE ET LEUR APPLICATION SUR DIFFERENTS FOYERS PESTEUX, DONT LE FOYER MALGACHE	53
1. <i>Les études observationnelles contemporaines du risque épidémiologique dans le paradigme systémique</i>	55
1.1 Ecologie, géographie des maladies et démarche d'analyse du risque épidémiologique.....	55
1.2 L'introduction du paradigme systémique dans l'analyse du risque épidémiologique : la doctrine de l'étiologie multiple	57
1.3 Facteurs de risque et niveaux d'analyse du risque	61
1.4 De l'identification des facteurs de risque à l'inférence causale : les méthodes observationnelles de l'épidémiologie analytique	62
1.4.1 Causalité et inférence causale en épidémiologie	62
1.4.2 Les méthodes observationnelles appliquées au niveau individuel	64
1.4.3 Les méthodes observationnelles appliquées à un niveau agrégé.....	65
1.5 Les problèmes liés à l'inférence causale dans les études observationnelles	65
1.5.1 Sources d'erreur faussant l'interprétation de l'association	66
1.5.2 Problèmes liés à l'inférence causale entre les niveaux	67
2. <i>Application des méthodes d'analyse du risque épidémiologique sur différents foyers pesteux dont le foyer malgache</i>	69
2.1 Adaptation du cadre de pensée systémique à la peste	69
2.2 L'analyse du risque pesteux, entre études prospectives et études rétrospectives	70
2.2.1 Etudes centrées sur les rongeurs et leurs puces : des facteurs de risque environnementaux aux effets multiples	71
2.2.1.1 Mise en évidence des facteurs environnementaux et de leurs effets écologiques sur différents foyers pesteux	72
2.2.1.2 Etudes réalisées sur le foyer des Hautes Terres de Madagascar	73
2.2.2 Etudes centrées sur les humains : des facteurs socioculturels peu étudiés.....	75
2.2.2.1 Etudes réalisées sur différents foyers pesteux	75
2.2.2.2 Etudes réalisées sur le foyer malgache, spécialement dans le Moyen Ouest des Hautes Terres	78
<i>Conclusion du chapitre 2</i>	85
CHAPITRE 3 : DE L'INFECTION INDIVIDUELLE A L'EXPRESSION GLOBALE DE LA PESTE A L'ECHELLE DU MICROFOYER. LES MECANISMES ENDEMO-EPIDEMIQUES EN QUESTION	87
1. <i>Le glissement du questionnement de : pourquoi ici, pourquoi pas là ? à comment ici, comment là ?</i>	89
2. <i>Une endémicité à caractère local ou régional ?</i>	90
3. <i>Recherche des facteurs conditionnant les processus endémo-épidémiques</i>	92
3.1 Les partisans de la cause immunitaire : résistance naturelle des rongeurs à la peste	92
3.2 Les partisans de la cause écologique : structure des populations de rongeurs, interactions avec les puces.....	94
3.3 Les incertitudes qui demeurent à propos des mécanismes enzootiques	96
3.4 La question irrésolue des conditions nécessaires au développement épizootique.....	98
<i>Conclusion du chapitre 3</i>	101
CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE : APPORTS ET LIMITES DE L'EPIDEMIOLOGIE EXPERIMENTALE ET OBSERVATIONNELLE A LA COMPREHENSION DES PROCESSUS ENDEMO- EPIDEMIQUES DES MALADIES TRANSMISSIBLES	103

DEUXIEME PARTIE : LA VOIE DE LA MODELISATION INDIVIDU-CENTREE POUR UNE COMPREHENSION DES PROCESSUS ENDEMO-EPIDEMIQES DE LA PESTE BUBONIQUE. APPLICATION AU FOYER MALGACHE 109

INTRODUCTION DE LA DEUXIEME PARTIE : LES BESOINS D'UNE MUTATION PARADIGMATIQUE EXPRIMES AU SEIN DE LA DISCIPLINE EPIDEMIOLOGIQUE POUR RELIER FACTEURS, PROCESSUS ET PATTERNS AUX DIFFERENTS NIVEAUX..... 111

CHAPITRE 4 : LA MODELISATION DE L'EXPRESSION DES MALADIES TRANSMISSIBLES, VERS UNE INTEGRATION DE L'INDIVIDUALITE ET DE L'HETEROGENEITE SPATIALE : LE TOURNANT DE LA COMPLEXITE 115

<i>1. La peste : un système pathogène complexe appréhendé par la modélisation</i>	117
1.1 La complexité : une nouvelle orientation donnée au paradigme systémique	117
1.1.1 La complexité dans une perspective holiste : la reconnaissance des effets non-linéaires sur la dynamique globale.....	118
1.1.2 Le traitement de la complexité liée à l'articulation des niveaux par la modélisation <i>bottom-up</i>	120
1.1.2.1 Des automates cellulaires.....	122
1.1.2.2 ... aux modèles à base d'agents adaptatifs : diversité des agents et structure des interactions peuvent faire la différence	123
1.1.3 Le statut épistémologique du modèle et de la simulation en question	125
1.2. Reconnaissance et modélisation de la complexité de l'expression des maladies transmissibles	127
1.2.1 La reconnaissance ancienne des non-linéarités dans un système pathogène.....	127
1.2.2 Modélisation de la dynamique non-linéaire d'une maladie transmissible dans une perspective holiste : l'hypothèse simplificatrice de l'action de masse.....	130
1.2.3 Le potentiel unificateur de la modélisation individu-centrée dans l'étude de l'expression des maladies transmissibles	131
1.3 Synthèse du complexe pathogène et du système pathogène : le système pathogène complexe	134
<i>2. Les apports de l'épidémiologie théorique : intégration progressive de l'hétérogénéité spatiale et de l'individualité dans les modèles endémo-épidémiques</i>	135
2.1 Un apport des modèles compartimentaux : le théorème du seuil endémo-épidémique	136
2.1.1 Le modèle basique de Kermack-McKendrick à une seule population d'hôtes et ses extensions	136
2.1.1.1 Le modèle épidémique SIR	136
2.1.1.1.1 Les hypothèses simplificatrices du modèle	136
2.1.1.1.2 Un seuil épidémique défini sur la population susceptible initiale	139
2.1.1.2 Le modèle endémique SIR	141
2.1.1.3 Une déclinaison possible du modèle SIR : le modèle SEIR	142
2.1.2 Le modèle de Ross-MacDonald d'une maladie transmissible vectorielle.....	143
2.1.3 Intégration de l'hétérogénéité temporelle, statistique et spatiale dans les modèles compartimentaux	146
2.1.3.1 L'introduction de l'hétérogénéité temporelle et statistique	146
2.1.3.2 L'introduction de la dimension spatiale et de l'hétérogénéité spatiale	147
2.1.3.2.1 Les modèles réaction-diffusion	148
2.1.3.2.2 Les modèles à sous-populations	149
2.2 Un apport des modèles à individus discrets : les effets de la structure du réseau de contacts sur le développement épidémique	152
2.2.1 Les modèles à réseaux de contacts fixes	153
2.2.1.1 La variété des approches de modélisation employées	154
2.2.1.2 Les apports théoriques de ces modèles	155
2.2.2 Les modèles à réseaux de contacts émergents	159
<i>3. Les modèles existants de simulation de l'expression de la peste bubonique</i>	160
3.1 Le modèle réaction-diffusion de Noble (1974) : conditions de diffusion pandémique de la peste... 161	
3.2 Le modèle de métapopulations de Keeling et Gilligan (2000) : conditions d'invasion et de persistance de la peste bubonique dans le cas d'un complexe constitué d'une seule espèce de rongeurs et de puces	162
3.3 Le modèle de Foley et al. (2007) : l'expression de la peste bubonique dans le cas d'un complexe constitué de multiples espèces de rongeurs et de puces	163
<i>Conclusion du chapitre 4</i>	165

CHAPITRE 5 : LES APPORTS D’UN MODELE INDIVIDU-CENTRE DE L’EXPRESSION DE LA PESTE BUBONIQUE, APPLIQUE AU FOYER DES HAUTES TERRES DE MADAGASCAR.....	169
1. <i>Objectifs et choix initiaux de modélisation</i>	171
1.1 Objectifs généraux et domaine d’application du modèle	171
1.2 Objectifs détaillés, niveau d’étude et résolution spatio-temporelle du modèle	172
1.3 Un modèle individu-centré à réseau de contacts émergent	174
1.4 Les étapes de la modélisation	174
2. <i>Description du modèle SIMPEST</i>	176
2.1 Le choix de la plate-forme Netlogo	176
2.2 La définition d’un environnement schématique.....	177
2.3 La dynamique des populations de rats et de puces	180
2.3.1 Le cycle de vie.....	180
2.3.2 Le cycle de mobilité	181
2.4 Le cycle de transmission.....	182
2.5 Temporalité et ordonnancement des actions au cours d’un pas de temps	185
2.6 Les valeurs de référence du modèle : paramètres et conditions initiales.....	186
2.6.1 Valeurs de référence pour les paramètres	188
2.6.2 Valeurs de référence pour les conditions initiales	188
3. <i>Les résultats du modèle généraliste</i>	190
3.1 Les résultats d’une série de simulations de référence	191
3.1.1 Le contrôle de la stochasticité	192
3.1.2 La dynamique temporelle de la prévalence simulée	192
3.1.3 Estimation du potentiel de transmission à l’homme	195
3.1.4 La distribution spatiale des épizooties simulées	197
3.2 Les résultats des analyses de sensibilité aux paramètres du modèle	200
3.2.1 Point sur les analyses de sensibilité.....	200
3.2.2 Résultat des analyses de sensibilité paramètre par paramètre.....	201
3.3 Sensibilité à la densité et à la distribution spatiale initiales de la population : pour une validation structurelle du modèle	205
3.3.1 Validation empirique vs validation structurelle.....	205
3.3.2 Sensibilité à la densité de population initiale.....	206
3.3.2.1 Doit-on s’attendre à un effet de seuil ?.....	206
3.3.2.1.1 Les références théoriques mobilisées	206
3.3.2.1.2 Les références empiriques mobilisées	208
3.3.2.2 Détermination du taux de reproduction épidémique dans SIMPEST	208
3.3.2.3 Résultats des analyses de sensibilité à la densité de population initiale	210
3.3.3 Sensibilité à la distribution spatiale de la population.....	214
3.3.3.1 Caractérisation du réseau des contacts indirects entre rats	214
3.3.3.2 Résultats des analyses de sensibilité à la distribution spatiale de la population	215
4. <i>Application du modèle à des situations empiriques du Moyen Ouest des Hautes Terres de Madagascar</i>	218
4.1 Choix des cas d’étude.....	219
4.2 Calage du modèle aux données d’entrée.....	220
4.2.1 Configurations spatiales initialisées pour les deux villages étudiés.....	220
4.2.2 Initialisation de la population	225
4.2.2.1 Initialisation de la population de rats.....	225
4.2.2.2 Initialisation de la population de puces	228
4.2.2.3 La séroprévalence en entrée du modèle.....	229
4.3 Les résultats du modèle appliqué.....	230
4.3.1 Capacité de la maladie à se maintenir.....	230
4.3.2 Capacité de la maladie à se diffuser autour d’une ou plusieurs sources initiales d’infection.....	234
<i>Conclusion du chapitre 5</i>	239
CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE.....	243
CONCLUSION GENERALE.....	245
BIBLIOGRAPHIE	253

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Le cycle épidémiologique classique de la peste bubonique proposé par P. L. Simond.....	24
Figure 2. Carte de distribution de la peste 1900-1952 (source : May, 1952).....	35
Figure 3. Interpénétration des cycles de peste des rongeurs commensaux et sauvages.....	37
Figure 4. Schéma de diffusion théorique de la peste à partir d'un navire hébergeant rat, <i>Xenopsylla cheopis</i> et <i>Yersinia pestis</i> (source : Beaucournu, 1999).....	39
Figure 5. Répartition des cas humains signalés dans le monde sur la période 1954-2003	41
Figure 6. Précisions sur le nombre d'années où les données sont manquantes sur la période 1954-2003	41
Figure 7. Incidence de la peste sur la période 1954-1978.....	42
Figure 8. Incidence de la peste sur la période 1979-2003.....	42
Figure 9. Evolution des cas recensés à Madagascar	47
Figure 10. Nombre de quinquennats marqués par des cas humains sur les périodes 1957-1981 et 1982-2001, par district sanitaire.....	50
Figure 11. La maladie, à la convergence de trois ordres de facteurs (source : Meade, 1977)	59
Figure 12. Modèle de l'ensemble de causes suffisant (source : Rothman, 2005).....	62
Figure 13. Le Moyen Ouest du Vakinankaratra, Madagascar. Situation des hameaux enquêtés pour la séroprévalence humaine et/ou murine et pour des études de terroir	81
Figure 14. Articulation des niveaux dans un système complexe (source : Parrott, 2002)	121
Figure 15. Classes de population et flux du modèle épidémique classique (d'après Kermack et McKendrick, 1927).....	137
Figure 16. Solutions du modèle épidémique classique SIR avec $R_0 = 3$ et période infectieuse moyenne $1/\gamma = 3$ jours (source : Hethcote, 2005)	140
Figure 17. Classes de population et flux du modèle endémique classique	141
Figure 18. Classes de population et flux du modèle endémique SEIR	143
Figure 19. Classes de population et flux du modèle de transmission vectorielle de Ross (SI pour le vecteur, SIS pour l'hôte)	144
Figure 20. Cadre métapopulationnel dans lequel les taux de la matrice des contacts sont définis de manière inversement proportionnelle à la distance séparant les communautés, représentées par des cercles (d'après Choisy et al., 2007).....	150
Figure 21. Exemples de réseaux à fort ((a), $C = 0,7$) et faible ((b), $C = 0,2$) coefficient de <i>clustering</i> pour un nombre de nœuds identique (100 nœuds) et un degré moyen $K = 5$ (source : Keeling, 1999).....	156
Figure 22. Le réseau <i>small world</i> , intermédiaire entre le réseau à trame régulière et le réseau aléatoire (source : Watts et Strogatz, 1998).....	157
Figure 23. Exemple de réseau aléatoire <i>scale free</i> comportant 100 nœuds et au degré moyen $K = 5$ (source : Bansal et al., 2007).....	158
Figure 24. Position intermédiaire de SIMPEST, modèle structurellement réaliste, entre réalité du système cible et cadre théorique	175
Figure 25. Environnement schématisé de la version généraliste du modèle SIMPEST	179

Figure 26. Calendrier simplifié des différents types de cultures pratiquées dans le Moyen Ouest des Hautes Terres, d'après Rahelinirina (1998) et Chanteau et al. (2004) ; correspondance avec le coefficient de ressource initialisé dans SIMPEST	179
Figure 27. Diagramme de classe UML du modèle SIMPEST	184
Figure 28. Diagramme UML Etats-Transitions pour les entités <i>puces</i> et <i>rats</i> du modèle SIMPEST ...	184
Figure 29. Diagramme de séquence UML du modèle SIMPEST	186
Figure 30. Séries temporelles de la prévalence du rat pour quatre simulations de référence sélectionnées	193
Figure 31. Cumul des rats infectés à l'initialisation et à la fin de 120 simulations de référence	194
Figure 32. Nombre de jours où la prévalence est non nulle pour 120 simulations de référence.....	194
Figure 33. Séries temporelles de la population totale de rats (a) et de puces adultes (b) pour les quatre simulations de référence sélectionnées de la figure 30	194
Figure 34. Taux de fixation moyen des puces sur les rats en fonction du cumul des rats infectés calculés pour 120 simulations de référence	195
Figure 35. Taux de fixation moyen des puces sur les rats en fonction du nombre de jours où la prévalence est non nulle, calculés pour 120 simulations de référence	195
Figure 36. Distribution du nombre de puces libres infectieuses comptabilisées en sortie des 120 simulations de référence.....	196
Figure 37. Niveau de ressource, distribution des rats et de la maladie à l'initialisation	198
Figure 38. Vue du cumul, par cellule de l'environnement, des événements de transmission sur l'ensemble de la durée de la totalité des 120 simulations de référence réalisées	199
Figure 39. Vue du cumul, par cellule de l'environnement, des événements de libération de puce libre infectieuse sur l'ensemble de la durée la totalité des 120 simulations de référence réalisées	199
Figure 40. Cumul des rats infectés par niche d'appartenance, sur l'ensemble de la durée des 120 simulations de référence réalisées.....	198
Figure 41. Caractérisation des événements de transmission au rat comptabilisés sur les 120 simulations de référence réalisées	200
Figure 42. Signature individuelle du paramètre <i>durée de vie de la puce</i> pour la variable de sortie <i>cumul des rats infectés</i> , à l'issue d'une série de 100 simulations	202
Figure 43. Coefficient de sensibilité relatif des paramètres du modèle SIMPEST pour la variable de sortie <i>cumul des rats infectés</i>	203
Figure 44. Taux de reproduction épidémique direct et indirect pour une zoonose vectorielle telle que la peste	209
Figure 45. (a) Sensibilité de l'intensité de l'infection simulée à l'indice puclidien initial pour deux valeurs de densité initiale du rat : 14 (losanges gris) et 50 rats/ha (carrés noirs). 20 simulations ont été exécutées pour chaque jeu de valeurs testées. (b) Le taux de reproduction épidémique R est croisé à l'intensité de l'infection, donnée par le cumul des cas d'infection chez la puce et le rat	211
Figure 46. (a) Sensibilité de l'intensité de l'infection simulée à la densité initiale du rat pour deux valeurs de l'indice puclidien initial : 2,53 (losanges gris) et 6,57 (carrés noirs). 20 simulations ont été exécutées pour chaque jeu de valeurs testées. (b) Le taux de reproduction épidémique R est croisé à l'intensité de l'infection, donnée par le cumul des cas d'infection chez la puce et le rat	213
Figure 47. Réseau des contacts indirects entre rats généré pour une simulation de référence réalisée sur le modèle SIMPEST.....	215
Figure 48. Effets des scénarios testés sur le taux de reproduction épidémique <i>R</i> (a) et la structure du réseau des contacts indirects entre rats, résumée par les trois propriétés suivantes : le coefficient de <i>clustering</i> <i>C</i> (b), la distribution du degré (c) et le degré moyen <i>K</i> (d). Les résultats sont moyennés sur les 20 simulations stochastiques réalisées par scénario testé.	217

Figure 49. Extrait de la photographie aérienne d'octobre 1991 ciblé sur le terroir d'Amboasary.....	221
Figure 50. Extrait de l'image satellite SPOT à 2,5 mètres de résolution d'août 2003, ciblé sur le terroir d'Amboasary.....	221
Figure 51. Situation d'occupation du sol à Amboasary en juillet 1996 représentée dans SIMPEST ...	222
Figure 52. Situation d'occupation du sol à Ankadimafana en août 1996 représentée dans SIMPEST.	223
Figure 53. Séries temporelles de la séroprévalence (a et d), de la prévalence (b et e) et de la population totale de rats (c et f) simulées à partir de SIMPEST appliqué aux terroirs d'Ankadimafana et Amboasary	232
Figure 54. Evénements de transmission, par cellule de l'environnement, cumulés sur la durée (400 jours) des 9 simulations stochastiques réalisées sur le modèle appliqué à Ankadimafana.....	233
Figure 55. Evénements de libération des puces libres infectieuses, par cellule de l'environnement, cumulés sur la durée (400 jours) des 9 simulations stochastiques réalisées sur le modèle appliqué à Ankadimafana	233
Figure 56. Sensibilité de deux variables de sorties synthétiques (le cumul des cas d'infection chez le rat (a) et le taux de reproduction épidémique (b)) au nombre de sources initiales d'infection. Les mesures sont faites au terme d'une période de simulation de 20 jours, pour 9 simulations stochastiques réalisées sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana.....	235
Figure 57. Séries temporelles sur 100 jours de la séroprévalence (proportion des individus exposés, infectieux et immunisés à la date t), de la prévalence (proportion des individus exposés et infectieux à t) et de l'incidence (proportion des nouveaux cas d'infection entre $t - 1$ et t) de la peste chez le rat. Mesures issues d'une simulation réalisée sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana, à partir d'une source unique d'infection initiale	236
Figure 58. Cartographie diachronique du nombre d'individus infectés par niche dans les premiers jours (du premier au vingtième) suivant l'introduction de l'infection dans une seule niche. Simulation réalisée sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana	237
Figure 59. Cartographie synthétique du cumul des cas d'infection chez le rat par niche sur l'ensemble de la période simulée (100 jours) et à partir d'une source unique d'infection initiale. Simulation réalisée sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana	238

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

Photographie 1. Paysage typique du Moyen Ouest, vaste zone d'aplanissement entrecoupée de vallons (Ivory, commune de Vinany).....	80
Photographie 2 Situations contrastées d'habitat dans le Moyen Ouest du Vakinankaratra, district de Betafo (Ambohimena, commune de Mandoto).....	83
Photographie 3 Situations contrastées d'habitat dans le Moyen Ouest du Vakinankaratra, district de Betafo (Ambatotsara, <i>fkt</i> Ambatomainty, commune d'Inanantonana).....	83
Photographie 4. Vallon aménagé en rizière, vu depuis un rebord de <i>tanety</i> (Amboasary, <i>fkt</i> Tsaramasoandro, commune de Betsohana).....	222
Photographie 5. Cultures pluviales de versant de <i>tanety</i> , séparées par des haies de graminées (Amboasary, <i>fkt</i> Tsaramasoandro, commune de Betsohana).....	222
Photographie 6. Rangées de haies de sisal autour d'une habitation (Amboasary, <i>fkt</i> Tsaramasoandro, commune de Betsohana).....	222
Photographie 7. Habitat dispersé le long d'une voie de communication (Amboasary, <i>fkt</i> Tsaramasoandro, commune de Betsohana).....	222
Photographie 8. Habitat groupé du hameau d'Ankadimafana (<i>fkt</i> Tsaramasoandro, commune de Betsohana).....	223

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Valeurs de référence pour les paramètres du modèle SIMPEST.....	187
Tableau 2. Calcul des taux de reproduction épidémique directs et indirects dans SIMPEST.....	210
Tableau 3. Scénarios testés de distribution de la population.....	216
Tableau 4. Rendement des pièges pour les quatre milieux enquêtés : nombre de captures rapporté au nombre de nuits-pièges <i>NP</i>	226
Tableau 5. Répartition de la population de rats initiale dans les différents modes d'occupation du sol distingués dans le modèle.....	226
Tableau 6. Répartition des rats par classe d'âge (source : Rahelinirina, 1998) et paramètre de fécondité associé.....	227
Tableau 7. Taux d'infestation initial des rats par mode d'occupation du sol (source : Rahelinirina, 1998).....	228
Tableau 8. Indice puclidien initial par mode d'occupation du sol (source : Rahelinirina, 1998)......	228
Tableau 9. Séroprévalence de la peste mesurée chez les rats par mode d'occupation du sol (source : Dromigny, 1997).....	230

INTRODUCTION GENERALE

La peste : un objet de recherches multi-niveaux et multidisciplinaire

Depuis longtemps et encore aujourd'hui, le monde s'inquiète du risque d'émergence de maladies nouvelles, provoquant des épidémies incontrôlables à l'origine de nombreux morts et déstabilisant l'économie. La peste est la maladie qui, par le passé, a été la plus redoutée et dont les épidémies fulgurantes, qui se sont manifestées au cours de l'histoire, peuplent encore notre imaginaire. Moins médiatisées et sources d'inquiétude sont les maladies anciennes qui continuent à se manifester et parfois resurgissent, principalement dans les pays pauvres ou dans les populations les plus démunies des pays riches. Aussi, bon nombre de gens croient que la peste est une maladie du passé, dont tous les mystères ont été résolus par la science. Or, si elle ne provoque plus les mêmes épidémies chez l'homme que par le passé, la peste est une maladie qui n'a jamais été éradiquée et continue à se manifester, dans des environnements variés et sous des formes variées, sur presque tous les continents. Les 1000 à 3000 cas humains annuels comptabilisés aujourd'hui, pour la plupart en Afrique, sont en effet loin de défrayer la chronique, sans compter les nombreux cas qui passent totalement inaperçus. L'Organisation Mondiale de la Santé, constatant sur les vingt dernières années l'augmentation des cas déclarés, est même allée jusqu'à classer officiellement la peste comme faisant partie des maladies réémergentes (Stenseth et al., 2008).

De par son caractère ancien, la peste constitue un objet de recherche multi-séculaire. Aujourd'hui, loin de n'intéresser que les historiens, attachés à étudier les conséquences économiques et sociales des épidémies passées (Biraben 1976), elle continue à susciter les interrogations des disciplines variées participant, aux côtés de l'épidémiologie, à l'étude de ses causalités et de sa distribution (Gage et Kosoy, 2005). Ces interrogations portent sur différents niveaux d'organisation, du niveau

moléculaire au niveau individuel et à celui de la population. Un grand pas a été franchi à la fin du XIX^{ème} siècle par la découverte du microorganisme responsable du déclenchement de la maladie chez un individu, le bacille *Yersinia pestis*, et du mode de transmission de sa forme bubonique, la plus courante, par l'intermédiaire des puces infectées sur des rongeurs réservoirs de la maladie. Cela en fait une zoonose vectorielle transmissible à l'homme.

Le concept de risque épidémiologique est au cœur des interrogations. Au niveau individuel, le risque pesteux désigne la probabilité, pour un hôte potentiel, un rongeur ou un humain, d'acquérir la maladie. Il résulte d'un complexe de facteurs, endogènes, c'est-à-dire spécifiques à l'individu, ou exogènes, relatifs à son environnement, qui expliquent :

- la présence de la source pathogène dans l'environnement, bacilles véhiculés par un vecteur, les puces des rongeurs ;
- l'exposition de l'hôte à cette source pathogène, qui suppose la piqûre d'au moins une puce de rats infectée ;
- la susceptibilité de l'hôte contrôlant le déclenchement et l'évolution individuelle de la maladie.

Aujourd'hui, les recherches biomoléculaires se multiplient pour étudier les mécanismes du risque au niveau individuel en identifiant, sur l'hôte, le vecteur et le bacille, les composants génétiques impliqués dans les processus de transmission et de pathogénèse. A ce niveau, l'expérience de laboratoire joue un grand rôle dans la progression des connaissances. Mais son application apparaît limitée à l'investigation de causes manipulables, proches et directement reliées au fait étudié. De plus, il faut reconnaître que les observations empiriques faites sur la distribution globale de la maladie ont joué un rôle essentiel dans la découverte des processus causaux au niveau individuel, ne serait-ce que par la suggestion d'hypothèses étiologiques vérifiées ensuite par l'expérience de laboratoire.

Au-delà du niveau individuel, le risque épidémiologique est appréhendé au niveau de la population par la géographie des maladies notamment, aux côtés de l'épidémiologie. Il traduit la distribution potentielle de la maladie dans la population considérée et plus particulièrement sa probabilité d'invasion épidémique et de

pérennisation endémique. Dans ce sens, le propre de la méthode géographique, comme l'a rappelé J. D. Mayer, consiste à « *décrire les configurations spatiales des maladies et plus généralement des phénomènes de santé et chercher à expliquer ces configurations en se concentrant sur les processus sous-jacents qui les génèrent* » (1984, p. 2680, trad. pers.) Or, à ce niveau, les connaissances manquent pour préciser les mécanismes du risque pesteux. Aussi, l'une des conclusions formulées à l'issue des trois rencontres internationales récemment consacrées à la peste était la suivante : « *on connaît remarquablement peu de choses sur la dynamique de la peste dans les populations de [rongeurs] réservoirs naturels et, par voie de conséquence, sur l'évolution du risque pour l'homme* » (Stenseth et al., 2008, p. 9, trad. pers.). Plus précisément, on s'interroge sur l'importance des multiples facteurs, individuels, environnementaux ou relatifs à la structure des populations, qui participent à l'équilibre de la peste sur un foyer endémique et à l'éclosion d'épidémies. L'on cherche aussi à déterminer les conditions nécessaires pour que de telles dynamiques se réalisent. La réponse à ces questions suppose de réaliser des observations fines au niveau des populations de rongeurs et de puces qui participent à l'entretien du cycle épidémiologique, tandis que l'approche expérimentale classique n'est pas possible à ce niveau.

Un objet de recherche revisité sous l'angle de la complexité

L'articulation des processus de pathogénèse se réalisant au niveau individuel (les mieux connus) avec ceux se produisant au niveau de la population (les moins bien connus) pose problème. Car en effet, si la distribution de la maladie dans une population correspond bien à la somme des cas individuels, la connaissance des déterminants des cas individuels considérés de façon isolée ne permet pas de comprendre, à elle seule, l'expression de la maladie au niveau global. On se heurte là à la complexité d'un système pathogène, dont la structure et la dynamique globale est liée aux interactions non-linéaires, situées dans le temps et dans l'espace, qui se produisent entre ses éléments constituants (Morin, 1990). Un tel système comporte des boucles de rétroactions entre le niveau de la population et le niveau individuel. Ainsi, les états épidémiologiques des individus qui composent la population ne sont pas indépendants les uns des autres. Du fait du caractère contagieux de la maladie, la

probabilité pour un individu de la développer dépend plus ou moins directement de celle des autres individus de la population, et donc plus généralement, de la prévalence globale.

L'appréhension, par la théorie, de l'expression d'une maladie transmissible comme la peste est ancienne (Ross, 1916). Elle s'est faite au travers des modèles à équations différentielles, qui comportent un terme non-linéaire synthétisant les contacts contagieux entre les individus susceptibles et infectieux. Sous l'influence plus récente des théories de la complexité et les progrès de l'informatique aidant, les modèles dynamiques évoluent dans le sens d'une meilleure prise en compte de la structure des contacts se produisant entre des entités individuelles nombreuses, hétérogènes et évolutives, orientées par la structure spatiale (Keeling, 2005a/b ; Koopman, 2005a/b).

C'est dans cette tendance évolutive que nous situons notre travail. Notre objectif est d'appréhender la complexité de l'expression de la peste bubonique à travers le développement d'un modèle informatique individu-centré, utilisant un formalisme multi-agents et dans une démarche *bottom-up*. Plus concrètement, notre démarche consiste à formaliser, dans un programme informatique, les processus de rencontres localisées entre les individus hôtes et vecteurs de la peste, de transmission et d'évolution de la maladie au niveau individuel, pour simuler, à une résolution spatiale et temporelle fine, l'expression endémo-épidémique de la peste au niveau d'une population de rongeurs et ses puces. Dans la mesure où le niveau de présence de la peste dans ces deux populations représente une source pathogène pour l'homme, la dynamique que nous proposons d'étudier par la simulation constitue, en somme, la composante *aléa* du risque pesteux humain. Sa composante *vulnérabilité*, relative à l'ensemble des facteurs déterminant l'exposition humaine à la source pathogène, ne sera, elle, pas abordée dans notre recherche.

Même si nous aborderons l'expression de la peste dans les différents foyers pesteux mondiaux, notre travail de modélisation aura pour cadre d'application celui de Madagascar, où la peste a été introduite à la fin du XIX^{ème} siècle et s'est pérennisée sur les Hautes Terres. Plusieurs raisons nous ont amené à nous concentrer sur ce foyer endémique. Parmi celles-ci, l'une, d'importance majeure en termes de santé publique, concerne le fait que Madagascar est le pays qui déclare le plus grand nombre de cas de peste humaine à l'OMS (Carniel, 1995). De plus, sa particularité est que ce foyer

repose sur un cycle épidémiologique constitué d'une seule espèce d'hôte réservoir principale, le rat noir *Rattus rattus*, et deux espèces de puces vectrices au rôle épidémiologique comparable. Par rapport aux foyers impliquant de multiples espèces de rongeurs hôtes et de puces vectrices, ce schéma présente l'avantage de la simplicité, dans l'optique de la réalisation d'un modèle que l'on souhaite parcimonieux, saisissant les mécanismes causaux essentiels de l'expression de la peste.

Démarche de recherche et plan de rédaction

L'avantage de la simulation, par rapport aux approches empiriques, est qu'elle apporte un cadre propice à l'expérimentation sur une classe de phénomènes macroscopiques jusqu'alors non manipulables. Pour nous, il s'agira d'étudier l'influence des paramètres et conditions initiales du modèle, relatives à l'abondance des rongeurs et des puces et à leur distribution spatiale, sur l'invasion et le maintien de l'infection pesteuse dans une population de rongeurs, à l'échelle locale. Cependant, contrairement à l'expérience classique où l'on isole et manipule directement des éléments de la réalité, tout modèle, quel qu'il soit, implique une abstraction de la réalité. Pour cette raison, les hypothèses simplificatrices sur lesquelles il repose au niveau individuel seront explicitées, tandis qu'une validation du modèle sera recherchée par la confrontation de nos résultats de simulations au niveau de la population avec les connaissances que l'on a déjà du système étudié.

Nous présenterons, dans les deux parties qui composent ce document, deux grandes catégories de connaissances que nous mobiliserons en amont, pour la construction et le paramétrage du modèle, et en aval, pour sa validation et son application à des études de cas :

- d'une part celles issues des études observationnelles et expérimentales, les unes fondées sur l'analyse de données issues d'observations de terrain, éventuellement spatialisées, les autres produites par les expériences de laboratoire ;
- d'autre part, les connaissances qui relèvent de la théorie des maladies transmissibles, dérivées des modèles de systèmes dynamiques.

A l'intérieur de chaque partie, notre plan de rédaction suivra plus ou moins la progression historique des recherches qui ont contribué à définir le socle des connaissances mobilisées pour notre étude.

Plus spécifiquement, notre première partie débutera par la présentation des différents termes du cycle épidémiologique de la peste bubonique et des mécanismes de transmission et d'évolution de la maladie, au niveau individuel. Ces éléments font la particularité des grands foyers de peste mondiaux et conditionnent leur répartition (chapitre 1). Nous présenterons ensuite les apports et les limites des méthodes observationnelles visant à analyser le risque épidémiologique et leur application à la peste. Nous nous intéresserons particulièrement aux études réalisées sur le foyer malgache, en distinguant bien celles centrées sur les puces et les rongeurs de celles portant sur les populations humaines (chapitre 2). Enfin, nous soulèverons la difficulté des études observationnelles à saisir seules les mécanismes endémo-épidémiques de la peste dans les populations de rongeurs et à préciser le risque épidémiologique au niveau local (chapitre 3).

Notre deuxième partie vise à présenter en quoi le paradigme de la complexité et les méthodes de modélisation qui s'y rapportent constituent un cadre théorique et méthodologique approprié à l'étude de l'expression endémo-épidémique des maladies transmissibles comme la peste. Nous présenterons notamment, dans notre chapitre 4, l'évolution des approches de modélisation dynamique, allant dans le sens d'une meilleure prise en compte de l'hétérogénéité spatiale et de la structure des contacts individuels. Après un passage en revue des différentes expériences antérieures de modélisation de la peste bubonique, nous présenterons dans un dernier chapitre (chapitre 5) les apports de notre modèle individu-centré à la compréhension des conditions d'invasion et de persistance de l'infection pesteuse dans une communauté de rongeurs, à un niveau local et sur le foyer des Hautes Terres de Madagascar. Nous exposerons les résultats de son application sur le terrain à travers deux études de cas rétrospectives, mobilisant des données d'enquêtes réalisées en 1996 par nos prédécesseurs, sur le district de Betafo.

PREMIERE PARTIE :

**LA PESTE BUBONIQUE, MECANISME DE
TRANSMISSION ET DISTRIBUTION GLOBALE**

**APPORTS DES ETUDES OBSERVATIONNELLES ET
EXPERIMENTALES TRADITIONNELLES A LA
CONNAISSANCE D'UNE MALADIE TRANSMISSIBLE**

Introduction de la première partie

L'objet de notre première partie est de dresser l'état des connaissances qui se sont progressivement constituées sur la peste, son cycle de transmission et sa distribution globale, qui serviront à contextualiser et alimenter notre travail de modélisation. Nous le ferons dans le cadre d'une réflexion plus vaste sur l'évolution des courants scientifiques qui ont animé l'épidémiologie et ses rapports avec la géographie, dans l'étude des maladies transmissibles. Cette progression s'est faite par l'application, bien souvent en complémentarité, de méthodes observationnelles et de méthodes expérimentales. Les premières, par la mise en relation de faits observés, les deuxièmes par l'isolement d'une cause présumée et l'examen de son effet.

Notre premier chapitre abordera les questions que se sont posées nos prédécesseurs relatives à la nature de la peste, ses causalités, qui participent à définir les contours des différents foyers pesteux mondiaux, dont celui de Madagascar. La découverte du bacille de la peste et de son mode de transmission a tenté certains scientifiques à ne vouloir considérer qu'une cause unique et universelle à la maladie. Cependant, la variété des espèces impliquées dans le cycle de transmission et les facteurs globaux, notamment environnementaux, qui les conditionnent, participent au contraire à un élargissement de la notion de causalité. Cela légitime la participation de la géographie à la recherche étiologique et ouvre à la démarche d'analyse du risque, abordée dans notre deuxième chapitre, qui vise une modélisation prédictive de la distribution de la maladie. Enfin, nous soulèverons, dans notre troisième chapitre, la difficulté des seules études observationnelles à analyser les processus dynamiques de développement et de conservation de la peste bubonique à l'échelle locale, dans les populations de puces et de rongeurs, ce qui justifie une approche par la modélisation dynamique.

Chapitre 1 :

La peste dans le monde et à Madagascar :

Causalités et distribution

La peste est une maladie qui a traversé les siècles. Elle s'est manifestée au cours de trois pandémies successives sur tous les continents et reste aujourd'hui présente en Amérique, en Afrique et en Asie. Mais qu'est-ce que la peste ? Cette question a mobilisé les chercheurs jusqu'à qu'à l'aube de la troisième pandémie, où les mystères de sa transmission ont été éclaircis. Sous-jacente à cette interrogation première, se trouve une deuxième interrogation relative à sa distribution globale, qui elle ne sera pas résolue avec la découverte du bacille responsable : comment expliquer que la peste se manifeste à certains endroits et certains moments plutôt qu'à d'autres, qu'elle affecte certaines personnes tandis que d'autres restent épargnées ? Pour commencer ce chapitre consacré à la présentation de notre objet de recherche, ses causalités et sa distribution globale, il nous semble opportun d'évoquer les conceptions étiologiques qui se sont succédé à propos de cette maladie. Nous relèverons particulièrement à partir de quelles interrogations et grâce à quels modes d'acquisition de la connaissance ces conceptions ont été proposées, se sont développées, affrontées et pour certaines d'entre elles effondrées.

Ainsi nous verrons successivement (1.) le passage de la théorie infectionniste à la théorie contagioniste dans la recherche étiologique sur la peste, (2.) la découverte du bacille pesteux et de son mode de transmission dans le cadre de la théorie des germes, non sans conséquences sur la lecture géographique des maladies, avant de présenter

(3.) les caractéristiques de la maladie et les données de répartition des cas humains sur différents foyers mondiaux et à Madagascar.

1. Les conceptions étiologiques anciennes de la peste, de la théorie infectionniste à la théorie contagioniste

1.1 La peste à l'époque de la théorie infectionniste

Avant les découvertes pasteuriennes et la théorie des germes, prévalait la théorie des miasmes et des effets délétères du climat, ou théorie infectionniste, présente dès l'Antiquité avec l'école d'Hippocrate : les fièvres et les maladies telles que la lèpre, la variole, la rage, la tuberculose ou la peste étaient attribuées à des miasmes, ces émanations malsaines viciant l'air, l'eau ou les aliments. Les maladies épidémiques étaient alors dues à des causes multiples, liées à l'environnement, aux comportements des individus à travers l'hygiène, ou encore à leur *complexion*, c'est-à-dire leur sensibilité propre (Berche, 2007).

Lors de l'arrivée de la deuxième pandémie de peste en Occident au Haut Moyen Age, un avis célèbre rendu au roi Philippe VI fixe une étiologie astrologique intégrant la théorie antique des miasmes, selon laquelle la peste s'acquiert par voie aérienne. (Weill-Parot, 2004) : on distingue alors une cause éloignée astrale (la grande conjonction de Saturne, Jupiter, Mars dans le signe du verseau en 1345) dont l'action est médiatisée par toute une série de causes proches, atmosphériques et physiques, la corruption de l'air étant vue comme une altération substantielle causée par les vapeurs nocives libérées de la terre. Plus tard au XV^{ème} siècle, face au constat que certains individus et certains lieux restent épargnés, notamment face à la croyance populaire selon laquelle les Juifs sont plus épargnés que les Chrétiens, les médecins apportent l'explication de prédispositions astrologiques différenciées entre certains individus ou lieux (Weill-Parot, 2004). Par là, ils reprennent la théorie antique de la complexion des corps, ainsi que l'écrit le médecin Primus de Corpusllirio : « *on peut dire que les juifs sont saturniens, et que la complexion de leur planète est froide et sèche, [c'est-à-dire] opposée à la maladie pestilentielle, et qu'ainsi ils résistent davantage et sont moins exposés à cet air infecté* » (cité et traduit par Weill-Parot, 2004, p. 78).

1.2 Les précurseurs de la contagion

Les médecins de l'Espagne musulmane Ali Ibn Khatima et Ibn al-Khatib énoncent pour la première fois la notion de contagion, qui résulte d'un contact direct ou indirect avec un sujet infecté. Décrivant avec rigueur le développement et la propagation d'une épidémie de peste qui sévissait en Espagne en 1348, le second écrit : « *il en est qui se demandent comment nous pouvons admettre la théorie de la contagion alors que la loi religieuse la nie. A cela je répondrai que l'existence de la contagion est établie par l'expérience, par la recherche, par le témoignage des sens et des rapports dignes de foi. Ce sont là des arguments solides. Le fait même de la contamination apparaît clairement quand on remarque que le contact avec les malades suffit à donner la maladie, alors que l'isolement vous maintient à l'abri de la contagion d'une part, et de l'autre que le mal peut se transmettre par les vêtements, la vaisselle et les boucles d'oreille* » (cité par P. Berche, 2007, p. 35). Sans attendre la confirmation de cette intuition contagioniste, les premières mesures d'isolement et d'éviction des patients, de destruction des linges, d'érection de barrières se développent.

Les médecins de l'Espagne musulmane font office de précurseurs. Ils ne sont repris qu'au début du XVI^{ème} siècle par le médecin poète italien Jérôme Fracastor, souvent considéré comme le père de l'épidémiologie moderne. Il est l'instigateur de la théorie de la contagion via les *seminaria contagionis*, des minuscules organismes vivants invisibles à l'œil nu et capables de se reproduire dans l'organisme, qui donnent leur caractère original aux maladies. Cette nouvelle théorie, introduisant la notion de *contagium vivum*, met à mal la théorie infectionniste des miasmes (Théodoridès, 1991). Dans son ouvrage *De Contagione et Contagiosis Morbis* (1546), J. Fracastor distingue trois modes de transmission possibles, selon les maladies : d'abord, la contagion interhumaine directe entre individus ; ensuite la contagion indirecte par l'air, divers objets usuels, tels les vêtements, ou les animaux ; enfin la contagion à distance, ou *par sympathie* (Fabre, 1998). Dans ce dernier cas, les germes seraient comme attirés par les sujets dont les *humeurs*, au sens actuel de prédispositions, leur sont les plus propices. La plupart des médecins soutenant par la suite la thèse contagioniste privilégieront l'hypothèse d'une transmission du *contagium vivum* par

l'air. Très rares seront ceux qui postuleront l'implication d'agents vecteurs dans la transmission, comme ce médecin turc Djalaeddin qui, en 1543, décrivait en précurseur la peste comme une maladie contagieuse par piqûre, sans s'en expliquer (Biraben, 1976 ; Audouin-Rouzeau, 2003). Il faut dire en effet qu'à l'époque, seules des observations répétées en situation d'épidémies permettaient d'avancer l'hypothèse de l'existence de germes infectieux invisibles. La preuve expérimentale n'en avait encore pas été faite.

1.3 Affrontement des idées infectionnistes et contagionistes

Au cours du XIX^{ème} siècle, l'affrontement est encore vif entre contagionistes et partisans de la thèse infectionnistes. Le médecin François-Emmanuel Fodéré différencie l'infection de la contagion en ces termes : « *l'infection est le mode par lequel un centre de corruption, aperçu ou non par nos sens, donne aux individus soumis à son influence l'occasion de contracter une maladie d'une nature particulière, quand les sujets y sont prédisposés. Cette cause a pour caractère de pouvoir attaquer un grand nombre de personnes en même temps, et sans qu'elles aient aucune communication entre elles, ni avec d'autres déjà atteintes de la maladie qu'elles contractent ; ce qui constitue proprement l'épidémie, distincte de la contagion* » (Fodéré 1822, tome 1, pp. 188-239).

Pour donner un aperçu de l'affrontement des deux théories, reprenons les termes du débat qui a eu lieu en 1846 au sein de l'Académie Royale de Médecine de Paris, après remise d'un rapport à l'Académie par une commission chargée d'étudier la peste (Académie Royale de Médecine, 1846). La difficulté d'imposition des idées contagionistes provient de la difficulté à établir des chaînes de contact entre individus infectés, tous les cas humains semblant survenir simultanément, comme si la source d'infection était commune : « *des milliers d'individus soumis à la cause épidémique sont atteints de la peste à la même époque et dans la même localité, sans avoir subi aucun contact de malades* » (contribution de M. Londe, p. 1096). Pour M. Bousquet, partisan de la thèse contagioniste, au contraire, « *rien, à [son] sens, n'est plus propre à démontrer la contagion que la manière dont la peste s'établit et se propage* » (p.

983). A cet argument se rapportant aux observations empiriques réalisées en situation d'épidémie, les détracteurs de la théorie infectionniste ajoutent l'argument expérimental, selon lequel « *les sciences physiques ne sont pas parvenues à démontrer quelles sont les conditions du sol et de l'atmosphère desquelles résulte en Europe une constitution pestilentielle* » (contribution de M. Castel, p 933). Au contraire, les premières expériences, très périlleuses à l'époque, d'inoculation du sang et du pus de bubons réalisées avec succès sur des animaux puis sur des criminels condamnés à mort, apportent un crédit supplémentaire à la théorie contagioniste.

Avant l'émergence de la troisième pandémie à la fin du XIX^{ème} siècle et la découverte du mode de transmission de la peste, le débat qui oppose infectionnistes et contagionistes à propos de l'acquisition de la maladie au niveau individuel trouve un écho au niveau de son expression globale : les foyers, qui correspondent aux espaces infectés, sont-ils mobiles ou immobiles ? La peste peut-elle s'exporter hors d'un foyer originel, se propage-t-elle de foyer en foyer et si oui, comment ? Ainsi s'opposent les partisans d'une peste *spontanée*, donc immobile, correspondant à celle d'une *constitution morbide* qui proviendrait de l'air, des eaux ou des lieux, quoi qu'il en soit née dans la région où elle s'établit, et les partisans d'une peste mobile, importée et propagée. Pour ces derniers, se pose encore la question : « *la peste se propage-t-elle par la migration de certaines substances atmosphériques, et indépendamment de l'action que peuvent exercer les pestiférés ?* » (Académie Royale de Médecine, 1846, contribution de M. Castel, p. 932).

1.4 L'ère de la statistique sanitaire : une épidémiologie naissante imprégnée de géographie et tournée vers la santé publique

Les années qui précèdent les découvertes pasteurienues sont celles où l'acquisition de connaissances se fait essentiellement par l'observation *in situ*, la collecte de statistiques sanitaires et sociales et la mise en évidence de relations entre ces deux types de données. A cette époque, qualifiée d'*ère de la statistique sanitaire* (Susser et Susser, 1996a), se développe une épidémiologie qui comporte une dimension utilitariste forte et donnera naissance à la santé publique. Celle-ci passe par la

préconisation d'actions préventives, consistant le plus souvent à agir sur les conditions d'hygiène. Par ailleurs, la discipline épidémiologique naissante considère la dimension géographique des maladies qu'elle étudie. Les cartes montrant la distribution mondiale des maladies se multiplient. La première publiée, attribuée au médecin allemand Friedrich Schnurrer, date de 1827 et représente la fièvre jaune, le choléra et la peste (Barrett, 2000 ; Brömer, 2000). Se développent également les inventaires topographiques, centrés sur un lieu ou un espace circonscrit, consistant à étudier les conditions du milieu favorables à telle ou telle maladie (Ménard, 2002). Le passage suivant illustre bien l'importance alors accordée à la géographie des maladies, tant pour sa participation à la recherche étiologique qu'en termes de santé publique : *« la connaissance de la distribution géographique des maladies et des infirmités de l'homme intéresse à la fois la science, la médecine pratique, l'hygiène publique et l'administration. En même temps qu'elle met en lumière l'influence des climats, des localités, des nationalités et des races dans la production des maladies, elle guide le médecin dans la sélection des lieux les mieux adaptés au séjour des malades ; elle indique à l'hygiéniste les localités qu'il faut rechercher ou éviter ; elle fournit une base expérimentale aux lois sur les quarantaines »* (Boudin, 1857, p. 226). Cette époque marque également les prémices d'une approche écologique des maladies : dans le même ouvrage, nous pouvons lire : *« on peut donc dire avec une parfaite exactitude, des maladies, considérées au point de vue géographique, comme des végétaux, qu'elles ont leurs habitats, leurs stations, leurs limites, sous le triple rapport de la latitude, de l'altitude et même de la longitude géographique. Ces habitats, ces stations, ces limites géographiques des maladies sont plus ou moins subordonnées à des conditions météorologiques ou telluriques ; quelquefois cependant, les causes de la présence ou de l'absence des espèces nosologiques échappent à l'appréciation de la science »* (Boudin, 1857, p. 227).

Finalement, à l'ère de la statistique sanitaire, malgré les mécanismes biologiques causaux des maladies non maîtrisés, la recherche d'associations entre des conditions du milieu et la présence de la maladie a permis une amélioration considérable de la santé publique, par des actions ciblées sur l'environnement qui ont pu se révéler efficaces (Bennett, 1991 ; Susser et Susser, 1996a). A propos de la peste, en 1860, à l'occasion d'une publication de documents inédits sur l'épidémie de 1348, L. A. Joseph Michon revient sur les conceptions étiologiques à propos de la maladie

contemporaines à son époque. Le passage suivant résume bien à lui seul l'incertitude des connaissances sur les mécanismes de transmission de la peste, mais la certitude essentielle que le développement de la peste était associé aux conditions socio-économiques : *« si la cause première de la peste n'est pas connue et ne peut pas l'être, on peut suivre le développement de cette maladie, on peut examiner ce qui en a ralenti ou accéléré le cours ; et ainsi, si l'on ne peut savoir pourquoi il y a eu une épidémie au XIV^{ème} siècle, on peut du moins arriver à concevoir pourquoi cette épidémie a été si universellement terrible. Il est d'expérience que la souffrance morale ou physique prédispose aux maladies pestilentiennes lorsqu'il y a épidémie. L'agglomération et, par suite, le manque d'air facilitent le développement du fléau. La misère et tout ce qu'elle entraîne, la faim, le froid, la malpropreté, et, dans un autre ordre, le chagrin, la servitude, sont ses plus redoutables auxiliaires. D'où l'on pourrait presque poser comme axiome que l'épidémie fait d'autant plus de ravages dans un pays que les habitants y sont plus misérables »* (Joseph Michon, 1860, pp. 25-26).

2. Etiologie spécifique de la peste : origine microbiologique de l'infection et mécanisme de transmission

L'identification du bacille de la peste et de son mode de transmission entrent dans le contexte des grandes découvertes pasteuriennes, qui mettent définitivement un terme à la théorie des miasmes et éclaircissent le mécanisme de la contagion. Les Docteurs Henle et Snow pour le choléra, Koch pour la tuberculose et Pasteur pour la maladie du ver à soie sont les pionniers d'une nouvelle ère qui s'ouvre en épidémiologie dans la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, marquée par la théorie des germes et la doctrine de l'étiologie spécifique (Susser et Susser, 1996a) : désormais, ces maladies reposent chacune sur un agent microbiologique spécifique qui se transmet d'un individu infectieux à un individu sain.

Voyons comment le mécanisme causal de la transmission de la peste a été découvert et autorisons-nous quelque rapprochement avec l'épisode célèbre de Snow et d'une épidémie de choléra, qui consacre l'utilité d'une approche observationnelle, notamment géographique, à la progression des connaissances étiologiques. Selon ce mythe en effet, ce serait le pointage des cas sur une carte qui aurait permis au Dr John Snow d'identifier la source de contamination, une fontaine, et le mode de transmission de la maladie, par l'eau (MacLeod, 2000).

2.1 L'isolement du bacille et l'implication du rat

Le micro-organisme responsable de la peste et son hôte principal classique, le rat, ont été découverts à Hong Kong en 1894 par Alexandre Yersin (Yersin, 1894). Imprégné des travaux de ses prédécesseurs à l'Institut Pasteur et fort de ses observations de terrain en Indochine, Yersin se rend à Hong Kong au cours d'une épidémie pesteuse. Doté d'un matériel de microbiologie et d'un microscope, il prélève des extraits de bubons sur des cadavres pesteux de soldats anglais et isole un microbe inconnu. Après une mise en culture du microbe à l'air ambiant, il parvient à transmettre la peste à des souris et cobayes. Répétant plusieurs fois cette expérience de laboratoire, preuve était faite qu'il s'agissait bien du bacille transmettant la peste, qui prendra par la suite son nom : *Yersinia pestis* (Brossolet et Mollaret, 1994).

Restait alors à résoudre la question ayant occasionné tant de discussions des siècles auparavant, de la transmission dans les conditions naturelles, c'est-à-dire hors inoculation. Or à ce propos, quelques chercheurs, dont A. Yersin lui-même, avaient eu l'intuition d'une implication du rat dans la propagation de la maladie, après avoir observé le fait qu'une épidémie humaine intervenait toujours après une mortalité inaccoutumée chez le rat (Pollitzer, 1954 ; Audouin-Rouzeau, 2003). L'hypothèse étiologique étant suggérée par l'observation de ce phénomène au niveau d'une population, il restait à la vérifier par des observations microscopiques sur des individus infectés (Bernard, 1955), ce qui fut rapidement chose faite : cité par B. Halioua (2004, p. 168), Yersin écrit : « *les rats crevés que l'on trouve dans les maisons et les rues contiennent presque tous dans leurs organes le microbe en grande*

abondance ; beaucoup d'entre eux présentent de véritables bubons » ; en revanche, il ne soupçonnait pas le rôle de la puce dans la transmission de la peste : « l'homme prend la maladie comme les animaux, soit par les plaies de la peau, soit par le tube digestif. »

2.2 La puce : vecteur de la transmission

Ce n'est que quelques années plus tard, en 1898, que Paul-Louis Simond, à Bombay, démonte la thèse d'une contagion interhumaine en établissant que la peste est avant tout une zoonose transmise occasionnellement à l'homme, et soupçonne le rôle de la puce du rat dans cette transmission (Mollaret, 1999). Reconnaisant, comme ses prédécesseurs, le caractère simultané et sporadique des cas de peste humains et la difficulté à établir des chaînes d'infection par contact interhumain, recueillant tous les faits relevant d'un contact entre le rat et l'homme, il parvient à la conclusion que « *le contact ou le voisinage du cadavre frais de rat pesteux était éminemment dangereux tandis qu'après quelques heures, le lendemain de la mort par exemple, le cadavre pouvait être manié sans danger* » (Simond, 1936, p. 7, cité par Audouin-Rouzeau, 2003, p. 36). Parallèlement, M. Ogata avait suggéré qu'« *on devrait faire attention aux insectes, comme les puces, car lorsque le rat est refroidi après sa mort, elles quittent leur hôte et peuvent transmettre le virus pesteux directement à l'homme* » (Ogata, 1897, cité par Pollitzer, 1954, p. 360). Sur l'homme par ailleurs, Simond observait des « *phlyctènes précoces* », sortes de petits pustules dont l'aspect lui faisait penser à des piqûres de puces (Simond, 1936, cité par Audouin-Rouzeau, 2003, p. 36). Il ne lui restait plus qu'à démontrer, par expérience de laboratoire, la présence de *Yersinia pestis* dans des frottis préparés avec des puces recueillies sur des rats pesteux et son absence chez des spécimens provenant de rats sains (Pollitzer, 1954).

L'évocation des découvertes de Yersin et Simond montre à quel point une approche géographique, comme elle avait servi à fonder les thèses infectionnistes et contagionistes, par la mise en évidence de corrélations spatio-temporelles entre catégories de faits observés, peut être utile à la formulation d'hypothèses étiologiques ou à leur confirmation : les observations préalables d'épizooties précédant des

épidémies, les faits avérés d'infection humaine suite à des contacts ou voisinages de cadavres frais de rats pesteux ont suggéré l'hypothèse étiologique d'une transmission par la puce du rat, vérifiée par l'expérience de laboratoire. Une étude des médecins de la Commission des Indes en 1907, à la suite des expériences de Yersin et Simond, vient corroborer leurs résultats (Indian Plague Commission, 1907, référencé par Audouin-Rouzeau, 2003) : en pointant rue par rue les cas murins et humains sur un plan de Bombay et en agrégeant ces données à l'échelle des quartiers, la Commission des Indes met en évidence une corrélation entre les intensités de l'épizootie et de l'épidémie, avec un certain décalage temporel correspondant au temps nécessaire au report des puces quittant les rats morts vers les humains, additionné de l'incubation et de la durée de la maladie chez l'homme. Un peu plus tard, la même Commission des Indes met en évidence l'association entre les courbes de densité des puces récoltées sur les rats de Bombay et celles de l'évolution de l'épidémie et de l'épizootie (Indian Plague Commission, 1908, référencé par Audouin-Rouzeau, 2003).

2.3 Mécanisme de transmission et temporalité de la maladie au niveau individuel

La mise en évidence du rôle de la puce, vecteur de la transmission, est un pas essentiel dans l'explication du mécanisme de transmission du germe de la peste au rat et à l'homme (figure 1, p. 24). Mais pour mieux saisir encore le processus causal, il reste à établir d'une part comment la puce s'infecte sur un hôte infectieux, d'autre part comment elle transmet le bacille à un nouvel hôte susceptible. Ces questions apparaissent indissociables de celle de l'évolution de la maladie dans l'organisme des individus infectés, concourant à sa dynamique temporelle globale.

Tout d'abord, P. L. Simond établit peu après sa découverte du rôle de la puce, que l'ingestion de bacilles pesteux par une puce lors d'une piqûre, c'est-à-dire son infection, n'est possible que si elle prend un repas sanguin sur un individu atteint de peste septicémique (Pollitzer, 1954 ; Audouin-Rouzeau, 2003), ce qui est confirmé par les expériences de ses successeurs : Eskey et Haas (1940) montrent que le degré de contamination des puces est lié à la prolifération du bacille dans le sang de l'hôte.

Ainsi, la septicémie marque le début de la période infectieuse, qui dure jusqu'à la mort. Or, ces mêmes expériences révèlent que la septicémie est plus longue et nettement plus intense chez le rat que chez l'homme : selon les travaux de P. L. Simond (1905-1906) complétés par la suite par ceux de G. Blanc et M. Baltazard (1940-1941), discutés par F. Audouin-Rouzeau (2003), l'incubation chez le rat, c'est-à-dire la période qui s'écoule avant l'apparition des premiers symptômes, peut durer deux jours sans dépasser 72 heures. L'apparition du bacille dans le sang du rat, mettant un terme à la période de latence, interviendrait dans les quatre jours après les piqûres infectantes et la septicémie durerait au moins 60 heures (Audouin-Rouzeau, 2003). Chez l'homme en revanche, si les premiers symptômes apparaissent entre 1 et 5 jours après les piqûres infectantes et la maladie dure 5 à 6 jours en moyenne, la septicémie apparaît au stade pré-agonique de la maladie, « *au cours des 24 heures qui précèdent la mort* » (Simond, 1906, cité par Audouin-Rouzeau, 2003, p. 57).

Toujours chez l'humain, la forme la plus courante de la maladie est la peste bubonique, qui, sans prise en charge, n'est pas mortelle à 100 %. Dans le cas d'une affection suivie d'une guérison, les malades humains ne présentent à aucun moment de septicémie. Ces résultats appuient ainsi, au moment de leur obtention, la thèse de la contagion indirecte par des puces infectées sur des rats plutôt que sur des humains. Les rares cas où les humains se révèlent infectieux sont ceux correspondant à une forme évoluée de la peste, la peste pulmonaire, où le bacille envahit les voies respiratoires. La maladie se transmet alors directement d'humain à humain par simple expectoration et est mortelle à 100 %.

Après avoir montré comment une puce s'infecte, il reste à déterminer ce que deviennent les bacilles dans l'organisme de la puce et comment celle-ci peut à son tour transmettre l'infection à un autre rat ou un humain. A ce sujet, plusieurs modes de transmission possibles ont été examinés (Polliter, 1954 ; Audouin-Rouzeau, 2003). S'intéressant aux conditions de survie du bacille à l'air libre, P. L. Simond examine la possibilité d'une survie du bacille sur les trompes (ou appareil vulnérant) de la puce et, par là même, précise les conditions d'une *transmission mécanique* de la peste, par la piqûre d'un nouvel hôte sain. Ses expériences, toujours menées à la Commission de recherches sur la peste en Inde, puis celles de G. Blanc et M. Baltazard (1945) et A. L. Burroughs (1947), établissent alors que les délais de conservation du bacille sur les

trompes sont courts, de 24 à 48 heures, pouvant aller jusqu'à 3 jours dans des conditions de température et d'humidité optimales (Audouin-Rouzeau, 2003). Mais surtout, la quantité de bacille déposée sur les trompes d'une puce est trop faible pour qu'elle puisse transmettre l'infection à elle seule. Ainsi, ce mode de transmission suppose que les piqûres soient exécutées en masse, c'est-à-dire par un très grand nombre de puces, pour permettre l'addition des petites quantités de bacilles déposées par chaque puce, et dans un délai court après leur contamination. Or, si ces conditions sont aisément reproduites en laboratoire, elles sont très difficilement obtenues dans la nature et ne peuvent l'être qu'en période d'intense épizootie, au moment où un grand nombre de puces s'infectent en même temps. De plus, ce mode de transmission mécanique de masse, considéré seul, apparaît incompatible avec la temporalité de la maladie : d'une part au niveau individuel, l'expérience ayant montré que les puces pouvaient rester infectantes pendant de nombreux jours ; d'autre part au niveau de la dynamique globale de la maladie, la transmission mécanique de masse ne pouvant pas expliquer la pérennisation de la maladie dans les populations de rongeurs hors épizooties.

Ce n'est qu'en 1914 qu'A. W. Bacot et C. J. Martin découvrent expérimentalement le mode de transmission par blocage ou transmission *individuelle* ou *biologique* (Bacot et Martin, 1914) : les bacilles ingérés par la puce se multiplient et provoquent le blocage de son proventricule, si bien qu'au moment où la puce réitère ses efforts pour se nourrir, elle régurgite du contenu stomacal, entraînant des bacilles pesteux dans les blessures faites par les piqûres. Ce mécanisme de transmission détermine alors la temporalité de la maladie au niveau de la puce : le temps écoulé jusqu'au blocage détermine la période de latence au cours de laquelle la puce, infectée, ne peut pas encore transmettre la maladie. Très variable selon les espèces de puces et les conditions climatiques (nous y reviendrons), cette période de latence dure de quelques jours à plusieurs semaines (Eskey et Haas, 1940). Une fois bloquée, le temps de survie de la puce définit une période infectieuse de quelques jours, sans excéder 10 d'après C. R. Eskey et V. H. Haas (1940), période au terme de laquelle la puce finit généralement par mourir, bien qu'elle puisse aussi finir par se débloquer. Au niveau de la dynamique globale, la transmission par blocage, contrairement à la transmission mécanique de masse, fait qu'une seule puce peut suffire pour générer l'infection d'un rat, ce qui la rend compatible avec le maintien de l'infection à l'état enzootique. Cela

fait dire alors à W. J. Webster et G. D. Chitre que le facteur principal de diffusion de la peste au niveau global est en rapport étroit avec le phénomène de blocage, au niveau de la puce (Webster et Chitre, 1930, référencé par Pollitzer, 1954).

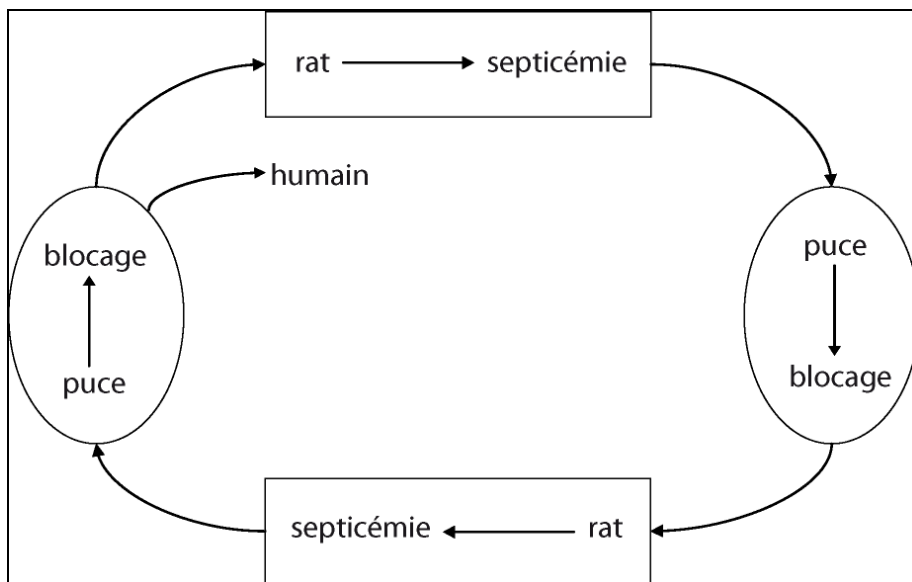


Figure 1. Le cycle épidémiologique classique de la peste bubonique proposé par P. L. Simond

L'exposé des principaux mécanismes tour à tour évoqués détaillant le rôle vecteur de la puce nous amène à constater encore une fois l'importance qu'a, dans la progression des connaissances sur un objet de recherche, la considération de processus l'affectant à différents niveaux d'observation, intrinsèquement liés. Des observations faites sur la dynamique globale de la maladie au niveau d'une population permettent de valider ou réfuter des hypothèses formulées sur des processus causaux au niveau individuel : en témoigne la recherche, par un raisonnement déductif, d'une cohérence, ou compatibilité, entre le schéma de transmission interindividuel, la temporalité de la maladie au niveau individuel et la dynamique globale de la maladie, caractérisée par une persistance enzootique ponctuée d'éclosions épizootiques. C'est ce raisonnement qui a conduit à préférer la transmission biologique à la transmission mécanique en période inter-épizootique, tout en reconnaissant la possible intervention (Pollitzer, 1954) ou, pour quelques auteurs, l'importance essentielle (Burroughs 1947) de cette dernière en temps d'épizooties violentes.

2.4 L'étiologie spécifique ou l'éviction des facteurs du milieu

Ainsi, en une quinzaine d'années, à l'heure des grandes découvertes pasteurienues, c'est l'ensemble du processus causal de la transmission interindividuelle de la peste qui apparaît éclairci (figure 1, p. précédente). Ces découvertes consacrent une nouvelle ère en épidémiologie (Susser et Susser, 1996a), marquée par l'émergence d'une pensée positiviste (Bennett, 2005). Dans ce contexte, l'isolement des germes, leur culture en laboratoire, la transmission expérimentale, aboutissent à la conception étroite d'une causalité spécifique, microbiologique, où la réalité des faits ne doit s'expliquer qu'au moyen d'expériences répétées, seules les propositions empiriquement vérifiables ayant un sens pour la connaissance. D'un point de vue préventif ou curatif, cette période inaugure une nouvelle approche fondée sur le contrôle des agents infectieux, qui s'ajoute aux méthodes classiques d'interruption de la transmission (quarantaine). Aussi, deux ans après sa découverte, Yersin participe à la réalisation d'un vaccin et d'un sérum contre la peste qui se révéleront trop peu efficaces. Cette soudaine focalisation sur les agents microbiologiques des maladies est à l'origine du déclin rapide d'une épidémiologie sociale et environnementale qui prévalait avec les doctrines médicales antérieures, hippocratiques puis néo-hippocratiques (Susser et Susser, 1996a). Il en ressort une prise de distance des sciences médicales avec la géographie comme en atteste la critique faite, dans les *Annales de Géographie*, par le médecin P. J. Navarre (1904), à l'encontre de l'ouvrage de géographie des maladies d'un autre médecin, F. G. Clemow (1903).

A propos de la peste, constatant ses nombreuses excursions hors du domaine géographique (ses réflexions interviennent au moment de la diffusion de la troisième pandémie) établi en 1884 par A. Bordier (1884), la limitant au nord par l'isotherme de + 5°, au sud par celui de +25°, Navarre qualifie son espace pathogène d'« ubiquitaire » (1904, p. 202), fournissant « *un nouvel et probant exemple du peu de place que tiennent les faits anciens de géographie médicale, dans ses explosions endémo-épidémiques* » avant d'affirmer : « *de raisons géographiques à ces phénomènes il n'en est point* » (p. 201). Par là, Navarre souligne l'absence de corrélation apparente entre la maladie et sa localisation, lui donnant ce caractère ubiquitaire très aléatoire : la peste semble pouvoir se développer partout, ce qui

justifie alors, selon lui, la moindre importance accordée au milieu. Si, d'une part, l'auteur affirme qu'un certain nombre de maladies, dont la peste, ne présentent pas de faits de localisation cohérents, il conteste d'autre part la conception traditionnelle de la géographie médicale, défendue par Clemow, que l'étude de ces faits puisse contribuer à la découverte des causes des maladies, reconnaissant au mieux à la géographie médicale un possible rôle pionnier. L'éviction du milieu par Navarre ne se fait pas d'un point de vue substantif, c'est-à-dire ontologique, mais procédural ou épistémologique (Soubeyran, 2000) : le médecin ne nie pas qu'il puisse exister une influence directe du milieu externe sur l'organisme, à l'échelle microbienne, mais sa prise en compte est trop complexe pour conduire à la production d'une connaissance efficace, dans une perspective de recherche pour l'action : « *l'intérêt de la géographie médicale disparaît le plus ordinairement avec la connaissance des causes pathogènes* » (Navarre, 1904, p. 203).

Finalement, le cadre pasteurien, empreint de positivisme, fait la part belle à l'expérimentation en décontextualisant la maladie de son milieu, conduisant certains médecins-épidémiologistes à ne plus vouloir voir de causes géographiques aux maladies, qu'ils les jugent infondées, insignifiantes ou inutiles. Pour les combattre scientifiquement, l'action est guidée de façon systématique : on cherche à s'immuniser contre le germe de la peste, on cherche aussi à éradiquer les rats et les puces. La conséquence fondamentale de ce tournant paradigmatique est la tendance au déplacement du niveau d'analyse d'un niveau macroscopique, populationnel, vers un niveau microscopique, biologique (Pearce, 1996).

2.5 Les freins d'une doctrine de l'étiologie spécifique à la progression de la connaissance

Dans le cas de la peste, tous les travaux ultérieurs aux grandes découvertes de Yersin, Simond, Bacot et Martin, montreront que le schéma causal qu'ils ont participé à établir, sur le foyer épidémiologique indien, n'est pas universel et présente de nombreuses variations possibles, selon les espèces de puces et de rongeurs en présence aux habitats différents (nous y reviendrons plus largement par la suite). De

même, l'exclusivité du processus causal de la transmission interindividuelle en période inter-épizootique, par blocage de la puce, est aujourd'hui remise en question. Les très récentes expériences de R. J. Eisen et al. (2007c) ont récemment suggéré le fait suivant : une transmission précoce par des puces non bloquées, de la même espèce, *Xenopsylla cheopis*, que celles utilisées par Bacot et Martin dans leurs expériences, peut finalement intervenir et être tout aussi efficace qu'une transmission tardive par des puces bloquées. Le nombre de puces requis pour permettre une telle transmission se trouve compatible avec les taux d'infestation (nombre moyen de puces par hôte) observés en condition ordinaire. Cela distingue ce nouveau mode de transmission suggéré de la traditionnelle transmission mécanique de masse, qui nécessite un nombre très élevé de puces.

Quand bien même la transmission par blocage soit le principal mode de transmission, les études se sont poursuivies pour en préciser le mécanisme. Il en ressort que de multiples facteurs, relevant de multiples niveaux, du niveau infra-cellulaire, concernant la puce ou le germe *Yersinia pestis* lui-même, au niveau de l'environnement global, influencent le processus (Gage et Kosoy, 2005) : la constitution génétique des souches de *Yersinia pestis* (Hinnebusch et al., 1996), la morphologie des puces (Krasnov et al., 2006), l'activité des puces en termes de fréquence des repas sanguins et de quantité de germes ingérés à chaque repas, activité elle-même reliée aux conditions de température (Cavanaugh, 1971), sont les principaux facteurs évoqués qui affectent le taux de blocage et sa durée. De plus, une puce bloquée ne transmettra pas forcément l'infection. La réussite de la transmission dépend d'abord des efforts déployés par la puce infectieuse pour se nourrir. Ensuite, les échecs de transmission par une puce bloquée sont fréquents, pour des raisons variées (Pollitzer, 1954) : absence de bacille dans le sang régurgité, perte de virulence du bacille...

Ces différentes considérations montrent les limites, pour la progression de la connaissance, d'une conception étroite, déterministe, d'une étiologie spécifique, considérée au seul niveau microbiologique : la transmission interindividuelle, par l'intermédiaire de la puce vectrice, est liée à divers autres processus faisant intervenir de multiples facteurs à différents niveaux qui font qu'elle n'est pas systématique et nous oblige à raisonner en termes probabilistes.

3. Le complexe pathogène de la peste et ses variations spatiales dans le monde et à Madagascar

3.1 Le concept de *complexe pathogène* : un nécessaire recadrage par Max Sorre

Le concept qui met fin à cette période tumultueuse du début du XX^{ème} siècle, où la légitimité de la géographie des maladies était remise en question par certains médecins, et la refonde sur de nouvelles bases, est celui de *complexe pathogène*, énoncé par Maximilien Sorre en 1933 dans un article publié dans les Annales de Géographie.

La réaction de Sorre, par rapport à la mise en doute de la légitimité de la géographie des maladies, est que ces négations se fondaient sur une conception « *rigide et périmée* » du milieu, souvent réduite aux conditions climatiques et telluriques : « *nous ne pouvons plus aujourd'hui concevoir l'homme vivant et se mouvant dans un milieu inerte, caractérisé par ses seules propriétés physiques et chimiques* » (Sorre, 1933, pp. 1-2). Le milieu géographique apparaît « *désormais dans toute sa richesse comme un complexe susceptible d'être dissocié en d'autres complexes dont les activités se conditionnent réciproquement* » (Sorre, 1951, t1, p. 9). Plus concrètement, à la lumière des découvertes bactériologiques, la mise au point faite par Sorre consiste à attribuer une place considérable au fait biologique. Les hommes sont mêlés aux complexes de ce milieu vivant, dont les attributs essentiels sont « *la diversité et la mobilité* ». Comme le souligne H. Picheral (2001), Sorre adopte là une approche systémique avant l'heure, par sa vision d'emboîtement des complexes qui constituent le milieu et, au sein d'un même complexe, par cette notion essentielle d'association ou d'interdépendance entre les espèces qui le forment. Parmi ces complexes, se trouvent les complexes biologiques pathogènes, « *groupements d'êtres où entre l'homme et dont le fonctionnement est lié à un développement élevé du parasitisme* » (Sorre, 1951, p. 9). « *Nous qualifions ces complexes de pathogènes, parce que leur existence et leur activité aboutissent chez l'homme à la production d'une maladie* » (Sorre,

1933, p. 5). Sorre réserve le concept aux maladies qui dépendent du milieu biologique naturel, soit toutes les maladies transmissibles en général. Notons que les plus simples complexes sont ceux à deux membres, impliquant l'homme d'une part et un agent pathogène d'autre part, champignon, germe ou virus. Le plus souvent, ils impliquent un troisième membre voire plus. Le complexe pesteux comporte au moins quatre membres et superpose deux formes de parasitisme : d'abord le parasitisme du bacille de la peste, sur l'un des trois autres membres, ensuite celui de la puce, agent vecteur, sur son hôte, rongeur ou humain.

En introduisant son nouveau « *point de vue* » (1933, p. 18), Max Sorre renoue avec les conceptions hippocratiques du rapport de la maladie à son milieu, tout en intégrant les dernières avancées microbiologiques. Il contribue ainsi à fonder une nouvelle « *méthode* », l'écologie des maladies : considérés isolément, « *chacun des complexes du milieu vivant possède son écologie globale, sa « synécologie* » » (Sorre, 1951, p. 9), par la sensibilité plus ou moins marquée de ses membres à l'égard d'un milieu changeant, caractérisé par des dynamiques saisonnières et possiblement modifié par l'homme. Il renoue également avec les méthodes de lutte utilisées lorsque le mécanisme de transmission n'était pas connu, par la « *modification du milieu d'un des termes intermédiaires* » (1933, p. 17) : désormais l'accent est mis sur la prévention du contact entre les rats, les puces vectrices et les hommes. On entreprend des campagnes de dératisation ou de *fumigation* qui visent à détruire les rats et leurs puces plutôt que les bacilles, on conseille aussi la réfection des maisons de sorte qu'elles soient moins perméables au rat (Klein, 1988).

La méthode de l'écologie des maladies qui découle de ce nouveau cadre consiste alors à étudier les conditions de vie et les habitudes de chacun des agents du complexe (pour les hommes, le terme invoqué est alors l'expression vidalienne *genre de vie*), concourant à définir les termes de leur coprésence, et par là même, « *une aire de possibilité maximum* » du complexe pathogène (1933, p. 17). L'aspect fondamental introduit par Sorre et l'écologie des maladies est la distinction entre cette aire de distribution potentielle et l'aire d'extension réelle du complexe (1933, p. 10) : « *l'action du milieu ne crée point, en effet, l'association pathogène. Une part d'accident difficile à évaluer intervient dans la formation et dans le maintien du complexe.* » Sorre situe cette part d'aléa dans la contingence des associations

parasitaires qui se forment au gré des rencontres entre les agents du complexe : « *l'extension géographique du complexe est soumise à ces contingences* (1933, p. 11) ». A propos de l'homme, « *c'est que la différence des genres de vie amène une différence dans les chances d'infestation de l'homme. Tout cela est affaire de calcul de probabilités* » (1933, p. 10).

Malgré les difficultés à saisir la part d'aléa inhérente au complexe pathogène, il fixe une nouvelle direction à la géographie des maladies : « *nous sommes en présence d'une notion susceptible de servir de fondement à l'une des parties les plus vastes de la géographie médicale. [...] Expliquer cette aire d'extension, ses mouvements de contraction ou de dilatation, c'est, d'abord, résoudre un problème d'écologie* » (1933, p. 17). Ce nouveau projet donné à la géographie des maladies apporte une véritable réponse aux critiques antérieures des médecins, marquées par la doctrine de l'étiologie spécifique, qui cantonnaient l'approche géographique dans un rôle descriptif, considérée au mieux comme défricheuse de terrain. Mais surtout, ce projet traduit une volonté de changement du niveau d'analyse dans l'étude des maladies : les recherches pasteurienues avaient permis d'identifier les agents, les mécanismes de la transmission et la temporalité de la maladie au niveau individuel. Les termes du complexe pathogène étant identifiés, les recherches peuvent désormais s'orienter vers l'analyse de son comportement, ce qui revient à chercher des explications à la distribution globale des maladies transmissibles. Toute la difficulté consiste alors à faire le lien entre les causalités de la maladie (les agents du complexe et les facteurs déterminant les conditions de vie et leurs habitudes) et son expression spatio-temporelle.

3.2 Les variations spatiales et temporelles du complexe pesteux

Venons-en à présenter la diversité des principaux foyers actuels de peste mondiaux, hérités de la diffusion de la troisième pandémie, et les grandes tendances évolutives, constatées sur les dernières décennies, de la répartition des cas humains.

3.2.1 *Le complexe pesteux des rongeurs commensaux*

Les principales découvertes étiologiques de la peste étant réalisées à Bombay sur le foyer indien, on désignera par la suite *modèle indien* le désormais classique cycle de transmission de la peste bubonique proposé par P. L. Simond impliquant, outre le bacille, le rat et la puce du rat, l'homme pouvant jouer un rôle dans le transport de l'un de ces termes, mais n'étant pas capable lui-même de transmettre l'infection (figure 1, p. 24).

Après ces découvertes, la peste est donc perçue essentiellement comme une maladie des rongeurs commensaux vivant au contact de l'homme, transmise occasionnellement à celui-ci par les puces des rats infectés (May, 1952). Les chercheurs de la Commission des Indes ont très vite cherché à étudier la sensibilité relative des différentes espèces de rats, de souris et de leurs puces (Pollitzer, 1954). Leurs expériences ont permis d'incriminer deux espèces de rats, le rat noir *Rattus rattus* et le surmulot ou rat d'égout *Rattus norvegicus*, co-existants à Bombay, et d'écarter l'implication de la souris commune, *Mus musculus*. Les deux espèces de rat ont une répartition quasi-mondiale (Gratz, 1999), la première espèce ne se maintenant en abondance que dans les régions les plus chaudes, supplantée par la deuxième dans les régions tempérées comme en Europe. A plus grande échelle, contrairement à *Rattus rattus* préférant les endroits chauds et secs des champs de culture sèche, greniers et habitations, *Rattus norvegicus* vit essentiellement en milieu humide et souterrain, notamment dans les égouts. C'est pourquoi on le rencontre plus fréquemment en milieu urbain que *Rattus rattus*.

Concernant les puces, celles qui ont fait l'objet des découvertes de P. L. Simond à Bombay sont des *Xenopsylla cheopis*. Cette espèce de puce spécifique des rats commensaux présente une répartition très étendue, mais elle montre une prédilection pour les climats modérément chauds et humides de la zone intertropicale (Pollitzer, 1954). Les études expérimentales ultérieures sur le blocage proventriculaire des puces (Bacot et Martin, 1914 ; Eskey et Haas, 1940) impliquent alors une autre espèce qui infeste communément les rongeurs commensaux d'Europe et adaptée aux climats tempérés, *Nosopsyllus fasciatus*. D'autres études révèlent également le pouvoir vecteur de *Xenopsylla brasiliensis* et à un moindre degré *Xenopsylla astia* (Pollitzer,

1954). On rencontre fréquemment la première en Afrique centrale et australe, dans les régions élevées de la péninsule ainsi qu'au Brésil, où elle prédomine dans la zone tempérée. La deuxième a une répartition plus limitée, en Inde et au Moyen Orient, en raison de ses exigences de température. *Pulex irritans*, la puce principale de l'homme, est présente à titre accidentel sur des rats. Seulement, l'expérience de Burroughs (1947) a montré qu'elle est pratiquement incapable de se bloquer et par conséquent inapte à transmettre la peste à titre individuel. Elle ne pourrait donc y parvenir que par une transmission mécanique de masse.

3.2.2 Controverse à propos de l'implication de la puce de l'homme

Cependant, l'expérience de Burroughs en 1947 n'a pas empêché le développement d'une controverse à propos de l'implication de *Pulex irritans* dans la transmission interhumaine de la peste bubonique, malgré la très courte septicémie chez l'homme. La controverse est lancée par G. Blanc et M. Baltazard qui, au début des années 1940, postulent l'existence d'un cycle de peste humaine aux côtés du cycle classique du rat (Blanc et Baltazard, 1941 ; Mollaret, 2004). Selon eux, le mode de transmission proposé par leurs prédécesseurs ne pouvait pas expliquer à lui seul la fulgurance de la diffusion des épidémies médiévales. Les deux épidémiologistes fondent leur théorie sur leurs observations dans plusieurs foyers naturels et une série d'expériences. Mais les récentes critiques apportées par F. Audouin-Rouzeau (2003) aux arguments défendus à l'époque par Blanc et Baltazard mettent à mal leur thèse. Les critiques portent autant sur les conditions et l'interprétation de leurs expériences que sur leurs observations épidémiologiques. Pour elle, suivant Burroughs (1947), *Pulex irritans* est uniquement capable d'une transmission mécanique de masse.

Pourtant, la controverse lancée par Blanc et Baltazard a trouvé un large écho dans la communauté scientifique d'après guerre jusqu'à aujourd'hui. A propos des épidémies médiévales si fulgurantes, M. Drancourt et al. (2006) défendent la thèse d'une alternative au cycle épidémiologique classique et supportent l'idée d'une transmission par des ectoparasites humains. Concernant les épidémies actuelles, la majorité adopte une position nuancée en préférant ne pas exclure cette possibilité d'une contagion interhumaine s'ajoutant à la contamination humaine ordinaire, par les puces du rat : Ainsi, E. Carniel (1995, p. 676) : « *la transmission interhumaine de la peste*

bubonique peut également avoir lieu par l'intermédiaire de la puce de l'homme : Pulex irritans. » Récemment, des observations semblent accrédi-ter, avec réserves toutefois, le rôle épidémiologique de la puce humaine dans un foyer de peste en Tanzanie (Laudisoit, 2007). K. L. Gage et M. Y. Kosoy (2005, p. 517, traduction personnelle) apparaissent, comme F. Audouin-Rouzeau, plus réservés : « *Pulex irritans est un exceptionnellement pauvre vecteur biologique de la peste mais peut transmettre la maladie mécaniquement, un fait qui pourrait expliquer pourquoi certaines régions dans les pays en développement, ou peut-être certaines parties de l'Europe durant la Peste Noire, ont souffert d'épidémies de peste bubonique en l'absence apparente de X. cheopis* ». Finalement, la question du statut vectoriel de *Pulex irritans* est intrinsèquement liée à celle de l'exclusivité ou non de la transmission par blocage. Les expériences récentes examinant la possibilité d'une transmission précoce par des puces non bloquées, sans nécessité d'une transmission en masse, pourraient faire avancer les discussions (Eisen et al., 2007c).

3.2.3 Le complexe pesteux des rongeurs sauvages

Si la découverte de foyers de puces sans rats commensaux et leurs puces spécifiques a servi d'argument aux défenseurs d'une contagion interhumaine de la peste bubonique, elle a surtout ouvert la voie à la recherche d'hôtes potentiels de la peste parmi les rongeurs sauvages. Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, l'ensemble des foyers endémiques de *peste sauvage* sont passés en revue (Pollitzer, 1954). L'expression est utilisée par E. Tikhomirov (1999, p. 11), qui la tire de E. N. Pavlovski (1966) pour désigner, au contraire de la *peste domestique*, « *la peste qui existe dans ses foyers naturels indépendamment de la présence de populations humaines et de leurs activités.* »

Quelques auteurs ont cherché à réaliser une description exhaustive des termes du complexe pesteux dans ces différents foyers endémiques à l'échelle mondiale. R. Pollitzer (1954 ; 1960) recense plus de 200 espèces ou sous-espèces de rongeurs et 14 de lagomorphes (lapins, lièvres, pikas) sensibles à la maladie, même si seule une faible proportion de ces vertébrés peuvent être considérés comme des hôtes significatifs. L'auteur insiste sur le caractère non définitif de cette liste, car il est probable que des foyers soient restés ignorés, que certains apparaissent et que d'autres

disparaissent. Pour cette raison et celle liée à l'imprécision et au caractère flou de leurs limites, très rares sont les essais de cartographie des foyers de peste des rongeurs. Juste avant la synthèse de Pollitzer, J. M. May, l'un des pionniers, avec M. Sorre, de la géographie médicale et de l'écologie des maladies, ose la réalisation d'une carte de la distribution mondiale de la peste entre 1900 et 1952 (May, 1952). Utilisant des sources variées, May utilise deux figurés différents pour représenter les foyers de peste des rongeurs sauvages et, comprises à l'intérieur de ces foyers mais à répartition généralement plus limitées, les zones où se répartissent les cas humains, c'est-à-dire correspondant à la *peste domestique* ou commensale (figure 2, p. suivante). L'auteur complète sa carte d'indications sur les périodes d'occurrence, le nombre de cas humains observés, les saisons pesteuses et l'accompagne d'un tableau résumé des différentes espèces impliquées.

May (1952) et Pollitzer (1954) font remonter la confirmation de l'existence de foyers de peste chez les rongeurs sauvages en 1912, lorsque des chercheurs russes isolent bactériologiquement la peste chez des spermophiles (*Citellus*) dans les steppes au nord de la Caspienne. Un peu plus tard, c'est M. Baltazard qui fait la preuve de l'existence de foyers de peste sans rat, avec l'infection de plusieurs gerbilles (ou mérions, du genre *Meriones*) au Kurdistan iranien (Baltazard et al., 1952). En Asie centrale, considérée comme le berceau de la peste (Pollitzer, 1954), les marmottes de Sibérie (*Marmota siberica*) anciennement remarquées porteuses d'une maladie transmissible à l'homme et ressemblant à la peste, se voient confirmées comme faisant partie des espèces sensibles à l'infection. Plus au sud, on trouve la grande gerbille *Rhombomys opimus*, qui devient le réservoir principal d'un vaste foyer de peste sauvage qui s'étend dans les zones désertiques d'Asie Centrale, du Kazakhstan méridional à l'Afghanistan et aux frontières de la Chine. Sur la carte de May (1952) (figure 2), ce foyer n'apparaît pas dans toute son étendue telle qu'elle est connue aujourd'hui (Gratz, 1999 ; Davis et al., 2004).

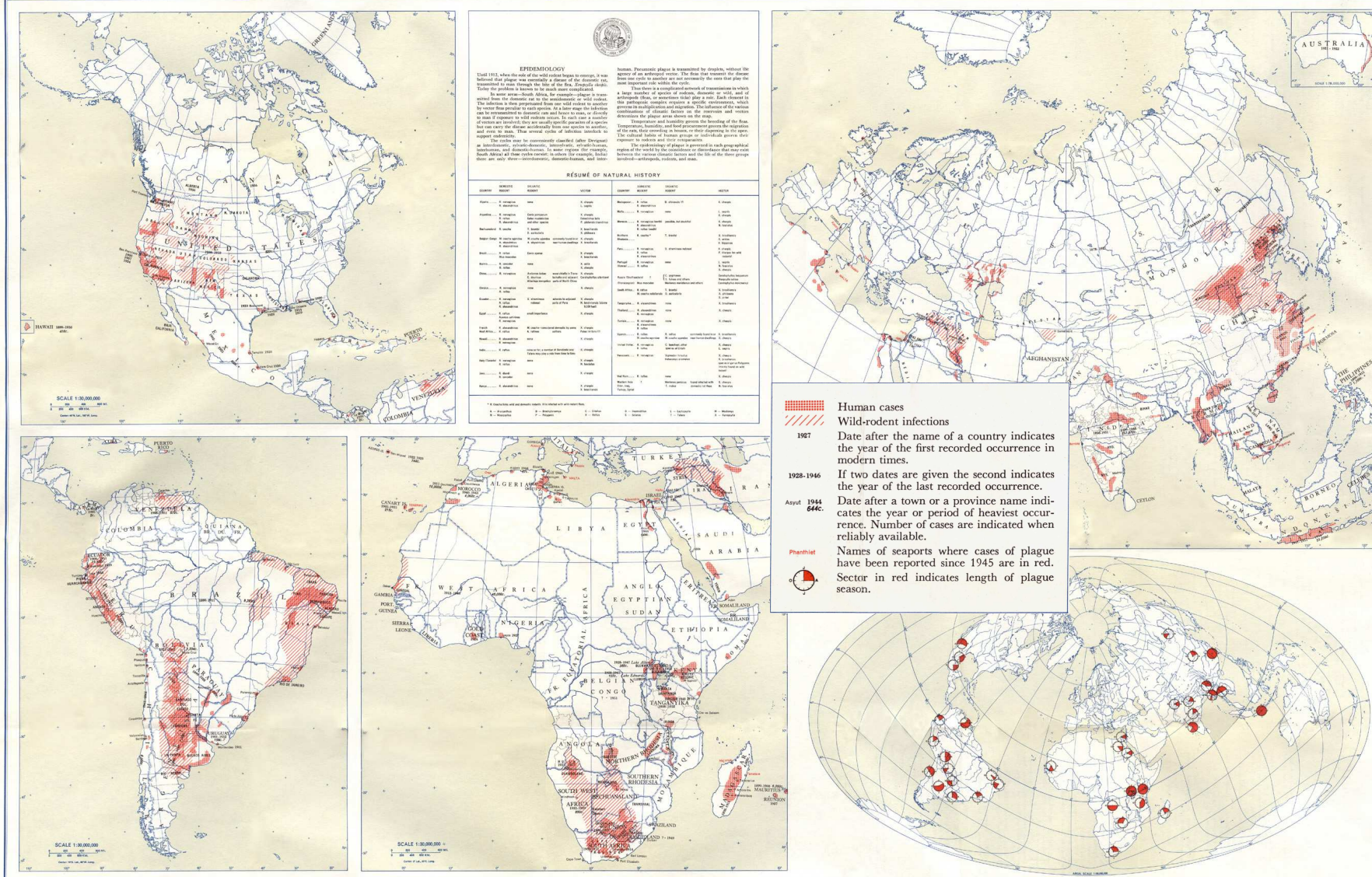


Figure 2. Carte de distribution de la peste 1900-1952 (source : May, 1952 ; la légende originale a été surimposée)

Outre ce vaste foyer eurasiatique de peste sans rat, les rongeurs sauvages sont les moteurs de l'infection sur le foyer nord américain, centré sur le sud-ouest des États-Unis, où des signes d'infection pesteuse ont été retrouvés chez 76 espèces animales, principalement des rongeurs sauvages et quelques lagomorphes (Gratz, 1999). Les hôtes les plus fréquents sont l'écureuil fouisseur de Californie *Spermophilus beecheyi*, l'écureuil des rochers *Spermophilus variegatus* et les chiens de prairie (*Cynomys*) (Eskey et Haas, 1940 ; Barnes, 1982 ; Davis et al., 2002). En général, contrairement aux rongeurs commensaux parasités par un nombre restreint d'espèces de puces à répartition très étendue, les rongeurs sauvages sont parasités par un très grand nombre d'espèces à répartition généralement très locale, souvent endémiques au foyer étudié (Pollitzer, 1954). Ces puces présentant d'importantes variations morphologiques, des recherches expérimentales sont toujours en cours pour étudier leur capacité à se bloquer et éventuellement à transmettre la peste sans blocage ou avec un blocage partiel (Gage et Kosoy, 2005).

3.2.4 L'interpénétration des complexes des rongeurs sauvages et des rongeurs commensaux

On trouve encore d'autres foyers dans le monde, principalement situés dans la zone intertropicale en Amérique du sud, en Afrique et en Asie du sud-est, où des cycles de peste existent parmi les rongeurs sauvages. Mais dans ces foyers, couvrant des espaces où les densités humaines, urbaines comme rurales, peuvent atteindre des niveaux très élevés, où le niveau de vie est globalement faible, les populations murines sont largement présentes. Distribuées autour des zones habitées et cultivées, leur densité peut être suffisante pour entretenir un cycle pesteux. Ainsi, dans ces foyers, si les complexes pesteux des rongeurs sauvages et commensaux ne se superposent pas, ils s'interpénètrent parfois, compliquant le cycle épidémiologique global (figure 3). En effet, « *là où des rongeurs commensaux et des rongeurs sauvages coexistent, leurs puces sont susceptibles de passer des uns aux autres* » (Pollitzer, 1954, p. 359). Le caractère plus ou moins spécifique d'une puce à un hôte, en plus des modalités de son blocage, est donc d'une importance épidémiologique particulière. Les puces faiblement sélectives, indiscriminées vis-à-vis de leur hôte, seront capables de transmettre la peste d'une espèce à une autre, notamment d'une espèce de rongeur commensal à une espèce de rongeur sauvage et donc plus aptes à

étendre l'infection par la création de nouveaux cycles épizootiques (Krasnov et al., 2006).

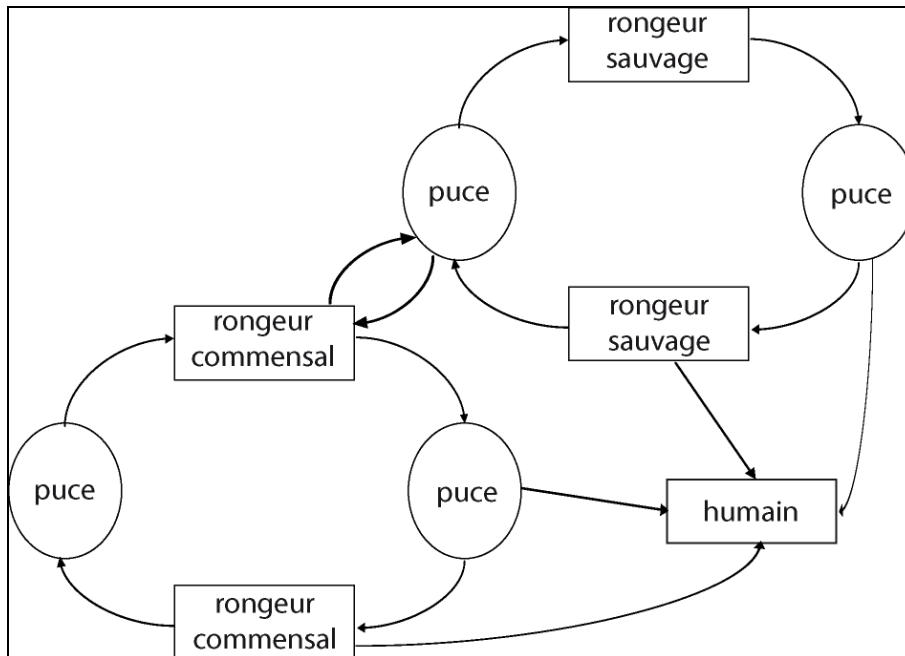


Figure 3. Interpénétration des cycles de peste des rongeurs commensaux et sauvages

3.2.5 Le schéma classique de la diffusion de la 3^{ème} pandémie

J. M. May (1952) dresse sa carte de distribution de la peste sur la période 1900-1952, au terme de laquelle on considère que la maladie a terminé son expansion pandémique et qu'elle est désormais bien installée dans ses foyers endémiques, commensaux et/ou sauvages (Pollitzer, 1954, ; Barnes, 1982 ; Tikhomirov, 1999). Depuis les années 1950, la distribution mondiale de la maladie n'a en effet guère évolué (Gratz, 1999 ; Tikhomirov, 1999). Revenons quelque peu sur le schéma établi de la diffusion de cette troisième pandémie qui, à partir d'un foyer originel situé en Chine à la fin du XIX^{ème} siècle, a en 10 ans atteint les ports de 5 continents (Asie, Afrique, Europe, Amérique et Australie) et en moins de 50 ans atteint toutes ses positions actuelles. Dans sa forme bubonique, la contagion interhumaine ne joue qu'un rôle très hypothétique, mais comme l'avait proposé P. L. Simond, « l'homme est le plus

ordinairement l'agent de transport [de la maladie] d'une ville à l'autre », par le transport passif des rats ou des puces de rats (Simond, 1898, p. 536, cité par Audouin-Rouzeau, 2003, p. 43). La propagation de la peste d'un continent à l'autre s'est faite par le transport des rats par bateau, avec l'expansion du trafic maritime. A partir des villes portuaires infectées, la propagation vers l'intérieur des terres a suivi le schéma d'une diffusion hiérarchique : de nombreuses sources reprises par R. Pollitzer (1954) décrivent le processus. Dans une première étape a lieu la contamination des villes de l'intérieur reliées aux ports par les principales voies de communication – chemins de fer et rivières au début du XX^{ème} siècle. La deuxième étape concerne la diffusion de l'infection vers les bourgs et villages des espaces ruraux, diffusion qui, selon Pollitzer, au fur et à mesure qu'elle progresse, « *peut se produire au hasard parce qu'elle dépend en général du transport des puces [ou des rats] infectés par des moyens primitifs de communication* » (Pollitzer, 1954, p. 519). Dans une troisième étape, l'infection, d'abord limitée aux rongeurs commensaux des villes puis des zones rurales, peut se transmettre aux rongeurs sauvages dans les espaces dépourvus d'activité humaine. Rappelons toutefois que ce schéma de diffusion ne vaut que pour décrire l'introduction de la maladie dans de nouveaux territoires jusque là épargnés, par la création de foyers secondaires à partir de foyers primaires, l'agent vecteur de la propagation de puces ou de rats infectés étant l'homme. L'expression de la maladie au sein d'un foyer endémique, les conditions d'émergence d'épizooties murines et leur possible extension à l'homme, font toujours l'objet, nous le verrons par la suite, de maintes interrogations.

A ce schéma de diffusion spatiale illustrant l'implantation de la peste, J. C. Beaucournu (1999) (figure 4) fait correspondre un schéma montrant la possible complexification du cycle épidémiologique au fur et à mesure de la progression. Du complexe universel de la peste urbaine, caractérisé par le schéma classique d'une transmission selon le *modèle indien*, on passe à des complexes sauvages diversifiés, adaptés à la faune endémique, impliquant généralement de multiples espèces de rongeurs hôtes et de puces vectrices.

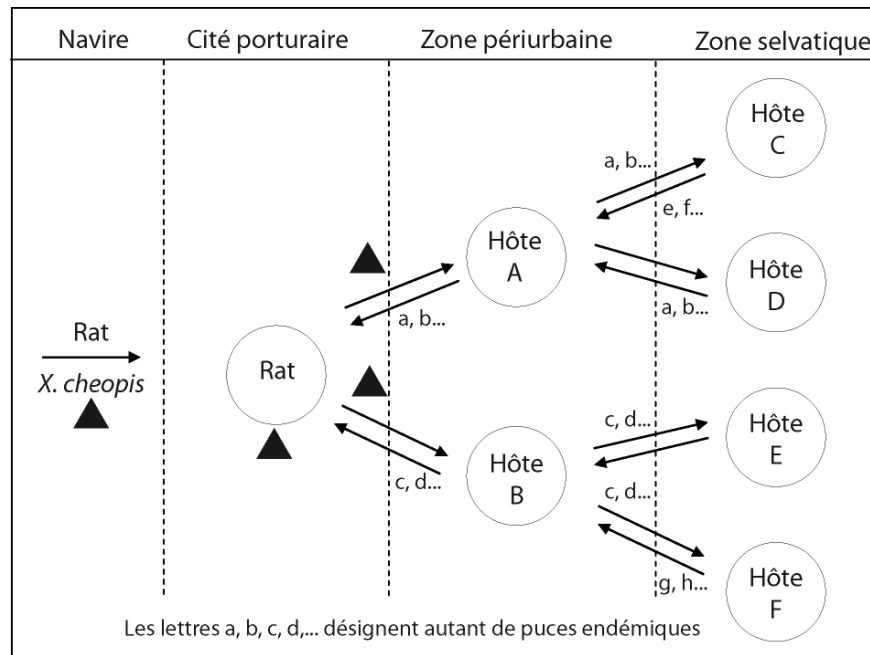


Figure 4. Schéma de diffusion théorique de la peste à partir d'un navire hébergeant le rat, la puce *Xenopsylla cheopis* et *Yersinia pestis* (source : Beaucournu, 1999). Le schéma montre les interrelations entre les différents cycles épidémiologiques des différents milieux pesteux et leur complexification croissante de la ville vers les espaces inhabités

Certains foyers de peste des rongeurs sauvages, ceux d'Asie centrale notamment, considérés comme le berceau de la maladie, sont présumés « avoir pris naissance et se maintenir indépendamment de la présence de l'homme » (Pollitzer, 1954, p. 267), méritant pleinement leur qualificatif de *naturel*, au sens où l'entendait Pavlovski (1966). Ils ont pu, par le jeu des échanges de puces entre rongeurs, entretenir voire relancer les foyers urbains.

3.3 Distribution mondiale des cas humains

La contamination humaine intervenant ordinairement par la piqûre des puces de rongeurs vivant à proximité de l'homme, J. M. May (1952) situait logiquement les foyers de peste humaine là où domine la peste des rongeurs commensaux, principalement en Asie du sud-est, en Afrique centrale, australe, à Madagascar et en Amérique du sud dans le Nordeste brésilien et les Andes (figure 2, p. 35). Les

données de l’OMS, systématiquement recensées depuis 1954 au niveau national et publiées dans les *Relevés Épidémiologiques Hebdomadaires*, nous permettent d’analyser avec plus de précision la répartition et l’évolution de ces foyers humains sur les cinquante dernières années. Rendue obligatoire par le Règlement Sanitaire International au même titre que pour le choléra et la fièvre jaune, la déclaration des cas de peste relève des services de santé des pays concernés. La définition standard de l’OMS (OMS, 2006) distingue les cas suspects, définis d’après un tableau clinique et des caractéristiques épidémiologiques compatibles, les cas présumés et les cas confirmés. Théoriquement, ce sont ces derniers qui doivent être déclarés, la confirmation biologique étant réalisée soit par culture bactériologique, soit par des tests immunodiagnostiques réalisés sur place (Chanteau et al., 2003). Malgré ces normes internationales mises en place, les statistiques connues de l’OMS sous-représenteraient l’incidence réelle globale de la peste et de grandes variations seraient à craindre dans les déclarations selon les pays (Tikhomirov, 1999 ; Stenseth et al., 2008). En effet, une proportion des cas difficile à quantifier n’est pas comptabilisée du fait du non recours aux soins, d’autant plus forte dans les pays où ceux-ci ne sont pas accessibles à tous. Les sous-notifications s’expliquent aussi par les différences d’équipement des laboratoires pour la confirmation du diagnostic, mais également par la réticence de certains pays à notifier des cas (Stenseth et al., 2008).

Pour ces raisons, une grande prudence s’impose dans l’interprétation des données de peste publiées par l’OMS et nous nous limiterons à en dégager les grandes tendances évolutives. Sur l’ensemble de la période considérée (1954-2003), ce sont environ 98000 cas pour 8200 décès qui ont été comptabilisés, avec un taux de létalité moyen annuel de 11 % pour ces cas déclarés, létalité estimée à 50-70 % pour la forme bubonique en l’absence de traitement adapté (Carniel, 2002). La forme pulmonaire, qui représente 5 à 20 % des cas suspects selon les pays, est mortelle à 100 % (Prentice et Rahalison, 2007). Le fait le plus marquant de l’évolution de la peste au cours de cette période est la distinction de deux phases d’intense notification des cas, la première de 1966 à 1975 due au foyer asiatique tandis que la deuxième, au cours des années 1990, est essentiellement liée à l’activité du foyer africain (figure 5). Entre 1954 et 1978, la plus forte proportion des cas signalés a été notifiée en Asie (79%) contre 15,5 % en Amérique et 5,5 % en Afrique (figure 7) alors qu’au cours des 25

dernières années, la tendance s'inverse presque : 77 % en Afrique, 16 % en Asie et 7 % en Amérique (figure 8).

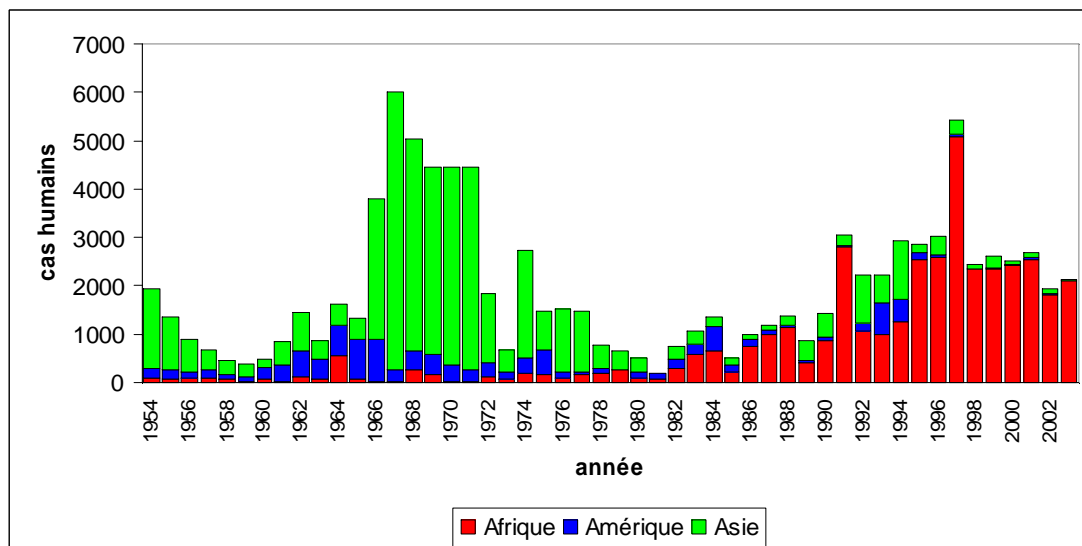


Figure 5. Répartition des cas humains signalés dans le monde sur la période 1954-2003

Sources :

1954-1983 : Tikhomirov, 1999 ; (inclut les cas suspects pour la Tanzanie, Madagascar et le Vietnam) ;

1984-1986 : OMS, 1999 (inclut les cas suspects pour Madagascar, la Tanzanie et le Vietnam) ;

1987-1990 : OMS, 2003 (inclut les cas suspects) ;

1991-2003 : OMS, 2004 (inclut les cas suspects)

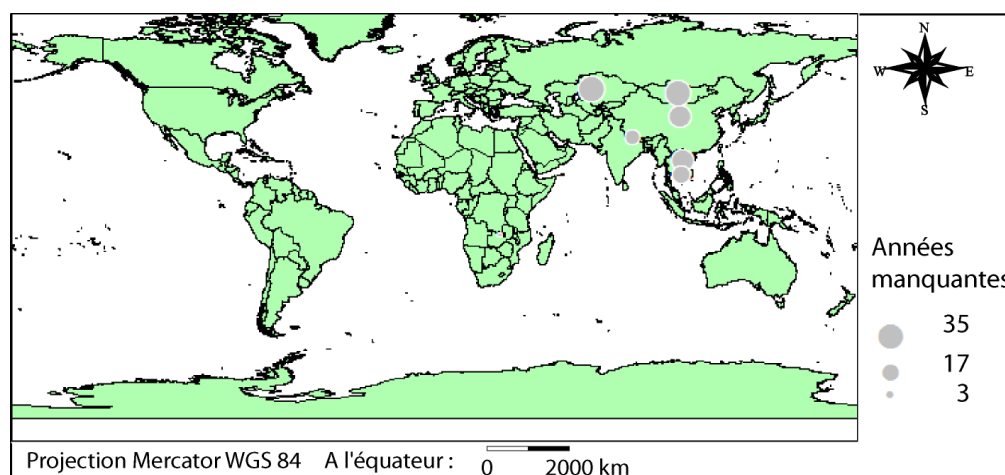


Figure 6. Nombre d'années, par pays, pour lesquelles les données manquent sur la période 1954-2003 (sources identiques à la figure 5)

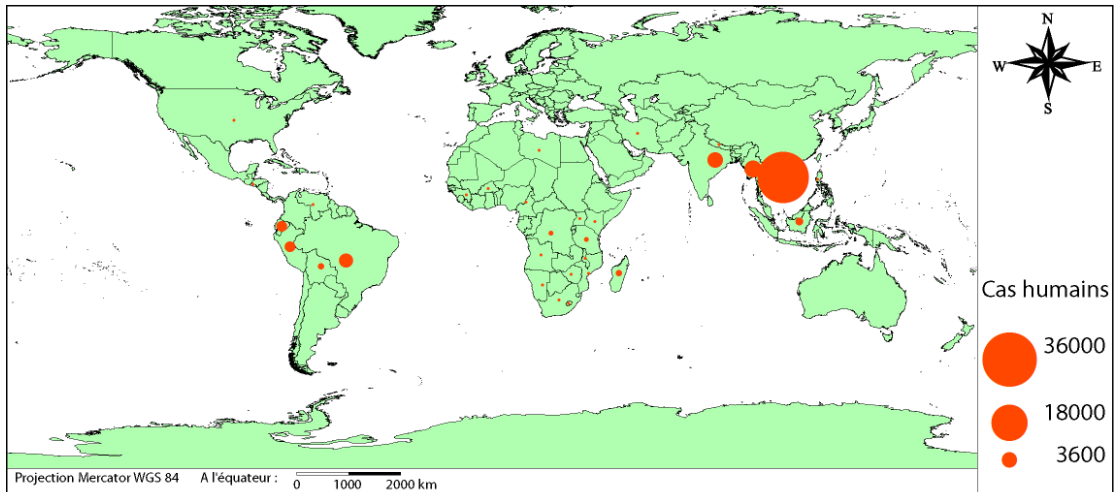


Figure 7. Incidence de la peste sur la période 1954-1978 (sources identiques à la figure 5)

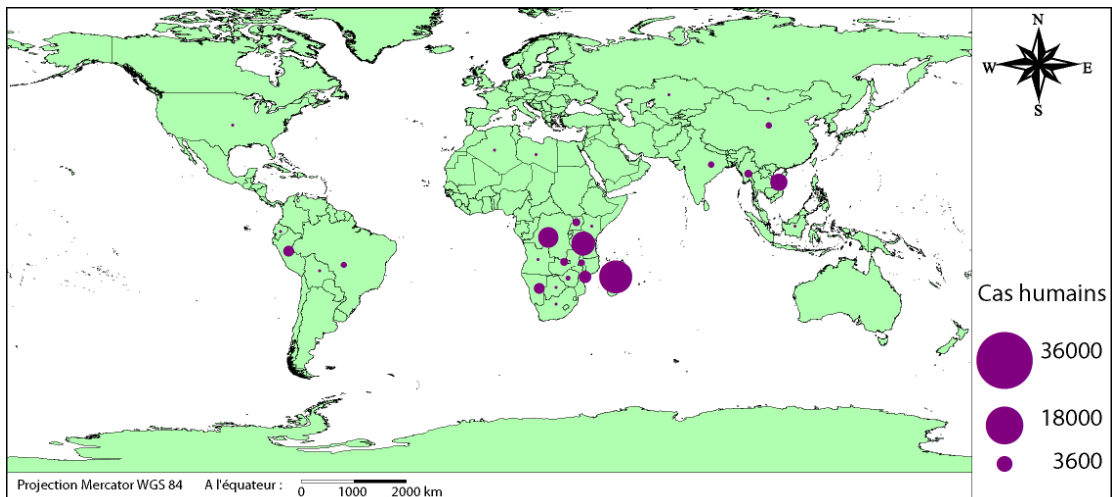


Figure 8. Incidence de la peste sur la période 1979-2003 (sources identiques à la figure 5)

Si l'on considère le premier pic de déclarations des cas à la fin des années 1960, on remarque que le Vietnam en est responsable à 94 % avec plus de 28000 cas en 10 ans. Ces chiffres s'expliquent pour une large part par l'inclusion des cas suspects et le fait que des données manquent pour plusieurs autres pays asiatiques (figure 6). Malgré cela, plusieurs auteurs ont évoqué une flambée épidémique au Vietnam résultant du conflit armé s'y déroulant dans les années 1960. Une proportion considérable de cas seraient survenus au sud du pays où se produisaient les campagnes de défoliation, modifiant considérablement les écosystèmes et déstructurant la société (Velimirovic, 1972 ; Akiev, 1982).

Au début des années 90, on observe un regain d'incidence de la peste humaine dans le monde. Cette hausse est attribuée à la fois à une augmentation effective de la peste chez les rongeurs, à la dégradation des conditions d'hygiène dans de nombreuses villes des pays en développement et à l'amélioration de la notification à l'OMS par les pays membres (OMS, 2004 ; OMS, 2005). A ces raisons nous ajouterons que d'après les tableaux de l'OMS, les données incluent désormais l'ensemble des cas suspects pour tous les pays, ce qui ne semblait pas être le cas les années antérieures, alors qu'on estime qu'en moyenne un tiers seulement de ces cas sont confirmés en laboratoire (Tikhomirov, 1999). La hausse est tout particulièrement sensible en Afrique : désormais, plus de 90 % des cas concernent le continent avec trois pays en tête des déclarations au cours de la dernière décennie : Madagascar, la République Démocratique du Congo et la Tanzanie (figure 8).

En plus des cas sporadiques enregistrés régulièrement, un autre fait marquant de cette décennie est la réapparition dans plusieurs pays de la peste humaine sous la forme de flambées épidémiques, parfois après des décennies de calme voire de peste silencieuse (Carniel, 1995). La peste réapparaît en Inde en 1994 après 30 ans d'absence de cas humain, d'abord sous sa forme bubonique à Beed (état du Maharastra) puis sous sa forme pulmonaire à Surat (état du Gujarat) un mois plus tard, provoquant au total 876 cas confirmés sérologiquement et une panique générale (OMS, 2006). La peste bubonique réapparaît également en Algérie en 2003 dans la région d'Oran faisant 11 cas, après 50 ans de silence. Les pays de l'Afrique australe, la Birmanie et le Pérou sont concernés également par une forte incidence de cas sur quelques années dans la même décennie 1990 (Carniel, 1995). C'est cette situation de résurgence des cas humains, après une longue période d'absence dans certains foyers invétérés de peste commensale, qui a conduit nombre de chercheurs et l'OMS à classer la peste au rang des maladies réémergentes (Simanjuntak, 1998 ; Stenseth et al., 2008).

Enfin, les foyers où les rongeurs sauvages prédominent ne sont pas exempts de cas humains mais ceux-ci revêtent un caractère très sporadique : les Etats-Unis rapportent régulièrement une moyenne annuelle de 8,3 cas humains sur la période 1954-2003. Ces cas sont généralement liés à un contact direct avec les rongeurs sauvages et leurs puces au cours d'activités professionnelles ou de loisir, telles que la chasse. Parfois, l'infection humaine est provoquée par le contact avec un hôte accidentel, tel qu'un

chat, un lapin ou un renard aux Etats-Unis (Craven et al., 1993 ; Lowell et al., 2005), des chameaux au Kazakhstan et en Mongolie (OMS, 2006).

3.4 Les caractéristiques du complexe pesteux à Madagascar

3.4.1 Une diffusion de la peste à Madagascar qui suit le schéma classique

L'introduction de la peste à Madagascar remonte à 1898, quelques mois après la création de l'Institut Pasteur de Madagascar, où les recherches se succéderont pour décrire les spécificités du complexe pesteux malgache. E. R. Brygoo (1966) nous livre l'historique des épidémies humaines qui touchent d'abord les principaux ports du pays : les premières apparaissent à Tamatave sur la côte est, où la peste débarque d'un bateau provenant d'Inde. D'autres introductions suivies d'épidémies humaines ont lieu à Diego Suarez en 1899 et Majunga en 1902. Par la suite, dans ces ports comme dans d'autres (Fort-Dauphin, Mananjary, Analalava, Vatomandry, situés sur la figure 10, p. 50), on n'enregistrera plus que des cas sporadiques, sans que l'on sache véritablement s'il s'agit de nouvelles introductions, d'une peste restée silencieuse ou d'une importation de l'intérieur ou d'autres ports. En effet, la peste se diffuse ensuite vers l'intérieur du pays, suivant le schéma classique décrit par Simond (1898) et Pollitzer (1954). Elle arrive dans la capitale Tananarive en 1921, avec comme origine le port de Tamatave ainsi que l'atteste une épizootie murine contemporaine à Périnet (Andasibe), sur le trajet de chemin de fer établi en 1908.

« Avec une extrême rapidité » selon Brygoo (1966, p. 18), certainement favorisée par le transport humain de puces et de rats infectés, la peste s'établit depuis Tananarive sur l'ensemble des hauts plateaux d'où émergeront régulièrement des manifestations humaines, par petites épidémies familiales touchant les villages ou hameaux : plusieurs foyers sont d'abord identifiés dans un rayon limité autour de la capitale dans l'ancienne province de l'Itasy, puis la peste s'étend vers le sud des Hautes Terres, atteignant la région de Fianarantsoa en 1933, et vers le nord où des cas humains seront régulièrement signalés dans le massif du Tsaratanana dès 1946 et dans la région de Bealanana (1948). A partir de 1947, des épisodes de peste humaine sont observés

dans les forêts des contreforts est des hauts plateaux, particulièrement « *dans la dépression entre les deux falaises* » (Brygoo, 1966, p. 19) et jusque sur la côte (Mananjary en 1947, Marolambo en 1949) (figure 10, p. 50). A chaque nouvel épisode de peste humaine constaté dans ces régions jusque là non atteintes, on s'interroge sur l'existence préalable ou la possibilité de création d'un foyer endémique dans les populations murines (Duplantier et al., 2001). Un tel épisode pourrait en effet avoir deux origines : soit il serait issu de l'extension silencieuse d'un foyer existant de peste murine jusqu'à la localité concernée « *par tâches d'huiles* », pour reprendre l'expression de Baltazard (1963, p. 1139), soit il s'agirait d'une importation humaine, traduisant une extension « *métastatique* » (Pollitzer, 1954, p. 318) auquel cas il resterait à savoir si la peste peut se pérenniser en un nouveau foyer endémique (Duplantier et al., 2005). La régularité de la survenue des cas humains, les investigations entomologiques et les tests sérologiques réalisés par la suite chez les rongeurs montreront que les foyers endémiques de la peste sont globalement situés au dessus ou à une altitude proche de 800 mètres (Duchemin, 2003), comme l'avaient déjà suggéré Estrade (1935) et Brygoo (1966).

3.4.2 Identification du complexe pesteux malgache

Les épidémiologistes en fonction à l'Institut Pasteur de Madagascar ne tardent pas à mettre en évidence la spécificité du complexe pesteux malgache, qui repose sur la faible diversité des espèces incriminées dans le cycle épidémiologique, ainsi résumée par E. R. Brygoo (1966, p. 25) : « *le problème du réservoir de virus à Madagascar se simplifie remarquablement du fait de l'extraordinaire pauvreté de la faune malgache en mammifères. L'ordre des Lagomorphes n'y est pas représenté et l'ordre des Rongeurs n'y possède qu'un nombre très faible d'espèces, pauvreté d'autant plus remarquable que l'on connaît leur grande variété partout ailleurs* ». Parmi ces espèces, le rat noir *Rattus rattus* est largement prédominant sur l'ensemble de l'île et sa présence n'est pas limitée aux zones habitées des villes et des campagnes : il joue autant le rôle d'un rongeur commensal que celui d'un rongeur sauvage, en l'absence de tout autre rongeur des familles de Sciuridés ou Gerbillidés. Suite à son introduction à Madagascar estimée avec l'arrivée de l'homme il y a plus de 2000 ans (Duplantier, Rakotondravony, 1999), la colonisation de l'ensemble de l'île par *Rattus rattus* a été facilitée soit par le vide occasionné par la faible présence initiale des rongeurs

endémiques, comme suggéré par E. R. Brygoo (1966), soit parce que *Rattus rattus* les a toutes supplantées, notamment dans les milieux forestiers (Goodman, 1995). On trouve à Madagascar dans les zones humanisées deux autres espèces de rongeurs commensaux, elles aussi introduites : la souris domestique (*Mus musculus*), qui joue un faible rôle dans l'épidémiologie de la peste et le surmulot (*Rattus norvegicus*) dont la sensibilité à la peste a été établie (Pollitzer, 1954). Tandis que *Rattus rattus* représente plus de 98 % des captures dans les Hautes Terres, tant dans les villages qu'à l'extérieur, *Rattus norvegicus* devient majoritaire en milieu urbain (Rahalison et al., 2003 ; Guis, 2003).

Outre les rongeurs, il faut ajouter la présence d'insectivores tels que le hérisson, le tenrec ou la musaraigne qui, s'ils ne sont pour la plupart guère sensibles à la peste, peuvent héberger temporairement et transporter des puces porteuses du bacille (Brygoo, 1966). La musaraigne *Suncus murinus*, qu'on trouve sur toute l'île mais en bien moindre abondance que le rat, semble jouer un rôle épidémiologique important à Majunga (Migliani et al., 2000).

En ce qui concerne les vecteurs de la transmission associés aux rongeurs, se rencontrent à Madagascar deux espèces de puces principales, l'une à répartition mondiale et importée, *Xenopsylla cheopis*, ne montrant pas de préférence entre *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*. L'autre, *Synopsyllus fonquerniei*, est une puce endémique à Madagascar (Brygoo, 1966). Cette dernière apparaît non moins redoutable que la puce du *modèle indien* : d'une part en raison de sa capacité de blocage et son pouvoir vecteur, étudiés en laboratoire (Girard, 1942 ; Brygoo et Dodin, 1967) ; d'autre part en raison de son large spectre d'hôtes potentiels (Krasnov et al., 2006), rongeurs et insectivores, endémiques ou introduits, et sa capacité à se reporter vers l'homme en dernier recours (Duchemin, 2003). La répartition des deux espèces de puces diffère sur un aspect essentiel : *Xenopsylla cheopis* se trouve exclusivement dans les milieux anthropisés, principalement dans les habitations humaines et abris d'animaux, tandis que *Synopsyllus fonquerniei* ne se trouve qu'en milieu extérieur et devient exclusive à mesure que l'on s'éloigne des zones habitées. L'observation faite par F. Estrade (1935) et G. Girard (1942) ne s'est pas vue démentie par la suite : « dès que les rats ne visitent plus l'habitation humaine du type Hauts Plateaux, seule se rencontre *S. fonquerniei* » (Brygoo, 1966, p. 37). Les plus récentes prospections réalisées en

milieu forestier confirmer l'absence de *Xenopsylla cheopis* et, à mesure que l'on descend des Hautes Terres vers les forêts chaudes et humides de la côte est, le remplacement de *Synopsyllus fonquerniei* par une autre espèce locale, *Synopsyllus estradei* (Duchemin, 2003 ; Duplantier et al., 2005). Par ailleurs, la prédominance de *X. cheopis* dans les maisons par rapport à *Pulex irritans* a conduit Girard (1943) à évacuer l'importance épidémiologique de l'ectoparasite humain, en réponse à l'analyse de Blanc et Baltazard (1941).

3.4.3 Evolution des cas humains. La peste, réémergente à Madagascar

Plusieurs publications rapportent des données de cas de peste observés annuellement à Madagascar sur une période plus ou moins longue. Nous avons croisé ces différentes sources pour obtenir une série temporelle continue entre 1921 et 2001 (figure 9). Depuis 1938, les données publiées émanent d'un organisme unique chargé du recensement des cas à l'échelle nationale, l'Institut Pasteur de Madagascar (Brygoo, 1966), au sein duquel sera créé le Laboratoire Central de la Peste. Les données doivent être interprétées avec la plus grande prudence, en raison de l'évolution des techniques de diagnostic, mais également des fluctuations de l'activité du système de santé et de l'accès aux soins. La courbe ainsi construite ne peut donc au mieux que refléter grossièrement la réalité de l'évolution de l'endémie pesteuse à Madagascar.

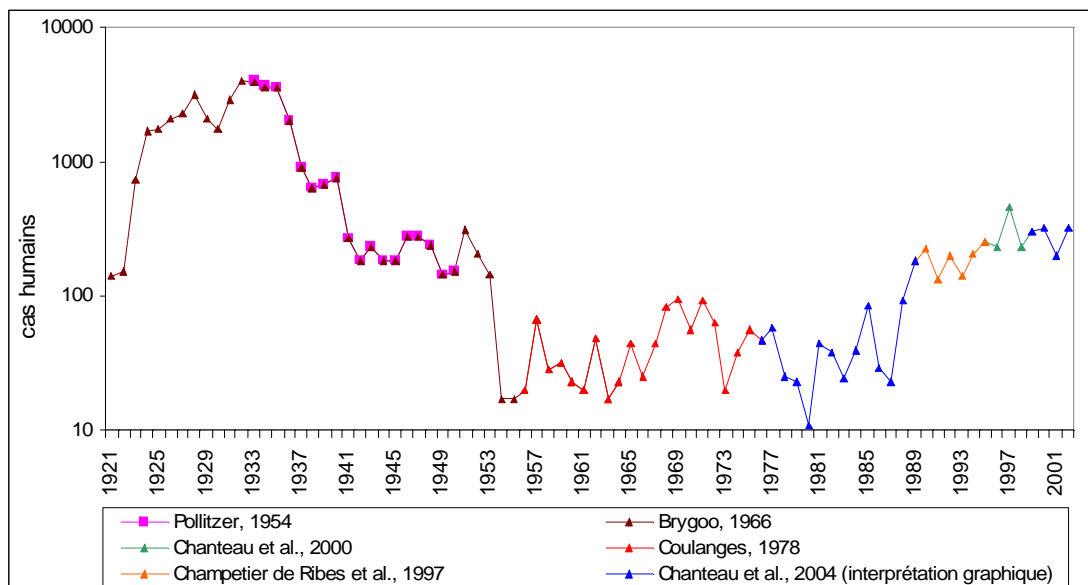


Figure 9. Evolution des cas recensés à Madagascar. 1921-1976 : « cas diagnostiqués » ; 1977-2001 : « cas confirmés et probables » (sources indiquées dans la légende)

L'augmentation des cas dans les années 1920 est à mettre en relation avec la diffusion de la peste sur les Hautes Terres (Champetier de Ribes et al., 1997). La peste n'a ensuite jamais autant sévi que dans les années 1930, où elle aurait tué plus de 3000 personnes chaque année. L'amélioration de la situation dans les années qui suivent est alors attribuée à la mise en œuvre des premières campagnes de vaccination de masse, grâce au vaccin EV élaboré par G. Girard et J. Robic (1942). Le vaccin sera rendu obligatoire et utilisé jusqu'en 1959. Après les années 1950, le nombre de cas et la mortalité diminuent encore avec l'introduction de deux nouvelles méthodes de lutte contre les insectes et le bacille : le DDT et la streptomycine, véritable révolution thérapeutique. L'usage massif des insecticides et les travaux d'assainissement sont rendus responsables de la disparition temporaire de la peste à Tananarive en 1950 (Chanteau et al., 2004).

Ces 20 dernières années, la tendance à la réémergence remarquée mondialement, principalement due à l'activité des foyers africains, se retrouve à Madagascar. L'augmentation de la notification des cas de peste humaine au début des années 1980 coïncide avec la dégradation de la situation socio-économique : appauvrissement de la population, désorganisation des services publics et notamment de santé, suppression des mesures de surveillance et des campagnes de désinsectisation visant à contrôler la peste sont rendus responsables de cette réémergence (Duplantier et al., 2005). L'incidence en apparence toujours élevée de la peste humaine dans les années 1990 doit cependant être nuancée par la diffusion des nouvelles méthodes sérologiques de diagnostic, faciles à réaliser directement sur le terrain, qui améliorent le taux de confirmation des cas (Chanteau et al., 2003). Malgré cette nuance qui ne porte que sur la fin des années 1990, de nouveaux cas humains ont été enregistrés en ville, à Tananarive à partir de 1979 après 28 ans d'absence, à Majunga en 1991 après 63 ans (Chanteau et al., 1998). Par ailleurs, le terme *résurgence* a été employé pour caractériser un épisode pesteux qui touche en 1998 deux villages du district d'Ikongo, situés en milieu forestier sur la marge est des Hautes Terres et considérés en dehors de l'aire traditionnelle d'endémicité (Migliani et al., 2001). La peste était apparue dans le district une première fois en 1965 (Coulanges, 1978) et l'on s'interroge sur l'origine et la continuité de l'existence d'un foyer sylvatique dans les populations murines, qui serait resté silencieux ou non surveillé durant 33 ans, ou qui, selon une autre hypothèse, aurait pu s'éteindre puis être réintroduit (Duplantier et al., 2001).

3.4.4 Distribution de la peste humaine à Madagascar : des données agrégées au niveau du district sanitaire

Lorsqu'un cas suspect de peste est découvert par les services de santé locaux (Centres de Santé de Base), ceux-ci sont tenus d'en alerter le Service de Santé du District (SSD) responsable. Une fiche de déclaration concernant chaque cas suspect est alors adressée, en plus d'un prélèvement, au Laboratoire Central de la Peste (LCP) situé à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le LCP disposait en 2001 d'une base de données de 20900 cas suspects notifiés depuis 1957, dont 4473 se sont avérés confirmés (Migliani et al., 2006). L'information collectée figurant sur chaque fiche de cas comprend, sur l'ensemble de la période disponible : le sexe et l'âge du patient, la forme clinique, bubonique ou pneumonique, de la peste suspectée, la progression clinique, les résultats bactériologiques mais également deux informations essentielles que sont la localisation géographique du patient et la date de consultation. La base de données est strictement contrôlée par le Laboratoire Central de la Peste et nous n'y avons pas eu accès dans le cadre de notre recherche. Sans disposer d'indication plus précise sur la localisation des cas, nous nous sommes tenus, pour décrire la répartition des cas humains, à ne considérer que des données déjà publiées au niveau du district sanitaire (Coulanges, 1978 ; Chanteau et al., 2004) (figure 10, p. suivante).

Les deux cartes mettent nettement en évidence, par la régularité de la survenue des cas humains, les contours et la stabilité du foyer endémique des Hautes Terres centrales, couvrant la quasi-intégralité de la province de Tananarive ainsi qu'une grande partie de celle de Fianarantsoa. Il se prolonge vers le nord jusque dans le massif de Tsaratanana avec les districts de Mandritsara, Befandriana et Bealanana où l'activité de la peste humaine apparaît déjà moins régulière. Notons que les districts les plus régulièrement atteints sont également les plus densément peuplés et l'absence de survenue des cas humains dans un district moins peuplé ne signifie pas que la peste ne circule pas dans les populations de *Rattus rattus* qui, rappelons le, se comporte à Madagascar aussi bien comme un rongeur domestique que comme un rongeur sauvage.

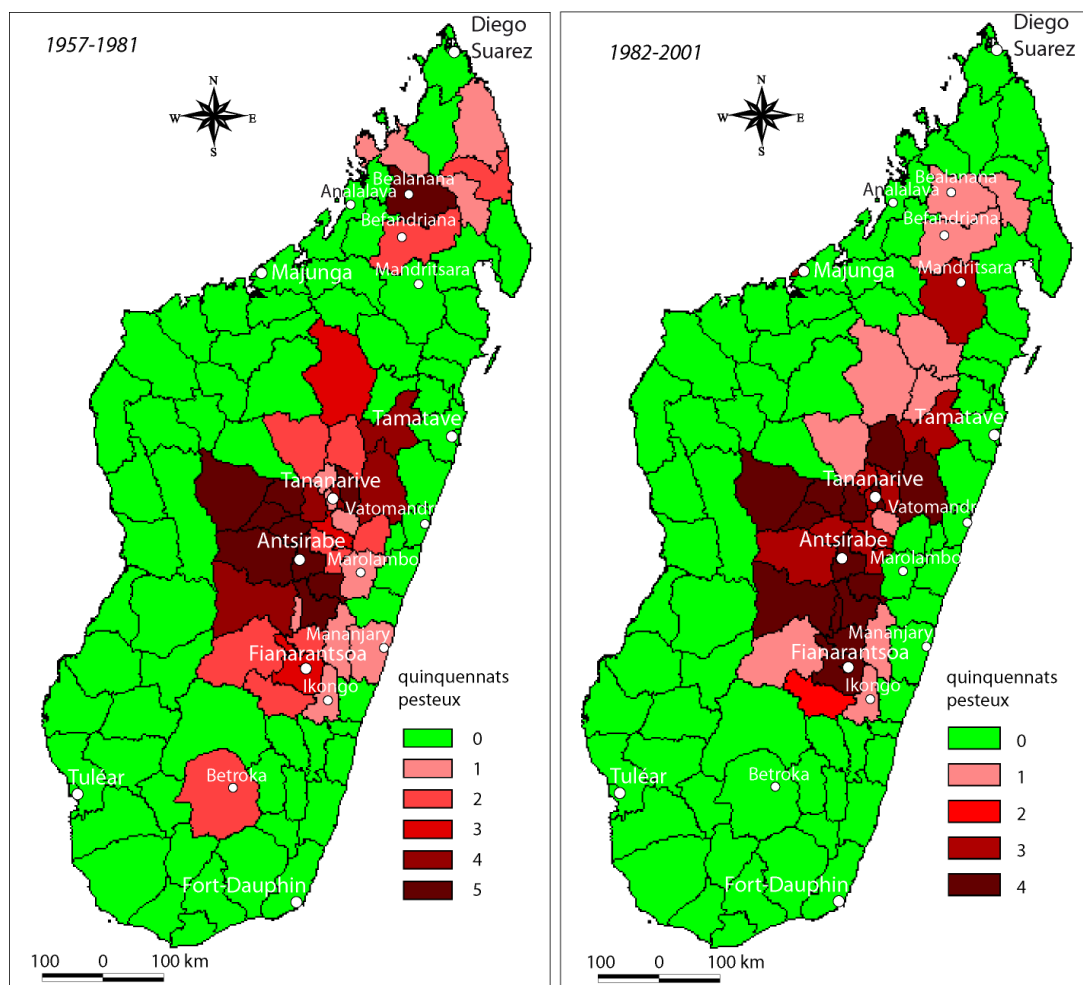


Figure 10. Nombre de quinquennats marqués par des cas humains sur les périodes 1957-1981 et 1982-2001, par district sanitaire (sources : Coulanges, 1978 ; Chanteau et al., 2004)

M. Ratsitorahina et al. (2001), analysant l'évolution de la répartition de la peste humaine, évoquaient une tendance à l'extension géographique de la peste à Madagascar sur la période 1980-1999. Considérant l'évolution sur un plus long terme, précisons que cette tendance des vingt dernières années à la diffusion ne se fait pas vers des districts n'ayant auparavant jamais connu de cas de peste humaine. En effet, les cas humains ont été globalement plus dispersés entre 1957 et 1981 qu'entre 1982 et 2001 (figure 10). Ainsi, le canton de Mahabo, dans le district de Betroka, province de Tuléar, touché en 1961 et 1965, la ville de Mananjary sur la côte est en 1974 et plusieurs districts de la côte nord touchés plusieurs fois entre 1962 et 1971 (Coulanges, 1978), n'ont plus notifié aucun cas humain après 1982.

Conclusion du chapitre 1

Pour clore ce premier chapitre consacré à la présentation des connaissances relatives au mode de transmission individuel et à la distribution globale de la peste, nous en arrivons à la conclusion suivante : le schéma classique établi par P. L. Simond et ses collaborateurs sur le foyer indien d'une peste bubonique transmise à l'homme par des puces bloquées de l'espèce *Xenopsylla cheopis* s'étant infectées sur des rats commensaux, s'est vu progressivement diversifié. Désormais il est établi que le complexe pesteux prend une grande variété de formes, liée à la diversité des espèces de rongeurs sensibles à l'infection et des puces vectrices capables de la transmettre. Cela aboutit à une adaptation de la peste à des milieux variés : « *sur chaque continent, les foyers naturels de peste primaire sont liés à des types de paysages particuliers, où les conditions climatiques sont favorables au maintien d'un nombre élevé et stable de rongeurs réservoirs et de puces vectrices de Y. pestis* » (Tikhomirov, 1999, p. 14). A Madagascar, le cycle épidémiologique reste néanmoins proche de celui du modèle indien, sa particularité étant la participation quasi-exclusive du rat noir, *Rattus rattus*, en tant qu'hôte de la maladie en milieu rural. Les recherches se poursuivent tout de même, face au constat de réémergence de la maladie notamment en zone forestière, pour identifier de nouvelles espèces parmi la faune sauvage qui pourraient interagir avec le rat noir et véhiculer le bacille (Duplantier et al., 2005).

Cette vision d'aujourd'hui d'un complexe pesteux diversifié, adapté au milieu, contraste avec celle d'une époque où la géographie des maladies était remise en question par la force de la doctrine de l'étiologie spécifique, qui ne voulait plus voir de « *raisons géographiques à ces phénomènes* » (Navarre, 1904, p. 201). Or, nous avons souligné à différentes reprises au cours de ce chapitre combien l'observation de la distribution spatio-temporelle globale de la maladie, notamment à travers la considération des cas de peste humaine, a contribué, aux côtés de l'approche expérimentale, à l'élaboration des connaissances sur les mécanismes de transmission de la maladie au niveau individuel. D'où l'importance de relier les processus à différents niveaux pour faire progresser la connaissance : l'observation d'un processus

à un niveau peut éclairer un autre, moins bien connu, à un autre niveau, qui lui est intrinsèquement lié. Ainsi, dans le sens inverse, les observations faites au niveau infra-cellulaire, grâce aux récentes avancées de la recherche génétique, précisent les conditions de réussite de la transmission entre la puce et son hôte (Hinnebusch, 1996). Plus encore, l'étude des relations gènes-environnement pourrait bien contribuer à éclairer, au niveau global, l'expression spatio-temporelle de la maladie (Girard et al., 2004). Cependant, comme nous le verrons dans le chapitre qui suit, la mise en relation de la peste avec les caractéristiques de l'environnement dans lequel elle se manifeste n'est pas des plus évidentes. Car, comme le soulignait à juste titre M. Sorre (1933, p. 10), « *l'action du milieu ne crée point [à elle seule] l'association pathogène* ».

Chapitre 2 :

Les études observationnelles contemporaines du risque épidémiologique et leur application sur différents foyers pesteux, dont le foyer malgache

Retraçant l'évolution des connaissances épidémiologiques sur la peste dans le monde et particulièrement à Madagascar, nous avons précédemment vu en quoi la progression des recherches biomédicales n'était pas le seul fait de l'application de méthodes expérimentales en laboratoire. La démarche observationnelle et notamment géographique a aidé, par ses observations au niveau global et pour assurer la cohérence entre processus de transmission au niveau individuel et expression de la maladie au niveau global, à la recherche étiologique sur la peste (Mayer, 1983). Tandis que les mécanismes de pathogénèse étaient mis en évidence au niveau individuel pour les différents termes, hôtes et vecteurs, du complexe pathogène, le questionnement portant sur sa distribution et sa dynamique globale a largement été investi par le courant de l'écologie des maladies (Sorre, 1933 ; May, 1958 ; Pavlovsky, 1960). Ce courant est au fondement des méthodes contemporaines d'analyse observationnelle du risque épidémiologique, valables autant pour les maladies transmissibles que pour les maladies chroniques et s'inscrivant pleinement dans le paradigme systémique. Dans ce chapitre, nous verrons quels ont été les principaux apports et quelles sont les limites de ces méthodes à la précision du risque pesteux, en évoquant différentes études réalisées sur différents foyers, dont le foyer des Hautes Terres de Madagascar.

1. Les études observationnelles contemporaines du risque épidémiologique dans le paradigme systémique

1.1 Ecologie, géographie des maladies et démarche d'analyse du risque épidémiologique

L'écologie des maladies introduit une notion fondamentale dans l'étude des maladies transmissibles, celle du risque épidémiologique et des facteurs qui lui sont associés, intérieurs ou extérieurs à l'individu, qui entraînent pour lui une probabilité plus élevée de développer la maladie. Les initiateurs de cette approche introduisent du même coup la notion d'aire à risque, ou aire de distribution potentielle de la maladie, délimitée par l'ensemble des facteurs biotiques et abiotiques qui précisent les conditions de vie des différents termes du complexe pathogène. Cette aire à risque se distingue de l'aire de distribution effective la maladie. Comme le remarquaient M. Sorre (1933) et J. M. May (1958), cette distinction provient de la reconnaissance que les conditions écologiques sont nécessaires mais non suffisantes pour que la maladie se développe. Et les auteurs d'attribuer une part de cet aléa, inhérente au risque épidémiologique, à la nécessité de la convergence des rencontres, dans l'espace et dans le temps, entre les individus du complexe, hôtes et vecteurs, et le pathogène associé à la maladie.

De là découle une démarche d'analyse du risque épidémiologique : dans un premier temps, il faut identifier des facteurs de risque associés à la maladie. L'approche observationnelle, par la recherche d'associations statistiques entre des facteurs supposés et la distribution effective de la maladie ou celle, en amont, des vecteurs et hôtes réservoirs, est une approche possible, distincte de l'approche expérimentale. Dans un deuxième temps, une fois les facteurs de risque identifiés, l'étude de leur distribution spatiale et temporelle se fait dans l'objectif d'une cartographie du risque épidémiologique et d'une prédiction de son changement futur, qui sert à cibler des mesures de prévention (Ostfeld et al., 2005).

La démarche d'analyse du risque épidémiologique, initiée par l'écologie des maladies, permet d'intégrer différents champs disciplinaires concernés par l'étude des maladies. Elle a semble-t-il réconcilié les épidémiologistes avec la géographie, en atteste l'émergence d'un courant au sein de leur discipline, l'épidémiologie spatiale, qui se définit comme « *la description et l'analyse des variations géographiques des maladies, en rapport avec les facteurs de risque démographiques, environnementaux, comportementaux, socio-économiques et génétiques. L'épidémiologie spatiale s'inscrit dans la riche tradition des études écologiques* » (Elliott et Wartenberg, 2004, trad. pers., p. 998).

Pourtant, après les travaux fondateurs de J. M. May et de M. Sorre, la participation des géographes à la recherche des facteurs de risque a de nouveau largement fait débat, notamment chez les géographes eux-mêmes dès les années 1990 (Ménard, 2002). E. Vigneron (1995, p. 31) rappelle ainsi les termes du débat : « *globalement la question demeure de savoir comment la géographie pourrait contribuer à la reconnaissance de facteurs de risques, objet de l'épidémiologie analytique.* » Discutant du rapport entre épidémiologie et géographie, H. Picheral exprime alors une position pour le moins tranchée : « *le géographe n'a certainement pas vocation à identifier et mesurer des facteurs de risque, individuels avant d'être collectifs. Tout au plus et davantage qu'un épidémiologiste, est-il à même de cerner certains d'entre eux : en particulier les variables dénommées trop souvent "géographiques", d'ordre climatique et météorologique. [...] En revanche, son apport est à l'évidence beaucoup plus original et convaincant quand il s'agit d'identifier des aires et des espaces à risque* » (Picheral, 1995, p. 23). Cette position diffère de celle, antérieurement défendue, entre autres auteurs par J. P. Thouez (1988, p. 2), pour qui le propre de la méthode géographique, par rapport à l'épidémiologie, « *consiste à partir de l'espace pour identifier les facteurs explicatifs de la répartition des maladies qui résulte en bonne partie des actions humaines et des transformations du milieu* ».

La remise en cause d'une participation de la géographie à la recherche étiologique provient sans doute d'une conception quelque peu surannée d'une épidémiologie marquée par la doctrine de l'étiologie spécifique, disposant de ses méthodes propres, expérimentales, pour établir des preuves de relation de cause à effet au niveau individuel, moléculaire, tandis que l'approche géographique ne permettrait *que* de

suggérer des causes lointaines et indirectes par des observations réalisées au niveau global (Mayer, 1983). Cette remise en cause intervient au moment d'une mutation profonde d'une géographie médicale qui se détourne du modèle biomédical et sa démarche positiviste pour se rapprocher des théories sociales, recherchant des causes structurelles plus profondes aux faits de santé observés (Mayer, 1992 ; Kearns, 1993 ; Litva et Eyles, 1995 ; Picheral, 1995 ; Salem, 1995), tout en revendiquant une approche utilitariste et sa proximité avec la santé publique (Vigneron, 1995). Pourtant, l'épidémiologie a elle aussi été concernée par cette tendance, avec le développement d'une *éco-épidémiologie sociale* qui cherche à réhabiliter les facteurs globaux environnementaux, socio-économiques et culturels dans ses analyses (Krieger, 1994 ; Susser et Susser, 1996b ; Pearce, 1996). Car l'introduction, ou plutôt la réintroduction de l'approche écologique dans l'étude des maladies a participé d'une mutation paradigmatique plus profonde dans le champ des sciences : l'émergence du paradigme systémique et l'élargissement du cadre causal en épidémiologie par la doctrine de l'étiologie multiple.

1.2 L'introduction du paradigme systémique dans l'analyse du risque épidémiologique : la doctrine de l'étiologie multiple

Nous avons précédemment vu en quoi le concept de complexe pathogène et l'écologie des maladies remettaient en cause la doctrine de l'étiologie spécifique et réhabilitaient le niveau global dans la recherche de facteurs de risque : J. M. May, en introduction d'un ouvrage consacré à l'écologie de plusieurs maladies, écrivait : « *je pense que nous avons été très proche de commettre une erreur majeure en étiologie des maladies : celle de considérer que ce qu'on appelle une maladie puisse avoir une cause unique.* » (May, 1961, p. XV, trad. pers.) Il considérait la maladie, définie comme l'altération des cellules ou tissus de l'organisme mettant en danger la survie de l'organisme, comme résultant d'un mal-ajustement de l'hôte à son environnement, à la convergence de trois ordres de facteurs, relevant du niveau individuel ou de son environnement global :

- des « *stimuli de l'environnement* » ; parmi ceux-ci trois types, dont les deux premiers sont interreliés : les « *stimuli physiques* » (abiotiques) premièrement, dont J. M. May précisait que, malgré leur évocation ancienne, on ne connaissait toujours que très mal leurs effets réels sur l'organisme ; deuxièmement les « *stimuli biologiques* » ou actions biotiques qui, au contraire, font l'objet d'intenses recherches depuis l'avènement de la théorie pastoriennne ; enfin, les « *stimuli émotionnels* », provoqués par les situations de stress (May, 1961, pp. XVI-XVII).
- Des réponses d'un hôte à ces stimuli, faisant référence à la susceptibilité variée et aux réactions de défense immunitaire des organismes. Cette catégorie de facteurs constituait, pour May à son époque, un champ de recherche plein d'avenir, préfigurant les découvertes concernant la constitution génétique des espèces et les mécanismes immuno-biologiques.
- Enfin, des traits de culture déterminant l'exposition de l'hôte aux stimuli de l'environnement. Par traits culturels, May entendait les comportements et pratiques de l'hôte en termes d'habitat, d'activités, de modes alimentaires et plus globalement de mode de vie. C'est cette dernière catégorie de causes à laquelle la géographie des maladies accordera une importance toute particulière.

Le schéma causal évoqué par J. M. May vaut autant pour les maladies transmissibles que pour les maladies chroniques, dégénératives. Or, ces dernières ont progressivement pris le dessus sur les premières au cours du siècle dernier dans les sociétés occidentales. Le passage progressif de *l'ère des maladies infectieuses* à *l'ère des maladies chroniques*, tandis qu'au cours de la même période est introduit le paradigme systémique dans le champ des sciences (von Bertalanffy, 1968), a amplifié le mouvement vers une doctrine de l'étiologie multiple (Susser et Susser, 1996a ; Krieger, 1994). On s'est retrouvé, comme au XIX^{ème} siècle avant les découvertes pastoriennes à propos des maladies infectieuses, devant des maladies nouvelles dont on connaissait peu les mécanismes causaux au niveau moléculaire.

Ce schéma multifactoriel, déjà présent à l'époque hippocratique puis néohippocratique sous des termes différents - complexion des corps pour sensibilité individuelle, foyer de corruption pour source d'exposition, par exemple - sera

largement repris par la suite sans qu'il ne soit profondément modifié (Dever, 1980 ; Picheral, 1982 ; Mayer, 1983 ; Meade et al., 1988 ; Shannon et Pyle, 1989 ; Elliott et Wartenberg, 2004), les auteurs mettant plus ou moins l'accent sur l'une ou l'autre des trois dimensions : la population de l'hôte, la culture et les modes de vie ou l'environnement, physique et social (figure 11). L'intégration de la dimension spatio-temporelle à ce schéma se concrétise, dans les études de risque épidémiologique, par le besoin de considérer les trajectoires prises par les individus (Meade, 1977 ; Amato-Roze, 2007a/b). Les multiples sources d'exposition rencontrées par ces individus au gré de leur fréquentation de différents lieux, les effets décalés des expositions dans l'espace et dans le temps sur le déclenchement d'une maladie viennent compliquer des études observationnelles statiques et accordent du crédit à l'application de méthodes issues de la *time-geography* (Schaerström, 1996 ; Schaerström, 1999).

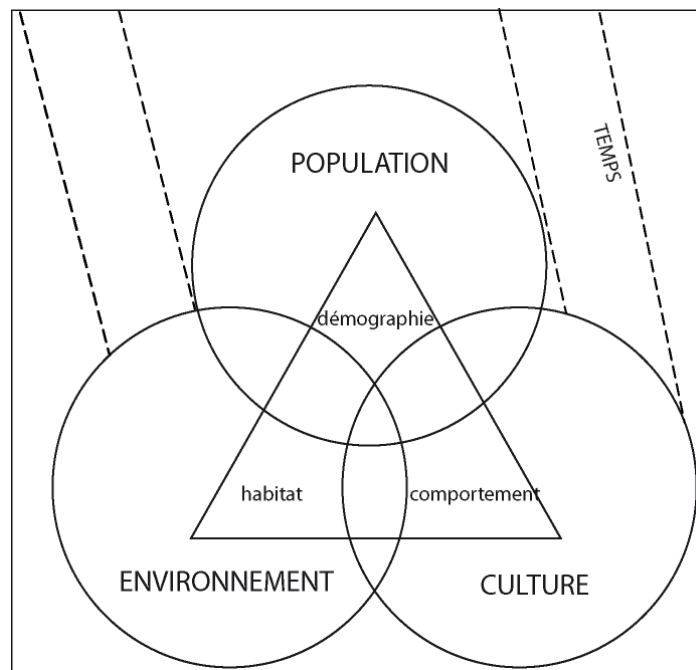


Figure 11. La maladie, à la convergence de trois ordres de facteurs (source : Meade, 1977)

Dans ce schéma multifactoriel reconsidéré par l'écologie des maladies, l'apport majeur du paradigme systémique tient dans la considération des interactions qui existent entre les facteurs relevant des différents ordres. Cela se traduit, dans le discours épidémiologique, par l'introduction de la métaphore de la *toile* ou réseau de

causalités, qui vient compliquer la notion de *chaîne de causalités* jusqu'alors considérée dans un cadre déterministe (MacMahon et al., 1960 ; Krieger, 1994). Plus précisément, ce nouveau paradigme introduit les éléments suivants : une cause peut avoir de multiples effets ; ces effets peuvent être directs ou indirects, parfois antagonistes ; inversement, un effet peut être le résultat de multiples causes et peut rétroagir sur celles-ci. Parmi les relations entre différents ordres de facteurs qui ont fait et font toujours l'objet d'attentions particulières, figurent les relations gènes-environnement, dont les mécanismes demeurent encore mal connus. Tant ces deux ordres, relevant de niveaux d'organisation différents, sont intrinsèquement liés, il est impossible d'affirmer qu'une maladie puisse être purement génétique ou purement environnementale (Rothman, 2005). Les relations entre culture, modes de vie et environnement physique et social sont un autre exemple d'interactions entre deux ordres de facteurs, intéressant particulièrement les sciences humaines et sociales et notamment les géographes (Arnauld de Sartre, 2005).

Une illustration marquante de la pénétration du paradigme systémique dans le discours du géographe analysant, aux côtés de l'épidémiologiste, la distribution des maladies, est la proposition d'H. Picheral d'élargir le concept de complexe pathogène, hérité de M. Sorre, à celui de système pathogène. Cette évolution rend d'abord compte du fait que la maladie résulte de l'agencement « *d'un ensemble de facteurs de natures très différentes et ne dépendant pas uniquement du milieu naturel et biologique* » (Picheral 1982, p. 8). Ensuite et surtout, ce nouveau concept ne s'applique plus au cadre étroit des maladies parasitaires mais vaut désormais pour l'ensemble des maladies et, plus globalement, des faits de santé.

D'un point de vue pratique cette fois, cette nouvelle vision des multiples liens qui unissent les causes entre elles fait que la neutralisation d'une cause ou la rupture d'un lien peut, dans certains cas, se révéler suffisante pour déstructurer l'ensemble du système (Krieger, 1994). Avec ce schéma causal, on reconnaît donc qu'il existe de multiples façons d'agir à de multiples niveaux, du milieu global au niveau microbiologique, pour diminuer l'incidence d'une maladie et qu'il n'est pas forcément nécessaire de connaître les détails des mécanismes biologiques pour conduire des actions efficaces (Bennett, 1991).

1.3 Facteurs de risque et niveaux d'analyse du risque

L'approche systémique multifactorielle, s'inscrivant dans la lignée de l'écologie des maladies puis adoptée par l'épidémiologie et la géographie médicale contemporaines, prône la reconnaissance de multiples facteurs intervenant à de multiples niveaux pour expliquer la distribution d'une maladie dans une population (Picheral, 1982 ; Krieger, 1994). En cela, elle s'oppose à la doctrine d'une étiologie spécifique et dépasse le cadre de la démarche biomédicale, cette dernière recherchant les causes microbiologiques responsables du déclenchement de la maladie chez un hôte.

Pourtant, malgré la recherche de facteurs de risque endogènes ou exogènes, c'est-à-dire propres aux individus ou relevant de leur environnement global, le risque lui-même n'en demeure pas moins conceptualisé, dans bon nombre de ces travaux, strictement au niveau individuel. En atteste la distinction des trois dimensions du schéma causal évoqué par J. M. May, largement repris par ses contemporains : les facteurs relevant de l'hôte, de son environnement et de ses traits culturels expliquent la susceptibilité et l'exposition individuelle à un aléa pathogène, la synthèse de ces éléments déterminant la *dose biologique* nécessaire au déclenchement de la maladie (Elliott et Wartenberg, 2004). La distribution de la maladie au niveau global étant la somme des cas individuels, la connaissance des déterminants des cas individuels isolés suffirait pour comprendre la distribution potentielle de la maladie. Si, selon ce raisonnement, les facteurs sont considérés à différents niveaux, le risque reste lui conceptualisé au niveau individuel, traduisant une probabilité d'infection ou d'acquisition de la maladie (Pearce, 1996 ; Susser et Susser, 1996 ; Blakely et Woodward, 2000). De ce fait, les tenants du modèle de la *toile des causalités*, malgré leur contestation de la notion de chaîne de causalité et leur principe d'absence de hiérarchie entre les causes, ne remettent pas totalement en cause l'individualisme biomédical. Bien souvent même, ils relèguent au second plan les déterminants sociaux et environnementaux car s'intéressent inévitablement aux déterminants les plus proches des résultats sous investigation, aux niveaux individuel et moléculaire (Krieger, 1994 ; Parascandola et Weed, 2001).

1.4 De l'identification des facteurs de risque à l'inférence causale : les méthodes observationnelles de l'épidémiologie analytique

1.4.1 Causalité et inférence causale en épidémiologie

L'instauration du modèle de la *toile des causalités* participe, au-delà de l'élargissement du schéma causal, à l'évolution de la notion même de causalité en épidémiologie (Parascandola et Weed, 2001). En rupture avec la doctrine de l'étiologie spécifique baignant dans le paradigme galiléen, selon laquelle toute cause est nécessaire et suffisante pour déterminer un effet déterminé, apparaît une conception plus probabiliste d'une cause pouvant se révéler ni nécessaire, ni suffisante pour provoquer une maladie chez un individu. Dans ce sens, K. J. Rothman propose le modèle de *l'ensemble de causes suffisant* (Rothman, 1976 ; Rothman, 2005). Avec ce modèle, il partage la vision de J. L. Mackie (1974), qui définit la cause comme un élément insuffisant mais nécessaire d'un ensemble non nécessaire mais suffisant pour produire l'effet. Plusieurs ensembles suffisants de causes contributives peuvent coexister pour un même événement, le déclenchement d'une maladie, tandis qu'une cause peut participer à l'un ou l'autre de ces ensembles (figure 12).

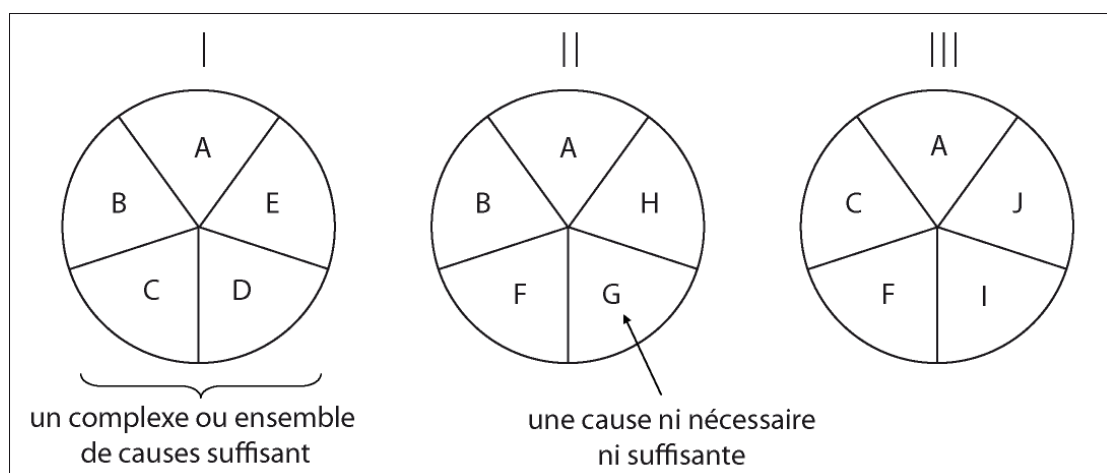


Figure 12. Modèle de l'ensemble de causes suffisant (source : Rothman, 2005)

Dans ce modèle conceptuel, on retrouve l'idée de contingence ou coprésence de plusieurs causes formant *complexe*, ainsi que l'avait développée M. Sorre (1933) à propos du complexe pathogène. Avec l'introduction du paradigme systémique, à l'ère des maladies chroniques, le complexe pathogène est devenu système pathogène (Picheral, 1982), considéré non plus comme un ensemble interrelié d'agents bactériologiques, hôtes et vecteurs, mais comme un ensemble de causes interreliées, les agents n'étant plus considérés que comme des causes particulières, dont la particularité est qu'elles sont nécessaires dans toutes les circonstances (Parascandola et Weed, 2001).

Liée à la conception qu'on a de la notion de causalité, se pose la question des méthodes de l'inférence causale, c'est-à-dire du processus par lequel on établit une relation de cause à effet entre un facteur de risque présumé et la présence de la maladie. L'épidémiologie analytique contemporaine distingue toujours les deux catégories de méthodes, expérimentales et observationnelles (Last, 2002 ; Valleron et Schwartz, 2006). La méthode expérimentale repose sur l'examen une à une des relations spécifiques de causes à effets supposées. Elle implique certes une part d'observation et de comparaison des effets. Mais ce qui la distingue de la méthode observationnelle est qu'elle implique en plus une intervention de l'expérimentateur qui contrôle, en amont, les conditions de l'expérience et fixe lui-même la variation du facteur étudié. En ce sens, elle est la meilleure façon de s'assurer que les différences d'effet observées sont bien dues à la cause investiguée. Cependant, elle exclut la plupart du temps du champ d'analyse toute différence d'effet liée à l'interaction entre la cause en question et plusieurs autres. Aussi, si la méthode expérimentale a contribué à la découverte des agents biologiques responsables des maladies transmissibles, son application apparaît aujourd'hui limitée à l'investigation de causes manipulables au niveau microbiologique, proches et directement reliées au fait étudié. Elle exclut du champ d'analyse la plupart des facteurs exogènes, liés à la population et à l'environnement global, hormis certaines conditions climatiques, comme la température et l'humidité, reproductibles en laboratoire. La mise en évidence de ces autres causes, intéressant particulièrement le géographe, nécessite le recours à des méthodes observationnelles.

Cette deuxième catégorie de méthodes analytiques est privilégiée par une épidémiologie contemporaine qui reconnaît l'existence de multiples causes, à de multiples niveaux, ni nécessaires ni suffisantes pour déclencher la maladie chez un individu et expliquer sa distribution au niveau global. La métaphore de la *boîte noire* est traditionnellement utilisée pour décrire le fait qu'on cherche à associer statistiquement la maladie à des facteurs de risque sans que pour autant les mécanismes biologiques les reliant aux effets soient maîtrisés, ou considérés dans l'analyse (Krieger, 1994 ; Koopman, 1996 ; Susser et Susser, 1996a/b ; Parascandola et Weed, 2001). Dans les études observationnelles, le chercheur n'altère pas le comportement ou le niveau d'exposition des sujets étudiés. Il observe des individus ou des populations situés dans l'espace et dans le temps pour savoir si une exposition différenciée aux facteurs de risque supposés, endogènes ou exogènes, résulte en une occurrence différenciée de la maladie étudiée. Plusieurs méthodes, impliquant la collecte de données sur des facteurs de risque présumés d'une part et la présence de la maladie d'autre part, sont à sa disposition.

1.4.2 Les méthodes observationnelles appliquées au niveau individuel

Traditionnellement, le risque étant comme nous l'avons vu conceptualisé au niveau individuel, traduisant une probabilité d'acquisition de l'infection, les données épidémiologiques sont structurées pour établir des associations statistiques entre facteurs de risque et déclenchement de la maladie au niveau individuel (Koopman et Lynch, 1999) : deux méthodes sont classiquement employées, l'une, prospective l'autre rétrospective (Last, 2002 ; Valleron et Schwartz, 2006) permettant d'étudier à la fois des caractéristiques de l'individu et de l'environnement individuel. La première, l'étude de cohorte, propose de suivre dans une population des individus exposés à différents degrés au(x) facteur(s) de risque supposé(s) pendant une certaine période, au terme de laquelle on relève les cas de la maladie qui se sont produits, que l'on confronte aux degrés d'exposition. La deuxième, l'étude cas-témoins, examine rétrospectivement l'histoire individuelle de patients atteints par la maladie étudiée (les cas) comparée à celle des personnes non atteints (les témoins). Les cas et les témoins sont judicieusement choisis de façon à éliminer l'influence d'autres facteurs de risque que ceux supposés. A partir des données recueillies par l'application de ces méthodes, différents types d'indicateurs sont calculés pour estimer l'intensité et la spécificité de

l'association entre chaque facteur de risque et le déclenchement de la maladie au niveau individuel.

1.4.3 Les méthodes observationnelles appliquées à un niveau agrégé

Si l'épidémiologie observationnelle privilégie des études au niveau individuel pour rechercher une relation entre un facteur de risque présumé et la maladie étudiée, elle est également amenée à faire appel à des méthodes d'analyse dites *écologiques* car traitant des données à un niveau agrégé. Ces méthodes interviennent souvent au début d'une recherche épidémiologique et sont alors considérées comme génératrices d'hypothèses étiologiques. Parmi celles-ci, figurent les études transversales, clichés d'une population globale à un instant ou sur une période déterminée, où l'on compare les taux de prévalence ou d'incidence de la maladie entre plusieurs groupes ou sous-populations, pour les relier à des caractéristiques de ces groupes ou de l'environnement (Morgenstern, 1982 ; Elliott et Wartenberg, 2004). Dans la droite ligne de l'écologie des maladies, les études de corrélation géographique considèrent la localisation des groupes étudiés en faisant appel aux méthodes de l'analyse spatiale et de la géostatistique (Mayer, 1983 ; Thouez, 1988 ; Glass, 2000 ; Ostfeld et al., 2005). Outre ces études transversales, les études longitudinales cherchent elles à mettre en relation plusieurs séries temporelles relatives à la maladie étudiée et aux facteurs de risque présumés. D'autres enfin cherchent à intégrer les deux dimensions, transversales et longitudinales, pour une meilleure prise en compte des mouvements de population et des décalages temporels entre exposition et déclenchement des maladies.

1.5 Les problèmes liés à l'inférence causale dans les études observationnelles

Dans les études observationnelles, l'inférence causale passe donc par une première phase de mesure, à différents niveaux d'observation, d'associations entre des facteurs de risque présumés et la maladie. Dans un deuxième temps, le chercheur va chercher à franchir le fossé séparant l'association statistique du lien causal en considérant des

critères tels que la force, la spécificité et l'absence d'ambiguïté temporelle de l'association (Hill, 1965).

1.5.1 Sources d'erreur faussant l'interprétation de l'association

L'inférence causale, dans les études observationnelles, est compliquée par le fait qu'elles sont moins contrôlées que les études expérimentales. Différentes sources d'erreur faussent l'interprétation des associations mesurées entre les différents facteurs de risque et la maladie, quel que soit le niveau d'observation considéré. Aux biais de sélection et d'information liés à l'échantillonnage et au recueil de la donnée, l'analyse peut se retrouver faussée par des variables tierces qui génèrent confusion ou modification d'effet. Un facteur de confusion est un tiers facteur qui est associé à la fois au facteur de risque étudié et à la maladie. Sa présence donne l'illusion d'une association entre le facteur de risque et la maladie, en cachant une association qui existe avec le tiers facteur. La modification de l'effet, elle, traduit le fait que certaines causes n'ont d'effets que sous certaines conditions : la mesure d'une association change selon les valeurs de modificateurs d'effet, si bien que la mesure d'une association globale n'a plus de sens. Ces variables, souvent inconnues, désignent des composants causaux du même complexe de causes (Rothman, 1976) qui interagissent avec le facteur étudié et font que le niveau de présence de la maladie en coprésence de ces facteurs de risque diffère du niveau attendu résultant de la somme de leurs effets individuels (MacMahon et al., 1960).

La reconnaissance du schéma causal du complexe de causes de Rothman complique donc considérablement l'analyse du risque épidémiologique et l'inférence causale, spécialement lorsque les mécanismes biologiques ne sont pas maîtrisés (Rothman, 2005). Car en effet, dans la réalité, aucune cause ne produit les effets qu'elle produirait seule, isolée des autres (Bhaskar, 1993). Cette reconnaissance pousse à réaliser des analyses multivariées, susceptibles de prendre en compte simultanément des variables multiples pour un calcul de mesures pondérées. Elle pousse également à utiliser des modèles de régression, tels le modèle logistique, qui ne sont pas fondés sur la simple addition des effets des différents facteurs de risque mais considèrent une part d'effet attribuable à l'interaction entre ces facteurs.

1.5.2 Problèmes liés à l'inférence causale entre les niveaux

Une autre source de mésinterprétation, dans les études analytiques du risque épidémiologique réalisées au niveau individuel ou au niveau agrégé, provient de l'utilisation de résultats obtenus à un niveau pour en dégager une interprétation à un autre niveau. Le problème se pose dans les deux sens, descendant (*bottom-up*) et ascendant (*top-down*). Nous avons cerné précédemment (chapitre 2, 1.1 et 1.3) l'enjeu d'une épidémiologie qui vise à expliquer la distribution globale d'une maladie, tandis que le risque épidémiologique reste bien souvent conceptualisé au niveau individuel (Rose, 1985 ; Pearce, 1996 ; Koopman, 1996 ; Koopman et Lynch, 1999). Dans le sens *bottom-up*, les études cas-témoin et de cohorte sont confrontées au danger de l'erreur individualiste, qui peut être commise si l'on se base uniquement sur des analyses réalisées au niveau individuel pour estimer un risque au niveau populationnel, traduisant la distribution potentielle de la maladie dans la population. Dans le sens *top-down*, le problème des études écologiques est qu'elles sont souvent utilisées par défaut de la disponibilité de données au niveau individuel, pour analyser un risque conceptualisé au niveau individuel. L'erreur écologique désigne alors l'interprétation erronée au niveau individuel d'une association mesurée au niveau agrégé.

Erreurs écologique et individualistes, en épidémiologie, expriment le fait que les déterminants des cas incidents peuvent être perçus comme différents des déterminants des taux d'incidence calculés à un niveau agrégé (Rose, 1985 ; Schwartz et Diez-Roux, 2001 ; Philibert et Breton, 2007). Ce fait suggère que le choix d'un niveau d'observation, mais également le choix des unités d'observation, impliquent la définition d'un arrière plan causal implicite dans la *toile des causalités* (Krieger, 1994). Puisque les méthodes statistiques employées pour la détection d'un facteur de risque reposent sur la mesure de la sensibilité des effets à sa variation, certains déterminants seront *invisibles* à un niveau en raison de leur distribution homogène à travers les unités d'observation. Aussi les études réalisées au niveau individuel auront-elles plus tendance à faire ressortir des facteurs de susceptibilité individuelle, tandis que celles réalisées au niveau agrégé mettront davantage en lumière les facteurs globaux déterminant les différences d'exposition à l'aléa pathogène. Ce biais est bien connu des géographes sous l'appellation MAUP (*Modifiable Areal Unit Problem*)

(Openshaw, 1984) : selon le niveau d'observation et le zonage des entités spatiales considérées, les résultats des traitements statistiques seront différents.

Au-delà d'une différence de perception des causes selon les niveaux d'observation liée à l'agrégation des données, intervient une considération supplémentaire, d'une importance considérable dans l'étude des maladies transmissibles, susceptible d'expliquer, en partie au moins, les erreurs d'inférence causale entre les niveaux (Morgenstern, 1982 ; Blakely et Woodward, 2000). Il s'agit du fait, bien mis en évidence par Koopman (1999), que certains facteurs de risque concernent des propriétés structurelles des groupes étudiés, irréductibles au niveau individuel. Elles reflètent des *arrangements* particuliers d'individus, qui rendent les groupes plus ou moins vulnérables au développement de la maladie se transmettant d'un individu à l'autre. De ce fait, l'erreur individualiste, dans le sens *bottom-up*, proviendrait en partie de la considération, selon l'hypothèse réductionniste, qu'une population se résume à la somme de ses individus et qu'il suffit de caractériser les cas de manière isolée pour comprendre la distribution globale de la maladie. Dans le sens inverse, pour éviter l'erreur écologique, Koopman (1997, p. 2, trad. pers.) considère les études écologiques comme des approches qui devraient permettre « *de mettre en évidence des effets qui seraient passés à la trappe d'une analyse réalisée au niveau individuel, dus à la structure des interactions entre les individus dans la population.* »

Pour éviter certaines erreurs d'interprétation liées à l'inférence causale entre les niveaux, différentes méthodes statistiques ont été proposées pour inférer des résultats obtenus sur des données agrégées au niveau des individus, mais ces méthodes impliquent souvent des hypothèses fortes sur les comportements individuels : la plus évoquée, la régression écologique, suppose des comportements constants dans les différentes populations ou selon les différentes localisations géographiques (Greenland et Morgenstern, 1989 ; Freedman, 2001). Cette équation suppose également la linéarité du développement de la maladie dans la population, en considérant des cas individuels indépendants les uns des autres. Or cette hypothèse n'est pas valable, spécialement dans le cas d'une maladie transmissible, nous y reviendrons plus largement par la suite (Koopman, Longini, 1994). D'autres méthodes de modélisation statistique multi-niveaux permettent de traiter simultanément des facteurs de risque relevant de différents niveaux, individuel et agrégé (Goldstein,

2003 ; Diez-Roux et Aiello, 2005). L'objectif affiché de ces analyses de risque épidémiologique dites *semi-écologiques* (Elliott et Wartenberg, 2004) est alors de mieux distinguer les effets de composition, liés aux caractéristiques individuelles, des effets de contexte ou écologiques et de quantifier leur influence relative (Duncan et al., 1998 ; Mauny et al., 2004 ; Philibert et Apparicio, 2007). Le développement de ces nouvelles stratégies d'analyse de données multi-niveaux, de plus en plus sophistiquées, ne doit cependant pas se faire sans précaution dans le choix des niveaux et des unités d'analyse, ni sans examen de la manière dont les sources d'erreur sont corrigées ou subsistent encore (Diez-Roux, 1998 ; Blakely et Woodward, 2000).

2. Application des méthodes d'analyse du risque épidémiologique sur différents foyers pesteux dont le foyer malgache

Voyons à présent de quelle manière la démarche d'analyse du risque épidémiologique présentée précédemment, par l'utilisation de méthodes observationnelles, a été appliquée sur différents foyers pesteux, centrée sur les populations de rongeurs et leurs puces ou sur les populations humaines. Nous présenterons spécifiquement sa mise en œuvre sur le foyer malgache, en rapport avec la disponibilité des données d'observation.

2.1 Adaptation du cadre de pensée systémique à la peste

L'introduction du paradigme systémique et de la doctrine de l'étiologie multiple conduit à conceptualiser la peste comme un système pathogène. Ce concept vise à rendre compte de l'agencement de l'ensemble des facteurs de risque épidémiologique,

intervenant à différents niveaux, tant liés au milieu global qu'à la biologie et aux comportements individuels, pour expliquer la distribution de la maladie (Picheral, 1982). Dans ce système causal, chacun des facteurs porte sur un ou plusieurs des termes ou agents du complexe pathogène de Max Sorre (1933) : le bacille, le rongeur, hôte principal, la puce vectrice et l'humain, considérés eux-mêmes comme des facteurs intermédiaires, sous-systèmes composant le système pathogène global.

Au niveau individuel et du point de vue d'un hôte, rongeur ou humain, le risque épidémiologique, traduisant la probabilité d'infection, résulte d'un complexe de facteurs expliquant :

- la présence de la source pathogène dans l'environnement, bacilles véhiculés par les puces des rongeurs ;
- l'exposition de l'hôte à cette source pathogène, qui suppose la piqûre d'au moins une puce de rats infectée ;
- la susceptibilité de l'hôte contrôlant le déclenchement et l'évolution individuelle de la maladie.

D'une manière générale, comme nous allons le voir en suivant, les études de risque observationnelles réalisées à propos de la peste, initiées avec l'écologie des maladies, ont surtout visé à mettre en relation, à un niveau agrégé, la présence de la maladie avec des facteurs environnementaux. On cherche alors à examiner les *effets écologiques* de ces facteurs, pour reprendre le terme utilisé par T. A. Blakely et A. J. Woodward (2000), sur les mécanismes d'infection au niveau individuel.

2.2 L'analyse du risque pesteux, entre études prospectives et études rétrospectives

Les études observationnelles, qui visent à identifier de facteurs de risque pour ensuite réaliser une modélisation prédictive du risque épidémiologique et dresser des cartes de risque, se situent sur un axe allant des études purement rétrospectives, traitant uniquement des données d'occurrence de la maladie, aux études purement

prospectives, fondées uniquement sur la mise en relation de facteurs de risque déjà identifiés. Dans les premières, précédant logiquement les secondes dans une démarche de recherche, s'inscrivent les analyses spatiales qui partent de la distribution observée de la maladie pour identifier des groupements de cas, suggérer des hypothèses étiologiques et caractériser les mécanismes de diffusion (Cliff et al., 1986 ; Gesler, 1986 ; Marshall, 1991 ; Gatrell et al., 1996 ; Baker, 2004). Le récent développement des méthodes de l'inférence bayésienne permet de dresser, selon une logique inductive, des cartes de risque à partir de données relatives à des situations épidémiologiques particulières (Knorr-Held, 2000). A l'opposé sur cet axe, la méthode proposée par les initiateurs de l'écologie des maladies (Sorre, 1933 ; May, 1952 ; Pavlovsky, 1966), a bénéficié des avancées de la télédétection et des Systèmes d'Information Géographique pour élaborer des cartes de risque épidémiologique. Fondée sur une logique déductive, la méthode consiste à mettre en relation, pour les maladies vectorielles comme la peste, les distributions des espèces d'hôtes et de vecteurs, en lien avec les variables environnementales abiotiques et biotiques qui les conditionnent (Kitron, 1998 ; Michel et al., 2001 ; Handschumacher et al., 2003 ; Ostfeld et al., 2005 ; Herbreteau et al., 2006). Notons toutefois que la plupart des études observationnelles, réalisées selon les méthodes que nous avons précédemment présentées, cherchent à mesurer des associations entre les deux types de données, facteurs de risque présumés et données d'occurrence de la maladie. Ces études diffèrent selon les échelles de temps et d'espace sur lesquelles elles portent et selon les types de données qu'elles mobilisent.

2.2.1 Etudes centrées sur les rongeurs et leurs puces : des facteurs de risque environnementaux aux effets multiples

Rappelons-le, la peste bubonique est d'abord une zoonose vectorielle : le rat en est la principale victime, tandis que l'homme est infecté occasionnellement par des puces à la recherche d'un hôte. Incapable de transmettre à son tour la maladie, il représente une impasse dans le cycle épidémiologique. La distribution spatiale et temporelle de la peste se trouve donc en rapport étroit avec celle des populations de rongeurs et de puces et l'occurrence de cas humains est d'autant plus probable que l'intensité de l'infection est forte dans ces populations. Les chercheurs de la Commission des Indes ont, à ce titre, très tôt mis en évidence l'association, caractérisée par un léger décalage

temporel, existant entre les épizooties murines et les épidémies humaines. Il ne va donc pas sans dire que l'identification des facteurs qui conditionnent le développement des épizooties murines revêt une importance cruciale dans l'investigation épidémiologique (Gage et Kosoy, 2005). Dans cette perspective, les études observationnelles, visant à *suivre* les populations de puces et de rongeurs ainsi qu'à mesurer leur sensibilité aux variables environnementales, jouent un tout premier rôle.

2.2.1.1 Mise en évidence des facteurs environnementaux et de leurs effets écologiques sur différents foyers pesteux

Parmi les variables environnementales, les facteurs climatiques ont été les plus étudiés. Très vite, il a en effet été remarqué que la peste présentait une incidence saisonnière variable d'un foyer pesteux à l'autre, ainsi que le résume R. Pollitzer, dressant un tableau des saisons pesteuses région par région (1954, p. 518) : « *chaque fois qu'il est possible de confronter les déclarations faites en ce qui concerne l'incidence saisonnière de la peste bubonique avec les informations météorologiques adéquates, on constate que les épidémies se produisent invariablement au cours des saisons où la température est modérément élevée et le déficit de saturation de l'air faible* ». Le suivi longitudinal des populations de rongeurs et de puces en relation avec les courbes des températures et des précipitations a permis de mettre en évidence l'effet que ces facteurs exercent indirectement sur l'activité reproductrice et donc l'abondance des rongeurs et des puces (Pollitzer, 1954 ; Pollitzer et Meyer, 1961 ; Audouin-Rouzeau, 2003).

L'effet du climat a notamment été observé sur le foyer du Kazakhstan, où la peste est supportée par les populations de gerbilles. Sur ce foyer, les recherches ont été facilitées par les données acquises dans le cadre de programmes de contrôle établis dès la fin des années 40 par la Chine et l'ex Union Soviétique. Des séries temporelles biannuelles analysées par S. Davis et al. (2004) ont dans un premier temps mis en évidence la corrélation entre l'abondance des rongeurs, estimée par la proportion de terriers occupés, et la prévalence de la maladie chez ces rongeurs, testée bactériologiquement lors de campagnes de piégeage. Le modèle statistique qui s'ajuste le mieux aux données intègre un effet de seuil explicite et un décalage

temporel de deux ans. Dans un deuxième temps, N. C. Stenseth et al. (2006) ont confronté ces données avec des données climatiques ainsi que l'abondance puclidienne, exprimée par l'indice puclidien (nombre de puces récoltées sur des rats rapporté au nombre de rats piégés). Leurs analyses ont montré que lorsque les populations de gerbilles sont au dessus du seuil d'abondance aux délais appropriés, des printemps au nombre de jours de gel réduits et des étés humides ont un effet indirect sur l'augmentation de la prévalence, par l'intermédiaire de la charge en puces.

Mais les variables climatiques ne se limitent pas à influencer l'abondance des rongeurs et des puces. Il faut souligner le rôle joué par les études expérimentales au côté des études observationnelles, qui ont permis de mettre en évidence les effets écologiques directs de ces facteurs sur le mécanisme de blocage de la puce et donc sa capacité à transmettre la maladie à un hôte, rat ou humain. Ainsi, il a été montré qu'une température et une humidité optimum favorisent la multiplication des bacilles dans le proventricule de la puce, entraînant une diminution de la période d'incubation, ainsi qu'elles augmentent le taux de blocage et la durée de vie des puces bloquées, c'est-à-dire leur période infectieuse (Bacot et Martin, 1914 ; Webster et Chitre, 1930 ; Eskey et Haas, 1940 ; Kartman, 1969 ; Cavanaugh, 1971). Les facteurs climatiques, par leurs effets multiples sur l'abondance des puces et des rats ainsi que sur le mécanisme de transmission interindividuelle de la peste, ont donc des répercussions fortes sur la distribution spatio-temporelle de la peste au niveau global.

2.2.1.2 Etudes réalisées sur le foyer des Hautes Terres de Madagascar

A Madagascar, la peste humaine intervient habituellement d'octobre à avril, durant la saison humide et modérément chaude, généralement à une altitude de plus de 800 mètres d'altitude (Chanteau et al., 1998). Le fait que ce seuil altitudinal correspond à une limite divisant plusieurs domaines bioclimatiques, tant sur le rebord occidental des Hautes Terres que sur leur marge est (Perrier de la Bâthie, 1921 ; Koechlin et al., 1974) a très vite été repéré (Brygoo, 1966). Il faut cependant attendre des études de transects altitudinaux récentes pour établir que ce facteur altitudinal est en rapport avec la distribution des puces : *« le seul élément variant en fonction de l'altitude, avec une valeur seuil nette aux alentours de 800 mètres, concerne l'infestation des rats par les puces. Synopsyllus fonquerniei, portée exclusivement par les rats capturés à*

l'extérieur, n'a pas été trouvée en dessous de cette altitude » (Duchemin, 2003, p. 216). Ce constat est à nuancer par d'autres prospections en zones forestières, dans le district d'Ikongo, qui ont permis de récolter la puce endémique à une altitude inférieure à 800 mètres (Duplantier et al., 2001). L'autre espèce de puce participant au cycle épidémiologique, *Xenopsylla cheopis*, qui se trouve majoritairement dans les habitations, est nettement moins sensible à ce facteur altitudinal, tandis que *Rattus rattus*, lui, ne l'est pas du tout.

Sur les Hautes Terres, au sein de la zone endémique, plusieurs études ont été réalisées pour expliquer les variations saisonnières de l'incidence pesteuse. Des études expérimentales, d'abord, ont confirmé la sensibilité des puces à la température et l'humidité : « *les meilleures conditions pour X. cheopis, en laboratoire, sont une température de 15-20° et une humidité relative de 85 à 95 %* » (Estrade, 1935, cité par Pollitzer, 1954, p. 346), tandis que « *les épidémies cessent lorsque la température atteint 30°C et que les variations de l'humidité relative qui se produisent à cette température altèrent la faculté de résistance de X. cheopis* » (Robic, 1937, cité par Pollitzer, 1954, p. 379). Des études observationnelles de suivi des populations de rongeurs et de leur faune puclidienne sont venues compléter ces expériences : E. R. Brygoo et S. Rajenison (1960) rapportent de leurs observations réalisées dans la région de l'Itasy à l'ouest de Tananarive, qu'une diminution de la population murine surviendrait en août-septembre, tandis que s'opère une augmentation générale du nombre de puces par rat en octobre. Ces faits ont été confirmés et précisés par une enquête plus récente autour de Mandoto dans le Moyen Ouest (figure 13, p. 81), marge occidentale des Hautes Terres, au sud-ouest de la capitale (Rahelinirina et Duplantier, 1997 ; Duplantier et Rakotondravony, 1999) : la diminution de la population de rat en août-septembre dans les champs, faisant suite à une baisse de la reproduction à partir de juillet, a été mise en relation avec le calendrier des cultures et la disponibilité de la ressource : la période sèche et froide, de juin à septembre, correspond en effet à une période où les terres sont au repos.

Finalement, ces études expérimentales et observationnelles centrées sur les puces et les rats à Madagascar ont permis d'avancer une explication de la distribution saisonnière de la peste humaine. Celle-ci résulterait des effets multiples des variables environnementales sur le pouvoir vecteur de la puce ainsi que sur l'abondance des

puces et des rats : la diminution de la population de rongeurs conjuguée à l'augmentation de celle des puces, à un moment où celles-ci sont plus aptes à transmettre la peste, favoriseraient l'apparition de cas humains.

Cependant, les résultats issus d'études de terrain difficiles et coûteuses à mettre en œuvre, aussi convaincants soient-ils, doivent être considérés avec précaution dans la mesure où les effectifs d'animaux capturés sont peu nombreux et les périodes d'observation courtes : une année pour les deux études évoquées (Brygoo et Rajenison, 1960 ; Rahelinirina et Duplantier, 1997), la deuxième réalisée sur différents sites à différentes dates d'observation. D'une part, ces études, pour l'essentiel longitudinales, n'ont permis qu'une estimation relative des différences de densité des rats et de leurs ectoparasites selon différents types d'habitat. Rappelons que le rat noir, à Madagascar, joue autant le rôle d'un rongeur commensal que celui d'un rongeur sauvage et qu'à ce titre, il est présent partout. Il a toutefois été mis en évidence que les haies de sisal qui bordent les villages sur les Hautes Terres constituent un habitat préférentiel pour le rat, en toute saison (Rahelinirina et Duplantier, 1997), et qu'en ce sens la présence de ces haies à proximité des habitations humaines constitue un facteur de risque pour l'homme (Handschumacher et al., 2000 ; Chanteau et al., 2004). D'autre part, à Madagascar, les études publiées cherchant à mettre en relation l'abondance murine ou puclidienne et l'occurrence de la maladie dans ces populations, déterminante pour l'occurrence de cas humains, sont peu nombreuses. Elles ont pour l'heure concerné principalement la peste urbaine (Rasoamanana et al., 1998 ; Guis, 2003), mis à part le travail de J. A. Dromigny (1997), qui a en partie porté sur des données mesurées lors de l'étude de S. Rahelinirina et J. M. Duplantier (1997).

2.2.2 Etudes centrées sur les humains : des facteurs socioculturels peu étudiés

2.2.2.1 Etudes réalisées sur différents foyers pesteux

Si l'on considère les différentes analyses du risque épidémiologique centrées sur la peste humaine des études plutôt rétrospectives aux études plutôt prospectives, parmi les premières figurent celles visant à caractériser la phase de diffusion de la maladie

dans un espace jusqu'alors épargné. Dans cette optique, G. Christakos et al. (2007) ont comparé les ondes de propagation de la deuxième pandémie de peste en Europe (1347-1351) et de la troisième pandémie en Inde (1896-1906). Après avoir rassemblé des données spatio-temporelles très disparates à une résolution annuelle, voire mensuelle (Yu et Chistakos, 2006) ils utilisent une technique de modélisation bayésienne pour réaliser des cartes spatio-temporelles de mortalité humaine et mesurer les vitesses de propagation. J. Z. Adjemian et al. (2007), dans la même optique, réalisent une analyse rétrospective de la propagation de la peste aux Etats-Unis, depuis un ou plusieurs points d'entrée supposés, à partir d'une compilation de cas de peste humaine et animale localisés spatio-temporellement entre 1900 et 2005. De leur analyse globale, G. Christakos et R. A. Olea (2005) relie les différences observées de configuration de l'onde de propagation pour la deuxième et la troisième pandémie à des différences étiologiques au niveau individuel, appuyant la controverse à propos de la Peste Noire, qui ne correspondait pas à une peste bubonique transmise par les puces des rongeurs (Duncan et Scott, 2005) (chapitre 1, 3.2.2). Par ailleurs, en restant en dehors de cette controverse et en l'absence de données relatives aux rats et aux puces, la tentation est grande de relier les configurations observées de la maladie à des variables définies au niveau global : sur le foyer américain, J. Z. Adjemian et al. (2007) relie ainsi les vitesses de propagation mesurées aux fluctuations climatiques et aux paysages traversés par la maladie.

Dans ce sens, d'autres études observationnelles, pour la plupart réalisées sur le foyer nord-américain où les rares cas humains sont recensés et localisés avec précision, ont exploré les relations entre occurrence de la peste humaine et variables environnementales. Des études longitudinales réalisées en Arizona et au Nouveau Mexique (Parmenter et al., 1999 ; Ensore et al., 2002) ont mis en évidence la corrélation positive entre des printemps humides suivis d'étés frais et l'incidence pesteuse humaine. Par ailleurs, des études cas-témoins ont permis d'associer les sites de résidence des cas occurrents, à défaut de connaître les sites d'exposition, à des caractéristiques paysagères locales, sur une zone d'étude couvrant un Etat (Eisen et al., 2007b) ou l'ensemble du foyer du sud-ouest des Etats-Unis (Eisen et al., 2007a). A partir des associations identifiées entre ces sites et certaines variables obtenues par télédétection telles que le relief ou la distance à un écosystème ou un écotone particulier, une estimation du risque a été réalisée sur l'ensemble de la zone d'étude,

par extrapolation dans un Système d'Information Géographique. L'on remarquera que ces études les plus récentes n'intègrent pas les facteurs de risque liés aux comportements humains. A ce propos, une précédente étude cas-témoin (Mann et al., 1979) avait mis en évidence que les cas humains au Nouveau Mexique résultaient davantage de la pénétration de rongeurs sauvages dans l'habitat humain plutôt que l'inverse, attirés par la présence de sources de nourriture.

Cette focalisation récente sur les facteurs de risque environnementaux affectant la présence de la source pathogène, plutôt que sur les comportements humains favorisant l'exposition à cette source, peut s'expliquer par le fait que les premiers bénéficient des progrès de la prévision climatique et de la télédétection. L'on dispose de plus en plus facilement de données de plus en plus précises et de plus en plus continues, spatialement et temporellement. Sur le foyer nord-américain, l'objectif affiché par le *Center for Disease and Control and Prevention*, en partenariat avec la NASA, est de passer d'un système de *surveillance-réponse* traditionnel, où l'on identifie aussi rapidement que possible les cas humains et les épizooties associées afin que des mesures de contrôle puissent être prises (Gage, 1999), à un système de *prédiction-prévention* par l'observation de la conjonction de conditions environnementales favorables aux cas humains, sur la base d'un modèle statistique du risque (Tucker et al., 2006).

Cependant, un tel système de surveillance de la peste humaine peut-il se passer d'un suivi régulier des populations de rongeurs et de vecteurs et de leur proximité avec les populations humaines ? Cette considération soulève la question du degré de complexité écologique nécessaire à prendre en compte, selon le niveau d'analyse, dans la recherche sur les zoonoses vectorielles transmissibles à l'homme, plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'identifier des facteurs de risque prédictifs pour l'homme : à ce titre, l'écologie nous enseigne que l'abondance et la distribution des espèces (réservoirs, vecteurs) ne peut être comprise par la simple considération d'habitats définis par les conditions abiotiques. La structure paysagère (Kitron, 1998) et les interactions trophiques entre espèces peuvent constituer autant d'éléments de compréhension importants à intégrer dans des analyses de risque épidémiologique pour l'homme (Ostfeld et al., 2005).

2.2.2.2 Etudes réalisées sur le foyer malgache, spécialement dans le Moyen Ouest des Hautes Terres

La situation de la peste sur le foyer des Hautes Terres de Madagascar est bien différente de celle du foyer américain. Sur le second, la peste est supportée par une diversité d'espèces de rongeurs sauvages, liés à différents écosystèmes caractérisant de vastes étendues où l'homme est absent, les rares cas humains se produisant aux marges de ceux-ci, au contact des zones urbanisées. A Madagascar, où les cas humains se comptent par centaines chaque année, la peste est supportée uniquement par le rat et ne revêt pas un caractère aussi sauvage et indépendant de l'homme : le foyer endémique des Hautes Terres, lié à la distribution des puces *S. fonquerniei* sur les rats, correspond à une zone de peuplement ancien, caractérisée par des densités humaines fortes d'une population essentiellement rurale. Pour ces raisons, l'on peut s'attendre à ce que les facteurs humains occupent une place importante dans l'analyse du risque épidémiologique : tant par l'effet direct des niveaux et modes de vie sur l'exposition différenciée des personnes à la source pathogène, que par leurs effets indirects sur la distribution des populations murines, à travers la structuration des paysages agraires.

Cependant, une autre différence avec le foyer américain, d'ordre méthodologique cette fois, concerne la disponibilité des données épidémiologiques. Les cas humains ne sont à Madagascar ni connus avec autant d'exhaustivité, quand on estime que seuls 10 % des cas réels pourraient être déclarés (Coulanges, 1978 ; Handschumacher et al., 2000), ni avec autant de précision qu'aux Etats-Unis. Nous avons discuté précédemment de ces deux aspects (chapitre 1, 3.3, 3.4.4), le dernier pouvant expliquer qu'à ce jour, aucune étude cas-témoins rétrospective au niveau individuel n'ait été réalisée sur le foyer malgache. La plupart des études du risque pesteux centrées sur l'humain utilisent un meilleur indicateur de l'endémicité pesteuse que les cas rapportés à l'Institut Pasteur : la séroprévalence. Cet indicateur mesure, à l'issue d'un prélèvement sanguin, la présence dans le sang des anticorps dirigés contre un antigène de *Yersinia pestis* (Leroy, 1996 ; Rasoamanana et al., 1998). Autrement dit, il mesure la proportion des individus qui ont été en contact avec le bacille de la peste auparavant du prélèvement et présentent toujours des anticorps, qu'ils aient développé des symptômes ou non. De ce fait, la séroprévalence a toutes les chances de ne pas

comptabiliser les individus morts de la maladie. Au contraire, la prévalence mesure la proportion des individus infectés à partir des cas diagnostiqués à l'instant même de la mesure : elle prend donc en compte la proportion des individus qui mourront de la maladie, mais laisse de côté les infections asymptomatiques, qui passent inaperçues et donc ne font pas l'objet de déclaration (Davis et al., 2004).

Plusieurs enquêtes sérologiques transversales ont eu lieu sur le foyer des Hautes Terres depuis la mise au point de l'indicateur (Leroy, 1996 ; Handschumacher et al., 1997 ; Ratsitorahina et al., 2000). Ces différentes études ont tout d'abord mis en évidence une séroprévalence nettement supérieure à l'incidence des cas de peste mesurée sur la période correspondante, confirmant l'importance du sous-diagnostic de la peste d'une part et celle des infections asymptomatiques d'autre part, ces dernières associées à une absence d'évocation de la maladie par les sujets séropositifs. Elles ont ensuite révélé des contrastes très marqués de séroprévalence d'un village à l'autre, ainsi qu'à l'intérieur d'un même village.

Pour détailler cet aspect, arrêtons-nous sur la plus importante des études réalisées, en termes de taille de la population enquêtée et de variables mesurées : cette étude transversale s'est inscrite dans le cadre du programme RAMSE (Recherche Appliquée à Madagascar sur la Santé et l'Environnement, 1995-2000), qui ne portait pas uniquement sur la peste mais cherchait à caractériser le profil sanitaire de toute une région, le Moyen Ouest du Vakinankaratra, sur la marge occidentale des Hautes Terres centrales (Handschumacher et al., 1997 ; 1998). Concernant la peste, une soixantaine de villages, pour l'essentiel situés dans le district médical de Betafo, ont été échantillonnés aléatoirement (figure 13, p. 81). La sérologie pesteuse mesurée sur 3443 sérums récoltés dans ces villages entre juillet et août 1995 a mis en évidence une séroprévalence globale de 7,82 %, avec des proportions de séropositifs s'échelonnant de 0 à plus de 40 % au niveau de certains villages. Ne disposant pas des données résultant de ces enquêtes, nous renvoyons le lecteur aux cartes publiées par les auteurs de l'étude (Handschumacher et al., 1997 ; Handschumacher et al., 2000, Chanteau et al., 2004).

Au niveau régional, les contrastes de séroprévalence humaine observés ont été qualitativement reliés aux contrastes qui prévalent au niveau des paysages caractéristiques du district de Betafo. Les auteurs de l'étude relèvent ainsi que les

séroprévalences semblent peu contrastées dans la partie ouest du district, autour de Mandoto et Miandrivazo alors qu'elles sont très contrastées d'un village à l'autre dans la partie est autour de Betafo. Or, la partie est, montagneuse, qui appartient encore aux Hautes Terres centrales, offre de forts contrastes naturels liés à la manifestation du volcanisme, d'où une diversité des structures agraires (Bied-Charreton, 1970). A l'inverse, la partie ouest offre un paysage beaucoup plus uniforme correspondant à une vaste surface d'aplanissement morcelée par un lacs de vallons (photographie 1). Entre les deux parties, J. P. Raison décrivait une limite très franche (1984, p. 227) : « *nul ne peut confondre avec un autre un paysage du Moyen Ouest ; d'avion, on pourrait presque tracer une ligne qui le sépare des Hautes Terres centrales si mince est, en définitive, la zone de transition* ». Cette limite paysagère correspond également à une limite historique de peuplement entre le royaume de la société Imerina concentré sur les Hautes Terres centrales et un Moyen Ouest longtemps resté en marge, sous-peuplé et peu sûr. Or, cette limite ancienne s'est estompée avec le temps, après qu'un mouvement de colonisation agricole se soit instauré vers le Moyen Ouest sur la base d'une immigration spontanée de paysans venus de l'est (Marchal, 1968 ; Raison, 1984). Il reste que les densités de population et l'ancienneté du peuplement décroissent à mesure que l'on s'éloigne des Hautes Terres centrales.



Photographie 1. Paysage typique du Moyen Ouest, vaste zone d'aplanissement entrecoupée de vallons. Lieu de prise de vue : Ivory, commune de Vinany. Cliché : V. Laperrière, 01/07/07

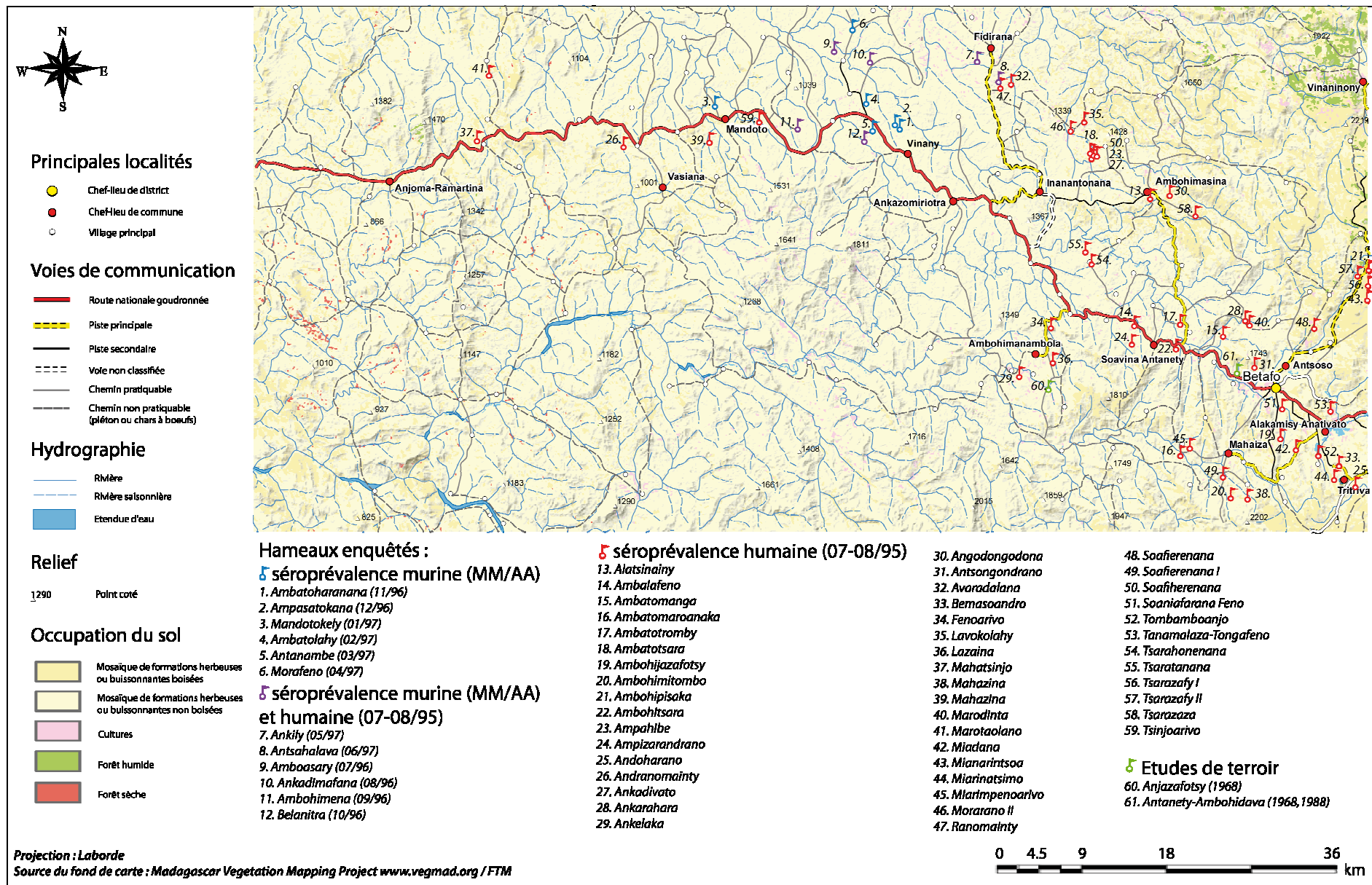


Figure 13. Le Moyen Ouest du Vakinankaratra, Madagascar.

Situation des hameaux enquêtés pour la séroprévalence humaine et/ou murine et pour des études de terroir

Sur la base de cette situation régionale, P. Handschumacher et al. (1997 ; 2000) ont émis l'hypothèse que les populations humaines, mais peut-être aussi les populations de rongeurs, seraient plus cloisonnées en raison du relief dans la zone montagneuse de l'Ankaratra aux environs de Betafo que dans le Moyen Ouest, d'où une plus grande hétérogénéité des situations pesteuses d'un village à l'autre. Cependant, en l'absence de données épidémiologiques mesurées sur les rats aux mêmes dates et sur l'ensemble des villages - les mesures faites sur les populations murines, dans la zone étudiée, n'ont été réalisées qu'en 1996-1997, sur 6 villages communs aux enquêtes humaines (figure 13, p. précédente) -, il n'a pas été possible d'évaluer la part de ces contrastes inter-villageois due à ces différences d'activité pesteuse dans les populations murines. C'est pourtant cette activité pesteuse des puces et des rats qui représente la source pathogène pour l'homme.

Par ailleurs, en admettant une exposition humaine réalisée au niveau du site de résidence, une association entre les niveaux de séroprévalences mesurés et des variables caractérisant le niveau socio-économique des populations aurait mérité d'être recherchée. L'exploration de cette hypothèse n'était pas chose aisée : elle ne pouvait se faire qu'en interrogeant les personnes séropositives remises d'une infection s'étant manifestée par des symptômes reconnus comme étant ceux de la peste. Sur la question des variations d'exposition humaine, P. Handschumacher et al. (2000) ont suggéré que l'habitat, bon indicateur du niveau de vie, joue un rôle essentiel, en opposant la maison basse, sans étage, aux murs en torchis et toit en chaume, à la maison haute caractéristique des Hautes Terres, présentant un étage, des murs en brique cuite et un toit en tôle ou avec des tuiles. La première apparaît sans nul doute plus perméable au rat que la deuxième (photographies 2 et 3).



Photographies 2 et 3 : Situations contrastées d’habitat dans le Moyen Ouest du Vakinankaratra, district de Betafo (Madagascar).

Photographie 2 (à gauche) : lieu de prise de vue : Ambohimena, commune de Mandoto (figure 13, p. 81, point 11) ; cliché : V. Laperrière, 30/06/07.

Photographie 3 (à droite) : lieu de prise de vue : Ambatotsara, fkt Ambatomainty, commune d’Inanantonana (figure 13, p. 81, point 18) ; cliché : V. Laperrière, 02/07/07

A un niveau fin d’observation, l’on doit reconnaître l’apport considérable, en termes de connaissance de la composition des communautés villageoises, des traditionnelles études de terroir. Celles-ci visaient la monographie d’un espace circonscrit, le terroir, défini comme « *la portion de territoire appropriée, aménagée et utilisée par le groupe qui y réside et en tire ses moyens d’existence* » (Sautter et Péliissier, 1964, p. 57). Sur le district de Betafo, deux villages ont fait l’objet de telles études localisées (figure 13, p. 81), l’une dans le Moyen Ouest (Marchal, 1968 ; 1970), l’autre près de Betafo (Bied-Charreton, 1968). Bien qu’anciennes, ces études ont apporté des informations précieuses non seulement sur l’habitat, mais également sur la structure démographique et sociale de la population, la localisation des parcelles exploitées par les habitants et les cultures pratiquées. L’une a fait l’objet d’une réactualisation (Randriamahenintsoa, 1988). Aussi peut-on regretter qu’aucun de ces villages n’ait été retenu pour des enquêtes de suivi des populations de rongeurs ou de séroprévalence humaine, en vue d’une analyse épidémiologique approfondie au niveau individuel, dégageant des facteurs de risque liés aux pratiques socio-spatiales des habitants. Mentionnons, dans cette perspective, les travaux de thèse en cours de Y. A. Raharilantsoa visant à analyser, sur la base d’enquêtes auprès des populations humaines, l’évolution des conditions favorisant le contact des hommes avec les rongeurs.

Conclusion du chapitre 2

Dans ce chapitre, nous avons présenté la démarche observationnelle d'analyse du risque épidémiologique qui, initiée par l'écologie des maladies et s'inscrivant dans le paradigme systémique, vise à identifier des facteurs de risque pour, au final, réaliser une modélisation prédictive de la distribution des maladies. Cette analyse se fait par l'utilisation de méthodes statistiques qui cherchent, pour la plupart, à mettre en évidence des relations entre facteurs de risque présumés et l'occurrence de la maladie à différents niveaux d'observation. Certaines utilisent les données de cas individuels ; d'autres, les études écologiques, utilisent les données d'incidence ou de prévalence de la maladie à un niveau agrégé ; d'autres encore, dites semi-écologiques, cherchent à prendre en compte simultanément des facteurs de risque relevant des deux niveaux, individuel et agrégé.

Le géographe participe à ces études analytiques observationnelles, dans la mesure où l'on conserve l'information spatio-temporelle décrivant l'occurrence de la maladie et les facteurs de risque présumés. Avec les Systèmes d'Information Géographiques, sa participation est plus courante dans les études réalisées au niveau écologique, amenant à la réalisation de cartes prédictives du risque épidémiologique, comme il a été fait sur le foyer de peste nord-américain (Tucker et al., 2006), que dans celles réalisées au niveau individuel. A ce niveau, certains auteurs se sont prononcés pour un rapprochement avec les méthodes de la *time-geography* (Schaerström, 1996) et la réalisation d'études cas-témoins spatialement explicites (Glass, 2000), ce qui implique la considération de variables telles le lieu de résidence ou encore le lieu et le moment de l'exposition à la source pathogène. Dans le cas de la peste, peu nombreuses sont les études qui ont cherché à mettre en évidence les conditions humaines d'exposition à la maladie (Mann et al., 1979). Sur le foyer malgache, l'absence de telles études doit être rapprochée au manque de précision de la localisation des cas.

L'exposé des méthodes observationnelles d'analyse du risque nous a amené à bien distinguer deux niveaux auquel le risque épidémiologique peut être conceptualisé : au niveau individuel, il traduit une probabilité d'acquisition de la maladie ; au niveau

d'une population, il traduit la distribution potentielle de la maladie et plus précisément sa capacité à se maintenir à un niveau endémique et à générer des épidémies. La principale limitation des méthodes observationnelles que nous avons exposée, caractéristique de l'ère *de la boîte noire* (Krieger, 1994 ; Susser et Susser, 1996b), concerne justement l'articulation du risque individuel et du risque défini au niveau de la population. Si elles permettent l'identification de facteurs de risque relevant des différents niveaux, elles prennent difficilement en compte les processus internes à la boîte noire, reliant ces niveaux de manière rétroactive. Dans le chapitre suivant, nous verrons comment les méthodes observationnelles se heurtent en effet à la compréhension des mécanismes du risque pesteux au niveau des populations de rongeurs et leurs puces, qui entretiennent le cycle de la maladie et la transmettent occasionnellement à l'homme.

Chapitre 3 :

De l'infection individuelle à l'expression globale de la peste à l'échelle du microfoyer.

Les mécanismes endémo-épidémiques en question

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les méthodes observationnelles classiques d'analyse du risque épidémiologique visent à mettre en évidence des associations entre facteurs de risque présumés et occurrence de la maladie à différents niveaux d'analyse. Ce faisant, ces méthodes caractéristiques de l'ère de la boîte noire (Krieger, 1994 ; Susser et Susser, 1996b) sont confrontées au problème de l'inférence causale entre les niveaux par une difficile prise en compte, ou parfois une méconnaissance des mécanismes reliant les causes à un niveau d'organisation et leurs effets à un autre niveau, inférieur ou supérieur.

Ainsi, pour la peste, les recherches biomoléculaires se sont considérablement multipliées sur l'hôte, le vecteur et le bacille pour identifier les composants génétiques impliqués dans les mécanismes de transmission et de pathogénèse au niveau individuel (Hinnebusch et al., 1996 ; Perry et Fetherston, 1997 ; Lähteenmäki et al., 2001 ; Hinnebusch et al., 2002 ; Titball et al., 2003 ; Zhou et al., 2006 ; Abramov et al., 2007 ; Vadyvaloo et al., 2007). Parmi les recherches récentes, il en est cependant encore peu qui mettent en évidence, dans le sens *top-down*, les effets écologiques de

facteurs externes sur ces composants et mécanismes internes à l'individu (Hinnebusch et al., 1998), ou, à l'inverse, discutent de l'implication de ces derniers sur la dynamique de la maladie au niveau de la population (Anisimov, 2002).

En effet, dans ce sens *bottom-up* qui nous intéresse tout particulièrement et comme nous allons le développer, les mécanismes reliant l'infection individuelle à l'expression globale de la maladie ont fait l'objet de maintes interrogations. Nous verrons donc, dans ce chapitre, les questions que se sont posées nos prédécesseurs à propos des facteurs conditionnant le maintien de la peste à l'intérieur d'un foyer dans les populations de rongeurs et ceux amenant des épizooties, éventuellement suivies de cas humains, à se développer. A propos de ces questions, nous prendrons soin d'exposer les différentes hypothèses explicatives qui ont été proposées en insistant sur les incertitudes qui demeurent, liées aux difficultés d'observation.

1. Le glissement du questionnement de : *pourquoi ici, pourquoi pas là ?* à *comment ici, comment là ?*

Comme nous l'avons vu dans notre premier chapitre (3.2.5), si l'on s'en tient à l'échelle des différents foyers pesteux mondiaux, le mécanisme de diffusion de la peste en territoire jusqu'alors épargné, des ports vers l'intérieur des terres, a été bien décrit et résumé par le schéma de Simond-Beaucournu (Simond, 1898 ; Beaucournu, 1999), quantifié par Adjemian et al. (2007) et Christakos et al. (2007) : l'homme joue un rôle essentiel dans la propagation *métastatique* de la maladie (Pollitzer, 1954), tandis que l'interpénétration des cycles des rongeurs urbains, commensaux et sauvages participe à sa propagation de proche en proche.

Mais, une fois la peste installée, la description des contours des foyers endémiques de la maladie est nettement plus floue et la question de son expression, c'est-à-dire de « *son évolution et son équilibre interne* », pour reprendre une expression de Max Sorre (1933, p. 10), est toujours d'actualité. Aussi, l'une des conclusions formulées à l'issue des trois rencontres internationales récemment consacrées à la peste était la suivante : « *on connaît remarquablement peu de choses sur la dynamique de la peste dans les populations de réservoirs naturels et, par voie de conséquence, sur l'évolution du risque pour l'homme* » (Stenseth et al., 2008, p. 9, trad. pers.).

Deux questions fondamentales se posent alors, qui amènent à considérer le risque épidémiologique au niveau de la population : celle des mécanismes permettant le maintien de l'infection chez les rongeurs pendant de très nombreuses années d'une part, et celle des mécanismes de déclenchement et d'évolution épizootiques d'autre part, épizooties au cours desquelles le risque d'occurrence de la maladie chez l'homme s'accroît. L'étude des facteurs qui conditionnent ces processus globaux, distincte de la recherche de facteurs de risque d'un risque individuel, traduisant la probabilité d'acquisition de l'infection, revêt une importance cruciale dans l'investigation épidémiologique (Gage et Kosoy, 2005). Elle s'inscrit dans une évolution d'un questionnement qui, parti d'une recherche des facteurs causaux déterminant la distribution potentielle de la peste (*pourquoi ici, pourquoi pas là*), se

précise progressivement vers une connaissance des mécanismes de son expression, par lesquels se distribue effectivement la maladie (*comment ici, comment là*).

Sur ces questions, nos prédécesseurs ont exprimé différentes positions appuyées de leurs observations dans différents foyers, amenés souvent à les reconsidérer au gré de nouvelles données de terrain. L'investigation des modalités de circulation de la peste au sein d'un foyer endémique suppose en effet un suivi continu, dans l'espace et dans le temps, des populations de rongeurs et une description fine de leur état épidémiologique.

2. Une endémicité à caractère local ou régional ?

Les différents auteurs s'accordent sur un point : la peste, au sein d'un foyer endémique, enzootique devrions-nous dire puisque la peste se maintient dans les populations de rongeurs, revêt un caractère épars par l'existence de poches locales d'infection, liées à la structuration des rongeurs en colonies ou communautés (Baltazard et al., 1952 ; Davis, 1948, référencé par Pollitzer, 1954 ; Pollitzer et Meyer, 1961). Ces peuplements de rongeurs sont séparés les uns des autres par des barrières physiques, telles un fleuve, une chaîne de montagne, ou biologiques, zones stériles où les rongeurs sont absents ou présents en petit nombre (Rall, 1944, référencé par Pollitzer, 1954). A partir de là, les positions divergent à propos du caractère local ou régional de l'endémicité. Sur la base de ses observations au Kurdistan iranien, foyer de peste sauvage du mérion, M. Baltazard défend la vision d'une endémicité réalisée au niveau de ces poches locales d'infection. Pour lui, ces *microfoyers*, « *très peu étendus et nettement circonscrits, autonomes et indépendants les uns des autres* » (Baltazard et al., 1952, p. 460), présentent un caractère de permanence spatiale et temporelle. Ils constituent autant de points potentiels de renaissance de la peste au début de chaque saison pesteuse, au cours de laquelle se développent les épizooties, qui « *lentement font tache d'huile autour de chacun de ces points* » pour s'éteindre ensuite (Baltazard, 1963, p. 1139).

A cette vision s'oppose celle d'une endémicité à caractère régional, qui diffère de la précédente sur le caractère instable des poches locales d'infection. L'irrégularité des manifestations pesteuses dans les populations humaines ne plaide pas, en effet, en faveur d'une endémicité locale de la peste chez les rongeurs : « *l'infection n'est pas immobile mais se déplace constamment d'un endroit à un autre sur un territoire relativement vaste, ne provoquant que des cas isolés chez l'homme, sans lien les uns avec les autres ni dans le temps ni dans l'espace* (Pollitzer, 1954, p. 527). Selon cette vision qu'a un temps évoquée M. Baltazard à partir de ses observations en Inde et à Java pour la récuser ensuite, la peste circulerait de manière permanente entre colonies de rongeurs plus ou moins isolées les unes des autres, sous la forme de « *minces traînées épizootiques serpentant à travers la campagne* » (Baltazard, 1960, p. 424), pour revenir périodiquement dans la même zone.

En ce qui concerne la peste des rongeurs commensaux, R. Pollitzer (1954), s'appuyant sur plusieurs auteurs et ses propres observations en Chine, considère davantage le rôle du transport humain de puces et de rats dans la propagation de village en village. Au cours de la saison pesteuse, l'introduction de la peste dans une colonie provoquerait, selon les conditions, des épizooties complètes, décimant l'intégralité de la population, ou incomplètes. Dans ce cas seulement, la maladie aurait une chance de réapparaître la saison qui suit, par report de l'infection. R. Pollitzer nuance tout de même sa position d'une endémicité régionale, « *caractérisée par des changements notables dans la localisation et l'étendue des épisodes isolés de saison en saison* » (Pollitzer, 1954, p. 526), en admettant l'existence possible de centres endémiques exportateurs, liés au caractère plus lent et incomplet de l'épizootie.

La position défendue par R. Pollitzer serait valable sur le foyer malgache où, selon lui, des observateurs tels que J. Robic, G. Sorel ou G. Girard « *semblent avoir mentionné l'existence d'une endémicité régionale de cette nature* » (Pollitzer, 1954, p. 526).

3. Recherche des facteurs conditionnant les processus endémo-épidémiques

Au-delà de ces positions opposées décrivant, l'une, une peste sédentaire au niveau des *microfoyers*, l'autre, une peste en circulation permanente à un niveau plus global, positions extrêmes sommes nous tentés de croire dans la mesure où l'on peut concevoir des situations intermédiaires avec certaines poches d'infection fixes et d'autres instables, se pose la question des facteurs conditionnant les processus endémo-épidémiques chez les rongeurs. A l'instar des recherches réalisées au niveau individuel, les épidémiologistes de terrain ont longtemps réalisé leurs recherches dans l'objectif d'identifier les conditions nécessaires, voire nécessaires et suffisantes au maintien de l'enzootie pesteuse et à l'émergence occasionnelle d'épizooties.

3.1 Les partisans de la cause immunitaire : résistance naturelle des rongeurs à la peste

L'hypothèse la première envisagée pour expliquer la pérennisation de la peste est celle, émise par M. Baltazard et ses collaborateurs, d'une résistance naturelle de certains rongeurs à la peste (Baltazard et al., 1952 ; Baltazard, 1960). Jusqu'alors, ce facteur était vu, au contraire, comme un facteur limitatif du risque d'acquisition de l'infection. Or, si ce facteur exerce un effet protecteur au niveau individuel, il exercerait un effet inverse au niveau de la population : les rongeurs naturellement plus résistants, une fois infectés, seraient susceptibles de développer une *pestis minor* (Brygoo et Dodin, 1965), caractérisée par une bactériémie transitoire, associée à peu ou pas de symptômes et une faible mortalité. Ceci permettrait à la population d'éviter d'être décimée et éventuellement aux puces de s'infecter et de transmettre la maladie à d'autres rongeurs, perpétuant ainsi le cycle de l'infection (Gage et Kosoy, 2005).

Cette hypothèse a pu être confirmée sur de nombreux foyers par des enquêtes de surveillance sérologique dans les populations de rongeurs. De leur part significative

de tests positifs mesurée, E. R. Brygoo et A. Dodin (1965, p. 991) démontrent l'existence d'une « *endémie silencieuse* » sur le foyer malgache. Un test positif traduit en effet l'existence d'un bacille pesteux en circulation dans la population considérée dans les quatre mois précédant l'observation, puisqu'au delà, les anticorps généralement disparaissent, l'immunité acquise n'étant en principe que temporaire et non transmise à la descendance (Brygoo et Dodin, 1965 ; Brygoo, 1966).

A partir de ces constatations, la question qui s'est posée aux observateurs est celle de la nécessaire participation de plusieurs espèces de rongeurs, plus ou moins résistantes à l'infection, à la pérennisation de l'infection. Au début de ses observations, M. Baltazard semblait convaincu de la coexistence, au sein d'une seule et même espèce, d'individus susceptibles et résistants. Il notait en effet la présence, au sein d'un même terrier, « *de cadavres de rongeurs pesteux à côté de rongeurs sains porteurs de puces infectées* », phénomène « *aisément reproduit au laboratoire en terriers artificiels* » (Baltazard et al., 1953, pp. 18-19).

Sa position a évolué par la suite, à mesure qu'il différenciait, dans le même foyer, plusieurs espèces de mérions, certaines plus résistantes que d'autres, les espèces résistantes formant des hôtes enzootiques, véritables réservoirs de bacilles, et les espèces susceptibles des hôtes épizootiques, simples récipients et victimes temporaires de l'infection (Baltazard, 1960). Par ailleurs, les études progressivement réalisées sur le foyer américain ont conforté le schéma selon lequel la peste se maintient dans des cycles enzootiques, impliquant une transmission parmi des hôtes enzootiques, généralement des rongeurs sauvages, et leurs puces spécifiques. De ce cycle, *Y. pestis* s'écarte occasionnellement et pénètre des espèces d'hôtes épizootiques très sensibles, à l'origine d'une forte mortalité chez ces derniers et d'un cycle épizootique temporaire (Nelson, 1980 ; Gage et Kosoy, 2005).

Or, le rat noir *Rattus rattus* était jusqu'alors considéré comme une espèce hautement sensible. De par sa position selon laquelle « *toute espèce, exterminée par une infection, ne peut être le réservoir de cette infection* » (Baltazard, 1960, p. 421), M. Baltazard pensait donc qu'il était impossible pour la peste de se maintenir dans les populations murines des campagnes et des villes, sans être réimportée de l'extérieur par les ports ou réalimentée de l'intérieur par le contact avec des espèces moins sensibles. Exprimant une opinion pour le moins tranchée, il écrivait : « *nous*

considérons ainsi que, si le rat a fait fortune de la peste, il n'en est pas le propriétaire originel, ni même sans doute actuel, mais seulement le disséminateur » (1952, p. 465).

Mais la thèse d'une diversité des espèces d'hôtes-vecteurs, condition *sine qua non* au maintien de l'infection pesteuse, est immédiatement contredite sur plusieurs foyers, dont le foyer malgache. La particularité de ce dernier montre en effet que l'implication d'une seule espèce de rongeurs, le rat noir, qui à Madagascar présente une résistance naturelle significative (Brygoo et Dodin, 1965), peut suffire à pérenniser la peste sur les Hautes Terres, provoquer des épizooties murines et générer des cas humains. Il sera plus tard suggéré que la capacité d'une espèce d'hôte à maintenir la peste dépend du ratio entre les individus résistants à l'infection et les individus succombant à l'infection et que ce ratio doit être compris entre 40 et 80 % (Gage et Kosoy, 2005).

L'explication du mécanisme endémo-épidémique par la plus ou moins bonne résistance individuelle à l'infection des rongeurs paraît en adéquation avec le constat, réalisé par M. Baltazard, de fixité des *microfoyers* : cette résistance « *permet aux zones infectées de demeurer habitées en tous temps et à la peste de se maintenir dans les mêmes terriers* » (Baltazard et al., 1953, p. 17). Cependant, elle n'est pas en contradiction non plus avec la thèse d'une peste en circulation permanente dans la mesure où, selon R. Pollitzer et K. F. Meyer (1961, p. 439, trad. pers.), « *la résistance ou susceptibilité d'une espèce donnée de rongeurs à la peste n'est pas constante et sujette à des variations pour de multiples raisons* ». Ce fait même expliquerait que la tendance d'une espèce, sur le long terme par la sélection naturelle, à devenir de plus en plus résistante à la peste, n'aurait que rarement été observée et ne l'aurait été que pour la peste urbaine (Pollitzer, 1954).

3.2 Les partisans de la cause écologique : structure des populations de rongeurs, interactions avec les puces

Sans nier le fait que la sensibilité réduite de groupes d'hôtes réservoirs puisse jouer un rôle important dans la perpétuation de la peste sur un espace donné, une position

alternative s'élève pour ne pas en faire une condition *sine qua non*. Cette position, émanant de l'école russe, est rejointe par R. Pollitzer, pour qui « *le maintien de l'infection même dans les espèces hautement réceptives est possible grâce à des processus variés* » (1954, p. 284). Elle trouve son origine dans la doctrine de la *focalité* (ou *nidalité*) des maladies transmissibles, en particulier des zoonoses vectorielles (Pavlovski, E. N., 1966), appliquée à la peste par Y. M. Rall (1944 ; 1965). Ce dernier propose que la capacité d'une espèce de rongeurs à constituer un hôte enzootique ne dépend pas uniquement de sa susceptibilité et de son abondance. La distribution de son habitat, sa mobilité, plus globalement sa *stratégie écologique* constituent des facteurs de tout premier ordre (Nelson, 1980).

Précisément, les partisans de la position écologique défendent le fait que la distribution spatiale hétérogène des rongeurs en sous-populations ou communautés plus ou moins connectées entre elles, définissant un cadre *métapopulationnel*, ainsi que la temporalité du cycle de transmission vertébré-puce-vertébré, en relation avec des facteurs plus globaux, peuvent suffire à entretenir l'infection pesteuse sur une longue période (Pollitzer, 1954 ; Pollitzer et Meyer, 1961 ; Gage et Kosoy, 2005 ; Davis et al., 2007a ; Foley et al., 2007). Ce facteur explicatif, lié à la structure même des populations de rongeurs et à leurs interactions avec les puces apparaît, de prime abord, plus en adéquation avec la thèse d'une peste en itinérance permanente sur une vaste zone, décimant temporairement une communauté dans une zone circonscrite et passant à une autre, où les populations de rongeurs s'étaient reconstituées d'épizooties incomplètes ou à la faveur d'une migration de rongeurs des communautés adjacentes. Cependant, des études à très grande échelle (500 m x 500 m) montrent que la structure *métapopulationnelle* se réplique à l'intérieur d'un *microfoyer* (Begon et al., 2006 ; Davis et al., 2007a) et d'une même communauté : niches, terriers ou réseaux de galeries, selon les espèces, abritent chacun une famille de rongeurs. Cette même organisation se répétant à différents niveaux plaide donc en faveur d'une possible conservation de la peste à l'intérieur d'un même *microfoyer*, de sorte que la position défendue par les partisans de la cause écologique s'accorde tout aussi bien avec la thèse d'une peste sédentaire défendue par M. Baltazard et al. (1952).

Par ailleurs, le cycle de transmission de l'infection de rat en rat, par échange de puces, donne à l'ectoparasite un rôle essentiel dans la conservation de l'endémie pesteuse,

qui va finalement bien au-delà d'un simple rôle vecteur. La capacité d'une espèce de puce à se bloquer plus ou moins facilement et rapidement, voire à transmettre mécaniquement la peste, sa voracité et sa capacité à conserver le bacille plus ou moins longtemps, son aptitude à changer d'hôte plus ou moins facilement ou à rester à l'état libre, sont autant de facteurs à considérer pour qualifier cette espèce d'enzootique, plutôt favorable au maintien de l'enzootie, ou d'épizootique, plutôt favorable au développement d'épizooties. Aussi, à Madagascar, E. R. Brygoo (1968, p. 698) a-t-il supposé « *l'interférence de deux modes de transmission : le couple Rattus rattus Synopsyllus fonquernii pour le maintien de l'enzootie, le couple Rattus rattus Xenopsylla cheopis responsable des épizooties* ». Cette hypothèse doit être considérée avec précaution puisque le même auteur avait évoqué juste auparavant que Synopsyllus fonquernii « *se révèle même être un meilleur vecteur expérimental que X. cheopis* » (Brygoo, 1966, p. 40)

3.3 Les incertitudes qui demeurent à propos des mécanismes enzootiques

Finalement, nous constatons que la question qui a retenu le plus l'attention des épidémiologistes de terrain à propos de l'expression de la peste est celle des mécanismes de sa conservation en période inter-épizootiques. De l'exposé des différentes positions exprimées à propos de ce processus et de ses facteurs explicatifs, nous retiendrons que les unes ne sont pas incompatibles avec les autres et que chacune peut prévaloir à des degrés divers selon le foyer considéré. A ce propos, au vu de la diversité des espèces de puces et de rongeurs impliquées selon les foyers, plusieurs auteurs (Macchiavello, 1954 ; Kartman, 1960, référencé par Nelson, 1980) ont insisté sur l'unicité de chaque foyer, voire *microfoyer*, en termes de mécanismes enzootiques à l'oeuvre. E. R. Brygoo résume ainsi le problème (1968, p. 698) : « *la persistance d'un virus en circulation permanente ne peut s'expliquer que par un équilibre entre la population réceptive, le mode de transmission et l'agent pathogène.* » Toute la difficulté semble alors d'évaluer l'importance relative de chacun des multiples facteurs, individuels ou structurels, dans cet équilibre de la maladie au niveau global

sur un foyer. C'est en effet sur ce point et la détermination des conditions *sine qua non* au maintien de la peste que les opinions ont divergé et que les incertitudes demeurent aujourd'hui.

L'évolution de la position de M. Baltazard en est l'illustration la plus frappante. Déterminé, selon une expression qui lui est propre, à distinguer le *mode habituel*, ou voie majeure, du *mode contingent*, ou voie accidentelle de la conservation de la peste (Mollaret, 2004), il a tour à tour privilégié puis exclu différentes hypothèses : évoquant en premier lieu l'hypothèse d'une résistance naturelle nécessaire, il l'évacue ensuite, en en faisant une conséquence plutôt qu'une cause, au profit d'une seconde hypothèse inédite, celle d'une conservation du bacille de la peste dans le sol (Baltazard et al., 1963), par ailleurs récemment reconsidérée par M. Drancourt et al. (2006). A la fin de sa carrière, il la nuancera en reconnaissant à la peste « *deux possibilités d'existence : l'une par le cycle classique vertébré-puce-vertébré [...]. L'autre par la conservation dans le sol [...]. Les deux modes se succèdent et s'enchaînent et, à [son] sens, seul leur enchaînement peut créer la pérennité de la peste* » (Baltazard et al., 1963, p. 1148).

Sur le foyer malgache, les incertitudes ne sont pas moins grandes : évacuant d'emblée l'hypothèse d'une conservation endogée, E. R. Brygoo (1966, pp. 74-75) résume ainsi l'évolution de sa position : « *devant l'inexistence démontrée d'un réservoir de virus vertébré autre que Rattus rattus, nous en étions venu à admettre que la conservation du virus reposait d'une part sur la conservation du virus chez la puce et d'autre part sur un perpétuel mouvement de l'enzootie subsistant grâce au grand nombre de rats et au cloisonnement des populations* ». Mais, à l'issue des enquêtes sérologiques réalisées (Brygoo et Dodin, 1965), il revient à une « *conception à la fois plus simple et plus naturelle de la conservation du virus. [...] La peste se comporte chez le rat comme grand nombre d'infections chez l'homme, ne tuant qu'un nombre restreint d'individus et immunisant temporairement les autres. Il n'est donc plus besoin de supposer un réservoir de virus selvatique plus ou moins résistant, ni l'interpénétration d'espèces de sensibilités différentes, ni enfin une conservation endogée de Pasteurella pestis pour expliquer la permanence de l'endémie pesteuse à Madagascar* » (Brygoo, 1966, pp. 74-75).

3.4 La question irrésolue des conditions nécessaires au développement épizootique

Au contraire des mécanismes de conservation enzootique de la peste, les mécanismes épizootiques ont moins fait l'objet de débats et de conceptions divergentes. Quel que soit le schéma endémique considéré, à caractère régional ou local, il est reconnu que le développement suivi du déclin d'une épizootie dans une population est contrôlé par des facteurs tels que la virulence du germe, la densité, la connectivité et la réceptivité des rongeurs, ainsi que la densité et l'efficacité vectorielle des puces (Pollitzer, 1954 ; Baltazard, 1960 ; Nelson, 1980 ; Davis et al., 2007a). La variabilité saisonnière de ces facteurs définit une fenêtre temporelle où les épizooties peuvent se produire et leur capacité ou non à provoquer des épizooties complètes ou incomplètes, c'est-à-dire à décimer totalement ou non la population réceptive concernée. Ceci étant dit, la question des conditions nécessaires au développement d'une épizootie n'a guère obtenu, par l'épidémiologie observationnelle, de réponse plus précise que son pendant des conditions enzootiques. Tandis que beaucoup d'études, relatées par R. Pollitzer (1954) ou F. Audouin-Rouzeau (2003), ont porté sur les conditions environnementales, essentiellement climatiques, optimales ou limites au développement de la peste, bien rares sont celles aboutissant à la mise en évidence, empiriquement, de valeurs seuil en termes de densité de rongeurs et de leur faune puclidienne au-delà desquelles une épizootie peut se développer (Lloyd-Smith et al., 2005).

R. Pollitzer (1954, p. 390) mentionne toutefois les observations suivantes, faites par L. F. Hirst (1926) puis S. B. Grubbs (1927), à propos de l'indice puclidien (nombre moyen de puces par rongeur) : « *il est généralement admis, même si l'infection existe ou vient d'apparaître, qu'il n'y a pas de risque d'extension épidémique tant que l'indice cheopis reste au-dessous de 1* ». Il mentionne également un effet de seuil signalé par C. R. Eskey (1934) sur le taux d'infestation, c'est-à-dire la proportion de rats parasités par au moins une puce : « *il semblerait également que la peste n'est pas susceptible de revêtir une allure épidémique [...] tant que le taux d'infestation par X. cheopis demeure au-dessous de 30 %.* » (Pollitzer, 1954, p. 390). Outre ces références empiriques anciennes, l'analyse statistique récente de S. Davis et al. (2004 ; 2007b)

sur le foyer kazakhe montre l'existence d'un seuil d'abondance des gerbilles au-dessus duquel la maladie est présente. Leurs données empiriques ne leur permettent cependant pas de différencier un seuil d'invasion épizootique, au-delà duquel l'introduction de la maladie peut initier une épizootie, d'un seuil de persistance enzootique en-deçà duquel l'infection, déjà présente, décline jusqu'à extinction (Lloyd-Smith et al., 2005).

A Madagascar, comme nous l'avons déjà souligné auparavant (chapitre 2, 2.2.1.2), les études empiriques ayant cherché à mettre en relation abondances murine et puclidienne avec l'occurrence de la maladie dans ces populations sont rares (Dromigny, 1997 ; Guis, 2003) et n'ont pas permis de préciser les conditions, en termes de densité de populations, requises au développement épizootique.

Conclusion du chapitre 3

Pour conclure ce chapitre, nous insisterons sur les difficultés éprouvées, par les épidémiologistes de terrain, à la précision et à l'explication des mécanismes endémo-épidémiques de la peste bubonique. D'abord, les recherches empiriques ne sont pas encore parvenues à établir clairement le niveau auquel l'endémie se réalise : la question du caractère plus ou moins stable des poches locales d'infection, opposant partisans d'une endémicité locale et partisans d'une endémicité régionale, reste encore d'actualité. Une autre difficulté, liée à la première, concerne l'évaluation de l'importance relative de chacun des multiples facteurs, individuels ou structurels, qui participent à l'équilibre de la maladie sur un foyer. C'est en effet sur ce point et la détermination des conditions nécessaires au maintien de la peste et au développement d'épidémies que les opinions ont divergé et que les incertitudes demeurent aujourd'hui.

Ces incertitudes sont liées pour une part à la difficulté de réaliser un suivi suffisamment long et exhaustif des populations de rongeurs et leurs puces. Elles sont liées, d'autre part, à la variété des formes que le cycle épidémiologique peut prendre d'un foyer à l'autre, parfois à l'intérieur d'un même foyer, impliquant autant de mécanismes différents d'expression de la maladie.

La poursuite des recherches en vue de la compréhension de ces mécanismes implique une indispensable focalisation sur la dynamique de la maladie dans les populations de rongeurs et des puces. Les études observationnelles utilisant des méthodes de caractérisation génétique de *Yersinia pestis*, des puces et des rongeurs, vont continuer à se développer. Gageons que l'utilisation de tels indicateurs permette d'explorer davantage les hypothèses émises à propos des conditions requises pour le maintien enzootique et le développement épizootique : d'une part, en estimant de manière indirecte certains paramètres relatifs à la dynamique et la structuration des rongeurs (Girard et al., 2004) ; d'autre part, en repérant les gènes impliqués dans le blocage de la puce mais également dans la résistance des rongeurs à la peste, pour une meilleure évaluation de la proportion des individus résistants à l'intérieur d'une population

(Tollenaere et al., 2008). La réalisation de telles études, faisant intervenir le niveau moléculaire pour éclairer l'expression de la maladie dans une population, nous amène une nouvelle fois à souligner l'intérêt qu'il peut y avoir à relier les processus à différents niveaux pour faire progresser la connaissance.

Conclusion de la première partie :

Apports et limites de l'épidémiologie expérimentale et observationnelle à la compréhension des processus endémo-épidémiques des maladies transmissibles

L'objectif de notre première partie était de présenter l'évolution des questionnements et des connaissances relatifs à notre objet de recherche, une maladie transmissible, en insistant sur le contexte paradigmatique dans lequel ces questionnements s'inscrivent et les méthodes utilisées pour acquérir ces connaissances. Tout au long de cette partie, nous avons relevé l'utilité de l'approche géographique, dans le cadre d'une épidémiologie observationnelle et aux côtés de l'épidémiologie expérimentale, qui ne se limite pas à un simple rôle descriptif de la distribution des maladies mais a sa place dans la recherche de leurs causes à différents niveaux, y compris microbiologique. Nous partageons ainsi la définition du rôle assigné par J. D. Mayer (1984, p. 2680, trad. pers.) à la géographie médicale : « *elle est cette discipline qui décrit les configurations spatiales des maladies et plus généralement des phénomènes de santé et cherche à expliquer ces configurations en se concentrant sur les processus sous-jacents qui les génèrent* ». Plus globalement, nous avons soulevé l'intérêt que l'on a à considérer un processus observé à un niveau pour éclairer un autre, moins bien connu, à un autre niveau, inférieur ou supérieur, concernant le même phénomène.

Mais reprenons le fil des questionnements que nous avons évoqués tout au long de cette première partie : durant de nombreux siècles, l'on s'est interrogé sur la nature de la peste, dans le même temps que l'on cherchait à définir les contours de sa répartition mondiale : *la peste, quoi ? La peste, où ?* La découverte de l'agent pathogène *Yersinia pestis* (Yersin, 1894) et de son mode de transmission interindividuelle, impliquant la puce et le rat (Simond, 1898 ; Bacot et Martin, 1914), apporte une réponse définitive à la première question, tandis que se développent des cartes de plus en plus précises de la distribution des maladies. Les découvertes ultérieures à celles de Yersin, Simond, Bacot et Martin, montreront que le schéma causal qu'ils ont participé à établir sur le foyer indien n'est pas universel mais présente de grandes variations possibles, selon les espèces de puces et de rongeurs en présence et capables de transmettre la peste, aux stratégies écologiques différentes. Le cycle de la peste rurale malgache, lui, ne s'éloigne pas trop du modèle indien : sa particularité est qu'il n'implique qu'une seule espèce de rongeur, le rat noir *Rattus rattus*, et deux espèces principales de puces vectrices, *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*. Largement initié par M. Sorre (1933) et J. M. May (1958), se développe le courant de l'écologie des maladies, qui, dans un paradigme systémique naissant, fonde la démarche d'analyse du risque épidémiologique et participe à l'élargissement de la notion de causalité en épidémiologie. A propos de la peste, on a cherché à identifier des facteurs de risque multiples, pour l'essentiel environnementaux, dans l'optique de réaliser une modélisation prédictive de la distribution de la maladie, visant à répondre à la question : *la peste, pourquoi ici, pourquoi pas là ?*

La métaphore de la *boîte noire* illustre le fait que les recherches observationnelles contemporaines cherchent généralement à mettre en évidence des associations statistiques entre facteurs de risque présumés et maladie, plutôt que d'analyser les processus dynamiques de la maladie (Koopman et Longini, 1994 ; Krieger, 1994 ; Susser et Susser, 1996b). Ce faisant, ces recherches se heurtent au problème de l'inférence causale entre les niveaux, par une difficile prise en compte des mécanismes reliant les causes à un niveau d'organisation et leurs effets à un autre niveau, inférieur ou supérieur. Le danger du réductionnisme guette, lorsqu'on assimile les déterminants des cas individuels aux déterminants des taux d'occurrence de la maladie dans la population, autrement dit lorsqu'on confond le risque défini au niveau individuel, traduisant une probabilité d'acquisition de la maladie, avec le risque défini

au niveau d'une population, traduisant la probabilité de développement et de maintien de l'infection dans cette population.

L'amélioration des techniques biomédicales et de caractérisation génétique apporte une meilleure compréhension des processus de pathogénèse au niveau individuel, relatifs à la virulence du germe, la transmission interindividuelle, ou l'évolution de l'infection dans l'organisme. Cependant, ces processus sont encore mal reliés aux mécanismes d'expression de la maladie au niveau d'une population, qui font, comme nous l'avons vu, encore l'objet de maintes interrogations, que l'on peut résumer par la question suivante : *la peste, comment ici, comment là ?* Face à l'irrégularité spatiale et temporelle des manifestations pesteuses, la réponse à cette question implique une indispensable focalisation sur la dynamique de la maladie dans les populations de puces et de rongeurs et requiert de les suivre à une résolution spatiale et temporelle fine. Le niveau de la population est hors d'atteinte d'une épidémiologie expérimentale de laboratoire, dont les recherches se limitent aux processus se réalisant aux niveaux inférieurs. Les recherches observationnelles, seules, se heurtent à la difficulté de l'estimation de la contribution relative des multiples facteurs, relevant des niveaux moléculaire, individuel, structurel, au maintien de l'enzootie pesteuse et au développement d'épizooties murines.

Devant les incertitudes et conceptions opposées à propos des conditions nécessaires à ces processus se réalisant au niveau d'une population, le schéma du complexe de causes ni nécessaires ni suffisantes, initialement défini au niveau individuel (Rothman, 1976), reste fort à propos, ne laissant pas de place au déterminisme. En effet, du fait de l'unicité de chaque foyer pesteux en termes de composition du cycle épidémiologique, l'on peut s'attendre à ce que des processus variés selon les foyers, parfois même à l'intérieur d'un même foyer, puissent aboutir au même résultat : la conservation enzootique, ponctuée d'épizooties occasionnelles. Ensuite, sur un même foyer, une part d'aléa au niveau global fait qu'en aucun cas on ne sera capable de prédire le cours exact d'une épizootie ni le temps que l'infection se maintiendra à l'état endémique, ce qui nous oblige à raisonner toujours en termes de risque. Cette part d'aléa était déjà reconnue, à son époque, par Max Sorre (1933, pp. 10-11), pour qui « *l'action du milieu ne crée point, en effet, l'association pathogène. Une part d'accident difficile à évaluer intervient dans la formation et dans le maintien du*

complexe [pathogène]. » Sorre situait une part importante de cet aléa dans la contingence des associations parasitaires qui se forment au gré des rencontres entre les puces et les rats : « *l'extension géographique du complexe est soumise à ces contingences* ».

Ainsi, nous constatons que Max Sorre, à son époque, présentait la complexité qui caractérise les processus endémo-épidémiques des maladies transmissibles comme la peste. M. Baltazard, à la fin de sa carrière (1969, pp. 261-262), à propos de la recherche épidémiologique et de son évolution, constatait lui-même les limites de l'épidémiologie observationnelle et expérimentale traditionnelle à la progression des connaissances sur l'expression des maladies transmissibles : « *les recherches au laboratoire et sur le terrain resteront, trop souvent hélas, les seuls moyens de recherche épidémiologique [...]. L'expérience montre que la recherche dans la nature ne saurait procéder par enquêtes ou sondages rapides, qui ne saisiraient qu'un moment fugace d'une situation toujours en évolution [...]. Quant à l'expérimentation, qui est la reproduction, la répétition et la confirmation obligatoire de tout fait épidémiologique, il reste certain qu'elle doit être conduite dans les conditions de la nature quelque difficile que puisse être leur reconstitution au laboratoire* ». Et d'ajouter : « *ce seront sans doute ces chercheurs sur le terrain et au laboratoire qui bénéficieront le plus des possibilités de l'informatique. Il s'agit notamment du triage des données. [...] On ne peut que souhaiter que l'analyse informatique vienne démêler l'intrication des faits pour en extraire ce que Charles Nicolle a nommé « le mode habituel » de la naissance, de l'expansion et de la perpétuation de la maladie, et, de façon plus générale, tous les phénomènes qui influent sur la santé* ».

Les références faites à Sorre et Baltazard nous amènent à introduire notre deuxième partie, qui vise à présenter en quoi les théories et méthodes s'inscrivant dans le cadre d'une mutation récente du paradigme systémique vers celui de la complexité vont dans le sens d'une meilleure compréhension de l'expression spatio-temporelle des maladies transmissibles. Dans ce sens, notre contribution portera sur le développement d'un modèle informatique explicatif, consacré à la peste bubonique et appliqué au foyer des Hautes Terres de Madagascar. Ce modèle dynamique, individu-centré, met en relation le niveau individuel auquel la maladie se transmet au niveau

des populations de puces et de rats où l'infection s'entretient sous la forme d'une enzootie ponctuée d'épizooties occasionnelles, extensibles à l'homme.

DEUXIEME PARTIE :

**LA VOIE DE LA MODELISATION INDIVIDU-CENTREE
POUR UNE COMPREHENSION DES PROCESSUS
ENDEMO-EPIDEMIQUES DE LA PESTE BUBONIQUE**

APPLICATION AU FOYER MALGACHE

Introduction de la deuxième partie :

Les besoins d'une mutation paradigmatique exprimés au sein de la discipline épidémiologique pour relier facteurs, processus et *patterns* aux différents niveaux

Nous avons soulevé, à l'issue de notre première partie, les difficultés de l'épidémiologie observationnelle à saisir les mécanismes à l'œuvre dans l'expression d'une maladie transmissible comme la peste. Pour la peste bubonique, ces difficultés sont liées, pour une part, au difficile suivi des populations de puces et de rongeurs qui entretiennent le cycle épidémiologique, à des échelles d'espace et de temps suffisamment fines pour éclairer ces mécanismes ; elles sont d'autre part liées à l'utilisation des méthodes de l'épidémiologie observationnelle qui, dans l'établissement de relations statiques entre exposition aux facteurs de risque et présence de la maladie, se révèlent utiles à la précision des facteurs de risque et des espaces à risque mais insuffisantes à l'explication des processus à risque au niveau d'une population, à savoir les mécanismes endémo-épidémiques de la maladie.

Dans les années 1990, des voix se sont élevées pour mettre en garde du danger que représente, pour leur discipline, la tendance d'une épidémiologie à focaliser ses recherches sur l'identification de facteurs de risque dans un cadre biomédical strict, le risque étant conceptualisé au niveau individuel, traduisant la probabilité d'acquisition de la maladie (Krieger, 1994 ; Koopman, 1996 ; Pearce, 1996 ; Susser et Susser, 1996b ; Susser, 1998 ; Koopman et Lynch, 1999). Ce fut là même l'origine d'une évidente prise de distance des géographes de la santé vis-à-vis de la discipline épidémiologique (Picheral, 1995 ; Ménard, 2002). N. Krieger (1994, p. 897, trad. pers.) se prononçait ainsi pour l'émergence d'un cadre théorique unificateur des vues

biologique, environnementale et sociale : celui d'une épidémiologie « *éco-sociale* », qui « *pense la population dans son étude des individus, et reconnaît la variabilité individuelle dans son étude des populations* ». Une épidémiologie multi-niveaux en quelque sorte, qui ne se limite pas à l'établissement de facteurs de risque au niveau individuel mais analyse les systèmes pathogènes en amont, recherchant les origines de la susceptibilité et de l'exposition individuelle, et en aval, étudiant les mécanismes de développement de la maladie au niveau de la population (Koopman, 1996).

Un premier besoin pour aller dans cette direction a été de considérer des déterminants multiples à de multiples niveaux et de croiser les niveaux d'analyse (Matthews et Haydon, 2007). Le développement des modèles statistiques multi-niveaux va dans ce sens (Goldstein, 2003 ; Diez-Roux et Aiello, 2005). Un deuxième besoin est d'aborder la question de l'articulation des processus dynamiques se réalisant aux différents niveaux, et ainsi passer d'une étude des facteurs de risques à une étude des processus à risque (Koopman, 1996 ; Susser, 1998 ; Koopman et Lynch, 1999).

La prise en compte de variables structurelles au côté des variables individuelles, traduisant des propriétés spécifiques des populations et souvent écartées dans les études observationnelles classiques, limiterait le danger du réductionnisme. En effet, une population ne se résume pas à la somme de ses individus et les caractéristiques d'individus pris isolément ne déterminent pas à elles seules le risque épidémiologique au niveau de la population. Comme le résumait J. S. Koopman et J. W. Lynch (1999, p. 1170, trad. pers.), « *l'arrangement des individus fait la différence* ». Ainsi, pour la peste, nous avons vu (chapitre 3, 3.1, 3.2) que résistance individuelle et structuration socio-spatiale des populations des rongeurs sont deux facteurs qui ont été présumés de première importance pour comprendre l'expression endémo-épidémique de la maladie.

L'étude des mécanismes d'expression d'une maladie transmissible pousse également à développer des théories et méthodes permettant d'appréhender un système pathogène dans sa dimension spatio-temporelle : dans le sens *bottom-up*, la temporalité et la localisation des processus de transmission et de pathogénèse au niveau individuel déterminent l'expression de la maladie au niveau global. En retour, dans le sens *top-down*, la prévalence de l'infection parmi les contacts d'un individu détermine en grande partie son risque de développer la maladie.

Les besoins de mutation exprimés au sein de la discipline épidémiologique apportent donc du crédit aux recherches intégrant les niveaux individuels, populationnels, l'espace et le temps. Ils concernent de près la géographie médicale et particulièrement l'analyse spatiale des maladies, qui doit accompagner cette mutation : le problème avait été soulevé par J. D. Mayer (1983) et W. Gesler (1986) d'une analyse spatiale qui, cherchant à caractériser les configurations spatiales des maladies (ses *patterns*) pour en rechercher les causes et processus sous-jacents, se heurte à la difficulté suivante : « *un même processus peut générer des configurations variées (parce qu'il ne peut être totalement déterminé), tandis qu'une même configuration peut résulter d'un grand nombre de processus différents* » (Gesler, 1986, p. 969, trad. pers.) Face à cette difficulté, Mayer (1983, p. 1220, trad. pers.) suggérait que « *l'apport de l'analyse spatiale à l'étiologie des maladies serait immense si on lui donnait une approche constructiviste* ». A cette orientation constructiviste qui profiterait à l'analyse spatiale, nous ajouterons l'approche expérimentale, qui permettrait de tester des hypothèses concernant les mécanismes d'expression de ces maladies au niveau global.

Les besoins soulevés ci-dessus dans les années 1980-90 ne se limitent bien entendu pas aux seules disciplines épidémiologiques et géographiques mais soulèvent un enjeu fondamental de la science contemporaine : « *de façon générale, les mécanismes liant les phénomènes observés à différents niveaux de description sont parmi les moins bien compris dans la science classique* » (Couclelis, 1985, p. 585). Ils ont ouvert la voie à la pénétration des théories de la complexité, dont plusieurs théoriciens s'accordent pour dire qu'elles participent à définir un *tournant* de paradigme qui marquera notre siècle (de Rosnay 1975 ; Morin, 1977 ; Prigogine et Stengers, 1979 ; Morin, 1990 ; Lewin, 1992 ; Holland, 1995 ; Le Moigne, 1999).

L'objet de notre deuxième partie est, dans un premier temps, de voir en quoi les théories de la complexité et les méthodes de modélisation dynamique qui s'y rapportent constituent une avancée dans l'optique d'une meilleure compréhension de l'expression des maladies transmissibles. Nous présenterons ainsi les apports d'une épidémiologie dite *théorique* qui, en ce qui concerne ces maladies, est marquée d'une part par la reconnaissance, déjà ancienne, des non-linéarités du système de transmission et, d'autre part, par un intérêt récent porté à l'articulation des niveaux

d'organisation et au concept d'émergence (chapitre 4). C'est dans ce cadre unificateur des disciplines concernées par l'analyse de l'expression des maladies transmissibles que nous présenterons notre contribution, visant, par la modélisation, à une meilleure compréhension des mécanismes endémo-épidémiques de la peste bubonique sur les Hautes Terres à Madagascar (chapitre 5).

Chapitre 4 :

La modélisation de l'expression des maladies transmissibles, vers une intégration de l'individualité et de l'hétérogénéité spatiale : le tournant de la complexité

L'un des initiateurs du *tournant de la complexité* en épidémiologie, J. S. Koopman (2005a), rappelait l'aspect fondamental, pour une science dont la finalité est l'explication et si possible la prédiction en vue d'une prise de décision destinée à contrôler l'infection, de disposer à la fois de bases de données empiriques, de théories donnant une représentation abstraite et simplifiée des mécanismes causaux de la maladie et enfin de méthodes de modélisation permettant de faire le lien entre ces théories et les observations : d'un côté, les théories sont construites et testées sur des observations du monde réel à travers des modèles, qui sont des représentations simplifiées de la réalité. Ces modèles peuvent être implicites, correspondant alors à des modèles mentaux, ou explicites, formalisés par des équations mathématiques ou des programmes informatiques. D'un autre côté, nos observations sont quant à elles bien souvent guidées par nos théories (Gilbert, 1995 ; Batty et Torrens, 2005 ; Edmonds, 2005 ; Epstein, 2008).

Aussi, J. Koopman rappelait la nécessité, pour la science des maladies transmissibles, de ne pas se limiter à élaborer des modèles statistiques prédictifs et non causaux du risque épidémiologique. Il invitait à se démarquer d'une tradition de l'inférence

causale observationnelle (Koopman et Longini, 1994) et à développer une épidémiologie théorique qui puisse être reliée, à travers des modèles dynamiques explicatifs, aux données empiriques et serve à comprendre l'expression des maladies transmissibles : « *nous devons aller plus loin dans le sens d'une compréhension des déterminants des flux d'infections dans des populations, de la même manière que la science a permis de comprendre les déterminants du temps qu'il fait ou ceux des courants des océans* » (Koopman, 2004, p. 305, trad. pers.)

L'objet de ce chapitre est d'évoquer l'apport des différentes théories et méthodes de modélisation des systèmes complexes permettant une meilleure compréhension des mécanismes endémo-épidémiques des maladies transmissibles comme la peste, dans le sens invoqué par Koopman. Nous commencerons par préciser les grands principes du *tournant de la complexité* que sont notamment la reconnaissance des non-linéarités et l'attention portée à la notion d'émergence (1.) Nous verrons ensuite comment l'évolution des démarches de modélisation a permis d'aborder, en intégrant progressivement des détails de la réalité et en remettant en cause certaines hypothèses simplificatrices, la complexité des systèmes pathogènes comme la peste (2.) Enfin, nous présenterons les différentes expériences de modélisation consacrées à la peste bubonique, réalisées par nos prédécesseurs (3.)

1. La peste : un système pathogène complexe appréhendé par la modélisation

1.1 La complexité : une nouvelle orientation donnée au paradigme systémique

Le paradigme systémique a jeté les bases des théories de la complexité en ce qu'il a permis, en réaction au paradigme réductionniste de Descartes, de « *restituer aux phénomènes toutes leurs solidarités* » (Bachelard, 1934, p. 134 ; Le Moigne, 1999). Son apport majeur, en ce qui concerne les maladies transmissibles, tient dans la considération de la *toile des causalités* (Krieger, 1994) ou du *complexe de causes* (Rothman, 1976) : nous avons exposé précédemment (chapitre 2), l'évolution des recherches ayant conduit à considérer le déclenchement d'une maladie au niveau individuel, ainsi que le déclenchement d'une épidémie au niveau d'une population, comme résultant de l'intervention de multiples facteurs relevant de différents niveaux, liés les uns aux autres, aux effets multiples, apportant un caractère indéterminé à la maladie. N'est-ce pas là la reconnaissance de la complexité apparente d'une maladie comme la peste, si l'on considère que le terme complexité désigne, au premier abord, un tissu (*complexus* = ce qui est tissé ensemble) de constituants hétérogènes inséparablement associés ?

Aussi, la théorie des systèmes est, depuis longtemps, concernée par l'étude de systèmes que l'on qualifie aujourd'hui de complexes. Elle contenait les germes des théories de la complexité par sa considération des interrelations entre les facteurs et la possibilité de boucles de rétroaction : « *il est indispensable d'étudier non seulement les parties et les processus d'un système de manière isolée, mais également de résoudre le problème crucial de l'organisation, de l'ordre qui les réunit sous l'influence de leur interaction dynamique* » (von Bertalanffy, 1968, p. 31, trad. Phipps, 2000). Dès lors, on peut se demander quels sont les apports des théories de la complexité et en quoi celles-ci, associées aux méthodes d'analyse des systèmes complexes, font que la complexité se révèle être davantage qu'une propriété attribuée

à un système, et orientent la science vers un nouveau paradigme unificateur des disciplines (Manson, 2001 ; Urry, 2003 ; Gatrell, 2005).

D'une manière générale, la recherche sous l'angle des théories de la complexité s'intéresse à la dynamique des systèmes et à la manière dont leur structure globale évolue au cours du temps, dû aux interactions entre leurs parties constituantes (Manson, 2001). Différents champs de la science ont leur propre définition et établissent leur propre mesure de la complexité, si tant est que l'on puisse la quantifier. Ces définitions et mesures, orientées vers leurs propres applications, ne font pas forcément sens lorsqu'elles sont transposées vers d'autres champs (Couclelis, 1988 ; Gell-Mann, M., 1995). Cependant, les théoriciens de la complexité concourent à une vue commune : un système complexe est un tout cohérent dont les interactions entre ses nombreux constituants conduisent à une dynamique de fonctionnement global difficilement prédictible et à l'émergence de propriétés nouvelles, non déductibles de la seule connaissance des éléments isolés. Ainsi, le tout est plus que la somme de ses parties (Morin, 1990 ; Batty et Torrens 2001 ; Manson, 2001 ; Reitsma, 2003 ; Gatrell, 2005 ; Zwirn, 2006). La complexité d'un système repose donc en grande partie sur les interactions entre ses éléments. Une condition essentielle pour qu'un système devienne complexe est que ces interactions soient non linéaires. Pour cette raison, il est impossible, malgré une connaissance parfaite de ses composants, de prévoir son comportement autrement que par l'expérience ou la simulation, à l'aide d'un modèle dynamique représentant explicitement les mécanismes causaux à l'œuvre (Wolfram, 1984 ; Holland, 1995 ; Epstein, 1996 ; Le Moigne, 1999 ; Batty et Torrens, 2001 ; Edmonds, 2005 ; Epstein, 2008).

1.1.1 La complexité dans une perspective holiste : la reconnaissance des effets non-linéaires sur la dynamique globale

L'appréhension d'un ingrédient essentiel à la complexité que sont les non-linéarités a débuté par l'utilisation d'équations différentielles décrivant la dynamique du système d'une manière holiste, c'est-à-dire dans sa globalité. Des travaux d'H. Poincaré (1912), à ceux d'E. N. Lorenz (1963), la contribution majeure des mathématiques à l'étude des systèmes complexes est l'élaboration de la théorie du chaos déterministe (Gleick, 1988) : dans une équation différentielle simple et déterministe, l'existence

d'un terme non-linéaire fait que les effets ne sont pas proportionnels aux causes et que de petites variations sur un paramètre ou sur les conditions initiales peuvent avoir pour conséquence un changement drastique de la trajectoire du système et l'instauration d'un régime chaotique totalement imprédictible.

Une illustration classique de la théorie du chaos en écologie est la dynamique d'une population animale décrite par l'équation logistique. Cet exemple, relevant de l'écologie théorique, n'est pas sans rapport avec notre questionnement sur l'expression d'une zoonose vectorielle comme la peste dans la mesure où celle-ci résulte de l'association parasitaire entre plusieurs populations dynamiques, hôtes, vecteur et germes provoquant la maladie. Le modèle logistique est très simple car il ne comporte qu'une seule variable d'état dynamique, celle de la population d'une seule espèce. Il se veut toutefois plus satisfaisant que le modèle linéaire malthusien d'une croissance exponentielle, en faisant l'hypothèse que les ressources disponibles, sur un espace donné, sont limitées et qu'il existe une population maximale au-delà de laquelle la population décroît. Cela induit l'existence d'un terme rétroactif limitant la hausse de population quand la densité devient trop élevée, qui rend le modèle non-linéaire. Dans les années 1970, on s'interroge sur le fait qu'indépendamment de facteurs externes tels la présence de maladie ou de prédateurs, certaines populations se stabilisent, tandis que d'autres suivent des cycles réguliers et d'autres encore fluctuent d'une manière totalement aléatoire. Bénéficiant des progrès du calcul numérique, plusieurs chercheurs établissent alors la forte sensibilité du modèle à la valeur d'un paramètre, le taux de croissance effectif de la population. Selon les valeurs prises par ce paramètre-clé, le comportement du système change drastiquement d'une dynamique régulière vers un régime chaotique (Li et Yorke, 1975 ; May, 1976 ; Feigenbaum, 1978).

L'introduction de la théorie du chaos et ses concepts dérivés de sensibilité aux conditions initiales, de bifurcations et d'attracteurs étranges marque donc un premier pas vers le paradigme de la complexité, en rupture avec la conception linéaire des causalités et des dynamiques de la science analytique traditionnelle. J. Gleick écrivait en 1988 (p. 3) : « où commence le chaos cesse la science classique ». Des équations mathématiques reposant sur des hypothèses simples et déterministes, mais intégrant des effets non-linéaires, permettent d'appréhender une réalité complexe et

imprévisible. Cela pose les limites de la prédiction et la dissocie de l'explication : ce qui peut être expliqué ne peut pas forcément être prédit (Philippe et Mansi, 1998 ; Manson, 2001 ; Batty, Torrens, 2005 ; Epstein, 2008).

1.1.2 Le traitement de la complexité liée à l'articulation des niveaux par la modélisation bottom-up

La reconnaissance de l'importance des non-linéarités entre les parties du système sur sa dynamique de fonctionnement global marque donc un premier pas franchi vers un paradigme de la complexité. Cependant, une question essentielle adressée par les théories de la complexité est celle de l'articulation des niveaux, des mécanismes reliant l'organisation d'un système observé à un niveau donné au comportement des entités et à la manière dont elles interagissent à un niveau inférieur. Or, l'adoption d'un point de vue holiste sur le système simplifie considérablement les interactions multiples non-linéaires se produisant entre des entités nombreuses, hétérogènes et évolutives. De ce fait, avec une telle perspective, on laisserait de côté une part de la complexité du système liée à la manière dont les entités individuelles interagissent et génèrent des propriétés nouvelles au niveau global, ces dernières exerçant un effet rétroactif sur les actions individuelles.

La théorie du chaos déterministe nous a révélé une complexité qui réside dans l'apparition d'une dynamique en apparence totalement irrégulière et désordonnée, issue d'un mécanisme en réalité totalement réglé. En contraste, la complexité d'agrégation, pour reprendre la terminologie de S. M. Manson (2001), traite de comment de l'ordre reconnaissable au niveau de la globalité du système peut émerger de l'interaction plus ou moins aléatoire et désordonnée de ses éléments au niveau inférieur (figure 14).

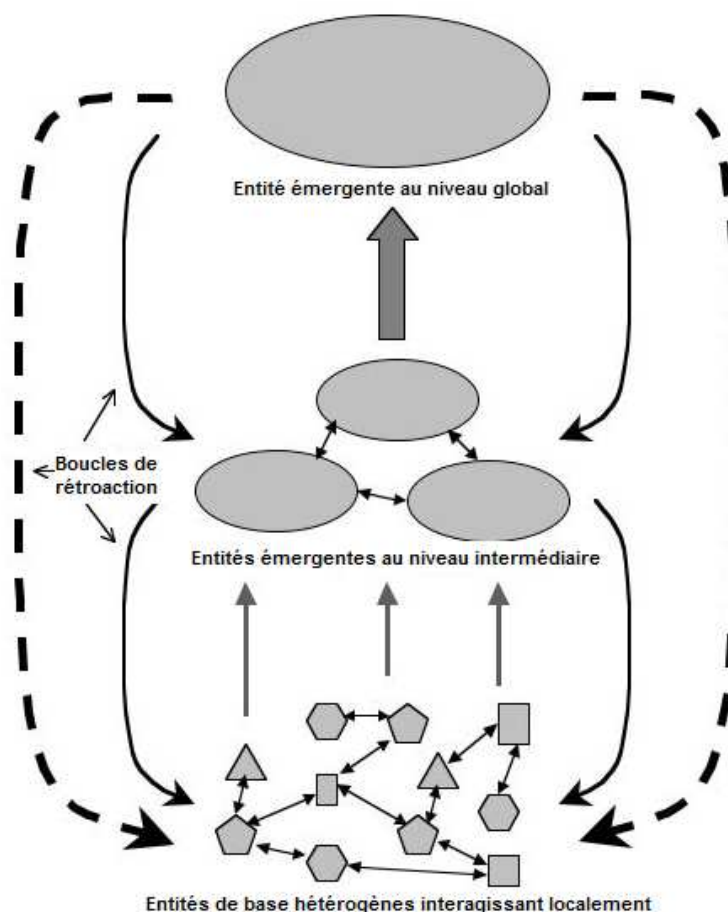


Figure 14. Articulation des niveaux dans un système complexe (source : Parrott, 2002)

Ainsi, la vision exprimée par R Lewin paraît-elle s'inscrire en rupture avec celle de J. Gleick (1988) cité plus haut : « *la science de la complexité a à voir avec la structure et l'ordre* » (Lewin, 1992, p. 10, trad. pers.) Pourtant, du fait de la non-linéarité des interactions, beaucoup d'éléments présents dans la théorie du chaos se retrouvent dans la complexité d'agrégation, tel le caractère imprévisible du système et sa forte sensibilité à certains paramètres ou conditions initiales (Bak et Chen, 1991).

Si les atomistes grecs en avaient une première intuition, la mise en évidence et la popularisation d'une telle complexité d'agrégation, créatrice *d'ordre par le bruit* (von Foerster, 1960 ; Atlan, 1979), doit beaucoup à la cybernétique, elle-même inspirée de la thermodynamique et des travaux sur les structures dissipatives (Nicolis et Prigogine, 1977). Celles-ci ont permis d'illustrer la notion d'auto-organisation, traduisant l'émergence spontanée d'une structure se développant dans l'espace et le

temps, sous l'effet conjoint d'un apport extérieur d'énergie et des interactions à l'œuvre entre les éléments du système considéré. La notion a par la suite été transposée à l'étude de processus variés du monde physique et du vivant, se réalisant à tous les niveaux d'organisation, de la cellule, de l'être organisé (Camazine et al., 2003), aux écosystèmes (Schneider et Kay, 1994), aux systèmes économiques (Witt, 1997) et sociaux (Allen et Sanglier, 1981 ; Pumain et al., 1989 ; Sanders, 1992). Proche de l'auto-organisation mais se voulant plus général et universel, le concept d'émergence est progressivement apparu au centre des interrogations sur la complexité des systèmes, défini comme le processus par lequel un ensemble d'entités interagissantes à un niveau font apparaître au niveau supérieur une propriété nouvelle (une structure particulière, une fonctionnalité, une loi) reconnaissable par un observateur et irréductible à la superposition des contributions individuelles (Holland, 1998 ; Goldstein, 1999 ; Laughlin, 2005 ; Dessalles et al., 2007).

1.1.2.1 Des automates cellulaires...

Bien qu'aucune théorie quantitative de l'émergence n'ait été formulée, son exploration a été rendue possible par le développement récent et rapide de l'informatique, qui a donné naissance à une nouvelle classe de modèles dynamiques permettant de considérer des systèmes que l'on qualifiera d'une manière générale, comme Phipps (2000), de distribués dans le sens où ils sont basés sur les entités constitutives du système, qui sont explicitement formalisées et distribuées dans un réseau d'interactions. Nous les qualifierons d'individus-centrés lorsque les entités du système correspondent effectivement aux individus d'une population, suivant le sens étroit défini, en écologie, par J. Uchmański et V. Grimm (1996 ; Grimm et Railsback, 2005).

La démarche sous-tendue par l'approche de modélisation distribuée est de type *bottom-up*, volontiers qualifiée de constructiviste (Goldstein, 1999) ou *générative* (Epstein, 1999). Elle consiste à formaliser en entrée du modèle, sur la base d'hypothèses simplificatrices, la description des entités discrètes et la manière dont elles se comportent et interagissent pour générer, par la simulation, la structure et la dynamique globale du système étudié, observée en sortie du modèle. Historiquement, les premiers modèles de systèmes distribués qui ont commencé à explorer la complexité d'agrégation sont les automates cellulaires (Wolfram, 1984). Un automate

cellulaire est défini comme un réseau de cellules où chacune prend un état possible parmi un ensemble d'états possibles. A chaque itération, des *règles de transition* sont appliquées à toutes les cellules, qui spécifient comment les différents états des cellules réagiront aux configurations d'états se trouvant dans le *voisinage* immédiat de chaque cellule. Le principal apport de ces modèles, théorique, a été de préciser comment des propriétés globales émergent d'interactions strictement individuelles et locales, tandis que l'utilisation de règles simples, déterministes et invariantes a permis de réitérer le message de la complexité déterministe.

Ainsi, pour reprendre l'exemple de l'écologie théorique développé plus haut, H. Couclelis (1988) a utilisé un automate cellulaire déterministe pour simuler la dynamique d'une population animale sur un espace isotrope, en appliquant une fonction de densité de population à chaque cellule de l'automate. Cette fonction exprime l'hypothèse que la croissance locale de la population au niveau d'une cellule au pas de temps $t + 1$ dépend de sa densité et de celle des cellules environnantes à l'instant t . A partir de cette règle initiale, qui reprend l'hypothèse simplificatrice du modèle logistique holiste, mais en la formalisant au niveau des entités discrètes du système, les simulations génèrent des structures spatio-temporelles complexes : outre le fait qu'elles reproduisent la gamme variée des dynamiques temporelles obtenues à l'aide du modèle holiste (May, 1976), l'originalité de l'approche distribuée est qu'elle permet d'observer au niveau global l'émergence de formes particulières d'organisation de la population, plus ou moins stables, très sensibles à la distribution spatiale initiale de la population. La reconnaissance de l'importance de ce facteur, jusqu'alors peu étudié parmi l'ensemble des facteurs susceptibles d'influencer la dynamique d'une population, constitue en un sens un plaidoyer pour l'élaboration de modèles intégrant davantage de détails de la réalité, à commencer par la considération d'entités discrètes, distribuées dans un environnement spatial explicite (Uchmański et Grimm, 1996 ; Grimm et Railsback, 2005).

1.1.2.2 ... aux modèles à base d'agents adaptatifs : diversité des agents et structure des interactions peuvent faire la différence

Après les automates cellulaires, modèles distribués les plus simples, l'exploration de la complexité d'agrégation dans les systèmes distribués se poursuit avec l'idée que des comportements complexes émergent dans des systèmes possédant un haut degré

d'hétérogénéité parmi leurs composants et un arrangement particulier de ces composants (Levin, 1999 ; Parrott, 2002). Ainsi a-t-on vu ces dernières années se développer un intérêt porté aux systèmes complexes qualifiés d'adaptatifs. Ce terme, au demeurant très proche des concepts d'auto-organisation et d'autopoïèse, fait référence à la tendance qu'ont de nombreux systèmes à rester globalement stables, malgré les changements permanents qui s'observent parmi ses composants individuels (Holland, 1995). Dans cette optique, pour modéliser de tels systèmes, besoin est de rompre avec l'homogénéité et l'invariance des règles de comportement formulées au niveau des entités du système.

Les modèles à base d'agents adaptatifs vont dans ce sens. Issus de l'Intelligence Artificielle, relevant du domaine des Systèmes Multi-Agents (Drogoul, 2005), ils forment une nouvelle classe de modèles distribués dans lesquelles les agents adaptatifs sont des entités diversifiées et autonomes, programmées de sorte qu'elles soient capables d'apprendre de leurs interactions locales avec les autres entités du système et puissent changer leur comportement en vue d'atteindre un but préalablement défini (Epstein, 1999 ; Bonabeau, 2002 ; Macal et North, 2007 ; Parrott, 2008). Dans la littérature, une distinction s'est ainsi constituée entre ces modèles où les agents sont dits cognitifs, capables d'anticiper et planifier leur comportement et des modèles plus simplement constitués d'agents réactifs (Ferber, 2006). A propos de ces derniers, certains auteurs se réservent d'utiliser le terme *agent* (Macal et North, 2005 ; Parrott, 2008), d'autant qu'il est perçu différemment selon que l'on se place du point de vue du thématique ou de l'informatique (Drogoul et al., 2003). Pour ces raisons, lorsque les agents formalisés dans un Système Multi-Agents sont purement réactifs et désignent des individus, nous préférons qualifier le modèle d'individu-centré. Notons toutefois que dans l'étude des dynamiques de populations et des organisations socio-spatiales, les entités élémentaires du système peuvent, en fonction de nos hypothèses sur les mécanismes moteurs du phénomène étudié, désigner des entités infra-individuelles ou supra-individuelles, comme des groupes d'individus, ou bien encore des objets *agentifiés* (Sanders, 2007).

1.1.3 Le statut épistémologique du modèle et de la simulation en question

Finalement, le *tournant de la complexité* invoqué par E. Morin (1990), en rupture avec le réductionnisme de Descartes qui réduit le tout étudié à ses éléments les plus simples, se démarque aussi progressivement de la démarche systémique classique qui aborde le système de manière holiste sans tenir compte de l'hétérogénéité et des différences de comportements des entités qui le composent. Au cœur de ce nouveau paradigme qui se met en place, se trouve l'idée que la modélisation des systèmes dynamiques est un moyen essentiel de la compréhension de la réalité et de la construction théorique. Elle permet d'étudier les mécanismes internes à la *boîte noire* (Susser et Susser, 1996b), reliant facteurs causaux et configurations observées.

Il apparaît donc que la science de la complexité repose entièrement sur des modèles de simulation de la réalité, qui impliquent des décisions de la part du modélisateur sur *ce qui est*, sur *ce qui est utile à représenter ou à laisser de côté* à travers les hypothèses simplificatrices, mais également *sur comment le formaliser*. (O'Sullivan, 2004 ; Becker et al., 2005 ; Livet et al., 2008). L'exploration de la complexité liée à l'articulation des processus entre les niveaux nous pousse à élaborer des modèles selon une approche *générative* ou constructiviste, dont les propriétés observées à un niveau sont dérivées des propriétés de ses entités constitutives formalisées à un niveau inférieur. Or aujourd'hui, grâce au calcul distribué sur une grande quantité d'ordinateurs, l'informatique permet de simuler des systèmes complexes qui mettent en jeu des millions de constituants hétérogènes en interaction (Bonabeau et Theraulaz, 1994 ; Epstein et Axtell, 1996).

Cela ne va pas sans poser de question sur l'évolution du statut épistémologique du modèle, dans son rôle intermédiaire entre théorie et empirie (Le Moigne, 1999 ; Becker et al., 2005 ; Varenne, 2007). Les premiers modèles dynamiques, par leur fort degré d'abstraction, ont longtemps été considérés comme relevant du domaine de la théorie, permettant l'*exploration conceptuelle* des propriétés internes au modèle dans une démarche hypothético-déductive, à l'opposé des méthodes empiriques observationnelles et expérimentales (Phan et Varenne, 2009). En contraste, les dernières avancées des sciences computationnelles offriraient la possibilité nouvelle d'appliquer une démarche expérimentale classique à une classe de phénomènes

macroscopiques jusqu'alors non manipulables, au travers de simulations réalisées sur des modèles volontiers perçus comme représentant une *réalité virtuelle* ou une *empirie simulée* (Axelrod, 1997 ; Epstein, 1999 ; Deffuant et al., 2003 ; Janssen et Ostrom, 2006). En effet, le développement d'un modèle procède d'une même démarche d'isolement du ou des mécanismes causaux présumés que celle réalisée dans le cadre du montage d'une expérience (Mäki, 2005). La différence, de taille, est qu'un modèle simule la réalité *in silico*, au contraire d'une expérience classique où les entités utilisées pour l'expérience sont bien les mêmes que dans la réalité.

Nous nuancerons les deux positions contrastées que nous venons d'exposer en rappelant le rôle assigné au modèle par M. L. Minsky (1965, p. 45, trad. pers.) et qui demeure inhérent à toute entreprise de modélisation : « *aux yeux d'un observateur B, un objet A* est un modèle d'un objet A dans la mesure où B peut utiliser A* pour répondre à des questions qu'il se pose sur A* ». La modélisation impliquera donc toujours une simplification de la réalité, réalisée d'après nos hypothèses sur les entités, leurs propriétés et leurs relations, suffisantes à intégrer pour répondre à une question posée. Par ailleurs, quel que soit le degré d'abstraction du modèle, l'utilisation d'une démarche expérimentale est justifiée dès lors que les règles de fonctionnement du modèle, bien que totalement spécifiées, ne permettent pas de déduire son comportement global, ce qui est inhérent à tout système complexe. Mais, pour que le résultat d'une expérience réalisée sur un modèle puisse être inféré à la réalité, il reste un pas à franchir, celui de la validité du modèle à l'égard de ce qu'il est censé représenter. Cette question n'est pas évidente à traiter dans la mesure où un modèle n'a pas vocation, justement, à représenter toute la réalité, nous y reviendrons (chapitre 5, 3.3.1).

Les différents éléments évoqués ci-dessus vont dans le sens de la nécessité d'adopter une démarche de modélisation privilégiant la parcimonie plutôt que l'exhaustivité, intégrant pas à pas les détails de la réalité en vue de mesurer leurs effets sur le comportement global. C'est de cette manière qu'a progressé la science de la complexité, c'est de cette manière que peut progresser la connaissance sur l'expression d'une maladie transmissible comme la peste à travers la modélisation, comme nous nous attacherons à le montrer en suivant.

1.2. Reconnaissance et modélisation de la complexité de l'expression des maladies transmissibles

1.2.1 La reconnaissance ancienne des non-linéarités dans un système pathogène

Le *tournant de la complexité*, dont nous venons d'esquisser les contours, passe par une rupture avec le paradigme linéaire, qui réduisait la connaissance d'un tout à la connaissance des éléments qui le composent. Pour comprendre la complexité de l'expression globale d'une maladie transmissible, un premier pas essentiel à franchir consiste donc à préciser d'où proviennent les non-linéarités du système de transmission, qui mettent à bas l'hypothèse réductionniste selon laquelle une population se résume à la somme de ses individus et qu'il suffit de comprendre les déterminants des cas de manière isolée pour comprendre la distribution globale de la maladie (Gatrell, 2005 ; Koopman, 2005a ; Pearce et Merletti, 2006).

La question de la non-linéarité peut-être traitée sous deux angles particuliers qu'il convient de ne pas confondre (Koopman et Longini, 1994) : un premier angle, largement discuté dans notre deuxième chapitre, concerne la recherche de causalités établies, dans la tradition observationnelle, d'après l'association entre un ou plusieurs facteurs de risque et un niveau de présence de la maladie. De ce point de vue, les relations non-linéaires sont celles qui ne satisfont pas à deux principes. Celui de proportionnalité, d'une part, entre un facteur de risque X et un niveau d'infection Y ; celui de superposition, d'autre part : si Y est linéairement associé à plusieurs facteurs $X_1...X_n$, la probabilité de Y est la somme de ses composantes affectées de leur coefficient respectif (Philippe et Mansi, 1998). La nature multiple, multi-niveaux et non-linéaire de la causalité est aujourd'hui largement prise en compte dans les modèles statistiques de l'épidémiologie observationnelle.

Un deuxième angle d'analyse des non-linéarités dans un système pathogène concerne la dynamique de l'infection. Or, dans la plupart des études épidémiologiques observationnelles classiques, l'on peut traiter de causalités non-linéaires entre facteurs de risque et niveaux de maladie tout en supposant implicitement que la maladie est

générée par des processus qui sont linéairement dynamiques, c'est-à-dire qu'on considère que les états épidémiologiques des individus qui composent la population étudiée sont des faits indépendants les uns des autres (Koopman, 1996). Pourtant, la reconnaissance que la probabilité pour un individu de développer la maladie dépend de celle des autres individus de la population, et donc rétroactivement de la prévalence globale, est très ancienne et d'une évidence particulière pour les maladies transmissibles (Ross, 1916) : ce sont précisément les contacts contagieux qui se produisent entre les individus infectieux et susceptibles au cours du processus de transmission qui rendent l'expression d'une maladie transmissible non-linéaire et complexe.

Cela fait qu'au niveau individuel, un individu peut être affecté par les facteurs de risque d'un autre individu, avec lequel il entre directement ou indirectement en contact. Il existe en effet de nombreuses façons, pour un facteur de risque, d'exercer une influence indirecte sur un individu sain, outre une influence directe sur sa susceptibilité biologique, qui va modifier sa probabilité de développer l'infection. Un facteur de risque peut :

- altérer la contagiosité d'un individu infectieux avec lequel l'individu sain entre en contact (la quantité d'agents pathogènes excrétés par cet individu infectieux) ;
- modifier la quantité ou la viabilité des pathogènes entre le moment où ils sont excrétés par l'individu contagieux et le moment où ils atteignent l'individu susceptible ;
- modifier le nombre de contacts réalisés par l'individu susceptible ;
- modifier les individus contactés par cet individu sans en changer le nombre (Koopman et Longini, 1994).

Au niveau de la population, la non-linéarité du processus de transmission, qui repose sur les contacts individuels, fait que la prévalence de l'infection dans la population ne dépend pas seulement de l'exposition indépendante des individus à des facteurs de risque identifiés mais aussi de la structure des contacts qui se réalisent entre eux (Koopman et Lynch, 1999). Certains facteurs de risque concernent donc des propriétés structurelles des populations, irréductibles au niveau individuel.

On perçoit là toute la limite des traditionnelles études observationnelles à saisir la complexité de l'expression d'une maladie transmissible, qui, en plus des difficultés liées à la disponibilité de données suffisamment détaillées, peinent à reconnaître les non-linéarités générées par le processus de transmission (Koopman, 1996). Réalisées au niveau individuel ou au niveau écologique, elles se révèlent d'abord impuissantes à examiner simultanément les effets de facteurs de risque individuels et structurels sur les états épidémiologiques observés. Le développement des modèles statistiques multi-niveaux permet de contrer en partie cette limitation, par le fait qu'ils permettent de prendre en compte des variables définies au niveau du groupe au côté de variables individuelles. Mais leur limitation majeure est qu'ils ne considèrent pas facilement la dimension temporelle. Ils ne prennent donc pas facilement en compte les relations dynamiques et rétroactives entre facteurs de risque et états épidémiologiques (Diez-Roux et Aiello, 2005). Au niveau individuel pourtant, l'infection à l'instant t d'un individu constitue, à l'instant $t+1$, un facteur de risque supplémentaire pour un autre individu de son entourage, tandis qu'au niveau de la population, l'incidence de la maladie entre t et $t+1$ dépend de la prévalence de la maladie au temps t .

La reconnaissance de la complexité de l'expression endémo-épidémique d'une maladie transmissible comme la peste, qui réside dans les interactions, définies par les contacts contagieux, entre ses entités constitutives, rend donc son approche par la modélisation dynamique pertinente. Elle passe par l'élaboration de modèles qui intègrent au minimum la dimension temporelle d'une part, une hypothèse simplificatrice relative à la distribution spatiale des entités individuelles et à leurs contacts d'autre part, pour simuler les processus dynamiques de la maladie dans la population. De cette manière, comme le résumant J. S. Koopman et J. W. Lynch (1999, p. 1173, trad. pers.), « *la caractéristique qui distingue le mieux les modèles dynamiques du système de transmission du modèle statique de l'ensemble de causes suffisant* [Rothman, 1976 ; Rothman, 2005] *est qu'ils intègrent les effets non-linéaires au niveau de la population.* »

1.2.2 Modélisation de la dynamique non-linéaire d'une maladie transmissible dans une perspective holiste : l'hypothèse simplificatrice de l'action de masse

La reconnaissance ancienne des non-linéarités liées à la dynamique des maladies transmissibles s'est faite à travers le développement d'une première classe de modèles dynamiques, dont la formalisation remonte à environ un siècle, avec les travaux fondateurs de R. Ross (1916) et W. O. Kermack et A. G. McKendrick (1927) notamment, succédant de peu aux découvertes pasteuriennes (Heesterbeek, 2005). Ces premiers modèles, mathématiques, ont joué un rôle essentiel dans la construction de la théorie en épidémiologie (Anderson et May, 1991) et plus largement en biologie des populations (Murray, 1993). Pourtant, l'épidémiologie théorique a représenté, jusque dans les années 1970-80, une part faible de la recherche épidémiologique, évoluant dans l'ombre et entretenant peu de rapports avec l'épidémiologie observationnelle (Koopman, 2005a ; Valleron et Schwartz, 2006). La raison principale de cette relative déconnexion entre formalisation théorique et données de terrain est le fort degré d'abstraction de modèles abordant la maladie de manière holiste, directement au niveau de la population. S'ils ont été conçus par des épidémiologistes, ils ont par la suite été repris et analysés par des bio-mathématiciens pas toujours soucieux de les confronter aux données de terrain, tandis que les épidémiologistes focalisaient de plus en plus leurs recherches sur l'identification de causes aux niveaux individuel et inférieur (Koopman, 2005b).

Sans entrer de suite dans sa description détaillée, le modèle épidémique le plus simple (Kermack et McKendrick, 1927) décrit la dynamique d'une maladie transmissible dans une population d'hôtes par un système d'équations à variables d'état. Chaque variable décrit le nombre d'individus se trouvant aux différents états épidémiologiques en fonction du temps. Tout comme les premiers modèles de l'écologie théorique, du modèle logistique, décrivant la variation de la taille d'une seule population, aux modèles décrivant la dynamique de population de multiples espèces interagissantes, les premiers modèles épidémiques sont fondés sur une hypothèse simplificatrice principale, celle de densité-dépendance. L'incidence est décrite par la loi de l'action de masse qui simplifie considérablement le processus de rencontre entre les individus en les assimilant à des molécules se déplaçant dans un gaz ou une solution. Selon cette hypothèse empruntée à la chimie réactionnaire (Ross,

1916 ; Heesterbeek, 2005), les individus se rencontrent au hasard et le nombre de nouveaux cas d'infection à l'instant $t+1$ est proportionnel au produit des densités des sous-populations susceptible et infectieuse à l'instant t . C'est la manière la plus simple de représenter directement au niveau de la population, dans un système d'équations différentielles, les effets non-linéaires des interactions se produisant au niveau individuel.

L'épidémiologie théorique des maladies transmissibles, entièrement fondée sur des modèles du système de transmission, procède donc d'une démarche qui consiste à ignorer volontairement certains aspects de la réalité de sorte que l'essentiel du phénomène étudié puisse être saisi et mis en lumière (Mollison, 1995). A partir de là, différentes voies de complexification du modèle mathématique de base sont possibles, par l'intégration progressive de différentes sources d'hétérogénéité inhérentes aux entités individuelles, à leur distribution et à leurs contacts, pour explorer, à travers la simulation, des questions relatives à l'expression des différentes maladies. Parmi celles-ci figure la question de l'instauration de régimes périodiques réguliers ou chaotiques (Grenfell et al., 1995 ; Earn et al., 2000 ; May, 2000).

1.2.3 Le potentiel unificateur de la modélisation individu-centrée dans l'étude de l'expression des maladies transmissibles

Fondamentalement, les processus de contact et de transmission d'une maladie sont des conséquences des comportements d'individus distribués spatialement. Or, l'adoption d'un point de vue holiste sur la dynamique de la maladie amène à simplifier considérablement les interactions multiples se produisant localement entre des entités nombreuses, hétérogènes et évolutives. L'influence grandissante du paradigme de la complexité, posant la question de l'articulation des processus selon les niveaux, conduit l'épidémiologie théorique à évoluer dans le sens d'une meilleure prise en compte de la diversité biologique des individus et de la structure de leurs interactions socio-spatiales (Koopman, 2004 ; Keeling, 1999 ; Keeling, 2005a ; Bansal et al., 2007). L'idée sous-jacente est que cette diversité peut profondément affecter la dynamique de l'infection. Dans ce sens, les méthodes récentes de modélisation informatique distribuée, des automates cellulaires simples aux modèles à base d'agents adaptatifs, conduisent à l'élaboration de modèles épidémiologiques

avec une approche *bottom-up*, dont les propriétés émergentes observées au niveau de la population sont dérivées des propriétés formalisées au niveau individuel. Ces modèles individus-centrés participent donc à une classe de modèles dits *structurés*, qui contrastent sur deux aspects essentiels avec les modèles holistes *non structurés* fondés sur l'hypothèse de l'action de masse :

- les individus sont uniques ; ils diffèrent les uns des autres selon différents aspects considérés dans le modèle ;
- leurs interactions écologiques ne se résument pas à des rencontres aléatoires ; le principe de la localité prime, ce qui signifie qu'un individu particulier est affecté avant tout par les organismes qui se trouvent dans son voisinage spatio-temporel (DeAngelis et Gross, 1992 ; de Roos et Persson, 2005 ; Odenbaugh, 2005).

Le développement de modèles devenant progressivement plus réalistes, considérant des individus distribués dans un réseau de contacts, pousse à un rétablissement du lien, dans l'étude des maladies transmissibles, entre formalisation théorique et observations de terrain. Il pousse à une convergence de deux traditions qui ont longtemps évolué séparément au sein de la discipline épidémiologique : d'un côté, celle d'une épidémiologie observationnelle et expérimentale qui identifient les facteurs de risque et mécanismes de développement de la maladie au niveau individuel sans considérer les interdépendances des états individuels, en lien avec la dynamique globale ; d'un autre côté, celle d'une épidémiologie théorique qui, à ses débuts, formalisait des modèles du système de transmission au niveau de la population sans considération des variations de susceptibilité et d'exposition individuelle, avec un taux de contact et une probabilité de transmission constants (Mollison et al., 1994 ; Koopman et Lynch, 1999 ; Koopman, 2004 ; Koopman, 2005a). Par ailleurs, le développement de modèles de plus en plus détaillés, qui reposent sur une description naturelle et flexible de *qui est susceptible d'entrer en contact avec qui*, les rend plus crédible pour aborder les problèmes liés au contrôle de l'infection. Ils apportent la possibilité d'évaluer, par la simulation, les effets de différentes mesures d'action potentielles qui tiennent compte de la structure des contacts.

Au-delà de la discipline épidémiologique, la modélisation de type *bottom-up* permet l'intégration des connaissances issues des différents champs disciplinaires concernés

par l'étude des maladies transmissibles à différents niveaux d'organisation. En reconnaissant le niveau individuel comme le niveau fondamental auquel le processus de transmission se réalise, elle favorise par exemple l'intégration des connaissances issues des recherches biomoléculaires en évaluant les effets, sur la dynamique globale, des composants génétiques et des mécanismes internes à l'individu susceptibles de modifier sa susceptibilité ou sa contagiosité. Tout comme elle permet d'évaluer les effets, sur la dynamique de la maladie, de facteurs environnementaux, par exemple climatiques, en supposant que leurs effets écologiques sur les mécanismes individuels, dans le sens *top-down*, soient connus. Enfin, la modélisation distribuée et les Systèmes Multi-Agents particulièrement, dans la mesure où ils comportent une dimension socio-spatiale explicite et offrent la possibilité d'implémenter des comportements individuels diversifiés et adaptatifs, amènent à intégrer les connaissances issues des sciences sociales, susceptibles d'influencer les réseaux de contacts et donc les processus endémo-épidémiques (Daudé, 2004 ; Daudé, 2005 ; Daudé et Eliot, 2005 ; Eliot et Daudé, 2006 ; Sanders, 2007 ; O'Sullivan, 2008).

Comme nous l'évoquions en introduction de notre deuxième partie, l'épidémiologie spatiale, utilisant les méthodes traditionnelles de l'analyse spatiale, était habituée à caractériser les configurations endémo-épidémiques observées au niveau global pour en rechercher les causes et processus sous-jacents (Mayer, 1983 ; Gesler, 1986). La modélisation distribuée lui apporte une nouvelle orientation constructiviste et expérimentale, où l'on explore les configurations simulées de la maladie au regard de nos hypothèses sur la distribution de la population, les comportements individuels et les structures d'interaction (Gatrell, 2005). Une telle démarche paraît à même de rendre compte des effets non-linéaires, au niveau global, dus au processus de transmission au niveau individuel et qui font :

- qu'un même résultat peut être produit à partir d'un grand nombre de configurations initiales possibles ;
- qu'à partir d'une même situation initiale, les lois d'interactions ont des effets globaux non triviaux et parfois inattendus.

1.3 Synthèse du complexe pathogène et du système pathogène : le système pathogène complexe

En guise de bilan, le *tournant de la complexité* apporte de nouveaux fondements théoriques et méthodologiques à l'étude de l'expression des maladies transmissibles. Dans une évolution du questionnement poussant à étudier les mécanismes endémo-épidémiques de la maladie à une résolution fine, les méthodes observationnelles classiques échouent à prendre en compte de manière adéquate l'articulation du risque individuel et du risque au niveau de la population. En réponse à cette limite, à laquelle il faut ajouter la difficulté liée au suivi, sur le terrain, des populations concernées, le tournant de la complexité se fonde sur une longue tradition de modélisation des systèmes dynamiques pour un dépassement du réductionnisme et une meilleure prise en compte des non-linéarités du processus de transmission.

Cela nous amène à opérer un glissement conceptuel vers la considération d'un système pathogène qualifié de complexe (Gatrell, 2005 ; Koopman, 2005a ; Pearce et Merletti, 2006). Le système pathogène complexe propose en quelque sorte une synthèse du complexe pathogène (Sorre, 1933) et du système pathogène (Picheral, 1982), concepts que nous avons successivement présentés dans notre première partie (chapitre 1, 3.1 ; chapitre 2, 1.2) : en effet, il réhabilite d'une part la notion d'interaction parasitaire entre les entités individuelles des différentes populations d'hôtes et de vecteurs qui forment le complexe pathogène. D'autre part, il associe à ces entités individuelles, aux populations qu'ils forment et à leur environnement les multiples facteurs de risque, identifiés à différents niveaux, qui composent le système pathogène.

Ce glissement conceptuel étant fait, la simulation permet d'expérimenter *in silico* sur les mécanismes endémo-épidémiques de la maladie, ce qui apparaît impossible dans la réalité. Elle repose sur des modèles qui formalisent, selon des hypothèses simplificatrices, les comportements des individus, leurs contacts, la transmission et l'évolution de la maladie chez ces individus. En référence à la célèbre recommandation d'Einstein de garder les choses aussi simples que possibles mais non simplistes (Calaprice, 2000, p. 314), une bonne raison pour qu'un modèle

épidémiologique reste aussi simple que possible est que la complexité réaliste peut être contreproductive à la compréhension et la formalisation théorique. Déterminer les effets de chaque détail consomme en effet de la ressource et détourne l'attention sur les éléments essentiels. A l'opposé, une autre bonne raison pour qu'un modèle ne soit pas simpliste est qu'il peut amener à ignorer des détails essentiels ce qui, au final, peut avoir pour conséquence de prendre de mauvaises décisions qui peuvent coûter des vies. Pour éviter l'un et l'autre des travers, il faut développer les modèles pas à pas, comparer les modèles entre eux (Rahmandad et Sterman, 2008), de sorte qu'il soit possible d'évaluer la robustesse des inférences réalisées, en regard des hypothèses simplificatrices introduites (Durrett et Levin, 1994 ; Manson, 2002 ; Koopman, 2005a).

2. Les apports de l'épidémiologie théorique : intégration progressive de l'hétérogénéité spatiale et de l'individualité dans les modèles endémo-épidémiques

L'exposé des grands principes du *tournant de la complexité* appliqué à l'étude des processus endémo-épidémiques des maladies transmissibles nous amène à examiner plus en détail les principaux apports d'une épidémiologie théorique fondée sur le développement et l'exploration des propriétés de modèles dynamiques du système de transmission. Sa progression s'est faite dans un sens *top-down*, qui a consisté à introduire progressivement dans les modèles différentes sources d'hétérogénéité inhérentes aux entités individuelles et à leur distribution spatiale notamment, pour en explorer les effets sur l'expression de la maladie au niveau de la population.

Les travaux de cette épidémiologie théorique ont été principalement guidés par un questionnement relatif aux conditions pour qu'une maladie introduite dans une population puisse d'une part évoluer en une épidémie, et d'autre part s'y pérenniser à

un niveau endémique, là où précisément les méthodes observationnelles ont montré leurs limites (chapitre 3, 3.3).

2.1 Un apport des modèles compartimentaux : le théorème du seuil endémo-épidémique

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, les premiers modèles dynamiques de maladies transmissibles sont des modèles compartimentaux, formalisés par des équations différentielles qui modélisent des populations continues plutôt que des individus discrets et simplifient le processus de contact et de transmission au niveau individuel par la loi de l'action de masse. Chaque équation décrit la variation de la taille des différentes classes de population se trouvant aux différents états épidémiologiques en fonction du temps, en considérant l'hypothèse d'homogénéité à l'intérieur de chaque classe, c'est-à-dire le fait que tous les individus sont strictement identiques.

2.1.1 Le modèle basique de Kermack-McKendrick à une seule population d'hôtes et ses extensions

2.1.1.1 Le modèle épidémique SIR

2.1.1.1.1 Les hypothèses simplificatrices du modèle

Le modèle épidémiologique de base, initialement formulé par W. O. Kermack et A. G. McKendrick (1927), est un modèle compartimental déterministe de type SIR, qui considère la dynamique d'une maladie directement transmissible dans une seule population d'hôtes divisée en trois classes selon les différents états épidémiologiques individuels considérés (figure 15) :

- la classe des individus susceptibles S
- celle des infectés I , où tous les individus infectés sont supposés infectieux, c'est-à-dire capables de transmettre la maladie sans distinction d'un état où l'infection est

latente entre le moment de l'infection et le début de la contagiosité

- celle des retirés R , qui comprend indistinctement les individus morts de la maladie et ceux rétablis et immunisés, de sorte qu'ils ne puissent plus être à nouveau infectés.

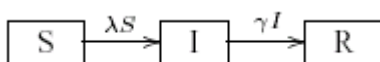


Figure 15. Classes de population et flux du modèle épidémique classique (d'après Kermack et McKendrick, 1927)

Ce modèle de base est un modèle épidémique, conçu pour mettre l'accent sur la dynamique épidémique d'une maladie à court terme, dans une population de taille N constante qui ne se renouvelle pas, sans naissance ni décès liés au cycle de vie naturel. La dynamique épidémique est représentée par les trois équations différentielles suivantes, qui décrivent la variation d'abondance des trois classes de population et les flux d'individus de l'une à l'autre :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\lambda S \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda S - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

Concernant le flux de la classe susceptible à la classe infectieuse, l'incidence, ou nombre de nouveaux cas d'infection par unité de temps, est déterminée par le taux d'infection λ auquel les individus susceptibles deviennent infectieux. Dans le modèle traditionnel, ce taux est formulé dans l'hypothèse d'une transmission réalisée suivant une loi de pure action de masse, c'est-à-dire qu'il est proportionnel à la prévalence ou nombre des individus infectieux :

$$\lambda = \alpha I$$

α est un coefficient d'action de masse sans signification épidémiologique particulière, mais qui traduit implicitement le fait que le taux de contact β , ou nombre moyen de contacts par personne et par unité de temps, augmente linéairement avec la taille de la population N .

La plupart des auteurs qui fondent leurs travaux sur ce modèle original utilisent une version de la fonction de transmission différente en considérant l'hypothèse de pseudo action de masse, fréquence-dépendante (Hethcote, 2005 ; Keeling, 2005a ; Choisy et al., 2007). Selon cette hypothèse alternative à la pure action de masse, dite densité-dépendante, l'incidence est liée à la proportion de la population infectieuse (I/N), de sorte que chaque individu susceptible rencontre à chaque pas de temps un nombre fixe d'individus β indépendant de N . C'est la proportion d'entre eux qui sont infectieux qui détermine le taux d'infection :

$$\lambda = \beta \frac{I}{N}$$

Pour les maladies humaines et animales, cette hypothèse apparaît plus plausible que la première évoquée, dans la mesure où la transmission de la maladie se réalise avant tout localement, si bien que le nombre et la configuration des rencontres journalières sont peu liés à la taille de la population totale (Hethcote, 2005). Mais lorsque la population reste constante, les résultats de la version fréquence-dépendante varient peu de ceux de la version densité-dépendante (Keeling, 2005a). Quelle que soit la version de ce modèle de base, une conséquence fondamentale du formalisme à équations différentielles et de la loi de l'action de masse est que les rencontres, qui se font au taux β , sont supposées aléatoires. Cela signifie que la population est constamment mélangée de façon homogène et que tout individu a la même probabilité d'entrer en contact avec n'importe quel autre individu. De plus, le contact est un processus instantané sans considération de sa possible inscription dans la durée. Enfin, tout contact $S-I$ cause une transmission, après quoi la population est remélangée.

Le flux de la classe des susceptibles à celle des retirés, qui agrège, au niveau global, les évolutions et issues individuelles de la maladie, est déterminé par un taux de retrait γ constant. Cela revient à supposer une distribution exponentielle des périodes

infectieuses individuelles, dont la moyenne est $1/\gamma$: à chaque unité de temps, un nombre constant d'individus quitte la classe des infectieux sans considération de la période qui s'est écoulée depuis l'infection.

2.1.1.1.2 Un seuil épidémique défini sur la population susceptible initiale

Dans sa forme la plus simple, le modèle de Kermack-McKendrick permet d'aborder une série de questions qui concernent la dynamique temporelle d'une épidémie (Anderson et May, 1991, Diekmann et Heesterbeek, 2000) : étant spécifiés le taux d'infection et le taux de retrait, l'introduction de l'agent pathogène dans une population d'hôtes conduira-t-elle au développement d'une épidémie ? Quelle sera son cours et notamment quand s'amorcera son déclin jusqu'à son extinction ?

Une variable-clé peut alors être définie, le taux de reproduction épidémique R (à ne pas confondre avec la densité R des retirés). Défini à un instant t , cette variable mesure le nombre d'infections secondaires causées par un individu infectieux typique introduit à t , durant sa période entière d'infectiosité. Elle s'écrit, pour le modèle fréquence-dépendant :

$$R(t) = s_t \beta \frac{1}{\gamma}$$

où $s_t = \frac{S(t)}{N}$ est la proportion d'individus susceptibles à l'instant t , β est le taux de contact et $\frac{1}{\gamma}$ est la période infectieuse moyenne. Le taux de reproduction épidémique initial $R(0)$ désigne le nombre moyen d'infections secondaires causées par l'introduction d'un individu infectieux à l'instant initial $t = 0$. Le taux de reproduction de base noté R_0 , lui, désigne le taux de reproduction initial dans le cas particulier où un individu est introduit dans une population entièrement susceptible ($s_0 = 1$) (Hethcote, 2005). Il s'écrit alors :

$$R_0 = \beta \frac{1}{\gamma}$$

A partir de là, il est possible de dégager un effet de seuil sur le taux de reproduction

épidémique, qui conditionne le développement ou non d'une épidémie ainsi que son déclin. Ce seuil constitue, autrement dit, une bifurcation générée par les non-linéarités du système d'équations déterministes (Nåsell, 1995). A l'instant initial, où l'on introduit un petit nombre d'individus infectieux dans la population :

- si $R(0) > 1$, un infectieux typique se remplace initialement par plus d'un nouvel individu infectieux. Il se produit donc une épidémie (figure 16) : la proportion i_t des infectieux augmente jusqu'à une valeur maximale calculable tandis que la proportion des susceptibles s_t diminue. Lorsque s_t passe en dessous d'une valeur égale à $1/R_0$ de sorte que $R(t)$ passe en dessous de 1, s'amorce le déclin de l'épidémie. L'extinction est inévitable parce que la population des susceptibles n'est pas renouvelée et s_t décroît toujours.
- Si $R(0) \leq 1$, alors aucune épidémie ne se développera et la population infectieuse ne fera que décroître jusqu'à extinction finale.

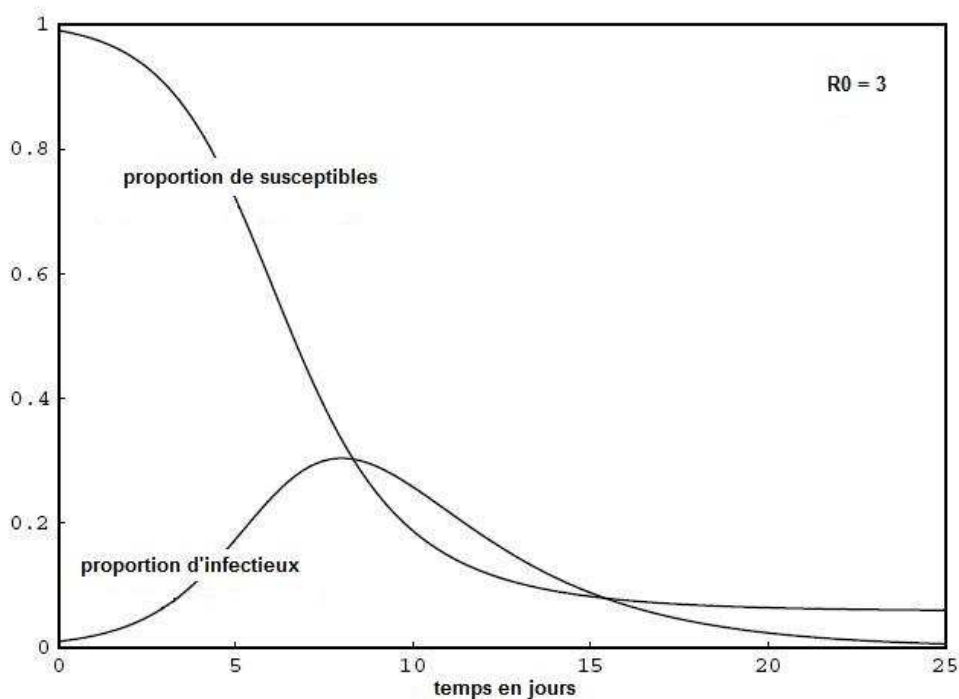


Figure 16. Solutions du modèle épidémique classique SIR avec $R_0 = 3$ et une période infectieuse moyenne $1/\gamma = 3$ jours (source : Hethcote, 2005)

Le taux de reproduction épidémique initial sert donc, dans ce modèle d'action de masse déterministe, à mettre en évidence un seuil épidémique, ou seuil d'invasion, sur la population susceptible initiale. En effet, dans sa version fréquence-dépendante, puisque $R(0)$ dépend de la proportion des susceptibles s_0 , il existe une proportion critique γ/β de cette population au-delà de laquelle, pour un taux de contact et une période moyenne infectieuse fixés, une épidémie se développe. Dans le modèle densité-dépendant, où R à l'initialisation est fonction de la densité ou taille de la population de susceptibles $S(0)$, c'est une densité seuil égale à γ/α qui est nécessaire pour initier une épidémie (Anderson et May, 1991).

2.1.1.2 Le modèle endémique SIR

Pour aborder la question de l'endémicité et étudier les conditions limites de persistance à long terme d'une maladie transmissible dans une population d'hôtes, il faut considérer un système ouvert et introduire la possibilité pour cette population de se régénérer. Pour cela, une évolution est apportée au modèle épidémique de base (figure 17). Elle consiste à introduire un flux de naissances ou d'émigration dans la classe des susceptibles à un taux μ , et un flux de sortie de décès ou d'immigration, concernant toutes les classes S, I, R , au même taux μ , de sorte que la population N reste constante (Anderson et May, 1991, Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Hethcote, 2005 ; Choisy et al., 2007).

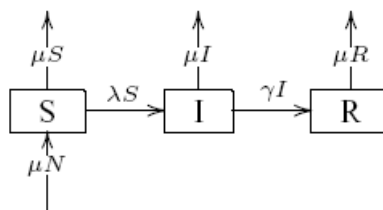


Figure 17. Classes de population et flux du modèle endémique classique

Dans ce cas, le taux de reproduction épidémique s'écrit $R(t) = s_t \beta \frac{1}{\gamma + \mu}$ et le système

possède deux points d'équilibre stable. A l'initialisation, où l'on introduit un petit nombre d'individus infectieux dans la population, l'atteinte de l'un ou l'autre dépend alors précisément du taux de reproduction de base R_0 (Hethcote, 2005) :

- si $R_0 \leq 1$, la maladie décroît et atteint le point d'équilibre donné par $s_t = 1$ et $i_t = 0$, c'est-à-dire celui qui correspond à l'extinction de l'infection.
- Si $R_0 > 1$, avec i_0 suffisamment petit et s_0 suffisamment grand pour que $R(0)$ dépasse l'unité, alors la proportion i_t des infectieux augmente jusqu'à un premier pic épidémique, puis décroît jusqu'à un minimum, le temps que la population susceptible se reconstitue. Lorsque s_t atteint un niveau suffisamment élevé pour que $R(t)$ atteigne 1, une deuxième épidémie se produit, de moindre intensité que la première. Ce processus d'oscillations épidémiques d'amplitude allant diminuant se poursuit jusqu'à ce que la maladie atteigne un point d'équilibre endémique stable. Le taux de reproduction épidémique $R(e)$ est alors égal à un et les proportions d'individus susceptibles s_e et infectieux i_e sont déterminées en fonction des trois paramètres : le taux de contact β , le taux de retrait γ et le taux de renouvellement de la population μ du modèle.

Dans ce modèle endémique SIR déterministe, le devenir d'une maladie introduite dans une population d'hôtes et sa capacité à se maintenir sont ainsi complètement contrôlés par ces trois paramètres qui déterminent la valeur du taux de reproduction de base de l'infection R_0 . Dans la version fréquence-dépendante du modèle, où chaque individu établit des contacts avec un nombre fixe d'individus β indépendant de la taille de la population N , R_0 est indépendant de N . Au contraire, dans la version densité-dépendante où R_0 dépend de N , le modèle permet de définir un seuil critique sur la population initiale entièrement susceptible au-delà duquel, si on y introduit un individu infectieux, la maladie pourra se développer jusqu'à se stabiliser à un niveau endémique.

2.1.1.3 Une déclinaison possible du modèle SIR : le modèle SEIR

Une voie possible de complication du modèle SIR de base est la remise en cause de l'hypothèse irréaliste selon laquelle tout individu infecté peut immédiatement transmettre l'infection, tout en gardant celle intacte d'un processus de transmission se

réalisant selon la loi de l'action de masse. Cela se fait par la considération d'une classe supplémentaire au modèle mathématique, celle des individus exposés, c'est-à-dire infectés mais non encore infectieux, chez qui l'infection est latente (figure 18). La considération d'un taux de transfert ϵ constant de la classe des exposés à celle des infectieux implique alors l'hypothèse d'une distribution exponentielle des périodes de latence individuelles, tout comme l'est celle des périodes infectieuses. Cette évolution du modèle SIR affecte la dynamique globale de la maladie par l'introduction d'un décalage temporel. Elle ne modifie cependant pas le théorème du seuil défini sur la population initiale pour qu'une épidémie se développe et, dans le cas où la population se renouvelle, se maintienne à l'état endémique.

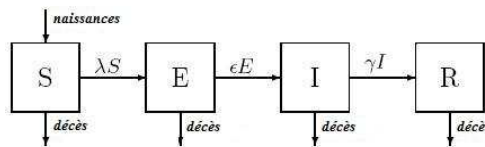


Figure 18. Classes de population et flux du modèle endémique SEIR

Ajoutons que le modèle SEIR n'est qu'une des déclinaisons possibles du modèle SIR de base. D'autres sont possibles, selon les caractéristiques des maladies modélisées. La considération d'une immunité temporaire amène à ajouter un flux dirigé de la classe des retirés vers celle des susceptibles (modèles endémiques de type SIRS, SEIRS). Guérison totale et absence d'immunité donnent par ailleurs des modèles de type SIS ou SEIS (Hethcote, 2005).

2.1.2 Le modèle de Ross-MacDonald d'une maladie transmissible vectorielle

Le modèle de Kermack-McKendrick évoqué précédemment, dans la mesure où il ne considère qu'une seule population d'hôtes et considère les contacts contagieux au hasard, convient le mieux aux maladies directement transmissibles par voie aérienne. Il leur convient d'autant mieux qu'elles nécessitent un contact moins proche et moins prolongé entre les individus. A l'inverse, il apparaît fortement simplificateur du

processus de transmission des maladies indirectement transmissibles, faisant intervenir au minimum une population d'hôtes et une autre de vecteurs, comme la peste. Un autre modèle a donc été formulé, initialement proposé par R. Ross (1911) à propos du paludisme, repris par G. McDonald (1957) puis d'autres (Anderson et May, 1991 ; Rodriguez et Torres-Sorando, 2001 ; Auger et al., 2008 ; Ruan et al., 2008). Ce modèle représente explicitement la dynamique de la maladie dans deux populations, hôtes et vecteurs, ainsi que le processus de transmission de l'une à l'autre, par piqûre d'un vecteur sur un hôte. L'incidence de l'infection dans la population d'hôtes entre t et $t+1$ dépend alors de sa prévalence dans la population de vecteurs au temps t et vice versa pour l'incidence chez le vecteur vis à vis de la prévalence chez l'hôte (figure 19). La transmission se réalise selon un processus qui conserve l'hypothèse de l'action de masse, c'est-à-dire d'un mélange homogène des individus.

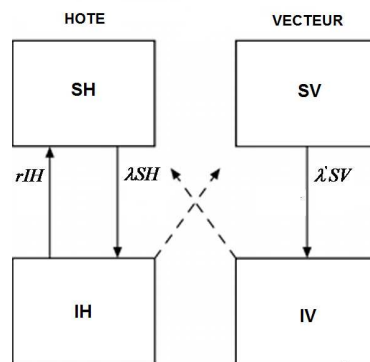


Figure 19. Classes de population et flux du modèle de transmission vectorielle de Ross (SI pour le vecteur, SIS pour l'hôte)

Plus précisément, dans le modèle de R. Ross fréquence-dépendant, le taux d'infection de la population d'hôtes s'écrit : $\lambda = \beta \frac{IV}{NV}$.

β désigne le taux de contact contagieux du vecteur à l'hôte, synthèse de trois paramètres : une fréquence des piqûres a , c'est-à-dire le nombre de piqûres réalisées par un vecteur à un hôte par unité de temps, une efficacité de la transmission b , qui traduit le fait que toutes les piqûres réalisées par un vecteur infectieux ne résulteront

pas forcément en une infection de l'hôte susceptible et m , le ratio du nombre de vecteurs sur le nombre d'hôtes. Ainsi, un hôte aura d'autant plus de chance de s'infecter qu'il subit de multiples piqûres réalisées par de nombreux vecteurs infectieux et $\beta = a * b * m$.

Le taux d'infection de l'hôte au vecteur s'exprime différemment : $\lambda' = \beta' \frac{IH}{NH}$.

En effet, s'il dépend également de la fréquence des piqûres a , un vecteur s'infectera sur un seul hôte et l'efficacité de la transmission c dans ce sens hôte-vecteur n'est pas forcément la même que dans le sens inverse. Ainsi, $\beta' = a * c$.

A partir des hypothèses réalisées sur le processus de transmission, la condition d'invasion peut toujours être déterminée dans le modèle de Ross de manière analytique, par l'expression mathématique du taux de reproduction de base : nombre moyen de cas secondaires chez l'hôte (ou le vecteur) indirectement produits *via* le vecteur (ou l'hôte) suite à l'introduction d'un premier cas infectieux dans une population entièrement susceptible (Tran et al., 2005 ; Ruan et al., 2008). En fonction des facteurs de la transmission définis précédemment, pour une population de vecteurs qui ne se remet pas de l'infection et se renouvelle à un taux μ constant et pour une guérison totale de la population d'hôtes au taux r , R_0 s'exprime alors ainsi :

$$R_0 = \frac{a^2bcm}{r\mu}$$

Cette expression vaut dans le cas d'un modèle qui n'inclut pas les états latents, ni chez l'hôte, ni chez le vecteur. La latence de la maladie chez le vecteur sera ajoutée au modèle par MacDonald (1957). En effet, dans la mesure où le vecteur est généralement un insecte, dont la période de latence est du même ordre que l'espérance de vie, la considération d'un état latent peut largement modifier l'estimation de R_0 , à la baisse.

Dans la mesure où les deux populations bénéficient d'un renouvellement de leur classe susceptible, le système possède, comme pour le modèle endémique à une seule population, deux points d'équilibre stable : un premier si $R_0 \leq 1$, où l'infection

disparaît, un deuxième, si $R_0 > 1$, où l'infection atteint un point d'équilibre endémique. L'un des principaux résultats du modèle fondateur de R. Ross (1911), à propos du paludisme où la population d'hôtes est une population humaine et les vecteurs sont des moustiques, tient dans l'établissement du fait que la densité des vecteurs, reliée au taux de reproduction de base, doit dépasser un seuil théorique critique pour que la maladie puisse persister à un état endémique dans la population d'hôtes.

2.1.3 Intégration de l'hétérogénéité temporelle, statistique et spatiale dans les modèles compartimentaux

Les modèles les plus simples présentés précédemment, qui concernent l'expression d'une maladie transmissible au sein d'une seule population ou bien entre une population de vecteurs et une autre d'hôtes, sont des modèles déterministes non structurés, qui considèrent un processus de transmission se réalisant selon la loi de l'action de masse. En ce sens, ils reposent sur l'hypothèse d'un mélange constamment homogène des individus et sont en quelque sorte *aspatiaux*. Selon qu'ils incluent ou non une dynamique reproductrice vitale et plus largement un renouvellement de la population des susceptibles, ils modélisent l'occurrence ou non, sur le court terme, d'une épidémie isolée ou bien l'établissement ou non, sur le long terme, d'un équilibre endémique après atténuation d'oscillations épidémiques. Cependant, par leurs hypothèses simplificatrices, ils se révèlent insuffisants pour reproduire les mécanismes générant une configuration endémo-épidémique de la maladie, caractérisée par l'apparition plus ou moins régulière d'épidémies sur fond endémique.

2.1.3.1 L'introduction de l'hétérogénéité temporelle et statistique

Plusieurs voies de complexification sont possibles pour développer des modèles véritablement endémo-épidémiques. Une première voie possible est d'introduire de l'hétérogénéité temporelle, dans le sens où l'on fait varier temporellement, tout en restant dans un cadre déterministe, le taux de contact ou d'autres paramètres reflétant les caractéristiques évolutives de la maladie dans l'organisme. Cette voie a par exemple été suivie pour introduire de la saisonnalité dans les modèles de maladies infantiles, par la variation saisonnière du taux de contact, reflétant les périodes

d'ouverture et de fermeture des écoles, ou encore par la variation du taux de recrutement des nouveaux susceptibles, reflétant la variation des naissances et des vaccinations (Grenfell et al., 1995 ; Earn et al., 2000 ; Conlan et Grenfell, 2007). Cette voie convient également aux maladies vectorielles (Lord et al., 1996), particulièrement sensibles aux variations saisonnières du climat, comme nous avons pu le préciser à propos de la peste (chapitre 2, 2.2.1.1). A partir de là et selon le degré de forçage saisonnier, il est possible de représenter une large gamme de comportements dynamiques de la maladie, allant de la coexistence de cycles périodiques réguliers au chaos, les transitions de l'un à l'autre étant expliquées par des bifurcations du système dynamique non linéaire.

Une autre voie possible est d'introduire de la stochasticité dans le modèle de sorte que les événements liés à la dynamique démographique ou à la transmission de la maladie dans la population se produisent à des probabilités dérivées du modèle déterministe (Chen et al., 2005). Cette hétérogénéité statistique peut jouer un rôle important au moment du démarrage de l'épidémie où le nombre initial d'individus infectieux est faible et faire en sorte que $R_0 > 1$ ne garantira pas le développement d'une épidémie (Choisy et al., 2007). Dans un modèle endémique à saisonnalité, les fluctuations stochastiques introduites seront spécialement déterminantes, pour la persistance de la maladie, au moment des creux épidémiques (Grenfell et al., 1995).

2.1.3.2 L'introduction de la dimension spatiale et de l'hétérogénéité spatiale

Une autre forme de complexification des modèles compartimentaux, qui se superpose aux formes que nous venons d'évoquer, concerne l'intégration explicite de la dimension spatiale dans le modèle. Cela amène à remettre en cause l'hypothèse simplificatrice d'un mélange constamment homogène de l'ensemble de la population, qui fait qu'un individu a la même chance d'entrer en contact avec n'importe quel autre individu.

L'introduction des effets liés à la distribution spatio-temporelle de la population dans le modèle de base de Kermack-McKendrick peut se faire selon différentes méthodes (Murray, 1993 ; Lloyd et May, 1996 ; Hagenaars et al., 2004 ; Ruan, 2007). Chacune repose sur des hypothèses différentes à propos de cette distribution, qui détermine la structure des contacts et la dynamique globale de l'infection. Nous évoquerons deux

évolutions particulières du modèle de base : l'une conduisant à étudier les conditions de diffusion épidémique d'une maladie introduite dans une population susceptible, par la propagation d'un front continu dans l'espace ; l'autre amenant à considérer les effets possibles de relocalisation de la maladie et de diffusion hiérarchique, plus à même de reproduire les mécanismes de persistance endémo-épidémique de l'infection.

2.1.3.2.1 Les modèles réaction-diffusion

Une première évolution a consisté à transformer le modèle de Kermack-McKendrick en un modèle spatio-temporel décrivant la variation des densités locales des populations susceptibles $S(x,t)$, infectieuses $I(x,t)$ et retirées $R(x,t)$ au temps t et à la localité x .

A partir de là, une possibilité est de représenter l'interaction entre les trois populations en supposant des individus fixes et une infection se diffusant d'une localité à l'autre (Kendall, 1965 ; Thieme, 1977 ; Ruan, 2007). Un terme de l'équation traduit les contributions des individus infectés dans la localité y à l'infection des susceptibles dans la localité x . Une autre approche consiste à représenter explicitement les déplacements des susceptibles, infectieux et retirés d'une localité à l'autre par les équations de réaction-diffusion suivantes, pour un modèle SI :

$$\begin{aligned}\frac{dS(x,t)}{dt} &= -\lambda S + D\nabla^2 S \\ \frac{dI(x,t)}{dt} &= \lambda S - \gamma I + D\nabla^2 I\end{aligned}$$

Ces équations sont les mêmes que celles du modèle épidémique de base (chapitre 5, 2.1.1.1) où λ est le taux d'infection, γ le taux de retrait, auxquelles on rajoute un terme de diffusion, supposant que les individus susceptibles et infectieux sont caractérisés par un même coefficient de diffusion D . La prise en compte explicite des mobilités permet ainsi de considérer le fait que des individus infectieux localisés en x au temps t ont été infectés dans une autre localité y au temps $t - s$ (Noble, 1974 ; Murray, 1993 ; Kuperman et Wio, 1999 ; Ruan, 2007).

Les apports théoriques des premiers modèles réalisés selon ces deux approches, considérant l'introduction en un point source d'un nombre d'infectieux dans une population susceptible uniformément répartie dans un espace unidimensionnel, ont été de préciser les conditions de développement d'une onde épidémique se déplaçant à une vitesse constante, dont le front sépare une région susceptible d'une région infectée. Plus tard, la modélisation théorique par réaction-diffusion sera étendue pour intégrer les effets dus à l'hétérogénéité spatiale de l'habitat et des mouvements individuels sur le potentiel endémique de la maladie (Gudelj et White, 2004 ; Allen et al., 2008). Ce sont toutefois les approches statistiques, fondées sur les données épidémiologiques, qui ont été les plus utilisées pour intégrer ces hétérogénéités dans des modèles prédictifs (Smith et al., 2002 ; Cliff et Haggett, 2006 ; Adjemian et al., 2007 ; Christakos et al., 2007).

2.1.3.2.2 *Les modèles à sous-populations*

Une deuxième évolution du modèle théorique de Kermack-McKendrick, qui vise à mesurer l'effet de l'hétérogénéité spatiale sur l'expression endémo-épidémique d'une maladie transmissible, consiste à introduire un cadre métapopulationnel par une plus grande compartimentalisation du système d'équations. Le concept de *métapopulation*, déjà évoqué au chapitre 3 (3.2), a eu beaucoup d'influence en écologie et en épidémiologie théoriques (Hanski et al., 1995 ; Grenfell et Harwood, 1997). Il suppose que la distribution spatiale de nombreuses espèces peut être décrite par la séparation d'une *métapopulation* en n *sous-populations*. Chacune d'elle est caractérisée par sa propre dynamique, tandis qu'un transfert d'individus (et d'une infection) est possible de l'une à l'autre, selon une étroitesse de couplage des sous-populations spécifiée. Cela amène à considérer un modèle compartimental dans lequel chaque classe d'état épidémiologique (S, E, I, R par exemple) est déclinée en autant de classes qu'il y a de sous-populations (ou communautés). Dans ce modèle, les individus sont généralement plus à même d'entrer en contact les uns avec les autres à l'intérieur d'une même sous-population qu'avec d'autres individus de l'extérieur, ce qui amène à s'affranchir de l'hypothèse d'un mélange complètement homogène de la population globale.

A partir de là, comme précédemment, deux formulations sont possibles selon que les mobilités individuelles sont, ou non, explicitement représentées. La première est de

considérer une matrice $[\beta_{i,j}]$ pour exprimer les taux de contacts entre les communautés i et j (figure 20). Celle-ci est définie en fonction de différents critères : distance et taille des différentes communautés, par exemple (Bolker et Grenfell, 1995 ; Grenfell et al., 1995 ; Lloyd et May, 1996 ; Hagenaars et al., 2004 ; Choisy et al., 2007).

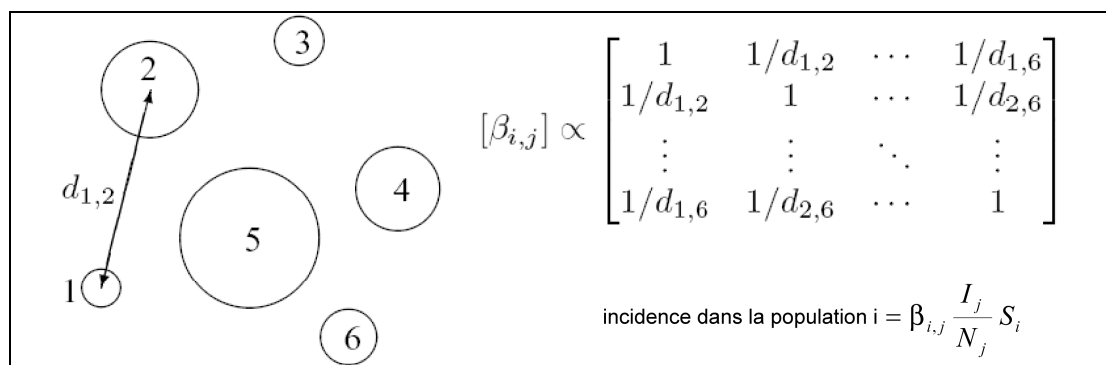


Figure 20. Cadre métapopulationnel dans lequel les taux de la matrice des contacts sont définis de manière inversement proportionnelle à la distance séparant les communautés, représentées par des cercles (d'après Choisy et al., 2007)

Une version plus complexe prendrait en considération le fait qu'un individu infectieux appartenant à la communauté i transmette la maladie à un susceptible de la communauté j , suite à une rencontre dans la localité k (Keeling, 2005a). Dans cette première formulation, les mobilités ne sont pas explicitement représentées et il est supposé que les individus réalisent des visites courtes dans les communautés extérieures. La transmission entre deux individus à l'intérieur d'une même communauté se fait toujours, comme dans le modèle de Kermack-McKendrick, selon la loi de l'action de masse.

Dans une autre formulation, les mobilités sont explicitement représentées ; les individus migrent, plus ou moins durablement, d'une communauté à l'autre, sans que pour autant, une infection puisse avoir lieu durant le processus de migration. La situation est alors celle d'un graphe dirigé où les nœuds représentent les différentes communautés et les liens les possibilités de migration de l'une à l'autre (Murray et

Cliff, 1977 ; Sattenspiel et Dietz, 1995 ; Chalvet-Monfray et al., 1998 ; Artzrouni et Gôuteux, 1999 ; Keeling et Gilligan, 2000a/b ; Rodriguez et Torres-Sorando, 2001 ; Arino et van den Driessche, 2003 ; Brockmann et al., 2005 ; Colizza et al., 2007 ; Auger et al., 2008). En réglant les taux ou probabilités de migration d'un contexte local i à une autre j , on donne une structure particulière au réseau, par exemple hiérarchique, qui affectera la propagation de la maladie (Watts et al., 2005).

Le cadre métapopulationnel ainsi précisé se révèle adéquate pour explorer les conditions de persistance endémo-épidémique d'une maladie transmissible, faisant intervenir la notion de synchronisation des dynamiques locales de l'infection. Lorsqu'en effet les oscillations épidémiques locales deviennent désynchronisées, dans le cas d'une extinction locale de l'infection, un effet de sauvetage peut se produire par son transfert depuis une communauté où la maladie est toujours présente de sorte qu'au niveau global, la maladie se maintient. La désynchronisation est, logiquement, plus susceptible de se produire dans les modèles stochastiques, où chaque communauté vit différentes chaînes d'événements. Elle est également influencée par le degré de couplage, défini par les taux de contact ou de migration entre les différentes sous-populations. Elle caractérisera ainsi davantage les populations composées de communautés de petite taille et modérément isolées. Au contraire, la situation décrite par des communautés de grande taille (moins sensibles à la stochasticité) et fortement interreliées se rapproche davantage de celle d'homogénéité proposée par le modèle de base non structuré (Bonabeau et al., 1998a/b).

Il est important de noter que pour de tels modèles métapopulationnels qui intègrent l'hétérogénéité spatiale et la structuration de la population, il est plus difficile d'obtenir une formule du taux de reproduction de base R_0 que pour le modèle non structuré (Lloyd et May, 1996 ; Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Rodriguez et Torres-Sorando, 2001 ; Hagenaars et al., 2004). Surtout, dans une version stochastique du modèle métapopulationnel et avec un degré de couplage modéré, R_0 peut ne pas avoir de rapport avec la taille finale de l'épidémie, donnée par le cumul des cas d'infection. En effet, si $R_0 > 1$ est une condition nécessaire au démarrage d'une épidémie à l'intérieur d'une sous-population, comme dans le modèle compartimental de base, $R_0 > 1$ ne garantit pas qu'une épidémie se produira ni, dans le cas où elle se déclare, si elle se propagera au-delà du contexte local initial (Watts et al., 2005 ; Cross et al.,

2007). La taille finale, donnée par le cumul des cas, et la durée de l'infection sont largement déterminées par un faible nombre d'événements stochastiques, lorsqu'un individu infectieux introduit la maladie dans une communauté non infectée. Il s'ensuit que durée et taille finale pourront varier d'une simulation à l'autre alors que le taux de reproduction de base reste constant, et inversement : des configurations similaires de la maladie pourront être obtenues à partir de valeurs différentes de R_0 .

Des variables alternatives au taux de reproduction de base ont été définies pour compenser les limites de R_0 que nous venons de souligner. A. D. Cliff et P. Haggett (2006) proposent une version spatiale du taux de reproduction de base : définie au niveau des communautés distinguées dans le modèle, elle mesure la propension, pour une localité touchée par l'infection, à infecter d'autres localités au cours de la période durant laquelle elle reste infectée. Une autre quantité seuil souvent recherchée dans les modèles stochastiques concerne la persistance locale de la maladie : il s'agit de la taille de la communauté requise (*CCS*, ou *critical community size*) pour que la maladie, une fois établie après une période de croissance initiale, ne connaisse pas d'extinction locale due aux fluctuations stochastiques mais se maintienne par elle-même sans apport d'infectieux extérieurs (Bartlett, 1957 ; Grenfell et Harwood, 1997 ; Keeling, 1997 ; Lloyd-Smith et al., 2005 ; Choisy et al., 2007).

2.2 Un apport des modèles à individus discrets : les effets de la structure du réseau de contacts sur le développement épidémique

La progression de la théorie sur l'expression des maladies transmissibles, dans un sens *top-down*, passe par l'introduction de différentes sources d'hétérogénéité inhérentes aux entités individuelles et à la structure de leurs contacts dans les modèles dynamiques. L'approche métapopulationnelle représentait un premier pas dans cette direction, qui a conduit à remettre en cause l'hypothèse de l'action de masse au niveau d'une population globale, en distinguant deux types de contacts : des contacts locaux à l'intérieur d'une même sous-population et d'autres, de longue portée, reliant les différentes sous-populations. Cette approche, qui reporte l'hypothèse de l'action de masse au niveau des contacts intra-communautaires, se révèle adaptée à l'exploration

des effets liés à la structuration en communautés d'une population d'hôtes, mais reste cependant insuffisante pour atteindre le niveau individuel et prendre en compte certains détails à ce niveau qui peuvent profondément affecter l'expression globale de la maladie.

Cela amène à des changements méthodologiques conduisant à formaliser, dans les modèles, le processus de transmission et d'évolution de la maladie au niveau où ils se réalisent : celui de l'individu. En ce qui concerne l'évolution de la maladie, l'intégration de l'individualité dans les modèles épidémiques permet la prise en compte explicite de périodes de latence et d'infectiosité déterminées (Keeling, 1997). On s'affranchit ainsi de l'hypothèse simpliste des modèles compartimentaux d'un taux constant réglant les flux d'individus entre les différents états épidémiologiques, ce qui revenait à considérer une distribution exponentielle des périodes de latence et infectieuses (Choisy et al., 2007). En ce qui concerne la modélisation du processus de transmission, une variété d'approches ont été développées, utilisant un formalisme mathématique ou informatique, visant à s'affranchir de l'hypothèse de l'action de masse et à représenter plus ou moins explicitement le passage de la maladie entre des entités individuelles distribuées dans un réseau d'interaction. Un rapprochement a ainsi eu lieu entre la théorie des épidémies et la théorie des réseaux sociaux, dans l'objectif d'étudier les effets de la topologie du réseau des connexions individuelles sur l'expression endémo-épidémique globale.

2.2.1 Les modèles à réseaux de contacts fixes

Une première catégorie de modèles s'emploie à analyser l'expression de la maladie dans des réseaux théoriques statiques, aux propriétés topologiques spécifiées *a priori* par le modélisateur. Dans ces modèles, les processus de mobilité, de rencontre, de liaison (quel qu'en soit le mode) et de séparation entre les individus ne sont pas explicitement représentés. Le changement de la topologie du réseau est donc supposé intervenir sur une échelle de temps beaucoup plus longue que celle des processus épidémiologiques qui l'affectent (Newman, 2002 ; Koopman, 2005b ; Parham et Ferguson, 2006). L'accent est mis sur l'hétérogénéité des connexions individuelles par lesquelles la maladie peut transiter sans que ne soient considérés, en amont, les

nombreux facteurs sociaux, spatiaux, comportementaux desquels résultent ces connexions.

2.2.1.1 La variété des approches de modélisation employées

Parmi les méthodes employées pour intégrer cette hétérogénéité, une première catégorie regroupe les approches analytiques. Certaines partent du modèle épidémique de base en y intégrant une composante relative à la distribution des individus, pour formuler le taux de reproduction de base notamment (Keeling et Grenfell, 2000 ; Aparicio et Pascual, 2007 ; Bansal et al., 2007).

Une autre approche analytique, fondée sur la théorie de la percolation, prédit, étant données la distribution des connexions individuelles et une probabilité fixée de transmission lors d'un contact contagieux (Susceptible-Infectieux), le sort d'une maladie introduite dans le réseau sans pour autant représenter sa dynamique. Le seuil défini sur le taux de reproduction de base peut en effet être rapproché du seuil de percolation (Moore et Newman, 2000 ; Newman, 2002 ; Meyers et al., 2005).

Au contraire, d'autres approches utilisent un formalisme d'équations différentielles pour représenter cette dynamique (Bansal et al., 2007). Parmi celles-ci, figure la méthode d'approximation par paires, qui considère l'évolution du nombre de paires différentes définies par les différents états épidémiologiques ([SS] [SI] [SR] [II] [IR] [RR], pour un modèle SIR) (Keeling, 1999 ; Keeling et Eames, 2005). Figure également la méthode par laquelle un système d'équations décrit la variation de classes d'individus distinguées selon deux critères : l'état épidémiologique et le degré, ou nombre de connexions partagées avec d'autres individus (Pastor-Satorras et Vespignani, 2001a/b).

En contraste avec les approches analytiques, les approches par la simulation numérique, plus intuitives, représentent explicitement les entités individuelles qui constituent les nœuds du réseau, ainsi que les connexions qui relient ces nœuds, désignant autant de contacts potentiels au cours desquels la maladie peut se transmettre.

Parmi ces approches, les automates cellulaires apportent un cadre de modélisation individu-centré, généralement stochastique, où la probabilité d'infection pour un individu susceptible, représenté par une cellule, est déterminée par le nombre de cellules infectées dans son voisinage. Traditionnellement, les automates cellulaires reposent sur une trame régulière de cellules, où chaque individu est connecté à ses 4 ou 8 plus proches voisins (Mollison et Kuulasmaa, 1985 ; Rhodes et Anderson, 1996 ; Fuentes et Kuperman, 1999). Mais d'autres structures plus irrégulières du réseau de connexion ont été proposées (O'Sullivan, 2001 ; Badariotti et al., 2007) et les effets de ces topologies irrégulières sur la diffusion épidémique et la persistance endémique explorés par le biais de simulations (Read et Keeling, 2003 ; Shirley et Rushton, 2005).

2.2.1.2 Les apports théoriques de ces modèles

Les diverses approches de modélisation à réseaux de contacts évoquées précédemment, représentant plus ou moins explicitement les processus épidémiologiques au niveau individuel, ont contribué à faire progresser la théorie épidémiologique dans le sens d'une meilleure prise en compte des effets de la distribution de la population et de la structure des contacts individuels, orientée en amont par la structure socio-spatiale locale. Différents réseaux particuliers peuvent être distingués selon différentes propriétés topologiques, essentielles pour la dynamique globale de la maladie :

- Le degré moyen K , ou nombre moyen de connexions incidentes à un nœud du réseau, et la distribution de ce degré.
- Le coefficient de *clustering* C , qui traduit l'existence de communautés locales dans le réseau. Calculé pour chaque nœud puis moyenné pour tous les nœuds du réseau, ce coefficient mesure parmi les nœuds connectés à un nœud, leur tendance à être également connectés entre eux. Soit $K(x)$, l'ensemble des nœuds connectés au nœud x . Le coefficient de *clustering* $C(x)$ pour le nœud x est alors le nombre de connexions existant, rapporté au nombre de connexions possibles parmi $K(x)$. Quand C est grand (figure 21a), les connexions dans le réseau sont dites locales et la population est dite *clusterisée* ou communautarisée ; quand C est petit, il y a beaucoup de connexions dites de longue portée et le réseau devient non structuré (figure 21b).

Le modèle épidémique de base représente la situation d'un réseau complet où tous les individus sont connectés entre eux et ont une probabilité égale d'entrer en contact avec n'importe quel autre individu. Le réseau de leurs contacts effectifs peut être approché par un graphe aléatoire, dont les liaisons sont établies aléatoirement entre les individus, mais régulier, dans le sens où chaque individu possède le même nombre de connexions (le degré est invariant).

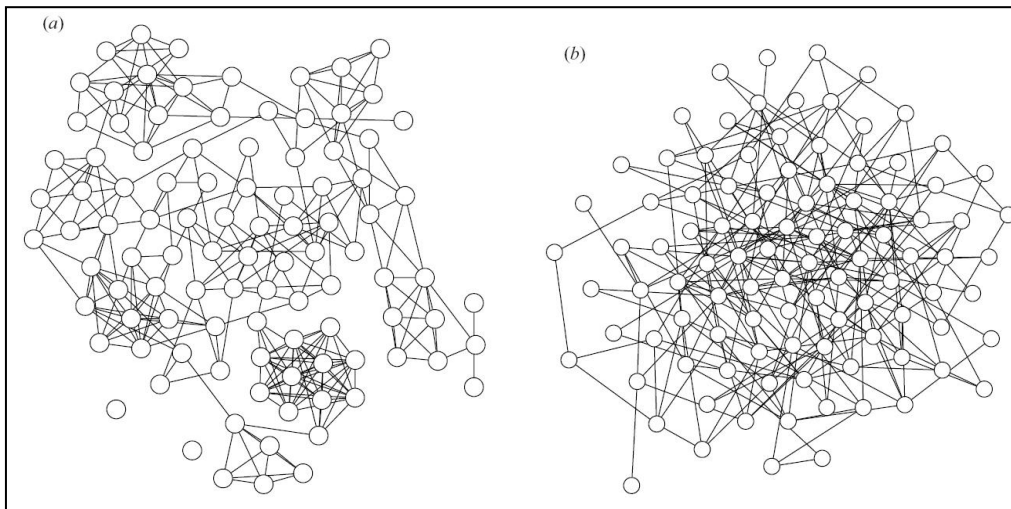


Figure 21. Exemples de réseaux à fort ((a), $C = 0,7$) et faible ((b), $C = 0,2$) coefficient de *clustering* pour un nombre de nœuds identique (100 nœuds) et un degré moyen $K = 5$ (source : Keeling, 1999)

Les résultats épidémiologiques d'un modèle compartimental et d'un modèle à réseau de contacts fixe, aléatoire et régulier, différeront cependant, dans la mesure où le premier, contrairement au second, considère des contacts instantanés et un réseau de contacts effectifs constamment régénéré (Bansal et al., 2007). Ainsi, le second prédira un taux de reproduction de base R_0 plus faible et un développement de la maladie moins important que le premier (Keeling, 1999). Pour des paramètres spécifiques à la maladie identiques, l'écart entre les résultats des deux types de modèles augmentera d'autant plus que celui à réseau de contacts explicite considèrera un réseau présentant un degré moyen faible et un coefficient de *clustering* élevé (Keeling, 1999 ; Keeling, 2005b ; Keeling et Eames, 2005 ; Shirley et Rushton, 2005).

Pour illustrer l'effet du coefficient de *clustering*, considérons un réseau à trame régulière, comme celui d'un automate cellulaire classique à une dimension où les connexions sont strictement locales. On modifie une connexion incidente à un nœud du réseau, pour la réaffecter à un autre nœud pris aléatoirement (figure 22).

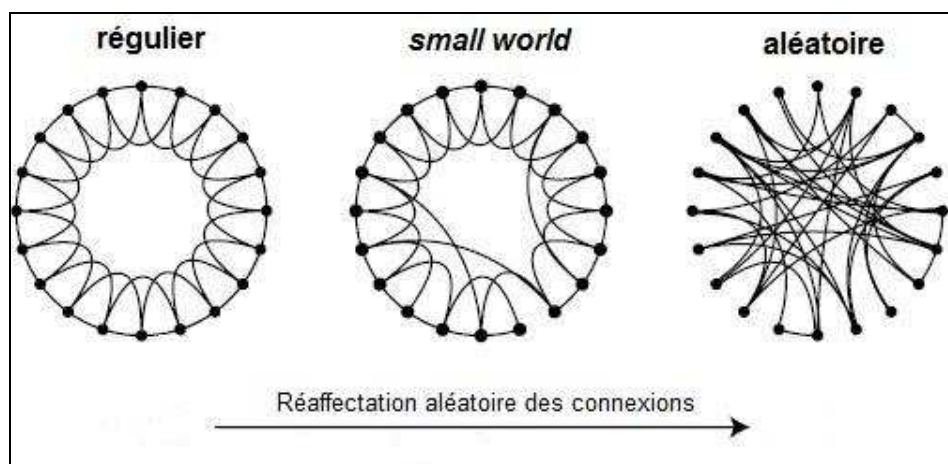


Figure 22. Le réseau *small world*, intermédiaire entre le réseau à trame régulière et le réseau aléatoire (source : Watts et Strogatz, 1998)

La répétition de cette opération, amenant à modifier des connexions locales en connexions de longue portée, fait diminuer le coefficient de *clustering*. Elle introduit un effet petit monde ou *small world* (Watts et Strogatz, 1998), pour se rapprocher progressivement de la situation du graphe aléatoire avec une distribution Poisson du degré. Ce faisant, le phénomène d'agrégation locale des individus infectieux et d'épuisement des susceptibles parmi leurs contacts, qui ralentit la propagation de l'infection, est atténué. Il ressort donc que la probabilité d'occurrence d'une épidémie majeure et la rapidité de sa propagation sont augmentées lorsque le coefficient de *clustering* du réseau de contacts diminue (Moore et Newman, 2000).

Un autre élément caractéristique du réseau, dont l'effet sur la dynamique de l'infection a été étudié ces dernières années, est la distribution du degré. A nombre de connexions égal, une distribution de ces connexions hétérogène facilite la propagation de l'infection dans le réseau, bien que sa dynamique diffère de celle prédite par le

modèle à mélange homogène et degré invariant (Anderson et May, 1991 ; Keeling, 2005a ; Barthélémy et al., 2005 ; Shirley et Rushton, 2005 ; Bansal, 2007). Cet effet est par ailleurs augmenté lorsque le réseau est assortatif, qui fait que les nœuds de degré semblable sont plus amenés à être connectés entre eux. Le passage du réseau régulier au réseau aléatoire fait augmenter l'hétérogénéité du nombre de connexions individuelles, généralement jusqu'à une distribution Poisson. Le réseau qui atteint un niveau extrême d'hétérogénéité des degrés est le réseau invariant d'échelle ou *scale free* (figure 23), dont la distribution du degré suit une loi de puissance (Barabási et Albert, 1999). Dans ce réseau hautement hiérarchisé, une minorité de *super-spreaders* possèdent un grand nombre de connexions, ce qui leur donne un rôle clé dans la propagation et la persistance de la maladie : plus aptes à s'infecter, ils sont également plus aptes à transmettre la maladie à beaucoup d'autres.

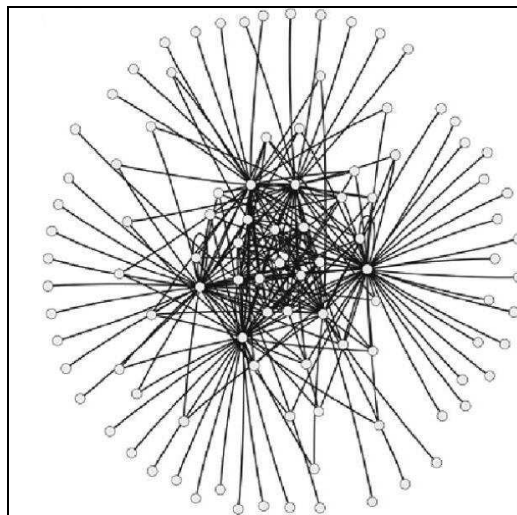


Figure 23. Exemple de réseau aléatoire *scale free* comportant 100 nœuds et au degré moyen $K = 5$ (source : Bansal et al., 2007)

Comme dans le modèle métapopulationnel, lorsque le modèle est stochastique et la distribution du degré hétérogène, le calcul du taux de reproduction de base ne suffit pas à prédire le succès ou non de l'épidémie après introduction d'individus infectieux. Plusieurs études analytiques, en lien avec la théorie de la percolation, ont montré qu'une large gamme de réseaux invariants d'échelle, contrairement aux réseaux plus

homogènes, ne présentent pas ou présentent un seuil épidémique situé très bas, ce qui suggère qu'une épidémie majeure a toujours une probabilité non nulle de se développer et persister même pour des faibles probabilités de transmission (May et Lloyd, 2001 ; Pastor-Satorras et Vespignani, 2001b; Barthélémy et al., 2005). Cependant, $R_0 > 1$ ne signifie pas qu'une épidémie majeure se développera forcément. Une autre étude fondée sur un réseau invariant d'échelle assortatif a précisé que le développement ou non d'une large épidémie est largement fonction du nombre de contacts du patient zéro, qui détermine la possibilité, pour l'infection, d'atteindre ou non à ses débuts, des *super-spreaders* (Meyers et al., 2005).

2.2.2 Les modèles à réseaux de contacts émergents

Le développement de modèles individus-centrés avec une approche constructiviste, allant dans le sens d'une meilleure prise en compte de la diversité biologique des individus et de la structure de leurs interactions socio-spatiales, amène à représenter explicitement dans des modèles à base d'agents les mécanismes comportementaux par lesquels les individus entrent en contact, c'est-à-dire les processus de mobilité, de rencontre, de liaison et de séparation entre les individus (Daudé et Eliot, 2005 ; Eliot et Daudé, 2006 ; Roche et al., 2008 ; Linard et al., 2009).

Ces modèles sont élaborés selon différents degrés de réalisme, allant du modèle théorique représentant des particules se déplaçant aléatoirement dans un espace isotrope et susceptibles d'entrer en *collision* (González et Herrmann, 2004), aux modèles ayant pour objectif de représenter une *réalité virtuelle* sur laquelle appliquer une méthode expérimentale. Ces derniers vont jusqu'à mettre en jeu plusieurs milliers d'agents, distribués dans un environnement hétérogène constitué de plusieurs milliers de localisations, elles-mêmes reliées entre elle par différents modes de transport. Les individus se déplacent de l'une à l'autre selon un programme d'activités journalières précisé en entrée (Eubank et al., 2004 ; Barrett et al., 2005). En lien avec le degré de résolution spatio-temporelle du modèle choisi, l'ensemble des déplacements ou certains types de déplacements peuvent ne pas être explicitement représentés, de sorte que seuls importent les résultats de la mobilité, c'est-à-dire la présence des individus dans tel ou tel lieu (Bian, 2004 ; Huang et al., 2004 ; Müller et al., 2004 ; Dunham, 2005). A moins que le moyen de transport que les individus empruntent ne soit lui-

même considéré dans le modèle comme un lieu où les individus entrent potentiellement en contact.

Un élément essentiel qui distingue cette catégorie de modèles individus-centrés de ceux évoqués dans le paragraphe précédent est que les réseaux de contacts ne sont plus définis *a priori*, mais *a posteriori* des simulations. Dans ces réseaux de contacts émergents, les connexions ne représentent alors plus des contacts potentiels mais les contacts qui se sont effectivement produits au cours de la période simulée. La modélisation explicite des comportements individuels et des structures socio-spatiales qui les orientent représente un moyen d'approcher la réalité des structures d'interactions, en alternative aux méthodes observationnelles très difficiles à mettre en œuvre (Keeling et Eames, 2005), et de les situer par rapport aux réseaux idéalisés présentés précédemment. En règle générale, ces réseaux de contacts du *monde réel*, plus étudiés pour les populations humaines que pour les populations animales (Faust et Skvoretz, 2002 ; Wey et al., 2008), ne sont ni complètement réguliers ni complètement aléatoires (Zhou et al., 2005). Beaucoup font ressortir des effets *petit monde* avec un coefficient de *clustering* relativement élevé (Watts et Strogatz, 1998 ; Eubank et al., 2004), ainsi que des distributions de degrés hétérogènes.

3. Les modèles existants de simulation de l'expression de la peste bubonique

Trois principales expériences de modélisation dynamique sont à remarquer à propos de la peste bubonique. Toutes utilisent un système d'équations différentielles pour formaliser les processus de transmission et d'évolution de la maladie directement au niveau agrégé des populations. Néanmoins, chacune se distingue par des choix de modélisation différents : du point de vue du niveau de résolution spatiale et temporelle considéré d'abord, des populations représentées ensuite, des hypothèses

simplificatrices réalisées enfin, relatives à la structuration de ces populations et aux comportements individuels.

3.1 Le modèle réaction-diffusion de Noble (1974) : conditions de diffusion pandémique de la peste

La première expérience de modélisation réalisée (Noble, 1974) visait à reproduire la diffusion pandémique de la Peste Noire à travers l'espace européen au XIV^{ème} siècle. Le modèle utilisé est un modèle de type réaction-diffusion, adapté du modèle classique de Kermack-McKendrick (1927). A ce niveau d'analyse, le modèle, déterministe, ne considère que la variation des deux classes *Susceptibles* et *Infectées* de la population humaine, sans considération du renouvellement de la population : le mécanisme de propagation *via* les piqûres des puces infectées sur les rats, si tant est qu'il était bien à l'œuvre durant la deuxième pandémie (chapitre 1, 3.2.2 ; chapitre 2, 2.2.2.1), est globalisé dans un paramètre du modèle, le coefficient de transmission.

A travers ce modèle sont explorées les conditions, en termes de densité de population humaine, d'apparition d'une onde de propagation épidémique, dans l'hypothèse où la répartition de la population est uniforme, tandis que les déplacements humains sont de faible portée et se font aléatoirement. Cette hypothèse apparaît bien éloignée de la réalité et génère une diffusion de proche en proche en contradiction avec le schéma classique d'une diffusion hiérarchique observée sur de nombreux foyers (chapitre 1, 3.2.5).

En dépit de cela, pour une densité humaine initiale fixée à 130 km^{-2} , la vitesse de propagation estimée à travers ce modèle (320-640 km/an) apparaît en adéquation avec celle mesurée rétrospectivement dans le cas de la Peste Noire (Christakos et Oléa, 2005). Par contre, elle est nettement plus élevée que celle de la peste bubonique aux Etats-Unis (Adjemian et al., 2007) ou en Inde (Christakos et al., 2007).

3.2 Le modèle à métapopulations de Keeling et Gilligan (2000) : conditions d'invasion et de persistance de la peste bubonique dans le cas d'un complexe constitué d'une seule espèce de rongeurs et de puces

Une deuxième expérience de modélisation compartimentale réalisée plus récemment (Keeling et Gilligan, 2000 a/b) analyse la dynamique de la maladie à l'intérieur d'un foyer endémique. Le modèle intègre explicitement dans ses équations le cycle de transmission impliquant une espèce de puces et les rats. Il représente explicitement leur dynamique démographique qui obéit, en l'absence de la peste, à une loi logistique, celle des puces étant liée à celle des rats. On reconnaît par là que la peste bubonique est d'abord une zoonose vectorielle transmise occasionnellement à l'homme, ce dernier ne pouvant pas à son tour transmettre la maladie et constituant une impasse dans le cycle de transmission. Le taux d'infection des rats est défini selon la loi d'action de masse : il est fonction du nombre de puces libres infectieuses qui réussissent à se fixer sur un hôte. Ces puces libres sont elles-mêmes libérées par les rats morts naturellement ou de la maladie. L'évolution de la maladie chez le rat suit un schéma SIR : les rats qui guérissent de la maladie sont immunisés à vie, tandis que la période de latence n'est pas distinguée de la période infectieuse. La dynamique de la maladie dans la population humaine, qui n'affecte pas l'expression globale de la maladie, n'a pas besoin d'être représentée explicitement dans le système d'équations. Une variable globale est cependant définie, le potentiel de transmission à l'homme, qui décrit la variation du nombre de puces infectieuses libérées par les rats morts et qui échouent à se fixer sur d'autres hôtes rats. Cette quantité mesure en somme la variation de la source pathogène pour l'homme, qui découle de la densité de la population murine et de la prévalence de l'infection dans cette population.

M. J. Keeling et C. A. Gilligan (2000 a/b) présentent une version métapopulationnelle et stochastique de leur modèle, qui leur permet de considérer une population de rongeurs et leurs puces associées structurée en communautés, avec possibilité de migration d'individus d'une communauté à une autre voisine. Le modèle présente en outre une variation saisonnière de la capacité de charge des puces, destinée à refléter la sensibilité de l'abondance puclidienne à la température (chapitre 2, 2.2.1). A travers

ce cadre de modélisation théorique, les auteurs apportent une contribution aux questions irrésolues des mécanismes et conditions de persistance enzootique de la peste ponctuée d'épizooties, susceptibles de générer des cas humains (chapitre 3, 3.3 ; 3.4). Leurs simulations suggèrent que la peste peut persister pendant plus de 100 ans dans un petit nombre de communautés sans apport extérieur de nouveaux cas d'infection, tandis que dans la plupart des autres communautés, la peste connaît des extinctions suivies de réactivations, révélant le caractère instable de ces poches locales d'infection. Des épizooties murines susceptibles de provoquer des cas humains peuvent se produire à partir de ce fond global endémique. La persistance sur le long terme de l'infection est optimum lorsque la proportion initiale des rats susceptible est modérée (entre 30 et 50 %), ce qui accorde du crédit aux défenseurs de la cause immunitaire, facteur important de cette persistance (chapitre 3, 3.1). Après avoir formulé le taux de reproduction de base R_0 et l'avoir relié à la densité des rats, les auteurs de ce modèle ont étudié les conditions d'une invasion épizootique majeure pouvant générer une épidémie humaine, après introduction d'un faible nombre de rats infectieux dans une population entièrement susceptible. Leurs calculs ont mis en évidence une densité seuil d'approximativement 3000 rats/km², densité seuil généralement dépassée en milieu urbain.

3.3 Le modèle de Foley et al. (2007) : l'expression de la peste bubonique dans le cas d'un complexe constitué de multiples espèces de rongeurs et de puces

Le modèle développé par M. J. Keeling et C. A. Gilligan (2000) convient davantage aux cycles épidémiologiques n'impliquant qu'une seule espèce de rongeurs associée à une seule espèce de puces, comme c'est approximativement le cas sur le foyer indien ou bien encore sur le foyer malgache. Or, nous avons vu précédemment (chapitre 1, 3.2) que la peste peut prendre une grande variété de formes selon les foyers. Elle va jusqu'à impliquer une multitude d'espèces de rongeurs, plus ou moins résistants à l'infection, et de puces, aux spectres d'hôtes et compétences vectorielles variables. Tenant compte de cet aspect essentiel, J. E. Foley et al. (2007) ont récemment proposé

un modèle compartimental dérivé du modèle à transmission vectorielle de Ross-McDonald. La principale évolution est qu'il formalise explicitement la transmission de la peste entre h populations d'hôtes et v populations de vecteurs.

Deux matrices décrivent les taux de contacts contagieux entre les différents couples hôte-vecteur, l'une du vecteur à l'hôte, l'autre de l'hôte au vecteur. A la différence du modèle de Keeling-Gilligan qui représente explicitement le cycle de mobilité des puces (fixation sur un hôte puis libération), l'interaction entre les puces et leur hôte se fait, dans ce modèle, comme dans le modèle de Ross-McDonald. Elle implique trois paramètres : une voracité des puces (ou fréquence des piqûres des puces sur leur hôte), une efficacité de la transmission lors d'une piqûre potentiellement contagieuse, et un coefficient de spécificité d'une espèce de puce pour une espèce de rongeur.

Une autre différence avec le modèle de Keeling-Gilligan tient dans le fait que l'évolution de la maladie chez les rongeurs suit une évolution SIRS, ce qui signifie que ceux qui guérissent de la maladie ont une immunité temporaire. Pour les puces, le schéma est de type SEIRS : la période de latence de l'infection est incluse.

Un point commun avec le modèle précédent concerne la dynamique des différentes populations, régulée en l'absence de l'infection par une croissance logistique et un effet saisonnier. Ce dernier s'applique cette fois à la reproduction des rongeurs mais également au taux de retrait des puces de la classe infectieuse, comme il a été vu que la température affecte le temps de survie de la puce bloquée (chapitre 1, 2.3 ; chapitre 2, 2.2.1).

Les analyses réalisées par les auteurs de ce modèle visent, comme dans le modèle précédent, à préciser les conditions amenant la peste à persister sur le long-terme. Son apport spécifique tient, pour l'essentiel, dans l'estimation des espèces de puces et de rongeurs du foyer nord-américain qui contribuent le plus à la persistance de la maladie, au vu de leurs valeurs spécifiques pour les différents paramètres du modèle. La résistance relative à l'infection des rongeurs, la compétence vectorielle et le spectre d'hôte des puces ressortent comme des facteurs explicatifs importants. Le modèle, appliqué à un foyer enzootique très bien documenté de Californie (Davis et al., 2002), réussit ainsi à simuler l'invasion et la persistance de la maladie pour certaines combinaisons d'espèces, tandis qu'il échoue pour d'autres.

Conclusion du chapitre 4

Le chapitre que nous refermons à présent était destiné à présenter les contributions d'une théorie épidémiologique qui se fonde sur une longue tradition de modélisation des systèmes dynamiques pour étudier les conditions d'invasion épidémique et de persistance endémique d'une maladie transmissible dans une ou plusieurs populations. Cette approche théorique a longtemps évolué dans l'ombre d'une épidémiologie observationnelle qui, par l'application de modèles statistiques, se heurte à la difficulté de prendre en compte d'une manière adéquate les effets de dépendance des états épidémiologiques des individus, liés à leurs contacts, pour préciser le risque d'invasion épidémique et de persistance endémique.

Aujourd'hui, la tendance est à la convergence des deux approches. D'un côté, l'évolution des techniques d'observation de la terre, de suivi des populations à des résolutions toujours plus fines, de caractérisation génétique des pathogènes améliorent la précision des études de risque observationnelles. La modélisation statistique multi-niveaux propose une méthodologie adéquate pour prendre en compte des facteurs structurels au côté des facteurs individuels (Gatrell, 2005). D'un autre côté, les progrès vertigineux de l'informatique, concomitants à la pénétration du paradigme de la complexité, poussent à l'intégration progressive des connaissances issues des approches observationnelles, sources d'hétérogénéité dans les modèles dynamiques, pour faire progresser la théorie de l'expression des maladies transmissibles (Koopman, 2004 ; 2005).

Dans ce sens, les modèles qui formalisent le processus de transmission selon la loi de l'action de masse ont mis l'accent, dans un premier temps, sur l'importance de la densité de population susceptible et sa dynamique démographique, à travers le théorème du seuil épidémique, pour des paramètres spécifiques à la maladie fixés (Anderson et May, 1991). Ce n'est que dans un deuxième temps qu'ont été examinés les effets de l'hétérogénéité spatiale, de la distribution de la population et des structures d'interaction sur l'expression de la maladie, d'abord dans un cadre *métapopulationnel* qui représente une population distribuée en communautés

interreliées, ensuite par l'utilisation de modèles individus-centrés (Keeling, 2005 a/b). L'utilisation de tels modèles ajoute une orientation constructiviste et expérimentale à une géographie des maladies traditionnellement plus tournée vers les études observationnelles, où l'on explore les configurations simulées de la maladie en fonction de nos hypothèses sur la structure spatiale locale, la distribution de la population et les comportements individuels.

Parce qu'ils représentent de manière plus concrète les mécanismes causaux au niveau auquel ils se produisent, les modèles individus-centrés présentent l'avantage de la clarté par rapport à leurs aînés compartimentaux et un paramétrage plus aisé. Surtout, du point de vue de leurs résultats, ces modèles amènent à reconsidérer le théorème du seuil épidémique généré par leurs prédécesseurs. Une partie des différences de sorties entre les deux catégories de modèles provient du fait que les modèles individus-centrés comportent généralement une composante stochastique, due au fait qu'il est impossible de définir exactement le comportement de chaque individu. Ainsi, dans un modèle stochastique à réseau de contacts explicite, après introduction de la maladie, un taux de reproduction de base R_0 supérieur à 1 ne garantira pas que l'infection évoluera en une épidémie et réciproquement. La variation de la taille finale et de la configuration des épidémies simulées pour une même valeur initiale de R_0 augmentera d'autant plus que les contacts entre individus sont hétérogènes. Lorsque la distribution des degrés du réseau de contacts suit une loi puissance, l'existence même d'un seuil épidémique peut disparaître.

Il est des maladies pour lesquelles le modèle compartimental d'action de masse se révèle une bonne approximation du système de transmission. Les maladies humaines à propagation directe ne nécessitant pas un contact très rapproché telles que la grippe en font partie. L'explosion des mobilités humaines va dans le sens de l'hypothèse d'un mélange homogène des individus considérée dans ce modèle (Bonabeau et al., 1998a/b). Il est d'autres maladies qui sont moins bien représentées par le modèle d'action de masse de base. C'est *a priori* le cas de la peste bubonique, qui circule dans des populations de rongeurs communautarisées, à mobilité réduite et dont la transmission nécessite un échange de puces et une fixation, parfois longue, de celles-ci. Les modèles développés jusqu'ici à propos de cette maladie ont permis d'explorer les conditions d'un endémisme à un niveau régional, lié à la diversité des espèces de

puces et de rongeurs impliquées dans le cycle épidémiologique (Foley et al., 2007) ou à la structure *métapopulationnelle* de la population (Keeling et Gilligan, 2000a/b). Ces modèles conservent cependant l'hypothèse de l'action de masse réalisée au niveau de la population entière ou des différentes communautés.

Il ressort donc que jusqu'ici, aucune expérience de modélisation n'a été tentée à une résolution spatiale et temporelle plus fine, se restreignant à explorer le comportement de la maladie à l'intérieur d'une poche locale d'infection, affectant une communauté de rongeurs, et notamment ses conditions de permanence. Dans le chapitre qui suit, nous présenterons le modèle individu-centré à réseau de contacts émergent que nous avons développé dans cette optique, portant sur le foyer endémique de Madagascar. Une telle expérience a impliqué la remise en cause de l'hypothèse de l'action de masse au niveau de la population des rongeurs et de leurs puces. Cela, grâce à la représentation explicite de la distribution des individus et des mécanismes par lesquels ils entrent en contact et se transmettent la maladie.

Chapitre 5 :

Les apports d'un modèle individu-centré de l'expression de la peste bubonique, appliqué au foyer des Hautes Terres de Madagascar

Ce dernier chapitre est consacré à la présentation de notre expérience de modélisation de la peste bubonique, appliquée au foyer endémique des Hautes Terres de Madagascar. Avant la présentation de notre modèle et de ses résultats, il nous reviendra de bien justifier nos objectifs de modélisation, qui orientent notre démarche individu-centrée. Rappelons en effet, une nouvelle fois, le rôle assigné à un modèle : « *aux yeux d'un observateur B, un objet A* est un modèle d'un objet A dans la mesure où B peut utiliser A* pour répondre à des questions qu'il se pose sur A* » (Minsky, 1965, p. 45, trad. pers.) Tout modèle est en effet développé en fonction de questions posées sur le système qu'il représente. De nos objectifs initiaux ont découlé un certain nombre de choix qui sont intervenus aux différentes étapes du processus de modélisation, comprenant la construction du modèle, l'exploration de son comportement au travers de simulations et la confrontation des résultats des simulations à la réalité ou à d'autres modèles, soulevant là la question de la validité du modèle.

Parmi les choix que nous avons réalisés, un premier ensemble concerne les choix effectués au préalable de la construction du modèle, participant à décider du formalisme de modélisation : ils comprennent notamment la définition de la portée du modèle, c'est-à-dire la classe des phénomènes pour lequel le modèle est applicable ; ils comprennent également le choix du ou des niveaux auxquels le phénomène est modélisé, ainsi que d'une résolution temporelle et spatiale. A ce propos, il s'agit de bien différencier le niveau auquel les entités et les processus sont formalisés dans le modèle, du niveau auquel ils sont observés par la simulation en sortie du modèle : dans le modèle épidémique classique de Kermack-McKendrick, la transmission de la maladie est directement formalisée au niveau de la population, auquel est également observée l'expression de la maladie ; dans un modèle individu-centré au contraire, la transmission de la maladie est formalisée au niveau individuel, tandis que l'expression de la maladie est observée à un niveau agrégé.

Outre ces choix initiaux, d'autres choix ont été opérés tout au long de la phase de développement du modèle : ils sont relatifs aux aspects de la réalité, entités et processus, qui sont ignorés ou représentés plus ou moins explicitement dans le modèle, référant donc aux hypothèses simplificatrices du modèle. Enfin, une catégorie de choix concerne la définition des sorties du modèle et la conduite des simulations à des fins de validation et d'analyse. Tous ces choix évoqués ne se font pas sans influences ni contraintes : influences liées à notre formation disciplinaire et à un paradigme de recherche principalement, influences des précédentes expériences de modélisation également ; contraintes liées à la disponibilité des données en amont et en aval de la modélisation, aux moyens techniques dont on dispose pour construire le modèle et conduire les simulations, etc.

Aussi nous reviendra-t-il, dans ce chapitre, de préciser clairement, dans un premier temps, les objectifs, mais également certaines influences et contraintes qui ont guidé nos choix initiaux de modélisation, l'adoption d'une démarche *bottom-up* et d'un formalisme multi-agents (1.) Nous présenterons ensuite le modèle SIMPEST (2.), ses résultats, confrontés aux connaissances empiriques et à la théorie épidémiologique à des fins de validation (3.) et, enfin, son application rétrospective à deux situations épidémiologiques observées localement sur le foyer endémique des Hautes Terres de Madagascar (4.)

1. Objectifs et choix initiaux de modélisation

1.1 Objectifs généraux et domaine d'application du modèle

D'une manière générale, le modèle que nous avons développé vise à éclairer l'expression spatiale et temporelle de la peste à l'intérieur d'un foyer endémique avéré. Nous avons réduit la portée de notre modèle au cycle épidémiologique de la peste bubonique sur le foyer des Hautes Terres de Madagascar, qui présente la spécificité de ne reposer que sur un faible nombre d'espèces (chapitre 1, 3.4) : une espèce d'hôtes réservoirs quasi-exclusive en milieu rural, le rat noir *Rattus rattus*, qui joue autant le rôle d'un rongeur commensal que celui d'un rongeur sauvage et deux espèces de puces vectrices, la puce universelle *Xenopsylla cheopis* et la puce endémique *Synopsyllus fonquerniei*, toutes deux au fort pouvoir vecteur (Robic, 1937 ; Girard, 1942 ; Brygoo, 1966).

Le choix de ce foyer endémique est motivé par une raison de santé publique qu'il convient de mettre en avant : Madagascar est aujourd'hui le pays qui rapporte à l'OMS le plus grand nombre de cas humains chaque année (chapitre 1, 3.3). Un autre élément qui a influencé notre choix est le réseau de nos collaborations scientifiques et, plus globalement, la part importante des recherches francophones qui ont été consacrées à l'étude de ce foyer. Il a donc été choisi en dépit d'un moindre suivi quantitatif des cas humains, de l'abondance et de la séroprévalence murine (Rahelinirina et Duplantier, 1997 ; Duplantier et Rakotondravony, 1999 ; Handschumacher et al., 2000 ; Chanteau et al., 2004) que celui qui peut être réalisé sur d'autres foyers, comme le foyer nord-américain (Davis et al., 2002 ; Eisen et al., 2007a/b) ou même le foyer kazakhe (Davis et al., 2004 ; Begon et al., 2006 ; Stenseth et al., 2006 ; Davis et al., 2007a/b).

Les contraintes liées à la disponibilité des données permettant de caler le modèle en entrée et de le valider en sortie ont fortement orienté notre démarche de modélisation, point sur lequel nous reviendrons dans ce chapitre. Elles nous ont en effet conduit à

développer, dans un premier temps, un modèle qui garde une certaine généralité, sur lequel ont été réalisées la plupart de nos analyses. Celui-ci présente l'avantage d'être directement applicable à des situations variées, pourvu que le cycle épidémiologique ne s'éloigne pas trop de celui du foyer malgache, comme par exemple sur le foyer indien.

1.2 Objectifs détaillés, niveau d'étude et résolution spatio-temporelle du modèle

Bien que notre modèle n'a pas pour vocation la reproduction d'une *réalité virtuelle* relative à une situation épidémiologique particulière, notre objectif est de développer un modèle explicatif s'inscrivant dans la logique de complexification croissante des modèles endémo-épidémiques. Celle-ci va dans le sens d'une meilleure représentation des mécanismes causaux à l'œuvre dans l'expression endémo-épidémique des maladies transmissibles. Nous entendons ainsi apporter notre contribution aux recherches visant à répondre aux questions des conditions nécessaires au développement épizootique et au maintien inter-épizootique de la peste bubonique (chapitre 3). Notamment, nous avons en ligne de mire de notre travail le débat à propos du caractère local ou régional de l'endémicité de la peste : à supposer l'existence de poches locales d'infection circonscrites (ou *microfoyers*) liées à la structuration des rongeurs en colonies ou communautés séparées par des barrières physiques ou biologiques (Rall, 1944 ; Baltazard et al., 1952 ; Pollitzer et Meyer, 1961), une question est de savoir si et comment la peste peut persister à l'intérieur d'une même poche locale d'infection.

Des expériences antérieures de modélisation de la peste (chapitre 4), l'une, par l'application d'un cadre métapopulationnel (Keeling et Gilligan, 2000a/b), a permis d'explorer les conditions d'un endémisme régional, mais jusqu'à présent aucune n'a porté à un niveau plus local, amenant à considérer la distribution et les comportements des individus constitutifs d'une communauté de rongeurs. C'est donc dans une évolution du questionnement poussant à préciser localement les mécanismes du risque épidémiologique, impliquant une résolution spatiale et temporelle fine, que nous

situons notre travail de modélisation. A partir de là, les simulations réalisées sur notre modèle explicatif doivent nous permettre d'évaluer et hiérarchiser l'influence des différents facteurs considérés dans le modèle sur l'expression de la peste bubonique, relatifs à la distribution et la dynamique des populations concernées ainsi qu'au cycle de transmission de la maladie. Nos résultats seront confrontés aux connaissances dont on dispose sur les mécanismes endémo-épidémiques d'une maladie transmissible comme la peste, et sur les facteurs les conditionnant.

Le choix d'étudier l'expression de la peste au niveau local implique de développer un modèle qui représente explicitement la transmission de la maladie dans une population de rats et leurs puces associées. Répétons-le en effet : la peste, dans sa forme bubonique la plus courante, est d'abord une zoonose vectorielle. Sa transmission à l'homme dépend de l'exposition de ce dernier à une source pathogène, fonction de la quantité de rongeurs et de puces aux différents états épidémiologiques. Nos simulations visent alors particulièrement à explorer les effets, sur l'invasion épizootique et la persistance enzootique, de l'abondance et de la distribution des populations de rats et de puces. Ces deux variables dépendent directement de la structure spatiale et des conditions environnementales locales.

L'homme, quant à lui, représente une impasse dans le cycle épidémiologique et ne participe pas directement à l'expression globale de la maladie, mis à part par l'éventuel transport passif de puces et de rats. Relativement à nos objectifs de simulation, la dynamique de la maladie dans la population humaine n'a donc pas besoin d'être représentée explicitement. Cependant, comme dans le modèle de Keeling et Gilligan (2000 a/b), une variable globale peut être définie, le potentiel de transmission à l'homme, qui décrit la variation du nombre de puces infectieuses libérées par les rats morts et qui échouent à se fixer sur d'autres hôtes rats, susceptibles d'infecter un humain de passage.

Si les individus humains ne sont pas explicitement représentés dans le modèle, il n'en demeure pas moins que l'humain contribue en amont, par ses activités et l'organisation de l'espace, à orienter la localisation de la ressource, la distribution de l'habitat du rat et sa mobilité, qui elles sont prises en compte.

1.3 Un modèle individu-centré à réseau de contacts émergent

Compte tenu de nos objectifs de modélisation, nous nous sommes acheminé vers le développement d'un modèle individu-centré, qui intègre explicitement la structure spatiale. Utilisant un formalisme informatique multi-agents, notre approche est de type *bottom-up* : les entités individuelles comprenant les rats et les puces sont distribuées dans un environnement différencié. Leur cycle de vie, leur mobilité, le processus de transmission et l'évolution de la maladie dans leur organisme sont formalisés au niveau individuel par des règles déterministes ou stochastiques, d'après les connaissances empiriques tirées de la littérature et présentées au chapitre 1 (2.3). La complexité de l'expression endémo-épidémique de la maladie, qui repose sur les interactions définies par les contacts contagieux se produisant localement entre des entités hôtes-vecteurs nombreuses et hétérogènes, est ainsi simulée au niveau de la globalité du système. Précisons que l'habitat, la mobilité des rongeurs, orientés par la structure spatiale, et le parasitisme des puces sont explicitement représentés dans le modèle, de sorte qu'il présente un certain degré de *réalisme structurel* : la structure du réseau des contacts se produisant entre les rats par échange de puces, très difficile à appréhender par les méthodes observationnelles, n'est alors pas définie *a priori* comme dans les modèles à réseaux de contacts théoriques, mais émerge au cours des simulations.

1.4 Les étapes de la modélisation

Au final, notre travail de modélisation nous conduit à réfléchir aux facteurs conditionnant localement l'expression endémo-épidémique de la peste bubonique. Sans vouloir aller jusqu'à représenter une *réalité virtuelle*, nous souhaitons développer un modèle structurellement réaliste, pour une description mécaniste du système, plus proche de la réalité qu'avec une approche compartimentale formulée à un niveau agrégé. Nous situons ainsi notre modèle dans une position intermédiaire entre les études observationnelles et le cadre de l'épidémiologie théorique (figure 24), tandis que notre approche *bottom-up* permet de jeter un pont entre les niveaux

d'organisation (Matthews et Haydon, 2007) : fondé sur des connaissances d'horizons divers à propos des processus se réalisant au niveau individuel, le modèle pourra être confronté aux connaissances empiriques ou tirées des expériences antérieures de modélisation théorique, à propos des conditions de développement de l'infection au niveau de la population.

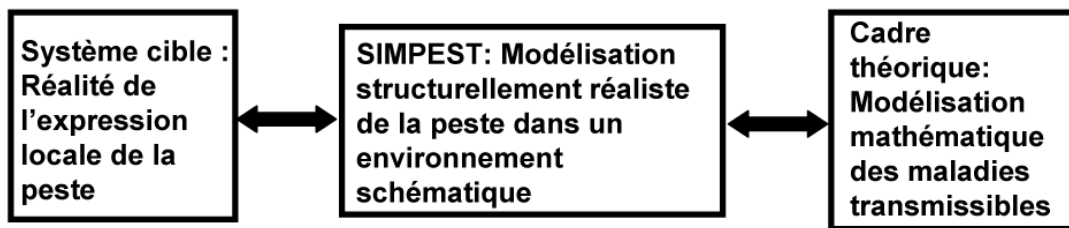


Figure 24. Position intermédiaire de SIMPEST, modèle structurellement réaliste, entre réalité du système cible et cadre théorique

Notre démarche de modélisation suivra deux grandes étapes : une première étape de développement d'un modèle généraliste, fonctionnant sur un espace schématique de dimension restreinte, non paramétré par rapport à une situation particulière, de manière à réaliser des analyses de sensibilité sur les différentes variables d'entrée du modèle, impliquant l'exécution de multiples simulations. Ces analyses ont pour but d'évaluer et hiérarchiser l'influence relative des facteurs, paramètres et conditions initiales, considérés en entrée. Elles servent tout autant à la construction du modèle, par l'intégration progressive de ses différentes composantes et l'évaluation de leur importance, qu'à sa validation par la confrontation des résultats à différentes sources de connaissances extérieures et à la production de nouvelles connaissances. Dans une deuxième étape seulement, nous confronterons le modèle à différentes situations épidémiologiques observées sur le foyer des Hautes Terres de Madagascar, en utilisant les données de calage rétrospectives dont nous disposons. Un tel modèle appliqué offre des possibilités d'analyse plus ciblées que le modèle généraliste, visant à préciser le risque épidémiologique étant données des conditions géographiques et écologiques particulières.

2. Description du modèle SIMPEST

2.1 Le choix de la plate-forme Netlogo

Venons-en à présenter les détails de notre modèle dénommé SIMPEST, en explicitant les hypothèses simplificatrices que nous avons faites quant aux aspects de la réalité, entités et processus, représentés dans le modèle. Nous avons opté pour la réalisation du modèle sur la plate-forme libre Netlogo, qui offre un environnement de programmation convenant spécialement à la modélisation des systèmes complexes naturels et sociaux (Wilensky, 1999). Netlogo utilise les langages de programmation orientés objet Java et Scala, interprétés sur la Machine Virtuelle Java (JVM). Utilisée par une large communauté d'utilisateurs non-informaticiens, elle offre un bon compromis entre rapidité d'exécution, bien que plus exigeante en ressource qu'un programme écrit en langage compilé, et facilité d'emploi (Railsback et al., 2006). Elle présente en effet une bibliothèque de primitives que l'utilisateur assemble pour créer ses propres méthodes d'exécution ou règles. Ces règles spécifient les attributs, comportements et interactions de deux grandes catégories d'entités préétablies :

- les entités spatiales, constitutives de l'environnement (les *patches*)
- les entités sociales, distribuées et capables de se déplacer dans cet environnement (les *turtles*).

Netlogo s'est donc révélé être une plate-forme adaptée à nos besoins de modélisation d'un système composé d'agents hôtes et vecteurs purement réactifs, que nous préférons nommer individus (chapitre 4, 1.1.2.2.), évoluant sur un espace hétérogène et interagissant localement. Au cours de la phase de développement du modèle, utilisant finalement la version 4.0.2 de Netlogo, la plate-forme a connu une suite d'améliorations parmi lesquelles une meilleure liaison avec les Systèmes d'Information Géographiques, utile à l'application du modèle, et l'apparition de primitives consacrées à la formalisation de réseaux, utile à l'étude des réseaux de contacts se produisant au cours des simulations.

2.2 La définition d'un environnement schématique

L'environnement schématique considéré dans SIMPEST reprend les principaux traits d'organisation de l'espace agraire des Hautes Terres de Madagascar. Pour le définir, nous nous sommes plus spécifiquement fondé sur les études de géographie rurale, particulièrement celles consacrées au Moyen-Ouest des Hautes Terres, où sera appliqué le modèle (Bied-Charreton, 1968 ; Marchal, 1968 ; 1970 ; Raison, 1984 ; Blanc-Pamard, 1986 ; Randriamahenintsoa, 1988). Le paysage du Moyen Ouest est formé de collines herbeuses (les *tanety*) aux pentes plus ou moins accentuées, découpées par un lacs de vallons inégaux (chapitre 2, 2.2.2.2 ; photographie 1, p. 80). Ce schéma reste plus ou moins valable sur les Hautes Terres centrales, malgré une plus grande diversité des structures agraires (Bied-Charreton, 1970). Sans prendre en compte le relief ni les variables climatiques dans le modèle, nous retenons les éléments d'occupation du sol suivants, susceptibles d'orienter l'habitat et la mobilité du rat parasité par des puces (figure 25, p. 179) :

- un hameau entouré de haies de sisal, ces dernières reconnues comme formant un habitat privilégié du rat (Rahelinirina et Duplantier, 1997) ;
- autour du hameau, des surfaces herbeuses de *tanety* ou de versant, potentiellement mises en cultures pluviales ;
- en périphérie de terroir, des bas-fonds voués à la riziculture de saison ou, lorsque l'irrigation est possible, de contre-saison ;
- à proximité des rizières, un cours d'eau qui délimite le terroir et dont on peut supposer qu'il constitue également une barrière naturelle pour une communauté de rats.

Ces éléments sont formalisés sous la forme d'une grille de cellules d'une résolution suffisamment fine (approximativement 1,6 m) pour spécifier l'activité des rongeurs et représenter explicitement leur mobilité. Ce haut degré de résolution spatiale, couplé à une résolution temporelle de l'ordre de la minute, restreint nécessairement l'étendue de l'espace schématique représenté, limitée à 1,76 ha, afin de réaliser des simulations multiples sur un modèle économe en ressource informatique. Chaque cellule est donc caractérisée par un mode d'occupation du sol, associé à un coefficient de ressource. Pour initialiser l'environnement à une époque précise de l'année et fixer ce coefficient

de ressource, nous avons utilisé un calendrier des cultures simplifié (figure 26, page suivante) élaboré spécifiquement pour la région du Moyen Ouest des Hautes Terres où sera appliqué le modèle (Rahelinirina, 1998 ; Chanteau et al., 2004). Après le temps des semis (et éventuellement du repiquage), la croissance des cultures correspond à une période d'augmentation du coefficient de ressource, jusqu'à un niveau maximum. Les récoltes le font au contraire décroître, jusqu'à un niveau minimum lorsque les terres sont au repos en saison sèche. A la fin de la saison des pluies, nous pouvons considérer que les stocks de nourriture sont au maximum dans les habitations, tandis qu'ils ont tendance à diminuer durant la saison sèche.

Si le modèle est bien initialisé à une période déterminée de l'année, dans un souci de parcimonie, impliquant de garder une configuration spatiale et des paramètres fixés pour la durée d'une simulation ne dépassant en général pas 100 jours, la dynamique saisonnière de l'environnement n'a pas été introduite. L'introduction de cette dynamique mériterait une analyse spécifique. Elle supposerait de prendre en compte non seulement la variation du coefficient de ressource orientant la mobilité du rat, mais également celle de différents autres paramètres du modèle, réglant la reproduction des puces et des rats, ou encore les processus de transmission et d'évolution de la maladie.

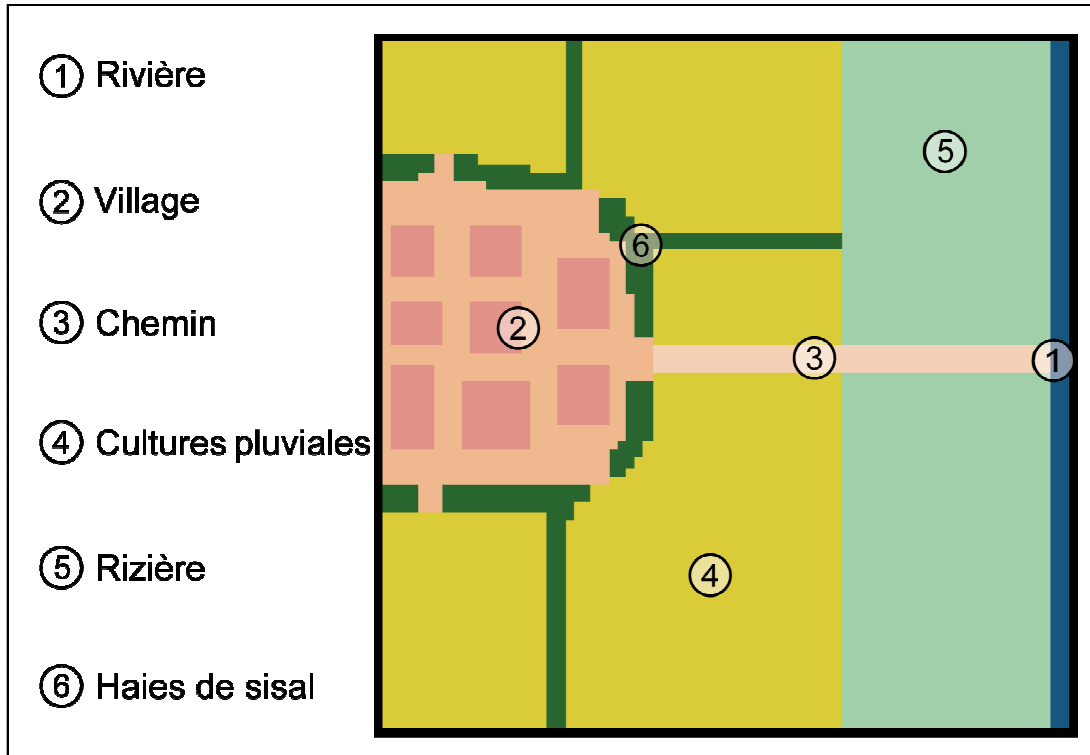


Figure 25. Environnement schématique de la version généraliste du modèle SIMPEST

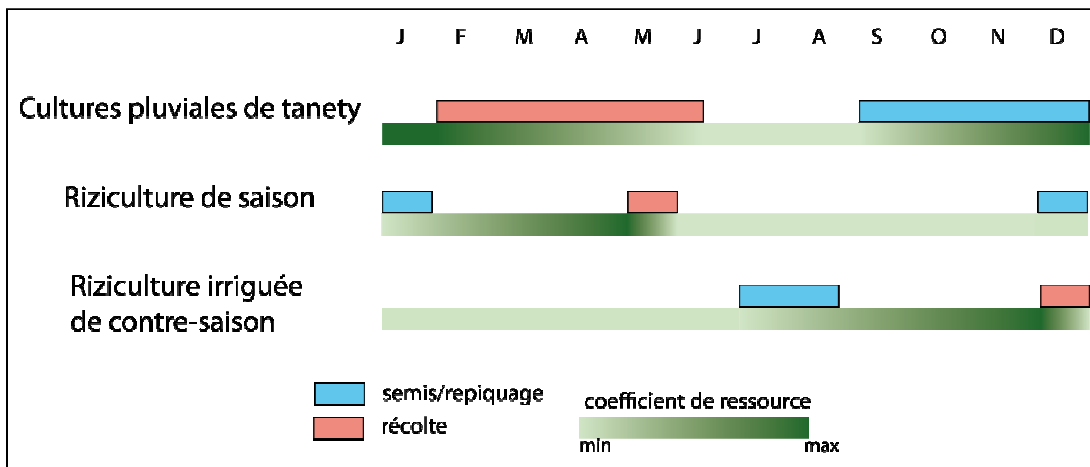


Figure 26. Calendrier simplifié des différents types de cultures pratiquées dans le Moyen Ouest des Hautes Terres, d'après Rahelinirina (1998) et Chanteau et al. (2004) ; correspondance avec le coefficient de ressource initialisé dans SIMPEST

2.3 La dynamique des populations de rats et de puces

2.3.1 Le cycle de vie

Une population de rats noirs *Rattus rattus* et de puces est distribuée dans l'environnement fixe initialisé. Notre modèle indifférencie et assigne un rôle éco-épidémiologique semblable aux deux espèces de puces incriminées dans le cycle malgache : *Xenopsylla cheopis*, que l'on trouve principalement à l'intérieur des maisons et *Synopsyllus fonquerniei*, plus spécifique aux milieux extérieurs (Brygoo, 1966). Les rongeurs et leurs ectoparasites sont caractérisés par des règles spécifiant leur dynamique démographique et leur mobilité.

La reproduction, le vieillissement et la mortalité des rats sont réglés par plusieurs paramètres, dont les valeurs de référence, spécifiées dans le tableau 1 (p. 187), ont été tirées de la littérature. La naissance d'un individu rat est un événement stochastique : une probabilité journalière pour qu'un individu donne naissance à un autre individu est calculée en fonction de deux paramètres : un paramètre de fertilité d'abord, défini par individu et par jour, dérivé de notre connaissance du nombre de portées réalisées par une femelle par année et du nombre moyen de nouveau-nés par portée (Meehan, 1984 ; Brooks et Rowe, 1987). Ce paramètre de fertilité n'est pas varié dans le modèle en fonction du mode d'occupation du sol et du niveau de ressource. Il est simplement modulé par un deuxième paramètre, la capacité de charge du milieu, de sorte qu'une population composée de quelques individus au départ augmente progressivement jusqu'à une population d'équilibre. A chaque pas de temps de la simulation, une variable individuelle *âge* est incrémentée, jusqu'à atteindre la valeur paramétrée de la durée de vie du rat. A ce moment là, l'individu meurt de mort naturelle, de manière déterministe.

Par rapport au rat, le cycle de vie d'une puce est compliqué par les différents stades de développement qu'elle traverse : un élément essentiel, qui lie la dynamique de la population de puces à celle des hôtes est qu'une puce a besoin d'un repas de sang pour pouvoir se reproduire et donc qu'elle ne peut le faire que si elle se trouve sur un hôte. Comme pour le rat, un paramètre de fertilité de la puce est défini, qui donne le

nombre d'œufs viables produits par individu et par jour, chaque œuf produit étant immédiatement déposé dans l'environnement. Deux stades de développement sont représentés : un stade *pré-imago*, au cours duquel la jeune puce reste immobile, à l'endroit où l'œuf a été lâché, et ne participe pas au cycle de transmission. Après une certaine période, la puce atteint l'état adulte (stade *imago*) : elle peut alors se reproduire, se fixer sur un hôte et véhiculer la maladie. La puce meurt une fois sa durée de vie écoulée.

2.3.2 Le cycle de mobilité

Le comportement des deux catégories d'individus représentés dans le modèle, les rats et les puces, est représenté par un scénario de référence, impliquant différentes règles de perception de l'environnement et de mobilité :

Les rats noirs sont des animaux grégaires et territoriaux, à activité principalement nocturne (MacFarland (éd.), 1990). La population est donc structurée en familles de rats, chacune occupant une niche, dont la position reste inchangée le temps d'une simulation. Chaque rat est donc associé à un lieu de niche, qu'il quitte la nuit à la recherche de nourriture. Doté d'un rayon de perception, il choisit aléatoirement une destination parmi les cellules comprises dans son voisinage et présentant la plus grande quantité de ressource disponible. La distance depuis ou vers une cellule est mesurée depuis le centre de chaque cellule. Le voisinage ainsi défini par le rayon de perception, fixé par défaut à 4 unités de distance, est de forme circulaire, intermédiaire entre le voisinage de Moore et le voisinage de Von Neumann. Une fois atteint sa destination, le rat en choisit une autre. Les rats se déplacent ainsi entre lieux de consommation de la ressource selon le plus court chemin. A horaire fixe, en fin de nuit, ils retournent dans leur terrier où ils restent toute la journée. Du fait du rayon de perception et du temps imparti pour la recherche de nourriture limités, soulignons qu'au final, chaque rat n'explore qu'une partie de l'environnement : selon la distribution de la ressource et la localisation des niches, certains explorent spécifiquement l'intérieur des maisons, d'autres spécifiquement les cultures les plus éloignées des villages. Ceci est en adéquation avec la réalité observée d'un rayon d'action limité du rat noir, en dehors de rares migrations de masse non considérées

dans le modèle (Pollitzer, 1954 ; Brygoo et Rajenison, 1960 ; Pollitzer et Meyer, 1961).

Les mécanismes par lesquels les puces entrent en contact avec les rats sont explicitement modélisés par deux règles de comportement conduisant à deux états : l'une de fixation de la puce sur un hôte conduisant à un état *fixé*, l'autre de libération de la puce dans l'environnement, conduisant à un état *libre*. Une puce à l'état libre possède en réalité une mobilité limitée à quelques sauts. Dans le modèle, elle reste en position d'attente d'un hôte passant à proximité sur lequel se fixer. La puce examine d'abord la présence d'un hôte vivant sur la cellule où elle se trouve puis en deuxième recours élargit sa recherche aux huit cellules l'entourant. Une fois son hôte trouvé, choisi aléatoirement en cas de présence de plusieurs hôtes, la puce lui reste liée jusqu'à sa mort ou celle de son hôte. Les échanges de puces entre hôtes vivants qui se côtoient ne sont donc pas possibles dans le modèle, par ailleurs peu fréquemment observés dans la réalité : *Xenopsylla cheopis* est une puce qui, contrairement à certaines autres espèces, a la réputation de rester dans la fourrure de son hôte, même si elle est capable de subsister à l'état libre pendant une longue période (Pollitzer, 1954 ; Pollitzer et Meyer, 1961). La libération d'une puce n'est donc provoquée que par un seul événement : la mort de son hôte, succombant de mort naturelle ou bien de la peste.

2.4 Le cycle de transmission

Outre les règles du modèle déterminant le cycle de vie et le cycle de mobilité des rats et des puces du modèle, une troisième catégorie de règles représente le cycle de transmission de la peste, via les piqûres des puces réalisées sur les rats, ainsi que l'évolution de la maladie dans l'organisme des individus. Celle-ci suit un schéma de type SEIR, chaque individu étant caractérisé par un état d'infection : *Susceptible* ou sain ; *Exposé*, c'est-à-dire infecté, porteur de bacilles, mais non encore *Infectieux*, capable de les transmettre ; *Retiré*, c'est-à-dire guéri et immunisé ou mort. L'infection d'une puce adulte saine sur un rat infectieux n'est pas systématique. Elle se réalise selon une probabilité fixée lors de piqûres réalisées à une certaine

fréquence (tableau 1, p. 187) : plus la puce est vorace et pique fréquemment son hôte, plus elle a de chance d'ingérer des bacilles. La période de latence correspond à la multiplication des bacilles ingérés dans le proventricule de la puce jusqu'au phénomène de blocage, qui marque le début de la période infectieuse. Dans le modèle, seule la transmission par blocage, dite *biologique* ou *individuelle*, est en effet considérée : une seule puce infectieuse peut suffire pour générer l'infection d'un rat susceptible lors d'une tentative de piqûre et nous évacuons l'éventualité d'une transmission mécanique de masse (chapitre 1, 2.3).

Un rat nouvellement infecté traversera lui aussi une période de latence avant l'apparition du bacille dans le sang, qui marque le début de sa période infectieuse. Contrairement à la puce bloquée qui finit automatiquement par mourir faute de pouvoir se nourrir, un rat peut se remettre de l'infection et s'immuniser, selon une probabilité fixée. Nous intégrons donc dans le modèle la possibilité d'une résistance naturelle du rat à l'infection, confirmée sur le foyer malgache (chapitre 3, 3.1) (Brygoo et Dodin, 1965 ; Dromigny, 1997 ; Rahalison et al., 2003). Précisons que dans le modèle, un rat naturellement résistant passe par une phase infectieuse d'égale durée qu'un rat qui succombe à la maladie. Cette phase représente une bactériémie transitoire associée à peu ou pas de symptômes. Comme il a été montré, la possibilité de l'existence de porteurs sains qui présenteraient durablement des germes ou chez qui la bactériémie reviendrait occasionnellement est écartée (Baltazard, 1963). Par ailleurs, l'immunité protectrice développée à la suite de l'infection n'est pas transmise à la descendance (Pollitzer et Meyer, 1961). Dans le modèle, elle est gardée jusqu'à la mort naturelle d'un rat dont l'espérance de vie est de moins d'une année bien qu'en réalité, l'immunité peut disparaître au terme de 3-4 mois (schéma SEIRS) (Brygoo et Dodin, 1965).

En guise de résumé, un premier diagramme (figure 27), inspiré du formalisme graphique UML (*Unified Modelling Language*), présente les entités, leurs attributs et règles assignées. Un second (figure 28) présente les transitions entre les états par lesquels peut passer un individu, relatifs aux différents cycles énoncés précédemment : cycle de vie, cycle de mobilité et cycle de transmission.

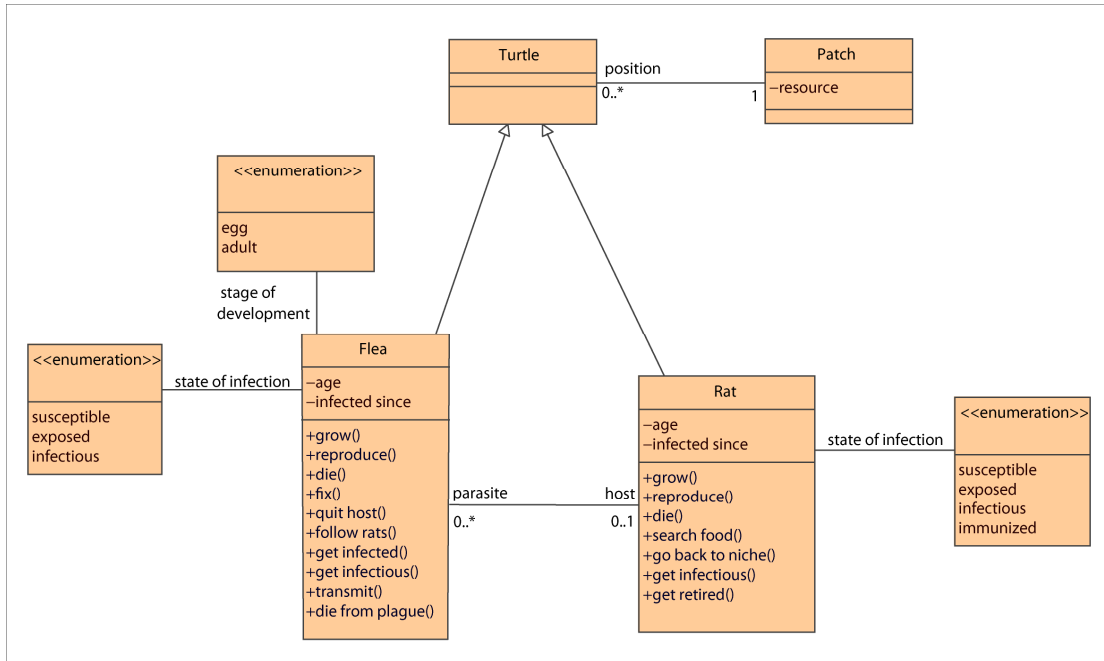


Figure 27. Diagramme de classe UML du modèle SIMPEST

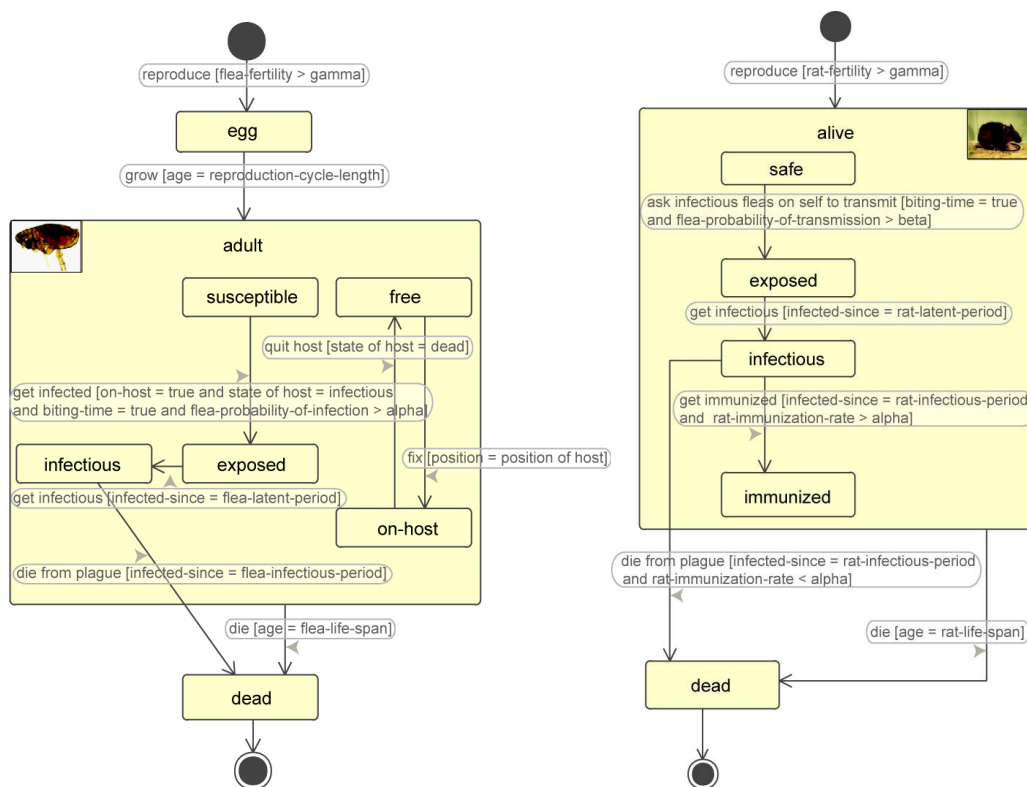


Figure 28. Diagramme UML Etats-Transitions pour les entités puces et rats du modèle SIMPEST

2.5 Temporalité et ordonnancement des actions au cours d'un pas de temps

Les règles énoncées précédemment, déterministes ou bien faisant intervenir des tests de probabilité, sont exécutées au cours de pas de temps discrets selon une séquence précisée par la figure 29. Lorsque plusieurs individus sont amenés à exécuter la même action simultanément au cours d'un même pas de temps, ils l'exécutent dans un ordre aléatoire. La résolution temporelle du modèle est la minute, mais toutes les règles ne sont pas exécutées à la même fréquence : les règles de mobilité sont exécutées au pas de temps le plus fin, la minute, de façon à reproduire précisément les mécanismes amenant les puces et les rats à se rencontrer localement. La transmission d'un individu infectieux à un individu susceptible, par repas sanguin d'une puce sur un rat, intervient à une fréquence contrôlée par le paramètre *fréquence des piqûres*, en moyenne 3 à 4 fois par jour (tableau 1, p. 187). Les règles gouvernant la démographie des rongeurs et de leurs ectoparasites sont elles exécutées à un pas de temps journalier, tandis que la maladie a une progression horaire dans l'organisme des individus infectés.

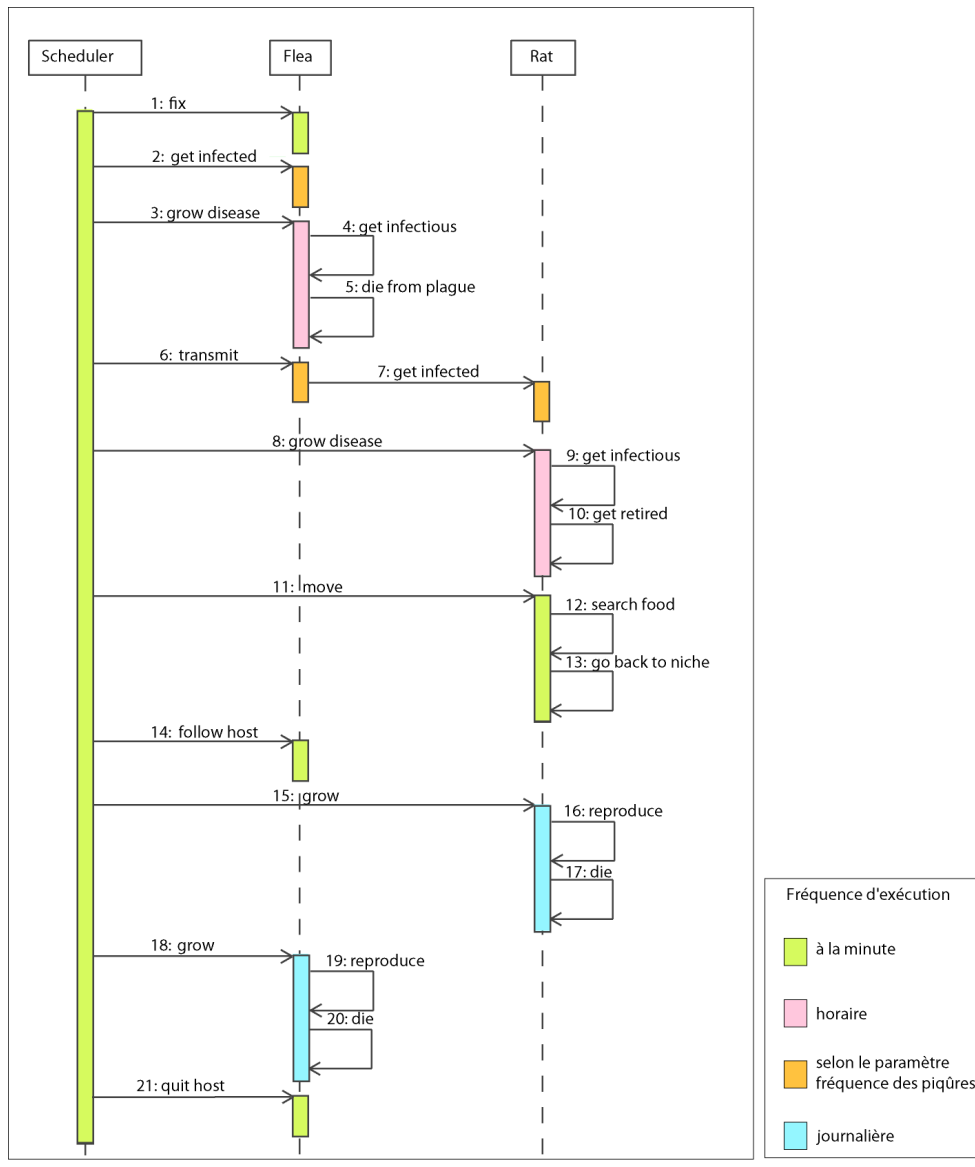


Figure 29. Diagramme de séquence UML du modèle SIMPEST

2.6 Les valeurs de référence du modèle : paramètres et conditions initiales

Parmi les entrées du modèle, nous distinguons deux ensembles de facteurs, les paramètres et les conditions initiales, pour lesquels nous avons défini des valeurs de référence. C'est autour de ces valeurs que seront définis des intervalles de variation, destinés à mesurer la sensibilité des sorties du modèle aux facteurs.

Tableau 1. Valeurs de référence pour les paramètres du modèle SIMPEST

Paramètre D : déterministe P : probabiliste	Valeur de référence	Source et commentaire
Fertilité du rat "Rat fertility" (P)	0.045	Entre 15 et 50 nouveaux-nés par femelle et par an, soit entre 0.0205 et 0.07 nouveau-né par rat et par jour. Cette valeur vaut pour une population composée de quelques individus. Dans le modèle, elle diminue à mesure que la population augmente, de sorte que la population se stabilise à la capacité de charge. Dans la réalité, la fertilité du rat est susceptible de varier temporellement en fonction de la saison considérée et spatialement, en fonction de la disponibilité de la ressource (Meehan, 1984 ; Brooks et Rowe, 1987).
Fertilité de la puce "Flea fertility" (P)	0.02	Cette valeur concerne les œufs déposés, par puce et par jour, qui atteindront l'état <i>imago</i> . Une femelle puce dépose plusieurs centaines d'œufs au cours de sa période reproductive. La valeur de référence de ce paramètre a été calibrée de sorte que la population de puce, sans infection introduite, augmente lentement.
Durée du stade pré- imago (en jours) "Flea reproduction cycle length" (D)	40	Très variable en fonction des conditions environnementales, d'une douzaine de jours à plusieurs semaines voire mois (Larhantec, 2003 ; Pollitzer, 1954 ; site internet de l'Insectarium de Montréal).
Durée de vie du rat (en jours) "Rat life span" (D)	240	Valeur moyenne pour <i>Rattus rattus</i> à Madagascar, à dire d'expert (J.M. Duplantier).
Durée de vie de la puce (en jours) "Flea life span" (D)	113	Valeur moyenne (Pollitzer, 1954 ; Larhantec, 2003). Très variable selon les conditions microclimatiques.
Fréquence des piqûres d'une puce sur son hôte (Nombre par jour) "Biting frequency" (D)	4	3 ou 4 repas sanguins par jours dans des conditions favorables (Insectarium de Montréal)
Probabilité d'infection d'une puce sur un rat "Flea probability of infection" (P)	0.20	Taux d'infection dans des conditions expérimentales pour <i>X. cheopis</i> : 66% (Eskey, 1938, référencé par Pollitzer, 1954, p. 364); Ce résultat vaut pour de multiples repas sanguins pris par la puce. La probabilité d'infection est nécessairement inférieure, lorsque considérée pour une seule piqûre.
Probabilité de transmission par une puce "Flea probability of transmission" (P)	0.28	« A l'issue d'une expérience de laboratoire, 64 % des puces transmirent la maladie aux rats lorsque les parasites réitérèrent leurs efforts pour absorber du sang, tandis que seulement 28 % des piqûres étaient infectieuses pour les puces lorsque celles-ci stoppèrent leurs piqûres après un seul repas sanguin » (Eskey et Haas, 1940, référencé et trad. par Pollitzer, 1954, p. 375)
Période de latence du rat (en heures) "Rat latent period" (D)	36	Entre 1 et 2 jours, jusqu'à 3 jours (Audoin-Rouzeau, 2003)
Période de latence d'une puce (en heures) "Flea latent period" (D)	216	Les bacilles ingérés se multiplient et bloquent le proventricule de la puce. La période de latence est le temps écoulé entre l'ingestion des bacilles et le blocage. Cette période varie en fonction de multiples facteurs, entre 9 et 26 jours (Eskey et Haas, 1940, référencé par Pollitzer, 1954 ; Gage et Kosoy, 2005).
Période infectieuse du rat (en heures) "Rat infectious period" (D)	96	Valeur moyenne estimée par Audouin-Rouzeau (2003)
Période infectieuse d'une puce (en heures) "Flea infectious period" (D)	66	Valeur moyenne estimée par Audouin-Rouzeau (2003). Quelques jours, ne pouvant excéder 10 jours (Eskey et Haas, 1940, référencé par Pollitzer, 1954).
Taux d'immunisation du rat "Rat immunization rate" (P)	0.2	Des observations de terrain et expériences de laboratoire ont montré le développement de mécanismes de résistance à la peste dans les populations de rats à Madagascar (Brygoo et Dodin, 1965 ; Dromigny, 1997 ; Rahalison et al. 2003). La proportion de rats qui guérissent et s'immunisent n'est pas précisément connue et la valeur de référence est arbitraire.

2.6.1 Valeurs de référence pour les paramètres

Un premier ensemble regroupe les paramètres du modèle, spécifiques au phénomène modélisé et fixés une fois pour toute la durée de la simulation : ils sont appelés par les règles implémentées au niveau individuel (démographiques, de mobilité, de transmission et d'évolution de la maladie). Les valeurs de référence des paramètres, tirées de la littérature, sont données et discutées dans le tableau 1 (page précédente). Elles sont susceptibles de conserver leur valeur si on change de site, mais peuvent aussi varier si on porte le modèle dans un autre contexte où les conditions du milieu sont différentes : les variables environnementales, climatiques notamment, n'ont pas été représentées dans le modèle, mais leurs effets sur les paramètres individuels ont été discutés au chapitre 2 (2.2.1.2).

2.6.2 Valeurs de référence pour les conditions initiales

Un deuxième ensemble de variables d'entrée regroupe les conditions initiales, relatives à l'état de l'environnement et de la population. Définies à l'instant $t = 0$, elles sont susceptibles d'évoluer au cours de la simulation mais sont également très variables d'une localité à l'autre où le modèle sera appliqué. Plus précisément, elles spécifient la configuration spatiale et la distribution de la ressource, la densité initiale des rats et des puces, leur structuration, ainsi que la proportion initiale d'individus aux différents états épidémiologiques.

Concernant la densité initiale de référence des rongeurs *Rattus rattus*, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'estimation quantitative issue d'observations de terrains réalisées à l'intérieur de la zone endémique des Hauts Plateaux de Madagascar. Des campagnes de piégeage difficiles et coûteuses à mettre en œuvre ont bien permis des estimations de densité relative selon différents types d'habitat (Brygoo et Rajenison, 1960 ; Rahelinirina et Duplantier, 1997). Cependant, pour donner un ordre de grandeur à la densité globale, nous avons dû nous référer à des études empiriques réalisées sur d'autres espaces. Parmi celles-ci, un bon nombre concernent l'introduction et la colonisation du rat noir sur des espaces insulaires, notamment en Nouvelle Zélande, qui mènent à des estimations variant de 1,7 à 25-50 individus ha⁻¹ (Latham 2006). Nous considérons également les données obtenues à la suite

d'intenses campagnes de capture de rongeurs sur le très étudié foyer Californien : « *l'estimation moyenne de la population de rats du genre Neotoma est de $28,6 \text{ ha}^{-1}$ variant de 17 à 51, tandis que l'estimation pour toutes les espèces de rongeurs confondues est de $83,4 \text{ ha}^{-1}$ variant de 41 à 160* » (Davis et al., 2002, trad. pers., p. 110). Une autre étude portant sur les invasions multi-annuelles du campagnol terrestre commun en Europe suggère qu'une densité commune pour ce rongeur se situe à environ 50 ha^{-1} , tandis qu'elle peut atteindre plusieurs centaines au moment d'une invasion (Fichet-Calvet et al., 2000). Considérant ces différentes sources empiriques et le fait que sur les Hautes Terres de Madagascar le rat est largement prédominant sur les autres espèces de rongeurs, nous avons fixé arbitrairement la valeur de référence de sa densité pour nos simulations à 50 ha^{-1} . Le paramètre de capacité de charge prend la même valeur, de sorte que la population de rats tend à rester autour de cette valeur d'équilibre.

Comme nous l'avons spécifié plus haut (chapitre 5, 2.2), la dynamique saisonnière des conditions climatiques et des cultures qui prévaut sur les Hautes Terres de Madagascar et ses répercussions sur la dynamique des populations de rats et de puces n'est pas explicitement représentée dans la version de base du modèle. La distribution de la ressource, qui oriente la mobilité du rat, est fixée pour la durée d'une simulation à un niveau équivalent entre les maisons et les champs, symbolisant une situation intermédiaire entre la saison sèche, au cours de laquelle les stocks de récolte sont à leur niveau maximum dans les villages, et la saison des pluies marquée par la mise en culture des terres agricoles (figure 26, p. 179). En termes d'habitat du rat, la situation de référence considérée est celle d'une localisation des niches, abritant une dizaine d'individus, dans les haies de sisal, dont nous savons qu'elles constituent un habitat préférentiel permanent (Rahelinirina et Duplantier, 1997). La valeur par défaut pour la densité de la faune puclidienne, définie par l'indice puclidien (nombre moyen de puces par rat), est fixée à 2,5, tandis que nous considérons la peste comme déjà initialement présente en fixant une séroprévalence initiale de la peste du rat arbitrairement à 29 %. Ce pourcentage regroupe les individus exposés et infectieux qui hébergent *Y. pestis* (9 %) et présentent déjà des anticorps, ainsi que les individus immunisés, qui présentent toujours des anticorps à la maladie (20 %). Les valeurs choisies pour l'indice puclidien et la séroprévalence initiale sont sensiblement supérieures aux moyennes annuelles mesurées sur les quelques sites ruraux des

Hautes Terres où rien n'indiquait que la peste était toujours présente au moment précis de l'enquête : E. R. Brygoo, S. Rajenison (1960) et S. Rahelinirina (1998) mesurent en milieu rural un indice moyen pour les deux puces *X. cheopis* et *S. fonquerniei* réunies autour de 1 par rat ; J. A. Dromigny (1997) mesure une séroprévalence moyenne d'environ 10 %. Nos valeurs restent néanmoins inférieures aux valeurs mesurées en milieu urbain : H. Guis (2003) mesure une séroprévalence moyenne de 22,8 % pour 3,1 puces par rat à Antananarivo ; B. Rasoamanana et al. (1998) vont jusqu'à mesurer, dans le quartier d'Isotry, une moyenne de 8,4 pour l'indice puclidien, variable selon la saison pesteuse, tandis que de leurs analyses combinées bactériologiques et sérologiques, il est ressorti que 80 % des rats analysés avaient été en contact avec le bacille de la peste et plus de 10 % étaient porteurs de ce bacille. Notre valeur de référence pour l'indice puclidien reste par ailleurs inférieure à bon nombre de mesures réalisées pour les puces *cheopis* sur les rats commensaux dans d'autres régions rurales du monde (Klein et al., 1973 ; Renapurkar, 1996 ; Soliman et al., 2001). M. J. Keeling et C. A Gilligan (2000a/b) considèrent dans leur modèle un indice puclidien moyen de 6,57. Enfin, toujours à propos de l'indice puclidien, E. A. Lorange et al. (2005) remarquent que les mesures réalisées ont souvent tendance à sous-estimer la densité réelle de puces par hôte, parce qu'une majorité de puces restent dans la niche ou le terrier du rongeur au moment de la mesure.

3. Les résultats du modèle généraliste

La première phase du processus de modélisation que nous avons engagée avait pour finalité la construction d'un modèle généraliste, alimenté par nos connaissances des processus individuels impliqués dans le développement de la peste bubonique, qui servent à définir les règles et fixer des valeurs de référence aux paramètres du modèle. Celui-ci fonctionne comme un *laboratoire virtuel* d'expérimentation (Deffuant et al., 2003 ; Janssen et Ostrom, 2006 ; Richiardi et al., 2006 ; Phan et Varenne, 2009). Le

but des simulations est alors explicatif, consistant à explorer la sensibilité des variables de sortie du modèle, résumant l'expression simulée de la peste, à ses paramètres et conditions initiales.

Cependant, avant que les résultats de simulation ne puissent être inférés à la réalité modélisée, un modèle doit être considéré comme valide. Au-delà de la simple question de la justesse de la construction du modèle implémenté, la validité du modèle concerne sa véracité, c'est-à-dire la justesse de sa conception et l'adéquation de ses résultats avec ce que l'on sait déjà du système étudié (Kleijnen, 1995, Manson, 2002). La question de la validation du modèle sera considérée dès cette première phase d'analyse, impliquant de mobiliser différentes sources de connaissances extérieures au modèle, empiriques mais également théoriques.

3.1 Les résultats d'une série de simulations de référence

Avant d'évoquer la sensibilité du modèle à la variation des paramètres et conditions initiales, présentons les résultats de simulations réalisées pour ces variables d'entrée fixées à leur valeur de référence, telles que nous les avons estimées plus haut (chapitre 5, 2.6).

Comme nous l'avons précisé, nous considérons la peste comme initialement présente en de multiples sources d'infection, parmi les familles de rats distribuées dans les niches. Les sensibilités à la (séro)prévalence et à la distribution initiale des sources d'infection feront l'objet d'analyses spécifiques (chapitre 5, 4.3.2). Notre intention, pour cette première série de simulations de référence sur notre modèle généraliste, est d'examiner si la maladie est capable de persister sur le long terme et d'observer comment elle se comporte. Différentes variables de sortie du modèle ont été considérées, qui seront précisées au fur et à mesure de la présentation des résultats : certaines sont temporelles, d'autres sont distribuées spatialement, d'autre enfin sont synthétiques, calculées sur la durée de la simulation et au niveau de l'environnement global.

3.1.1 Le contrôle de la stochasticité

Une simulation représente une occurrence ou expression probable de la maladie. Pour un même jeu de valeurs des paramètres et conditions initiales, de multiples simulations doivent être réalisées pour évaluer le poids de la stochasticité introduite dans les règles du modèle sur l'expression globale et préciser le risque épidémiologique. Cette stochasticité est contrôlée par l'utilisation du générateur de nombres pseudo aléatoires proposé par Netlogo 4.0 (Abrahamson et Wilensky, 2004) : chaque simulation utilise une *graine* différente, qui détermine la suite des nombres, approximativement indépendants les uns des autres, utilisés lors de l'exécution successive des différentes règles stochastiques. Une graine spécifique est utilisée pour l'initialisation du système, de sorte que d'une simulation à l'autre de notre série de simulations, les conditions initiales sont rigoureusement identiques et les différences uniquement dues à la stochasticité de la dynamique du système.

3.1.2 La dynamique temporelle de la prévalence simulée

La figure 30 représente les séries temporelles de la prévalence de la peste chez le rat, regroupant les individus exposés et infectieux, obtenues pour quatre simulations différentes. Celles-ci ont été choisies parmi les 120 réalisées pour refléter la variété des résultats obtenus, entièrement dus à la stochasticité. Les figures 31 et 32 résument les séries temporelles de l'ensemble des simulations réalisées, chacune sur une durée représentant 100 jours, à travers deux variables : la première, variable d'intensité, est le cumul des rats infectés obtenu à la fin des simulations. La deuxième, variable de durée, est le nombre de jours durant lesquels la prévalence de la maladie chez le rat est non nulle. Dans bien des cas, la maladie finit par s'éteindre dans les 100 jours, spécialement lorsque le premier pic épidémique est élevé. Mais le point important qui ressort de ces premières simulations est que dans d'autres cas, la maladie persiste pendant plus de 100 jours dans la communauté de petite taille considérée (moins d'une centaine d'individus rats), distribuée sur un espace restreint. La maladie adopte alors un comportement cyclique alternant poussées épizootiques et phases de recul de l'infection.

Ce résultat est à replacer dans le contexte des interrogations sur les conditions de persistance endémique de la peste évoquées au chapitre 3. Il plaide en faveur de la possibilité d'une endémicité locale de la peste, par la capacité du cycle épidémiologique à s'auto-entretenir au niveau des poches locales d'infection ou microfoyers, sans apport de nouveaux cas extérieurs. Les figures 33a et 33b montrent que l'extinction de la maladie dans le modèle n'est pas liée à une diminution du recrutement de nouveaux individus susceptibles. Elle semble bien davantage liée à une interruption du cycle de transmission, en fonction des rencontres entre les puces et les rats. En témoigne le calcul, pour les quatre simulations de référence sélectionnées, du taux moyen de fixation des puces sur les rats : il s'agit du nombre journalier d'événements de fixation de puces libres sur des rats, rapporté à la taille de la population de puces et de rats et moyenné sur la durée de la simulation. Les simulations montrent une corrélation apparente de cette variable avec l'intensité de l'infection (figure 34, p. 195) et, dans une moindre mesure, avec le nombre de jours durant lesquels la prévalence est non nulle (figure 35, p. 195)

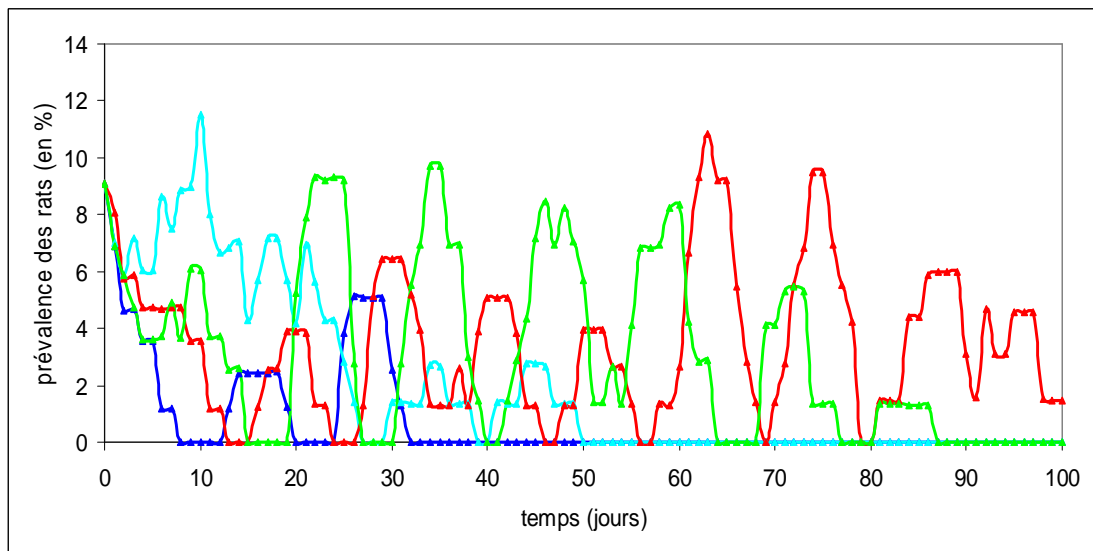


Figure 30. Séries temporelles de la prévalence du rat pour quatre simulations de référence sélectionnées

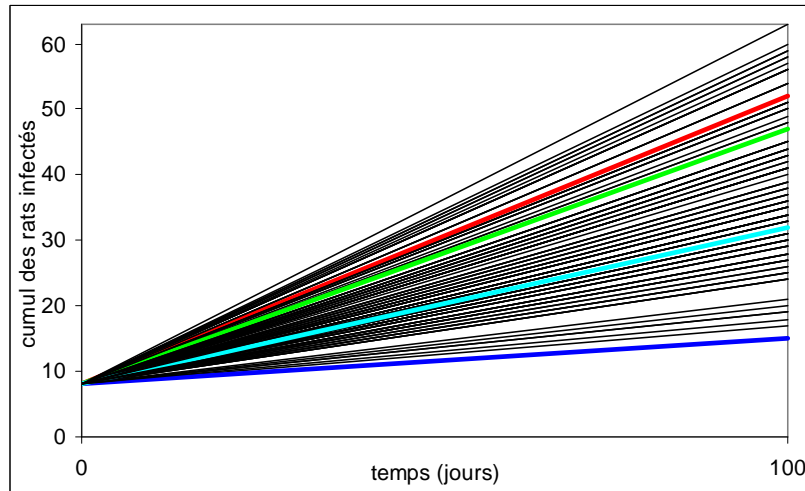


Figure 31. Cumul des rats infectés à l'initialisation et à la fin de 120 simulations de référence (les quatre simulations de référence sélectionnées dans la figure 30 sont indiquées par leur couleur)

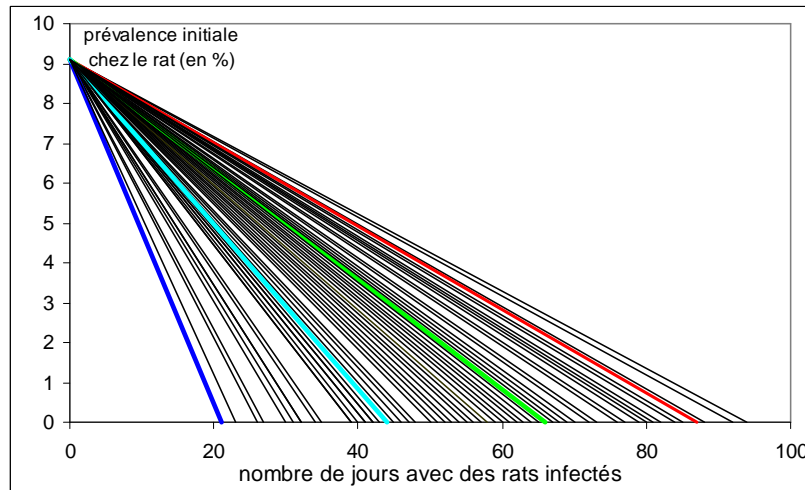


Figure 32. Nombre de jours où la prévalence est non nulle pour 120 simulations de référence (les quatre simulations de référence sélectionnées dans la figure 30 sont indiquées par leur couleur)

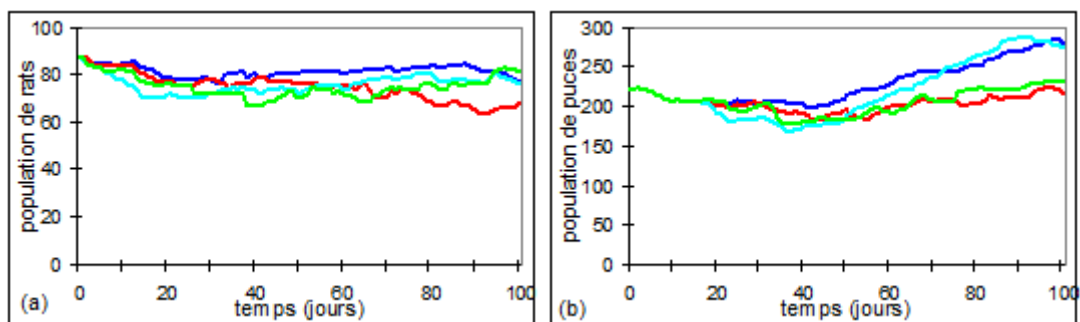


Figure 33. Séries temporelles de la population totale de rats (a) et de puces adultes (b) pour les quatre simulations de référence sélectionnées de la figure 30

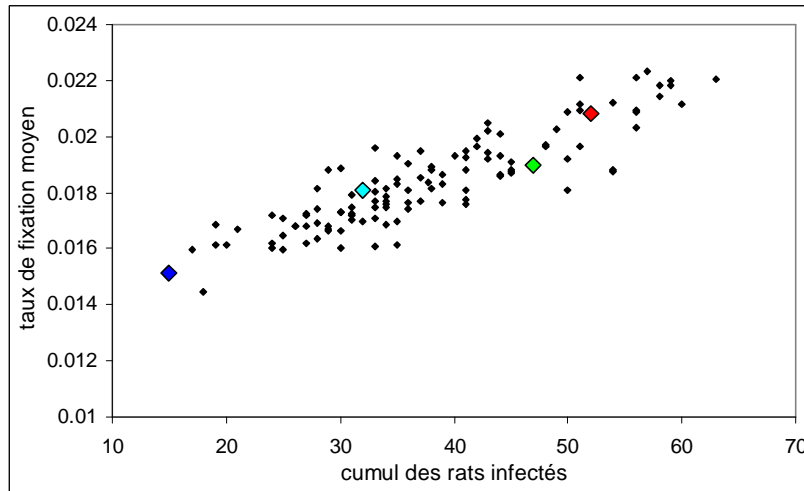


Figure 34. Taux de fixation moyen des puces sur les rats en fonction du cumul des rats infectés calculés pour 120 simulations de référence (les quatre simulations de référence sélectionnées dans la figure 30 sont indiquées par leur couleur)

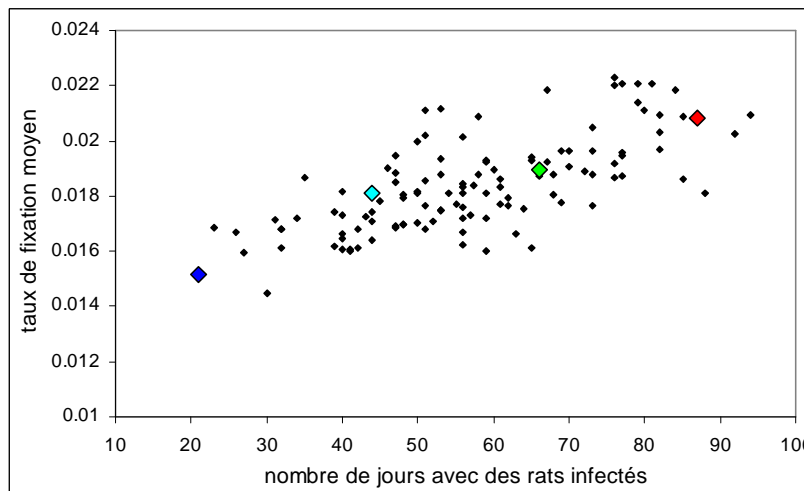


Figure 35. Taux de fixation moyen des puces sur les rats en fonction du nombre de jours où la prévalence est non nulle, calculés pour 120 simulations de référence (les quatre simulations de référence sélectionnées dans la figure 30 sont indiquées par leur couleur)

3.1.3 Estimation du potentiel de transmission à l'homme

Comme dans le modèle de Keeling et Gilligan (2000a/b), une variable de sortie synthétique a été définie, plus indicatrice du potentiel de transmission à l'homme que ne l'est le cumul des cas d'infection chez le rat. Il s'agit du nombre de puces qui se

sont trouvées, au cours de la simulation, libérées par des rats morts alors qu'elles se trouvaient dans un état infectieux. En effet, ces puces sont prêtes à se reporter sur tout hôte de passage, préférentiellement un rat, mais à défaut un humain, pour ensuite l'infecter. La figure 36 représente la distribution de cette variable mesurée à la fin de chaque simulation, pour l'ensemble des simulations réalisées.

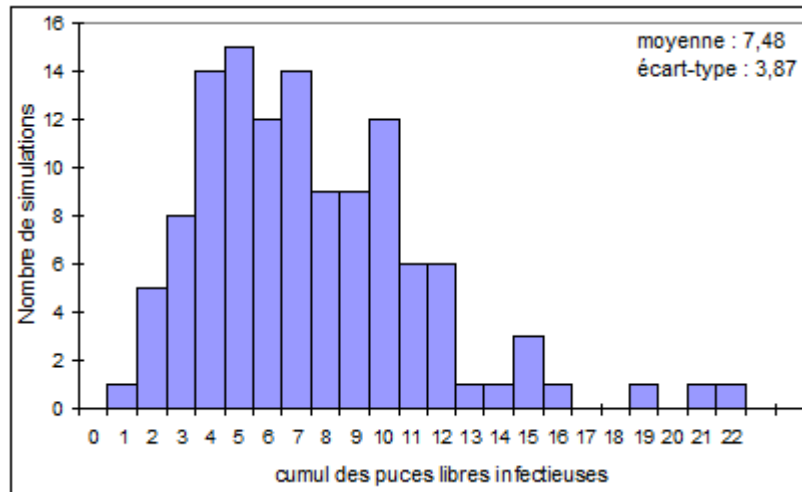


Figure 36. Distribution du nombre de puces libres infectieuses comptabilisées en sortie des 120 simulations de référence

La libération de puces libres infectieuses par les rats morts intervient en moyenne, selon les simulations, entre 7 et 8 fois, avec une variabilité forte d'une simulation à l'autre. Cela nous apparaît en cohérence avec le faible nombre de cas humains qui pourraient être occasionnés, au vu de la petite taille de la population et de la faible étendue spatiale considérées. Chaque libération de puce infectieuse représentant une source pathogène potentielle pour l'homme, rappelons que les aspects liés à l'exposition humaine et à sa réceptivité, hors des objectifs d'analyse que nous nous sommes fixés, n'ont pas été intégrés dans la version présentée du modèle. Pour une analyse plus fine du risque d'extension des épizooties murines à l'homme, il nous est toutefois possible de considérer, à l'issue de nos simulations, les moments mais également les lieux où des puces ont été libérées.

3.1.4 La distribution spatiale des épizooties simulées

En effet, outre la dimension temporelle, la prise en compte explicite de la dimension spatiale dans notre modèle nous permet de réaliser un ensemble de vues de l'environnement du modèle, à différents moments ou bien portant sur la durée de la simulation. Tandis qu'une simulation représente une occurrence ou une expression possible de la maladie, le cumul des résultats issus de multiples simulations stochastiques permet de définir un niveau de risque pour la variable étudiée. Pour réaliser ces vues de manière automatique, nous avons développé un module annexe du modèle, consacré uniquement aux besoins de cartographie, qui utilise les résultats de chaque simulation exportés depuis SIMPEST.

Pour une configuration initiale fixée, (figure 37, p. suivante), les événements de transmission au rat et de libération des puces libres infectieuses qui se sont réalisés au cours des 120 simulations stochastiques cumulées ont été localisés (figures 39 et 40, p. 199). De nos simulations, il apparaît logiquement que les lieux qui cumulent le plus les deux types d'événements sont les niches des rats, bien qu'en proportion, sur le total des événements de transmission, plus de la majorité ont lieu à l'extérieur des niches (figure 41, p. 200). Les rats des niches situées les plus proches du village seront amenés à parcourir les maisons, tandis que les autres se disperseront à travers les champs. Chaque rat étant assigné à une niche, la figure 38 (p. suivante) comptabilise le cumul des rats infectés par niche d'appartenance. Parmi les cas de transmission secondaire, se produisant indirectement de rat à rat par l'intermédiaire des puces, les trois quarts sont des transmissions que l'on nommera *intra-familiales*. Cela signifie qu'ils impliquent des rats appartenant à une même niche. L'autre quart concerne des cas de propagation *inter-familiale*, réalisés entre des rats appartenant à des niches différentes, à l'extérieur de leur niche (figure 41, p. 200).

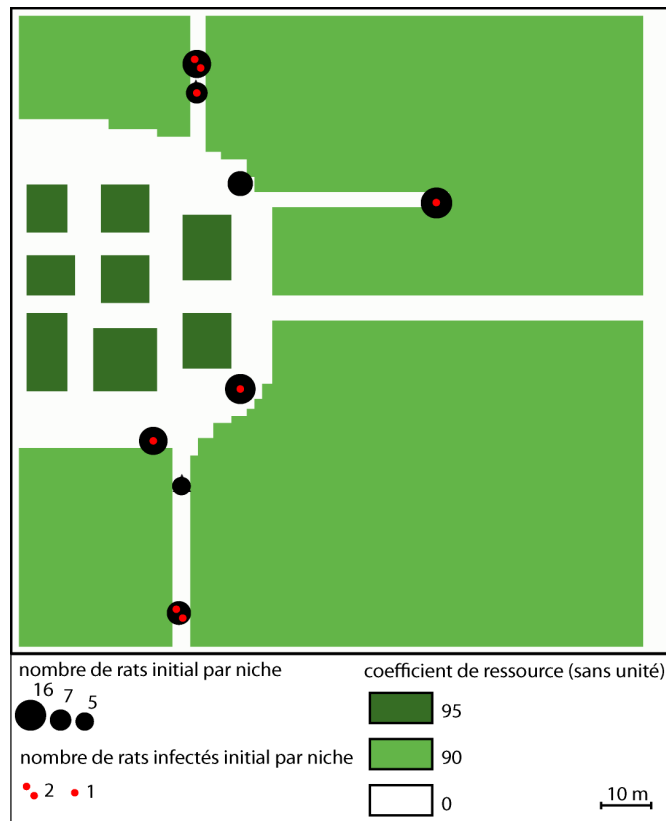


Figure 37. Niveau de ressource, distribution des rats et de la maladie à l'initialisation

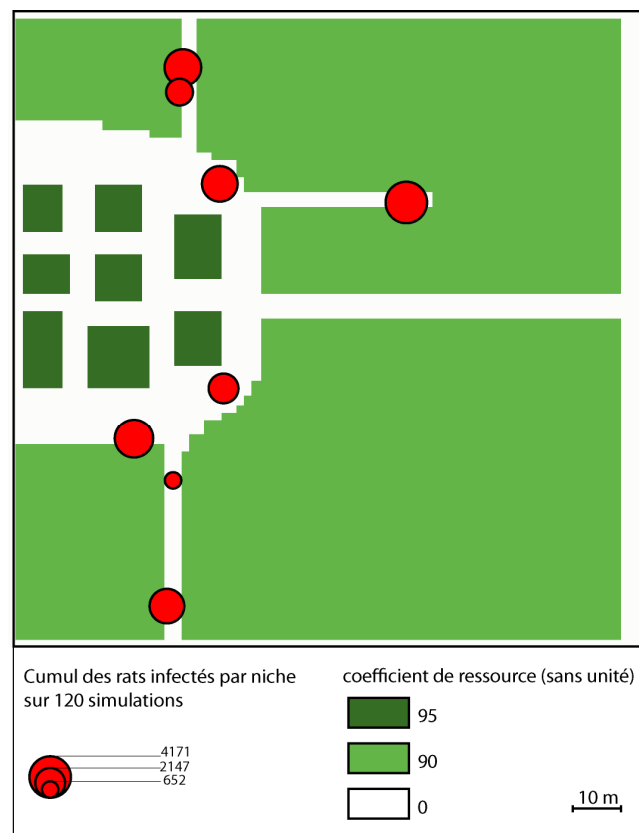


Figure 38. Cumul des rats infectés par niche d'appartenance, sur l'ensemble de la durée des 120 simulations de référence réalisées

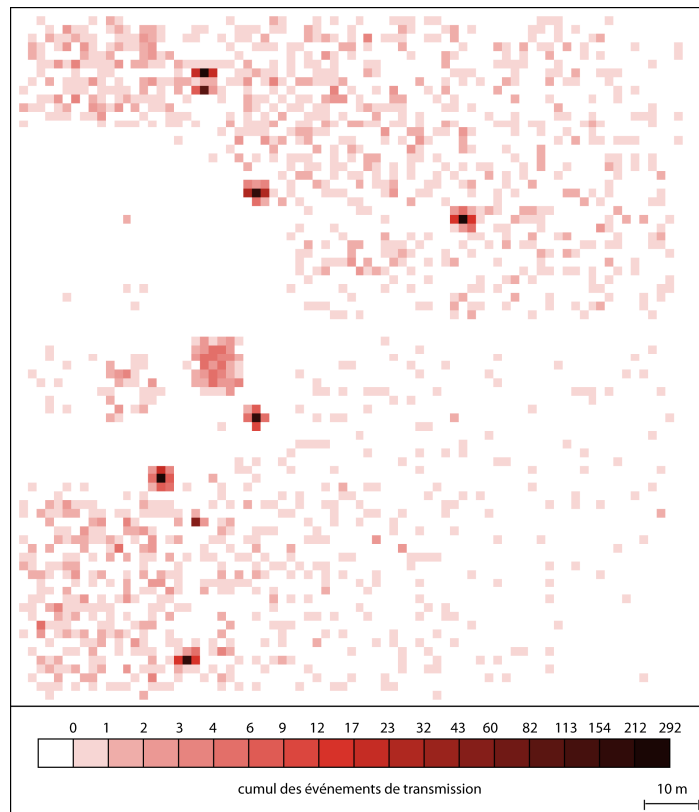


Figure 39. Vue du cumul, par cellule de l'environnement, des événements de transmission sur l'ensemble de la durée de la totalité des 120 simulations de référence réalisées

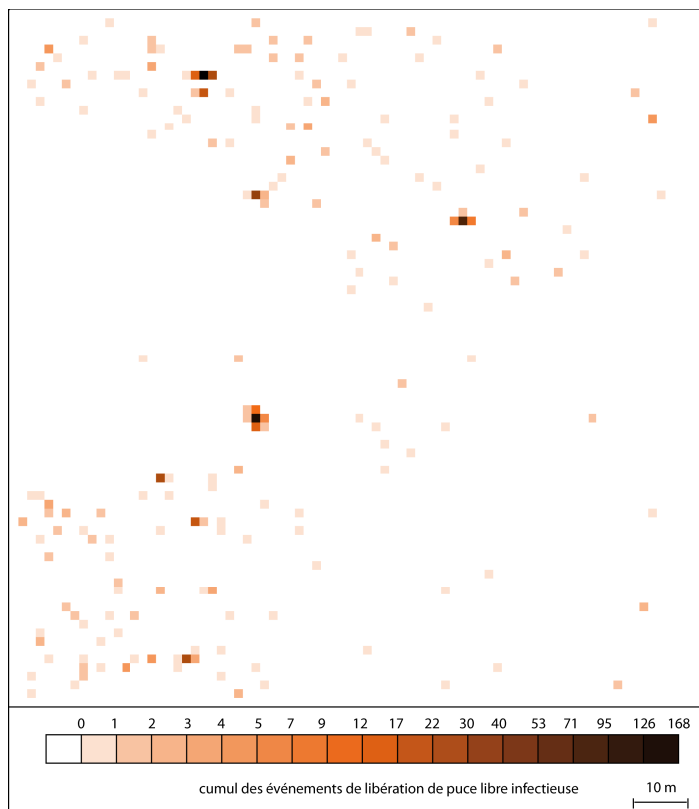


Figure 40. Vue du cumul, par cellule de l'environnement, des événements de libération de puce libre infectieuse sur l'ensemble de la durée la totalité des 120 simulations de référence réalisées

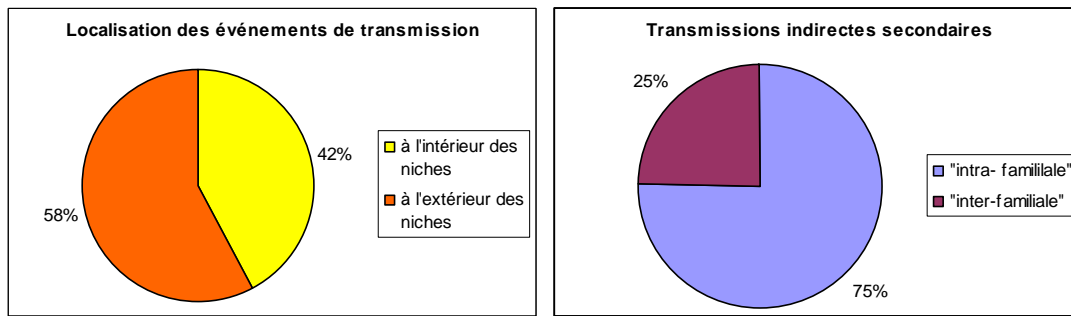


Figure 41. Caractérisation des événements de transmission au rat comptabilisés sur les 120 simulations de référence réalisées

3.2 Les résultats des analyses de sensibilité aux paramètres du modèle

3.2.1 Point sur les analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité désignent une famille de méthodes qui consistent à faire varier les paramètres et conditions initiales du modèle dans le but de mesurer leur influence, au travers des simulations, sur son comportement global (Kleijnen, 1995 ; Saltelli et al., 2000 ; Ginot et Monod, 2006). Le modèle est ainsi vu comme un *laboratoire virtuel* qui permet l'expérimentation : l'avantage, par rapport aux méthodes utilisées en épidémiologie observationnelle et évoquées dans le chapitre 2 (1.4, 1.5), est que l'on contrôle la variation de tous les facteurs considérés : la maîtrise des biais de confusion et la modification d'effet en est ainsi facilitée. Le plus simple, dans un premier temps, est de varier les facteurs les uns indépendamment des autres, de façon à mettre en évidence les *signatures individuelles* de chaque facteur ou variable d'entrée étudiée pour une variable de sortie sélectionnée. Dans un deuxième temps, les méthodes d'analyse dites *globales* visent à couvrir le plus largement possible l'espace des variables d'entrée, non seulement pour estimer la contribution de chacune à la variance de la variable mesurée en sortie du modèle, mais encore pour prendre en compte les modifications d'effets dues aux interactions entre les différents facteurs. Cela passe d'abord par la définition d'un plan d'échantillonnage pour choisir les valeurs testées des différents facteurs variés simultanément ; cela passe ensuite par

l'application d'une méthode statistique permettant de relier les entrées aux sorties, de manière à définir des indices de sensibilité pour chaque variable d'entrée et quantifier les interactions.

Le coût de mise en œuvre des analyses de sensibilités dépend du nombre de variables d'entrée et de sortie prises en compte dans le modèle. Les méthodes permettant une plus grande exploration de l'espace multidimensionnel des variables d'entrée nécessiteront la réalisation d'un plus grand nombre de simulations. D'où leur difficulté d'application aux modèles individus-centrés tels que SIMPEST, par rapport aux modèles à équations déterministes moins détaillés, notamment :

- parce qu'ils comportent généralement un plus grand nombre de variables d'entrée et des temps de simulation plus longs ;
- parce que leur caractère généralement stochastique nécessite de multiplier le nombre de simulations pour une même combinaison de valeurs testées.

3.2.2 Résultat des analyses de sensibilité paramètre par paramètre

Sur la base des valeurs de référence que nous avons fixées aux variables d'entrée, nous avons réalisé une première série d'analyses de sensibilités portant sur l'ensemble des 13 paramètres du modèle présentés dans le tableau 1 (p. 187). Nous avons utilisé la méthode la plus simple, qui consiste à varier les facteurs un à un (*OAT, One At a Time analysis*). Le but pratique de cette série est d'identifier lesquels de ces paramètres, relatifs au cycle de vie des populations d'hôtes et de puces ou au cycle de transmission, influencent le plus l'expression de l'infection. Sans information précise sur la gamme de variation pour chacun d'entre eux observée dans la réalité, bien souvent liée aux conditions environnementales comme nous l'avons évoqué au chapitre 2, nous avons choisi de tester 5 valeurs réparties régulièrement dans un intervalle de variation large, de + 50 % à - 50 % autour de la valeur de référence du paramètre. Pour tenir compte de la variabilité inhérente à la stochasticité du modèle, chaque simulation réalisée pour chaque valeur testée a été répliquée 20 fois, ce qui nous a conduit à réaliser, pour l'ensemble des paramètres, une série de 1300 simulations.

Les résultats présentés en suivant concernent une variable de sortie qui résume bien l'intensité de l'infection simulée : il s'agit du cumul des cas d'infection qui se sont produits chez le rat sur l'ensemble de la durée de la simulation. La figure 42 représente la *signature individuelle*, ou nuage de point de la variable mesurée en fonction d'un paramètre varié, l'espérance de vie de la puce. Ce paramètre s'est révélé être le paramètre le plus influent, malgré la variabilité des résultats due à la stochasticité des simulations.

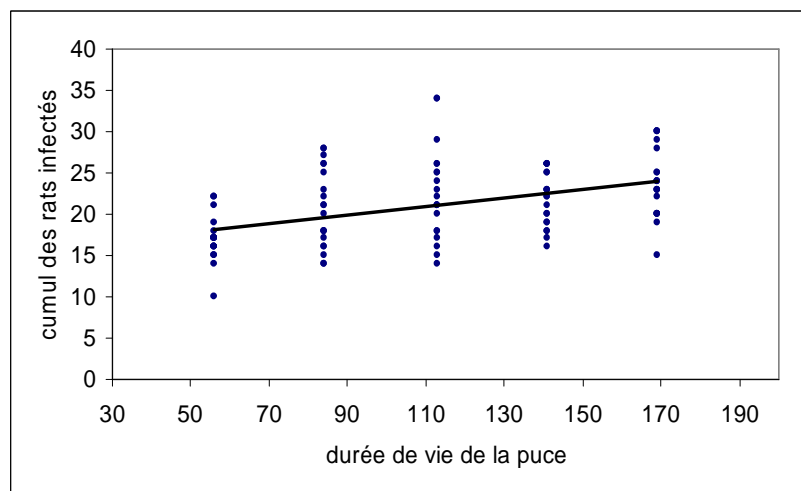


Figure 42. Signature individuelle du paramètre *durée de vie de la puce* pour la variable de sortie *cumul des rats infectés*, à l'issue d'une série de 100 simulations

De façon à hiérarchiser les paramètres testés selon leur influence sur la variable de sortie considérée, nous avons établi pour chacun d'entre eux un coefficient de sensibilité relatif (figure 43, p. suivante). Nous l'avons défini comme étant la pente normalisée de la droite de régression linéaire ajustée au nuage de point de la variable mesurée en fonction du paramètre varié, supposant ainsi que la sensibilité de la première au second est constante, quelle que soit ses valeurs considérées. L'intérêt de ce coefficient relatif est comparatif : il exprime dans un même ordre de grandeur les effets des divers paramètres sur le modèle pour la variable de sortie considérée. Un test de Student permet de juger la significativité de la pente obtenue.

Par l'application de cette méthode *OAT* simple, l'espace des paramètres reste peu exploré et les effets des interactions entre paramètres non quantifiés. La série de simulations réalisée a permis néanmoins une première confrontation des résultats du modèle à un raisonnement intuitif concernant le sens et éventuellement l'intensité des relations qui existent entre les paramètres et la variable de sortie mesurée. Il semble ainsi logique que la durée de vie et la période infectieuse des puces jouent positivement sur l'intensité de l'infection chez le rat, car elles favorisent la présence de puces adultes et infectieuses dans le système. Par ailleurs, la fréquence des repas sanguins et la probabilité de transmission au rat participent directement à l'augmentation du nombre de cas chez le rat. En revanche, les effets, sur la même variable de sortie, de la variation de la période infectieuse du rat et de la probabilité d'infection d'une puce ne ressortent pas, certainement par leur caractère très indirect : une puce qui s'infecte sur un rat doit être libérée par son hôte décédé avant quelle ne puisse, éventuellement, parasiter un nouvel hôte sain et lui transmettre la maladie.

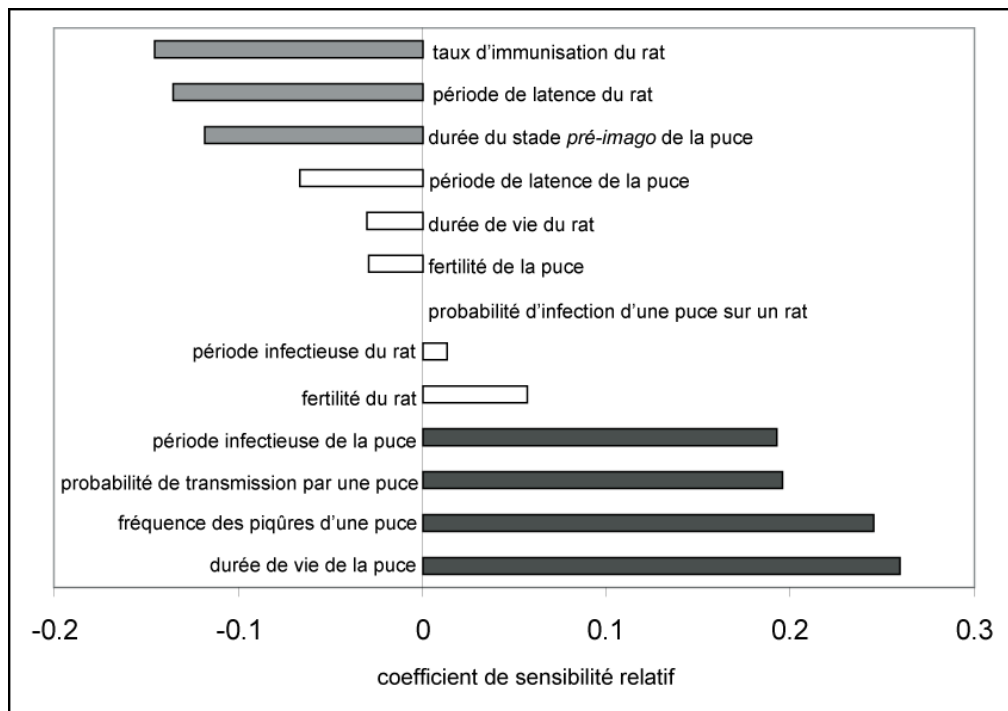


Figure 43. Coefficient de sensibilité relatif des paramètres du modèle SIMPEST pour la variable de sortie *cumul des rats infectés*. A l'issue d'un test de Student, les pentes non significativement, significativement et hautement significativement différentes de 0 sont indiquées respectivement en blanc, gris et noir

Ensuite, la période de latence de la maladie du rat, ainsi que la longueur du cycle de reproduction de la puce jouent négativement sur la transmission, car ces deux paramètres tendent à retarder l'arrivée de nouvelles puces adultes dans le système, leur infection sur un hôte et leur libération au décès du rat.

Enfin, nos simulations montrent un rôle important joué sur la dynamique épidémique par la capacité du rat à développer une réaction immunitaire. Dans notre modèle, la maladie se propage d'autant plus facilement et le cumul des cas d'infection au rat est d'autant plus important que la probabilité d'immunisation à l'issue de la période infectieuse est faible. La raison en est que les rats qui s'immunisent conservent leurs puces infectieuses, au contraire de ceux qui meurent de la maladie, dont les puces lâchées sont susceptibles d'infecter un autre rat. Le fait que le taux de fixation moyen des puces sur les rats diminue lorsque le taux d'immunisation augmente le confirme. Nous observons donc que dans SIMPEST, l'immunisation du rat est un facteur qui limite la circulation de la maladie, ce qui peut paraître en contradiction avec l'hypothèse selon laquelle elle est un facteur important de conservation endémique de la peste (chapitre 3, 3.1). D'après nos simulations de référence, cette contradiction est liée au fait que lorsque la maladie s'éteint dans le modèle, elle ne s'éteint jamais parce que l'une des populations de rats ou de puces est décimée par la maladie, raison évoquée par les partisans de la cause immunitaire, mais par interruption du cycle de transmission. Quoiqu'il en soit, notre modèle reconnaît l'importance d'un facteur à propos duquel les connaissances manquent, ce qui légitime d'autant les recherches qui se développent actuellement pour étudier les mécanismes génétiques de cette résistance d'une part, ses multiples effets parfois antagonistes sur l'expression globale de la maladie d'autre part.

Au final, ces premières analyses de sensibilités, quoique n'explorant pas les effets des interactions entre les différents paramètres considérés, nous ont permis de juger de la plausibilité du modèle, au regard d'une compréhension intuitive des relations qui existent entre ces facteurs pris un à un et l'expression globale de la maladie.

3.3 Sensibilité à la densité et à la distribution spatiale initiales de la population : pour une validation structurelle du modèle

3.3.1 Validation empirique vs validation structurelle

La traditionnelle méthode de validation des résultats du modèle, ou validation empirique, veut que l'on compare les résultats du modèle avec des données réelles du système étudié au travers d'études de cas (Zeigler, 1976). Dans notre cas, elle impliquerait de comparer, au cours d'une phase applicative du modèle, les données de prévalence ou séroprévalence simulées aux mesures réalisées dans les populations de rongeurs, pour ces mêmes variables et pour une configuration initiale connue. Or, cette stratégie se heurte à deux contraintes : la première est celle de la disponibilité des données à la très fine résolution considérée. La deuxième, plus fondamentale, est relative au fait qu'un modèle peut reproduire une situation observée, sans pour autant que la structure du modèle et les mécanismes causaux du phénomène modélisé ne soient correctement représentés. A l'inverse, en raison de la complexité inhérente au système étudié et de la stochasticité introduite dans le modèle, les mécanismes causaux peuvent être correctement représentés que deux simulations aux conditions initiales identiques produiront des données différentes, plus ou moins éloignées de celles mesurées dans la réalité observée (Batty et Torrens, 2005 ; Guermond, 2005).

Pour ces raisons, les notions de justesse des résultats et de véracité des simulations ont été discutées (Ahrweiler et Gilbert, 2005 ; Becker et al., 2005 ; Schmid, 2005) et différentes stratégies de validation alternatives à la stricte confrontation de données empiriques ont été proposées (Manson, 2002 ; Amblard et al., 2006 ; Windrum et al., 2007). Parmi celles-ci, une stratégie possible est de rechercher des propriétés spécifiques aux configurations spatiales et temporelles simulées, que l'on cherche à retrouver d'une situation empirique à l'autre (Turner et al., 1989 ; Grimm et al., 1996 ; Grimm et al., 2005). Là encore, dans notre cas, son application se heurte à la difficulté du suivi épidémiologique des populations de rongeurs et de caractérisation des configurations endémo-épidémiques à la résolution considérée dans nos simulations.

Néanmoins, cette démarche constitue un premier pas vers une validation structurelle du modèle, que nous recherchons à travers les analyses de sensibilité réalisées sur notre modèle généraliste (Manson, 2002 ; Küppers et Lenhard, 2005). Celle-ci implique de mobiliser différentes sources de connaissance extérieures pour évaluer non pas si le modèle reproduit une réalité observée, mais pour évaluer s'il représente adéquatement les mécanismes causaux qui la créent, parmi un ensemble de réalités possibles. Pour une validation structurelle de notre modèle, nous avons cherché à relier ses données d'entrée et de sortie et à les confronter à des caractéristiques suffisamment générales du système cible : lois obtenues à la suite de multiples observations empiriques, ou par la modélisation théorique. Nous avons concentré nos analyses de sensibilité sur deux conditions initiales du modèle, essentielles au devenir de l'infection : la densité de la population initiale de rats et de puces et sa distribution spatiale, qui déterminent la structure du réseau des contacts définie *a posteriori* des simulations. C'est en effet sur les effets de ces deux variables qu'a porté l'essentiel de la contribution de l'épidémiologie théorique, exposée au chapitre 4 (2.), par l'intégration progressive de l'hétérogénéité spatiale et de l'individualité dans les modèles.

3.3.2 Sensibilité à la densité de population initiale

3.3.2.1 Doit-on s'attendre à un effet de seuil ?

3.3.2.1.1 Les références théoriques mobilisées

Dans l'optique d'une validation structurelle du modèle, nous avons réalisé une série d'analyses de sensibilités portant spécifiquement sur la densité initiale de puces et de rats. Nous avons considéré en premier lieu cette condition initiale, parce qu'il s'agit de la variable dont les effets ont été les premiers étudiés dans les modèles épidémiologiques compartimentaux traditionnels, et à laquelle le théorème du seuil épidémique a été relié. Ce seuil est étudié à travers une variable-clé du modèle, le taux de reproduction épidémique R (chapitre 4, 2.1.1.1.2) : défini à un instant t , il correspond au nombre d'infections secondaires causées par un individu infectieux typique introduit à t , durant sa période entière d'infectiosité. Dans le modèle compartimental déterministe et densité-dépendant de Kermack-McKendrick, à travers

le temps, si la densité de la population susceptible dépasse une valeur critique telle que R dépasse 1, alors l'infection se développe dans la population, sinon elle a tendance à s'éteindre.

Pour autant, dans notre modèle individu-centré, doit-on s'attendre à un tel effet de seuil ? Avant d'utiliser le théorème du seuil épidémique comme une source de validation structurelle de notre modèle individu-centré, il convient de bien en apprécier la portée théorique : en effet, alors que le calcul du taux de reproduction épidémique et notamment du taux de reproduction de base, au début de l'épidémie, est largement utilisé pour définir des stratégies de contrôle dans des situations réelles, il a été montré que l'effet de seuil tient dans sa formulation mathématique, qui repose sur l'hypothèse simplificatrice de la loi de l'action de masse : pour W. M. Getz et J. Pickering (1983, p. 892, trad. pers.), « *ce seuil est une conséquence de l'hypothèse selon laquelle le taux d'infection de la maladie est proportionnel au nombre de rencontres aléatoires entre les individus infectieux et susceptibles* ». Aussi, R. Breban et al. (2007) ont montré que l'estimation du taux de reproduction de base dans un modèle individu-centré, par le suivi des contacts infectieux se produisant au cours de la simulation après l'introduction d'un seul individu infectieux dans une population entièrement susceptible (*qui infecte qui*), peut échouer à faire ressortir un effet de seuil sur cette variable. Pour mettre en évidence cet échec et permettre une stricte comparaison avec le modèle mathématique traditionnel, les auteurs avaient pourtant pris soin de préserver l'hypothèse d'un mélange des individus constamment homogène dans le modèle individu-centré, correspondant au fait que le réseau de contacts est de type *tous vers tous* : tout individu a la même probabilité d'entrer en contact avec n'importe quel autre. Il semble donc que selon la méthode de calcul du taux de reproduction de base, par sa formulation à l'aide du modèle compartimental en fonction de paramètres définis au niveau de la population ou par le traçage des contacts et le comptage des infections secondaires causées par chaque individu infectieux dans un modèle individu-centré, les résultats puissent être différents, pour une incidence et une prévalence simulées identiques.

Les résultats sont par ailleurs d'autant plus différents que le modèle à réseau de contacts s'éloigne de l'hypothèse simplificatrice de la loi de l'action de masse et intègre les effets de la distribution hétérogène des individus : au chapitre 4 (2.2.1),

nous avons vu qu'une certaine gamme de réseaux de contacts invariants d'échelle, qui atteignent un niveau extrême d'hétérogénéité des degrés de contacts, ne présente pas de seuil épidémique (May et Lloyd, 2001 ; Pastor-Satorras et Vespignani, 2001b ; Barthélémy et al., 2005). Tout en ayant conscience de ces différences liées à la fois aux formalismes utilisés et aux hypothèses simplificatrices considérées, gardons toutefois, en guise de référence extérieure, les résultats obtenus sur le modèle métapopulationnel de transmission de la peste de M. J. Keeling et C. A. Gilligan (2000b) : les auteurs ont estimé une densité murine critique de 30 ha^{-1} avec un indice puclidien suffisamment élevé, pour qu'une invasion épizootique majeure puisse se produire après introduction d'un petit nombre de rats infectieux dans une population susceptible.

3.3.2.1.2 Les références empiriques mobilisées

En dehors des références théoriques extérieures à notre modèle dont on dispose, relatives à l'effet de la densité de la population initiale sur le développement de l'infection, peu nombreuses sont les références issues de l'épidémiologie observationnelle (chapitre 3, 3.4). Les preuves empiriques de l'existence de seuils de densité pour qu'une maladie transmissible se développe et se pérennise dans une population animale sont rares (Lloyd-Smith et al., 2005). Retenons néanmoins l'association avec effet de seuil mise en évidence, à partir de données d'observation sur le foyer kazakhe, entre l'abondance d'une population de rongeurs sauvages hôtes et l'occurrence de la peste (Davis et al., 2004). Rappelons également les observations de L. F. Hirst (1926) puis de S. B. Grubbs (1927), mentionnées par R. Pollitzer (1954, p. 390), portant cette fois sur la densité de puces : « *il est généralement admis, même si l'infection existe ou vient d'apparaître, qu'il n'y a pas de risque d'extension épidémique tant que l'indice cheopis [nombre moyen de puces de l'espèce *X. cheopis* par rongeur] reste au-dessous de 1* ». ».

3.3.2.2 Détermination du taux de reproduction épidémique dans SIMPEST

Dans notre modèle individu-centré, nous avons déterminé un taux de reproduction épidémique global R en retraçant, au cours de la simulation, qui a infecté qui. Cette variable de sortie synthétique est calculée sur l'ensemble de la durée de la simulation : elle traduit le nombre moyen de transmissions secondaires causées par chaque

individu infectieux à d'autres individus de la même espèce (Anderson et May, 1991). Elle se distingue donc du taux de reproduction de base R_0 évoqué au chapitre 4 (2.1.1.1.2), qui se calcule à l'instant initial de la simulation et pour l'introduction d'un seul individu infectieux. Le taux de reproduction épidémique global R peut être approximé en réalisant le produit du taux de reproduction épidémique direct du rat à la puce (R_{rat}) et de celui de la puce au rat (R_{puce}) (figure 44). R_{rat} et R_{puce} sont déterminés de la manière suivante : à chaque fois qu'un rat infectieux (respectivement une puce infectieuse) meurt, il renseigne le nombre de transmissions qu'il a causées à d'autres puces (respectivement d'autres rats) sur une liste. A la fin de la simulation, on calcule la valeur moyenne des éléments de la liste. Comme le précise le tableau 2 (p. suivante), nous constatons que l'approximation d'un R global en réalisant le produit de R_{rat} et R_{puce} correspond environ à la moyenne des deux quantités $R_{indirect\ rat}$ et $R_{indirect\ puce}$: la première correspond à la moyenne, directement calculée d'après le comptage par le réseau de transmissions, du nombre de transmissions secondaires qu'un rat a effectivement indirectement causées à d'autres rats au cours de sa période infectieuse voire même au-delà ; la seconde représente son équivalent pour les puces (figure 44).

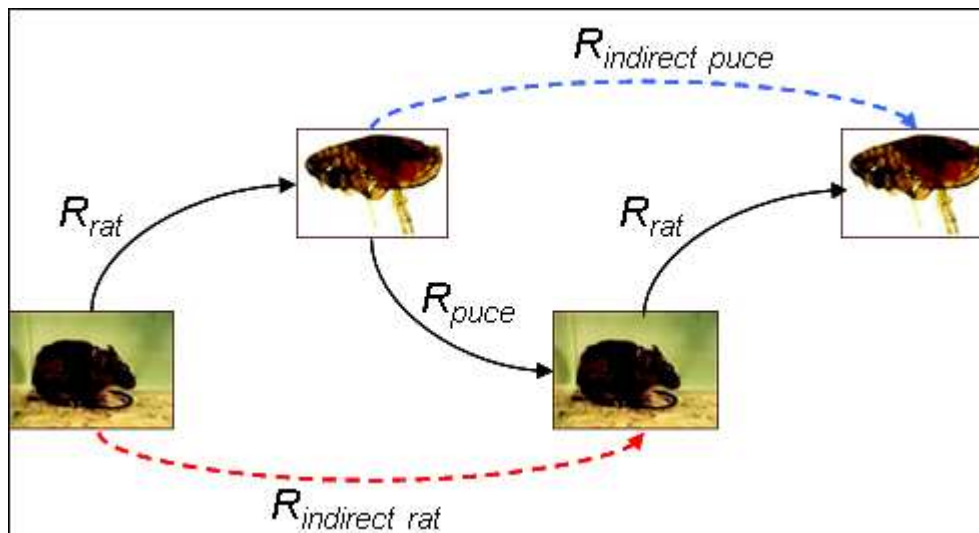


Figure 44. Taux de reproduction épidémique direct et indirect pour une zoonose vectorielle telle que la peste

	R_{rat}	R_{puce}	$R_{indirect\ rat}$	$R_{indirect\ puce}$	$R = R_{rat} * R_{puce}$
Moyenne calculée sur 120 simulations de référence	2,48	0,28	0,54	0,88	0,70

Tableau 2. Calcul des taux de reproduction épidémique directs et indirects dans SIMPEST

3.3.2.3 Résultats des analyses de sensibilité à la densité de population initiale

Les figures 45a (p. suivante) et 46a (p. 213) montrent l'effet de la variation de la densité de population initiale de puces ou de rats sur l'intensité de l'infection, définie ici comme le cumul des cas d'infection chez la puce et le rat. Les valeurs des deux conditions initiales testées ont été choisies dans des intervalles suffisamment larges pour contenir à la fois la valeur de référence considérée dans nos simulations et les valeurs seuil mentionnées par la littérature. Les deux variables sont, comme attendu, positivement corrélées avec l'intensité de l'infection simulée. Au-delà du fait que la stochasticité du modèle engendre une grande variabilité des résultats pour une même valeur testée, on constate que la corrélation est plus ou moins linéaire. Nos analyses font ressortir le rôle essentiel joué par ces deux variables d'entrée sur le développement de l'infection dans la population de rats. En effet, avec un coefficient de sensibilité relatif de 0,76 pour l'indice puclidien et 1,36 pour la densité de rat, elles se placent loin en tête de tous les paramètres précédemment testés (figure 43, p. 203).

Pour comparer les résultats de notre série de simulations avec le seuil théorique défini sur le taux de reproduction épidémique à l'aide des modèles compartimentaux pour que la maladie puisse se développer et persister, nous avons étudié la corrélation entre le taux de reproduction épidémique moyen R mesuré dans notre modèle et l'intensité de l'infection (figures 45b et 46b, pp. suivante et 213). Nos simulations suggèrent cette fois une relation exponentielle entre les deux variables de sortie, avec un redressement de la courbe autour de 1. En contraste avec la théorie mathématique selon laquelle une infection s'éteint lorsque R est inférieur à 1, certaines infections

simulées pour lesquelles R est compris entre 0,5 et 1 persistent plus de 100 jours, avec des oscillations épidémiques telles que présentées par la figure 30 (p. 193), tandis que certaines autres infections s'éteignent rapidement malgré un R moyen supérieur à 1.

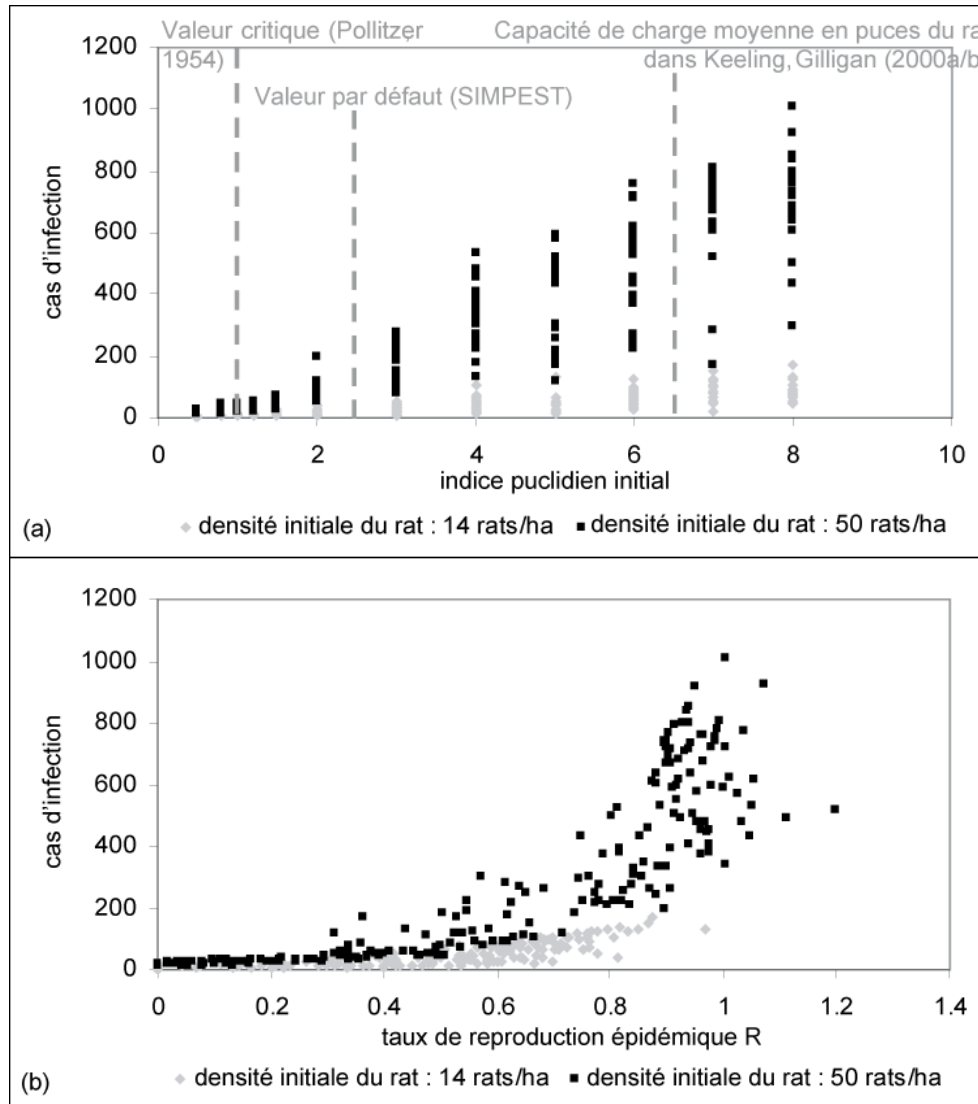


Figure 45. (a) Sensibilité de l'intensité de l'infection simulée à l'indice puclidien initial pour deux valeurs de densité initiale du rat : 14 (losanges gris) et 50 rats/ha (carrés noirs). 20 simulations ont été exécutées pour chaque jeu de valeurs testées. (b) Le taux de reproduction épidémique R est croisé à l'intensité de l'infection, donnée par le cumul des cas d'infection chez la puce et le rat

Une explication potentielle de ce contraste entre notre modèle et le théorème du seuil égal à un tient dans la structure du réseau de contacts. Le modèle d'action de masse

traditionnel suppose implicitement un réseau de contacts effectifs dans lequel les liaisons sont établies aléatoirement entre les individus et où chacun possède le même nombre de connexions. Il suppose qu'à chaque pas de temps, chaque individu infectieux transmette la maladie à exactement R autres individus. Or, dans notre modèle se voulant structurellement réaliste, comme il sera montré plus loin dans ce chapitre (3.3.3.2, figure 48c, p. 217), la stochasticité des déplacements des rats à la recherche de nourriture depuis leur niche fait que la plupart des individus entrent indirectement en contact, via un report des puces, avec peu d'autres, tandis qu'un petit nombre en rencontrent beaucoup d'autres. Ces quelques individus se comportent comme des *super-spreaders* : selon qu'ils sont atteints ou non par l'infection, en dépit de leur faible nombre, ils auront un impact très important sur le devenir de l'infection.

Il s'ensuit que d'une simulation à l'autre, les structures de contacts et donc les chaînes de transmission seront différentes. Par conséquent, une même valeur moyenne de R peut être obtenue de différentes simulations, alors que les tailles finales des épizooties simulées seront différentes, spécialement pour les valeurs élevées de R . Une valeur inférieure à un ne signifie pas que la maladie ne se propagera en aucun cas sur une période longue, tandis qu'une valeur supérieure à un ne garantit pas qu'elle ne puisse s'éteindre rapidement.

Ce résultat est par ailleurs en parfait accord avec les enseignements tirés des modèles dits structurés, vus au chapitre 4 (2.1.3.2.2 ; 2.2.1.2) : modèles intégrant un cadre métapopulationnel (Hagenaars et al., 2004 ; Watts et al., 2005) et modèles à réseaux de contacts (Keeling et Grenfell, 2000 ; May et Lloyd, 2001 ; Newman, 2002 ; Meyers et al., 2005), tenant compte des effets liés à la distribution hétérogène des individus.

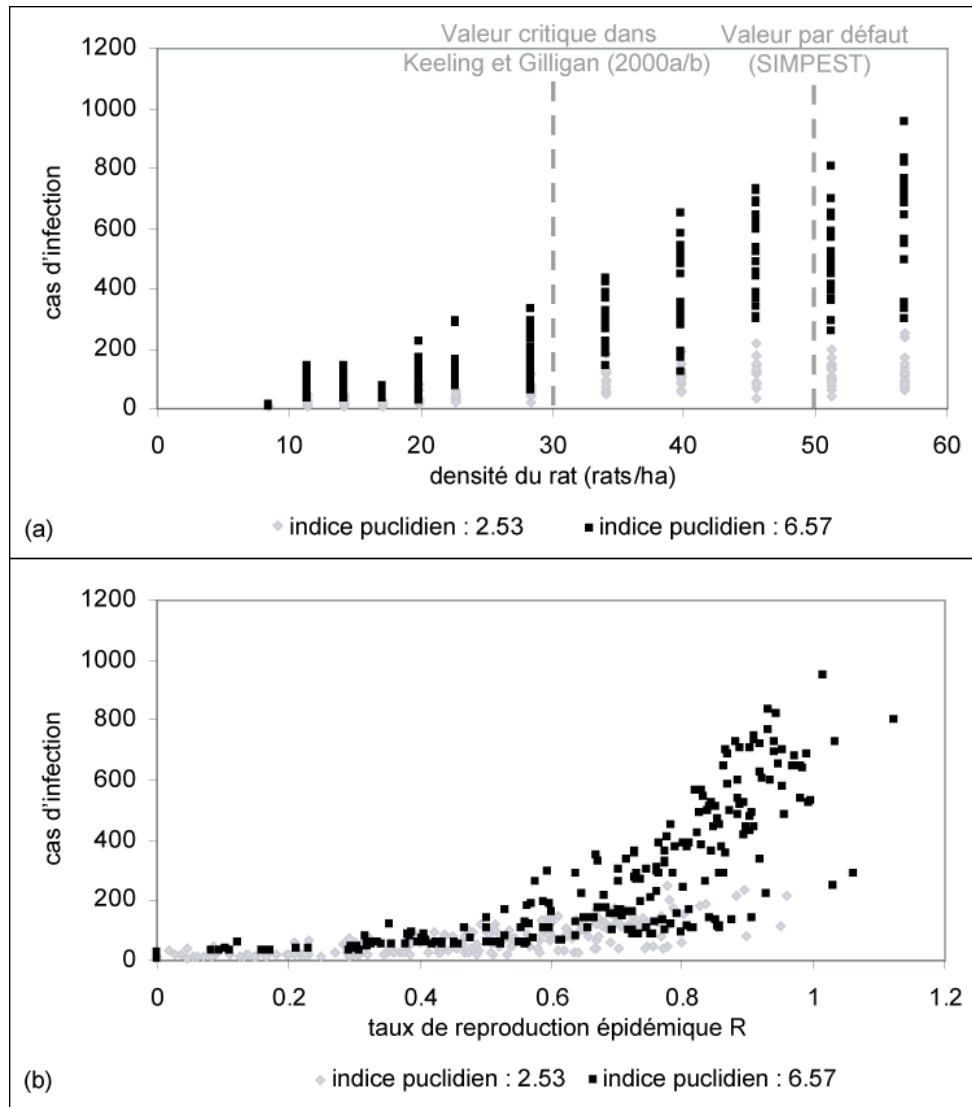


Figure 46. (a) Sensibilité de l'intensité de l'infection simulée à la densité initiale du rat pour deux valeurs de l'indice puclidien initial : 2,53 (losanges gris) et 6,57 (carrés noirs). 20 simulations ont été exécutées pour chaque jeu de valeurs testées. (b) Le taux de reproduction épidémique R est croisé à l'intensité de l'infection, donnée par le cumul des cas d'infection chez la puce et le rat

Outre leur concordance avec les références théoriques issues de modèles structurés, nos résultats sont globalement peu éloignés des valeurs critiques mentionnées par la littérature pour les deux variables de population : les simulations pour lesquelles l'indice puclidien est inférieur à 2 et la densité de rats suffisamment élevée (50 ha^{-1}) génèrent toujours des épizooties de moins de 200 cas, s'éteignant rapidement (figure 45a, p. 211). C'est un peu plus, mais du même ordre de grandeur, que le seuil empiriquement observé de 1 pour l'indice puclidien (Pollitzer, 1954). Par ailleurs,

lorsque ce même indice est fixé à 6,57 comme dans les simulations de M. J. Keeling et C. A. Gilligan (2000b), nous observons que les épizooties les plus courtes (inférieures à 200 cas) se produisent lorsque la densité de rat initiale est inférieure à 30 ha^{-1} (figure 46a, p. précédente), valeur critique estimée par ces mêmes auteurs, certes sur un modèle différent.

3.3.3 Sensibilité à la distribution spatiale de la population

Pour aller plus loin dans la validation structurelle de notre modèle individu-centré, nous avons réalisé une série d'analyses de sensibilités visant spécifiquement à étudier les effets d'une condition initiale, la distribution spatiale de la population de rats, sur l'expression de la peste dans cette population. Dans cette optique, nous avons considéré une sortie intermédiaire de notre modèle entre la variable d'entrée étudiée et la taille finale de l'épizootie mesurée : il s'agit du réseau des contacts se produisant indirectement entre les rats et dont la structure émerge au cours de la simulation. Là encore, nous avons cherché à comparer les résultats de nos simulations avec des références théoriques extérieures, celles mettant spécifiquement en évidence les effets de la structure du réseau de contacts sur la dynamique épidémique (Keeling, 1999 ; Barthélémy et al., 2005 ; Keeling et Eames, 2005 ; Shirley et Rushton, 2005 ; Bansal, 2007), évoqués au chapitre 4 (2.2.1.2).

3.3.3.1 Caractérisation du réseau des contacts indirects entre rats

Pour chaque simulation réalisée, nous pouvons définir le réseau des contacts indirects entre les rats, dans lequel les nœuds représentent l'ensemble des rats, hôtes potentiels ayant vécu au cours de la simulation. Une connexion est créée entre deux nœuds dès lors que les rats représentés par ces nœuds sont indirectement entrés en contact, c'est-à-dire qu'ils ont été chacun parasité, à un moment donné de la simulation, par une ou plusieurs mêmes puces, par report de celles-ci de l'un vers l'autre (figure 47). D'un point de vue méthodologique, la reconstruction *a posteriori* de ce réseau de contacts se fait par la mémorisation, par les puces, de la liste des hôtes sur lesquels elles se sont fixées. A la fin de chaque simulation, la liste des nœuds et celle des liens sont exportées vers un module annexe de SIMPEST, dédié à la visualisation des réseaux et au calcul des indices topologiques, toujours sous Netlogo.

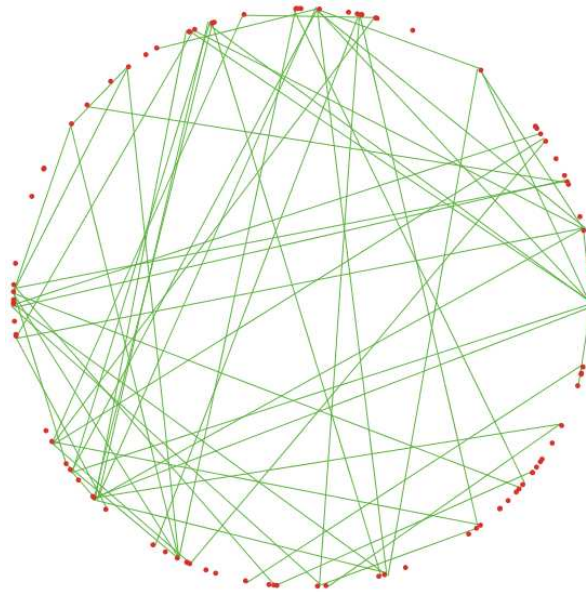


Figure 47. Réseau des contacts indirects entre rats généré pour une simulation de référence réalisée sur le modèle SIMPEST. Les nœuds sont aléatoirement répartis en cercle

A partir de ce réseau d'interactions reconstitué, deux propriétés essentielles, résumant sa structure, sont calculées :

- la distribution du degré et le degré moyen K , ou nombre moyen de connexions incidentes à chaque nœud
- le coefficient de *clustering* C , tel que nous l'avons défini au chapitre 4 (2.2.1.2) : il mesure, parmi les nœuds connectés à un nœud, leur tendance à être également connectés entre eux. En ce sens, il traduit l'importance des connexions locales dans le réseau, par opposition aux connexions de longue portée.

3.3.3.2 Résultats des analyses de sensibilité à la distribution spatiale de la population

L'effet de la distribution spatiale des rats et de leurs puces associées a été étudié à travers quatre scénarios présentés dans le tableau 3 (p. suivante). Ces scénarios, très schématiques, font varier à la fois la structuration des rats dans les niches le jour et leur mobilité la nuit. Pour chaque scénario testé, 20 simulations stochastiques ont été réalisées, à partir desquelles ont été calculées les valeurs moyennes des différentes variables de sortie synthétiques considérées.





	<p>Scenario A: Rats totalement groupés, aucun déplacement</p>
	<p>Scenario B: Rats totalement groupés durant le jour, déplacement durant la nuit</p>
	<p>Scenario C: Rats groupés en plusieurs niches durant le jour, déplacement durant la nuit</p>
	<p>Scenario D: Rats jamais groupés, se déplaçant constamment</p>
	<p>Les rats sont constamment dispersés sur tout l'espace, la population n'est pas structurée en familles de rats</p>

Tableau 3. Scénarios testés de distribution de la population

Les résultats des simulations montrent que la structuration socio-spatiale de la population des rongeurs, en plus de sa densité globale, a une forte influence sur le taux de reproduction épidémique R , ce qui renforce l'intérêt scientifique de développer des modèles intégrant explicitement cette structuration. Plus la population est groupée, plus fort est le potentiel pour la maladie de se développer (figure 48a). Lorsque la dispersion augmente, par la multiplication des niches et les déplacements depuis ces niches, les rats entrent globalement moins en contact les uns avec les autres, par report de puces des uns vers les autres, et donc le degré moyen du réseau de contacts diminue (figure 48d). Dès le scénario A cependant, la distribution du degré du réseau est hétérogène (figure 48c) : une minorité de rats *super-spreaders* entre indirectement en contact avec beaucoup d'autres et joue un rôle clé dans le devenir de l'infection. Le passage du scénario A au scénario D fait légèrement augmenter le coefficient de variation du degré. Par ailleurs, lorsque la dispersion augmente, les corrélations spatiales qui se développent entre des rats n'explorant chacun qu'une partie de l'espace expliquent le fait que le coefficient de *clustering* du réseau augmente (figure 48b). Cela signifie qu'il y a logiquement plus de connexions locales dans le réseau et moins de connexions de longue portée que dans le scénario

totallement groupé, où tous les individus ont la même probabilité d'entrer en contact avec n'importe quel autre.

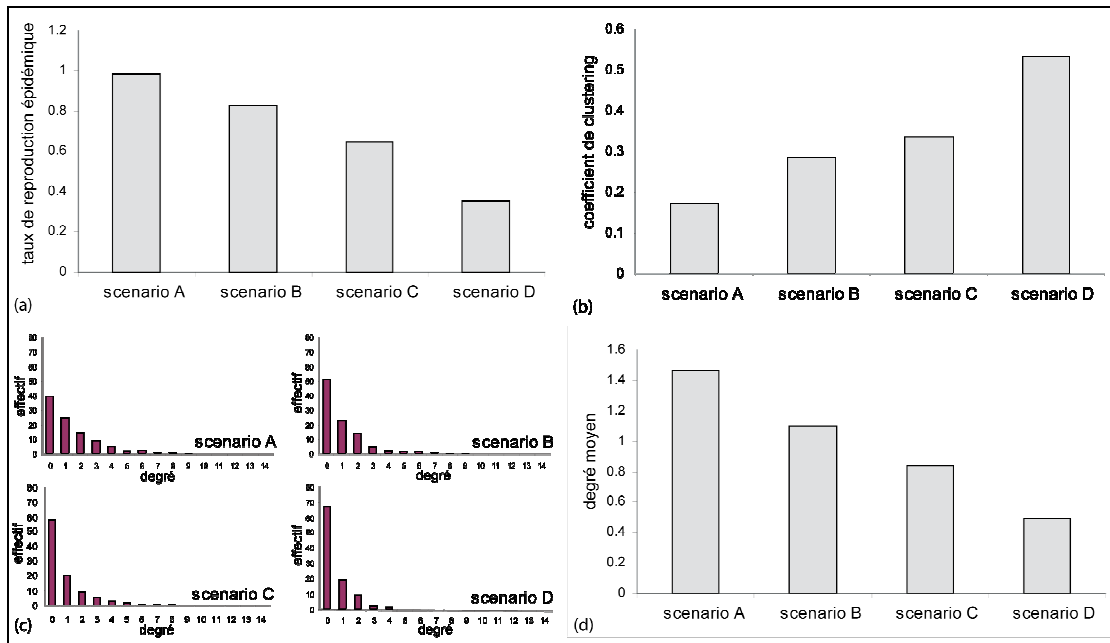


Figure 48. Effets des scénarios testés sur le taux de reproduction épidémique R (a) et la structure du réseau des contacts indirects entre rats, résumée par les trois propriétés suivantes : le coefficient de *clustering* C (b), la distribution du degré (c) et le degré moyen K (d). Les résultats sont moyennés sur les 20 simulations stochastiques réalisées par scénario testé

Finalement, considérant les propriétés structurelles du réseau d'interactions émergent de notre modèle individu-centré, nous vérifions que nos résultats sont en accord avec les références théoriques étudiant les effets de la structuration de la population sur le développement épidémique, c'est-à-dire : le potentiel de la maladie à se développer est réduit lorsque les individus entrent globalement peu en contact (le degré moyen du réseau est petit) et lorsque les connexions locales dominent sur les connexions de longue portée (le coefficient de *clustering* est grand) (Keeling, 1999 ; Keeling et Eames, 2005).

4. Application du modèle à des situations empiriques du Moyen Ouest des Hautes Terres de Madagascar

Les analyses de sensibilité présentées précédemment avaient pour but l'exploration du comportement d'un modèle généraliste, fonctionnant sur un espace schématique, mais se voulant structurellement réaliste : à travers lui, nous visions une représentation adéquate des mécanismes causaux au niveau individuel, déterminant l'expression de la peste au niveau d'une poche locale d'infection. La concordance de nos résultats de simulation avec différentes sources de connaissance extérieures, empiriques mais également et surtout théoriques, a permis sa validation structurelle.

Une deuxième phase peut dès lors être engagée, celle de l'application du modèle précédemment développé à des études de cas, dans la limite de sa portée définie au départ (chapitre 5, 1.1). Elle suppose d'alimenter le modèle en entrée avec des données empiriques, mesurant une situation réelle observée à une date qui constituera pour nous l'instant initial des simulations t_0 . Les conditions relatives à la configuration de l'espace étudié, à l'abondance, à la distribution de la population des rongeurs et des puces et à la prévalence de l'infection doivent alors être précisées à cet instant.

Un modèle appliqué offre la possibilité, d'une part, de réaliser des analyses de sensibilité plus ciblées que celles réalisées sur un modèle généraliste, relatives aux conditions initiales, telles que la distribution de la ressource, celle de la population d'hôtes et de vecteurs, ou à des scénarios de comportements individuels. D'autre part, à la dimension explicative d'un modèle appliqué, s'ajoute la dimension prédictive du risque épidémiologique (Haggett, 1994) : nous sommes tentés de voir si le modèle est capable de répliquer ou non une situation épidémiologique observée par le passé, parmi un ensemble de réalités possibles, c'est-à-dire en tenant compte de la variabilité des résultats liés à la stochasticité du modèle et à la non linéarité du système de transmission. Cette application rétrospective s'effectue sous la contrainte de la disponibilité des données : ainsi, si nous avons disposé de données empiriques

relatives à la prévalence de l'infection mesurée à différentes dates, ultérieures à t_0 , nous aurions cherché à les confronter aux sorties du modèle.

4.1 Choix des cas d'étude

Comme cas d'étude, nos choix se sont portés sur les terroirs d'Ankadimafana et Amboasary, dans le Moyen Ouest du Vakinankaratra (*fokontany* de Tsaramasoandro, commune de Betsohana). Ces deux hameaux font partie des 12 qui ont fait l'objet d'enquêtes de suivi éco-épidémiologiques des rats et de leur faune puclidienne en 1996-1997, chacun à un mois différent de l'année (chapitre 2, figure 13, p. 81). Ces enquêtes instantanées visaient l'étude de la saisonnalité de la peste en rapport avec la dynamique des populations de rats noirs. Elles ont été réalisées dans le cadre du programme RAMSE (Recherches Appliquées à Madagascar sur la santé et l'Environnement) associant l'ex-ORSTOM, la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles du Ministère de la Santé malgache et l'Institut Pasteur de Madagascar (Rahelinirina et Duplantier, 1997). Après un piégeage des rats dans quatre milieux différents autour du hameau enquêté, ceux-ci ont été euthanasiés, épuçés et une autopsie des rongeurs a été réalisée.

Les données issues de ces enquêtes ont été présentées dans les mémoires de J. A. Dromigny (1997) et S. Rahelinirana (1998). Elles ont apporté des données relatives à l'abondance des populations murine et puclidienne, la structure par âge, l'activité sexuelle et la séroprévalence mesurée chez les rats. Un an environ auparavant des enquêtes ayant produit ces données utilisées pour l'application de notre modèle, les deux villages choisis avaient fait l'objet d'enquêtes détaillées auprès de la population humaine concernant sa séroprévalence (Leroy, 1996 ; Handschumacher et al., 1997 ; Handschumacher et al., 2000, Chanteau et al., 2004). Les données obtenues avaient révélé une présence indéniable de la peste autour des deux villages.

4.2 Calage du modèle aux données d'entrée

En plus des données de suivi des populations de rongeurs et de puces présentées ci-dessus, des données d'occupation du sol ont été utilisées pour alimenter le modèle en entrée, afin de préciser la configuration spatiale et les conditions initiales de l'environnement.

4.2.1 Configurations spatiales initialisées pour les deux villages étudiés

Pour représenter dans le modèle la configuration spatiale des terroirs des villages sélectionnés et traduire au mieux la situation, en termes d'occupation du sol, qui prévalait au moment où ont été réalisées les enquêtes, soit juillet 1996 pour Amboasary et août 1996 pour Ankadimafana, nous disposons des sources d'informations suivantes : une photographie aérienne datée d'octobre 1991 (figure 49), une image satellite SPOT à 2,5 mètres de résolution datée d'août 2003 (figure 50) et enfin nos propres observations de terrain réalisées en juillet 2007.



Figure 49. Extrait de la photographie aérienne d'octobre 1991 ciblé sur le terroir d'Amboasary



Figure 50. Extrait de l'image satellite SPOT à 2,5 mètres de résolution d'août 2003, ciblé sur le terroir d'Amboasary



Photographie 4. Vallon aménagé en rizière, vu depuis un rebord de *tanety*.
Cliché : V. Laperrière, 30/06/07



Photographie 5. Cultures pluviales de versant de *tanety*, séparées par des haies de graminées. Cliché : V. Laperrière, 30/06/07

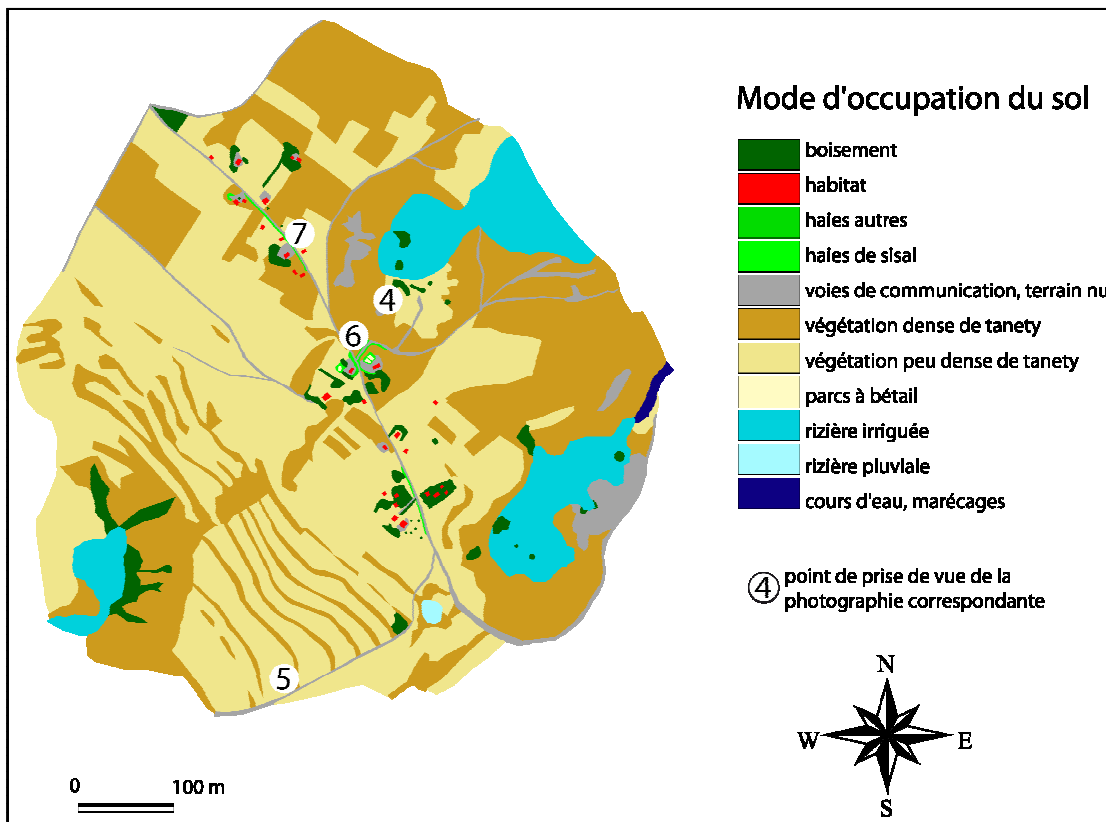


Figure 51. Situation d'occupation du sol à Amboasary en juillet 1996 représentée dans SIMPEST



Photographie 6. Rangées de haies de sisal autour d'une habitation.
Cliché : V. Laperrière, 30/06/07



Photographie 7. Habitat dispersé le long d'une voie de communication.
Cliché : V. Laperrière, 30/06/07

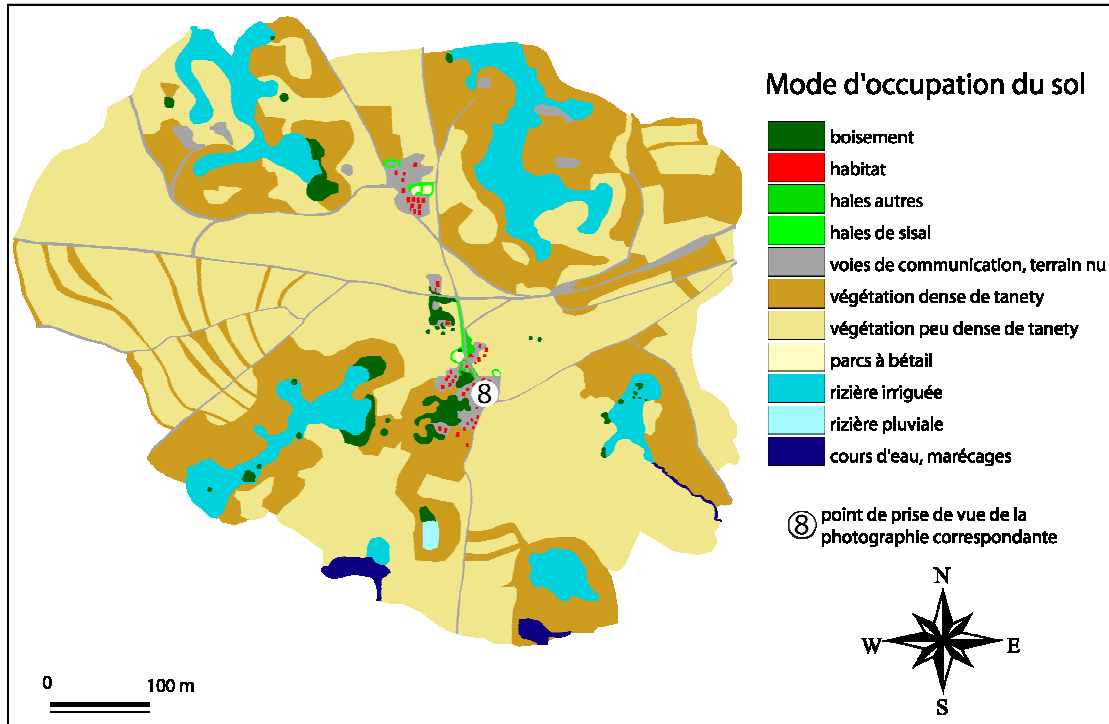


Figure 52. Situation d'occupation du sol à Ankadimafana en août 1996 représentée dans SIMPEST



Photographie 8. Habitat groupé du hameau d'Ankadimafana. Cliché : V. Laperrière, 30/06/07

A partir de ces sources, nous avons délimité un espace d'application du modèle centré sur les deux hameaux étudiés et représentant une surface approximative de 33,3 ha pour Amboasary (figure 51, p. préc.), 30,7 ha pour Ankadimafana (figure 52).

Précisons toutefois que les étendues considérées ne représentent pas l'intégralité des terroirs de ces deux villages. La classification de l'occupation du sol que nous avons retenue reprend, dans les grandes lignes, celle considérée dans la version généraliste du modèle. Tandis que la limite des bas fonds aménagés en rizières (photographie 4, p. 222) est bien identifiable et n'a guère évolué ces 20 dernières années, il nous était impossible de représenter de manière détaillée la situation en juillet et en août 1996 des différentes cultures pluviales qui occupent une partie des hauts et des versants des *tanety*. Cette partie mise en culture des *tanety* est en effet très variable d'une année à l'autre, tandis que le reste est occupé par une steppe plus ou moins dense. En nous aidant essentiellement de l'image satellite prise en août, nous avons tout de même distingué deux classes de végétation de *tanety* susceptibles d'orienter l'habitat et la mobilité du rat, qu'elles représentent une surface enherbée ou cultivée : l'une peu dense, l'autre dense, servant notamment à délimiter, sous la forme de haies, certaines parcelles (photographie 5, p. 222). D'autre part, l'identification des haies de sisal, habitat préférentiel du rat, d'après les seules photographies aériennes et images satellites était mal aisée. Ces haies, ainsi que celles constituées d'autres végétaux (généralement des cactus) ont donc essentiellement été localisées grâce à nos propres observations, en acceptant le risque que leur répartition ait changé de 1996 à 2007. D'une manière générale cependant, on retrouve ces types de haies à proximité des habitations, pour protéger un terrain construit, délimiter un parc à bétail, ou parfois le long d'un chemin (photographie 6, p. 222). Enfin, la configuration des deux terrains étudiés diffère sur le plan de la répartition de l'habitat humain. Celui-ci apparaît ainsi nettement plus dispersé dans le cas d'Amboasary (photographie 7, p. 222) que dans le cas d'Ankadimafana (photographie 8, p. préc.), plus commun du Moyen Ouest, où deux hameaux se font face, l'un plus ancien au sud, l'autre plus récent au nord.

Les modes d'occupation du sol étant distingués, nous leur avons affecté un coefficient de ressource, en utilisant le calendrier des cultures présenté plus haut (chapitre 5, 2.2). Les mois de juillet et août correspondent à la saison sèche : à cette époque, les terres cultivées des *tanety* sont généralement au repos, tandis que les rizières peuvent faire l'objet d'une culture de contre-saison. Aussi, nous avons considéré que les modes d'occupation du sol qui offrent le maximum de ressources pour le rat sont la steppe dense, parfois buissonnante des *tanety*, les rizières, en supposant qu'elles font effectivement l'objet d'une culture de contre-saison, ainsi que les habitations, où sont

stockées les récoltes. Les champs de *tanety* à végétation peu dense et les espaces boisés présentent un coefficient de ressource intermédiaire. Les différents types de haies, dont les haies de sisal, ne sont pas ici considérés comme un simple espace de couchage mais offrent également la possibilité au rat de se déplacer tout en restant camouflé, même s'il n'y trouve pas de nourriture. Pour cette raison, nous leur avons affecté un coefficient de ressource élevé, à l'inverse des sols nus qui présentent un coefficient de ressource nul.

Au final, les informations spatiales relatives aux deux terrains étudiés ont été importées depuis un environnement SIG vers le modèle au format *raster*, c'est-à-dire sous la forme d'une grille de cellules. La résolution temporelle du modèle restant inchangée, sa résolution spatiale se devait d'être strictement identique à celle du modèle généraliste, soit 1,6 mètres.

4.2.2 Initialisation de la population

4.2.2.1 Initialisation de la population de rats

La distribution des rats dans l'environnement initialisé, selon les différents modes d'occupation du sol pris en compte, a été réalisée en fonction des estimations de densité données par le rendement des pièges (tableau 4, p. suivante). Une première contrainte est que ces données empiriques ne concernent que quatre milieux différents : les habitations humaines, les haies de sisal, les *tanety* dans leur globalité et les rizières. Face à cette contrainte, le rat noir étant considéré à Madagascar comme un animal volontiers arboricole, nous avons considéré arbitrairement que la densité des rats dans les espaces boisés, à propos de laquelle nous ne disposons pas d'information, serait la même que celle dans les haies de sisal. Par ailleurs, les rats ont été également répartis sur tout l'espace des *tanety*. Les différences de densité de la végétation des *tanety* considérées dans le modèle n'orientent donc finalement que la mobilité du rat.

	Ankadimafana (Août 1996)	Amboasary (Juillet 1996)
Maisons	43	25
Haies de sisal	66	55
<i>Tanety</i>	82	13
Rizières	78	89

Tableau 4. Rendement des pièges pour les quatre milieux enquêtés : nombre de captures rapporté au nombre de nuits-pièges NP .

NP = nombre de nuits de piégeage x nombre de pièges fonctionnels déposés (source : Rahelinirina, 1998)

Pour répartir les rats, à partir du rendement des pièges R_j pour un mode d'occupation du sol j , nous avons calculé la proportion $Prat_j$ des rats distribués dans j de la manière suivante, exprimée en pourcentages :

$$Prat_j = \frac{R_j * Pesp_j}{\sum_{j=1}^6 R_j * Pesp_j} * 100$$

où $Pesp_j$ désigne la proportion de l'espace occupée par le mode j .

	Ankadimafana (Août 1996)	Amboasary (Juillet 1996)
Maisons	0.13 %	0.24 %
Haies de sisals	0.19 %	0.51 %
Boisements	1.33 %	7.06 %
Végétation dense de <i>Tanety</i>	28.74 %	23.97 %
Végétation peu dense de <i>Tanety</i>	59.05 %	29.91 %
Rizières	10.56 %	38.31 %
Abondance totale	100 % = 6546 rats (213 rats/ha)	100 % = 1707 rats (50 rats/ha)

Tableau 5. Répartition de la population de rats initiale dans les différents modes d'occupation du sol distingués dans le modèle

Une autre limitation des données de rendement des pièges dont nous disposons est qu'elles ne permettent d'estimer que des densités relatives. Il nous a donc fallu

attribuer une valeur par défaut à la densité globale pour l'un des terrains, à partir de laquelle calculer le nombre de rats distribués par mode d'occupation du sol dans les deux terrains (tableau 5, p. précédente). Arbitrairement, donc, nous avons considéré que la densité des rats sur le terrain d'Amboasary serait approximativement de 50 ha^{-1} , valeur de référence considérée dans le modèle généraliste, soit 1707 rats. Il s'ensuit que sur la portion étudiée du terroir d'Ankadimafana, du fait que les rendements des pièges ont été plus élevés sur les *tanety* et que cette catégorie occupe une grande partie de l'espace, la densité globale apparaît nettement plus forte : 213 rats ha^{-1} , soit 6564 rats, ce qui nous place en situation d'invasion murine (Fichet-Calvet et al., 2000). Comme dans la situation de référence du modèle généraliste, les rats sont distribués dans des niches regroupant en moyenne 10 individus.

Outre les données relatives à l'abondance et à la distribution des rats, nous disposons de données relatives à la structure par âge et à l'activité reproductrice des femelles de la population. Ces données ont été utilisées pour caler le modèle sur les deux terrains (tableau 6). La répartition des rats par classe d'âge est connue pour deux milieux différents : l'intérieur des habitations et l'extérieur. Pour chaque classe d'âge a été mesurée la proportion de femelles actives, c'est-à-dire gestantes ou lactantes (Rahelinirina, 1998). Nous avons considéré que cette variable était un bon indicateur de la fertilité du rat. Aussi avons-nous défini une valeur spécifique de ce paramètre pour chaque classe d'âge, à partir d'une valeur de référence arbitrairement attribuée à l'ensemble des rats d'intérieur du village d'Ankadimafana.

	Ankadimafana (août 1996)		Amboasary (juillet 1996)		Fécondité
	intérieur	extérieur	intérieur	extérieur	
Classe I (0 à 60 jours)	17 %	11 %	12 %	10 %	0
Classe II (60 à 120 jours)	25 %	36 %	38 %	37 %	0.00656
Classe III (120 à 180 jours)	39 %	35 %	44 %	31 %	0.04430
Classe IV (180 à 240 jours)	19 %	18 %	6 %	22 %	0.13728
Fécondité moyenne pondérée	0.04500, Valeur de référence	0.04258	0.03022	0.04636	

Tableau 6. Répartition des rats par classe d'âge (source : Rahelinirina, 1998) et paramètre de fécondité associé

4.2.2.2 Initialisation de la population de puces

Les puces ont été distribuées sur les rats en fonction de deux variables mesurées lors des enquêtes, suite à l'épucage des rats capturés : le taux d'infestation, ou proportion des rats parasités par des puces (tableau 7) et l'indice puclidien, ou nombre moyen de puces par rat (tableau 8). Cela porte l'indice puclidien global à 2,65 sur le terrain étudié d'Ankadimafana, contre seulement 0,15 sur celui d'Amboasary.

	Ankadimafana (Août 1996)	Amboasary (Juillet 1996)
Maisons	23 %	27 %
Haies de sisals	69 %	58 %
Boisements	69 %	58 %
Végétation dense de <i>Tanety</i>	81 %	0 %
Végétation peu dense de <i>Tanety</i>	81 %	0 %
Rizières	45 %	10 %

Tableau 7. Taux d'infestation initial des rats par mode d'occupation du sol (source : Rahelinirina, 1998). Les valeurs grisées ont été arbitrairement attribuées

	Ankadimafana (Août 1996)	Amboasary (Juillet 1996)
Maisons	0.7	0.6
Haies de sisals	2.2	1.4
Boisements	2.2	1.4
Végétation dense de <i>Tanety</i>	2.9	0
Végétation peu dense de <i>Tanety</i>	2.9	0
Rizières	0.8	0.1
Indice puclidien total	2.65	0.15

Tableau 8. Indice puclidien initial par mode d'occupation du sol (source : Rahelinirina, 1998). Les valeurs grisées ont été arbitrairement attribuées

4.2.2.3 La séroprévalence en entrée du modèle

Les données d'enquête considérées ci-dessus font que globalement, la population de rats et de puces initialisée est très nettement plus abondante sur la portion étudiée du terroir d'Ankadimafana que sur celle d'Amboasary. Ceci est dû au fait que les captures de rats réalisées sur ce terroir ont été très peu nombreuses dans les *tanety*, qui occupent une grande partie de l'espace étudié, tandis que l'indice puclidien s'est révélé nul.

Parmi les données disponibles mesurées lors des mêmes enquêtes, figurent également des données de séroprévalence murine (tableau 9, p. suivante). Les individus positifs au test sérologique regroupent les individus exposés et infectieux qui hébergent *Y. pestis*, en supposant qu'ils présentent déjà des anticorps, ainsi que les individus immunisés, qui présentent toujours des anticorps à la maladie.

La question s'est posée de savoir si ces données pouvaient être considérées comme des données de sortie, servant à valider les résultats du modèle appliqué aux deux cas d'étude. Dans ce cas, l'infection aurait été initialisée comme dans le scénario de référence du modèle généraliste. Nous aurions alors cherché à voir si la séroprévalence simulée se stabilise autour de la séroprévalence mesurée. Mais dans la mesure où les enquêtes réalisées étaient instantanées, en toute rigueur nous les avons considérées comme des données d'entrée, servant à initialiser l'infection dans la population. Nous ne disposions donc pas, en contre partie, de données empiriques à confronter aux sorties de notre modèle après une certaine période de simulation. Par ailleurs, parmi les rats séroprévalents initialisés, en l'absence d'information sur la répartition des individus dans les différents états épidémiologiques, nous avons fixé arbitrairement la part des individus immunisés à 20 %. Malgré ces contraintes, nous avons tout de même cherché à voir si, pour les deux cas d'étude, au vu des données de calage utilisées, la maladie est capable de persister ou non, et si oui, à quel niveau l'infection se stabilise.

	Ankadimafana (Août 1996)	Amboasary (Juillet 1996)
Maisons	2 %	4 %
Haies de sisals	7.5 %	0 %
Boisements	7.5 %	0 %
Végétation dense de <i>Tanety</i>	5.5 %	0 %
Végétation peu dense de <i>Tanety</i>	5.5 %	0 %
Rizières	3 %	5 %
Séroprévalence moyenne pondérée :	5.26 %	1.92 %

Tableau 9. Séroprévalence de la peste mesurée chez les rats par mode d'occupation du sol (source : Dromigny, 1997). Les valeurs grisées ont été arbitrairement attribuées.

4.3 Les résultats du modèle appliqué

4.3.1 Capacité de la maladie à se maintenir

Des simulations ont été réalisées sur chacun des deux environnements initialisés, en utilisant les données de calage présentées précédemment et en fixant les paramètres à leur valeur de référence (tableau 1, p. 187) En raison du très grand nombre d'individus initialisés sur un espace nettement plus vaste que celui considéré dans notre modèle généraliste, le temps d'exécution d'une simulation est long. Cette contrainte nous a obligé, pour estimer la variabilité des résultats liée à la stochasticité, à ne réaliser qu'une dizaine de réplicats. En contre partie du faible nombre de simulations réalisées, nous avons privilégié leur exécution sur une période représentant 400 jours, l'objectif étant d'observer la capacité de l'infection à se maintenir dans les populations initialisées sur les deux terrains d'application.

Cette période simulée est rallongée par rapport à celle considérée dans nos analyses de sensibilité réalisées sur le modèle généraliste (100 jours), pour un pas de temps inchangé. L'immunisation du rat n'étant que temporaire et durant en moyenne de 3 à 4 mois (Brygoo et Dodin, 1965), il nous a paru nécessaire, par rapport au modèle généraliste, de modifier l'hypothèse d'une transmission se réalisant selon le schéma

SEIR pour une autre du type SEIRS : les individus immunisés perdent leur anticorps et redeviennent susceptible, s'ils ne sont pas morts de mort naturelle, après 3 mois.

Au final, à Amboasary, la densité des rongeurs initialisée était identique à la valeur de référence du modèle généraliste, mais l'indice puclidien initial, lui, était bien inférieur. Il apparaît donc trop faible pour que la maladie se transmette et persiste sur une longue période. Sans surprise par rapport aux enseignements tirés précédemment du modèle, en conformité avec les références extérieures (chapitre 5, 3.3.2.1.2, 3.3.2.3), l'infection s'éteint rapidement et systématiquement (figure 53d/e, p. suivante) malgré une population murine stable (figure 53f). Le fait que la séroprévalence mesurée en sortie du modèle chute rapidement par rapport à la séroprévalence mesurée sur le terrain nous fait douter de la qualité de l'estimation des densités de rongeurs et de puces ayant servi à l'initialisation, à partir des seules données dont nous disposions.

A Ankadimafana, nous observons en sortie de notre modèle une persistance systématique de l'infection sur l'ensemble de la période simulée. Une première phase de stagnation puis de développement de l'infection jusqu'à un maximum se distingue (figure 53a/b). Pendant ce temps, la population de rongeurs diminue (figure 53c). Cette diminution de la population susceptible semble bien être la cause du déclin de l'infection dans une deuxième phase, au cours de laquelle la population se reconstitue lentement. Ainsi l'on peut supposer qu'un cycle peut s'instaurer pour générer périodiquement des épizooties, à moins que la densité d'individus infectieux ne se révèle insuffisante pour que l'infection se relance par elle-même, au moment où elle est au plus bas. Pour le vérifier, des simulations sur une durée plus longue encore, devraient être réalisées.

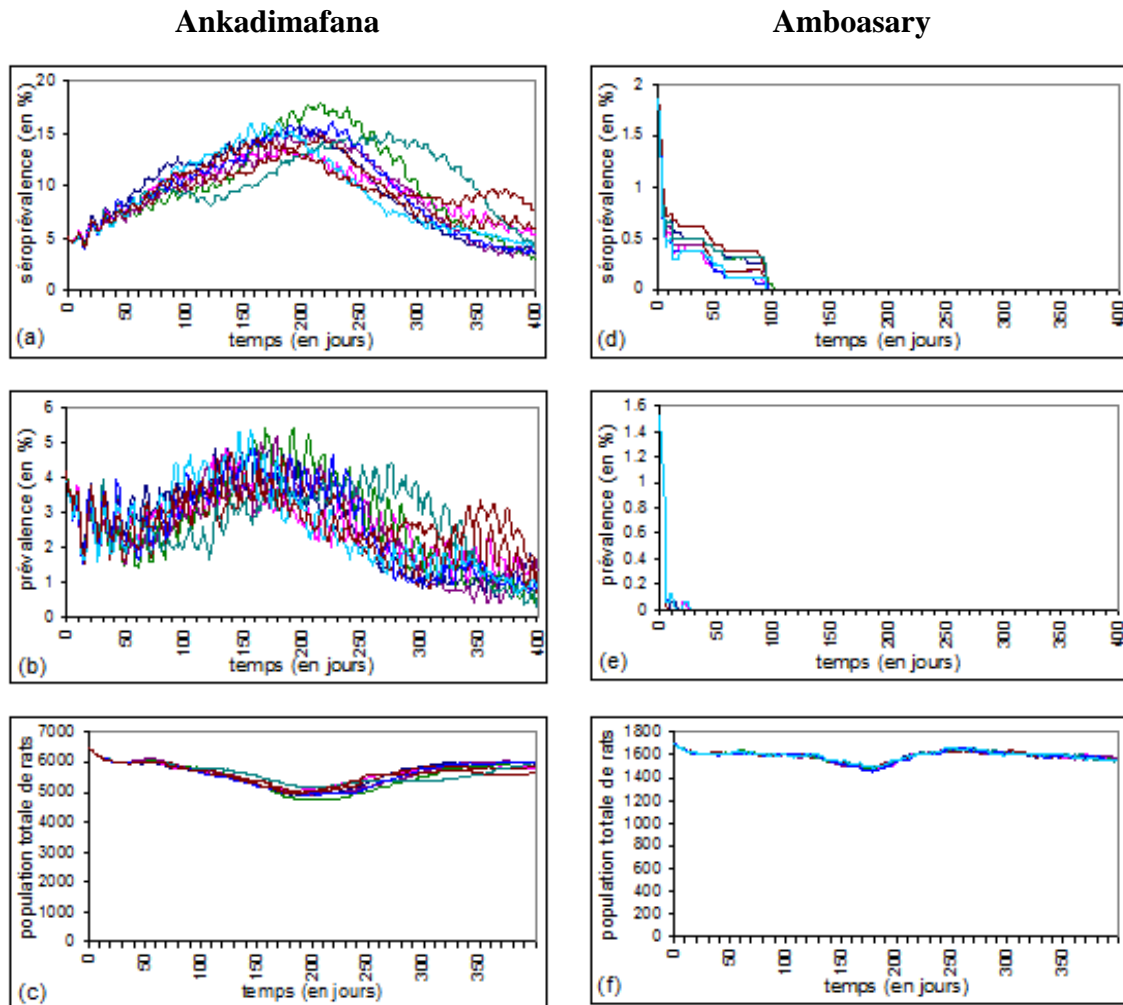


Figure 53. Séries temporelles de la séroprévalence (a et d), de la prévalence (b et e) et de la population totale de rats (c et f) simulées à partir de SIMPEST appliqué aux terroirs d’Ankadimafana et Amboasary

Outre les séries temporelles, deux cartes synthétiques ont été réalisées sur la portion de terroir d’Ankadimafana où l’infection se maintient, précisant le risque épidémiologique pesteux en fonction des conditions initiales implémentées. Les deux utilisent les résultats des différentes simulations stochastiques réalisées, obtenus sur l’ensemble de la période simulée (400 jours).

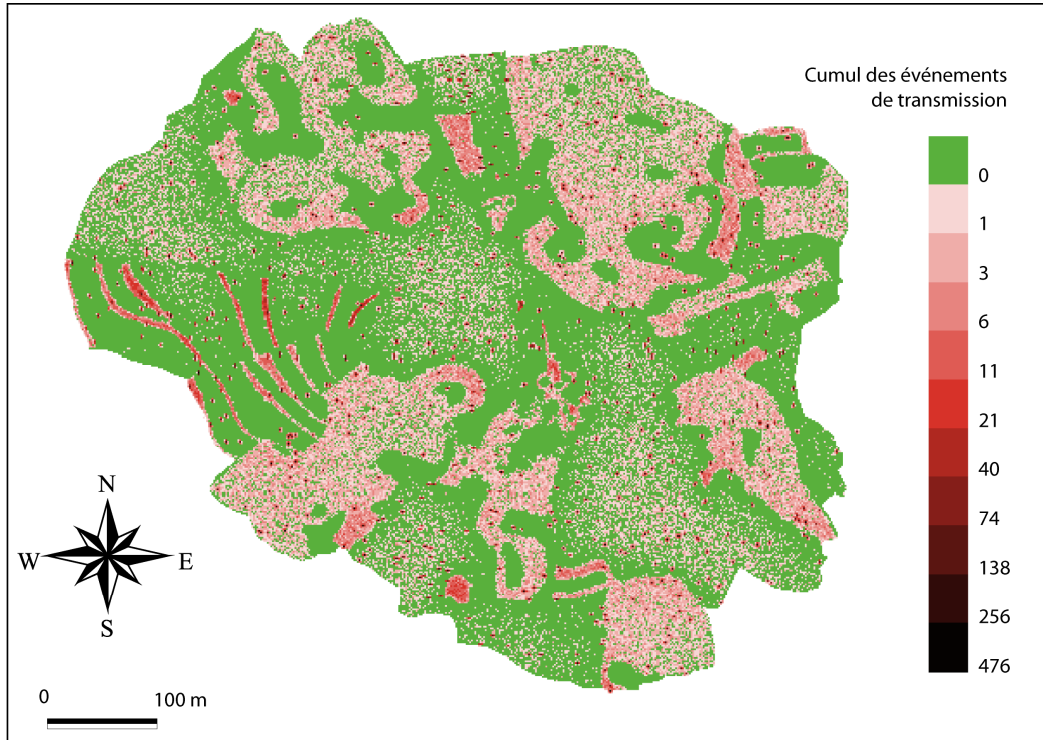


Figure 54. Evénements de transmission, par cellule de l'environnement, cumulés sur la durée (400 jours) des 9 simulations stochastiques réalisées sur le modèle appliqué à Ankadimafana

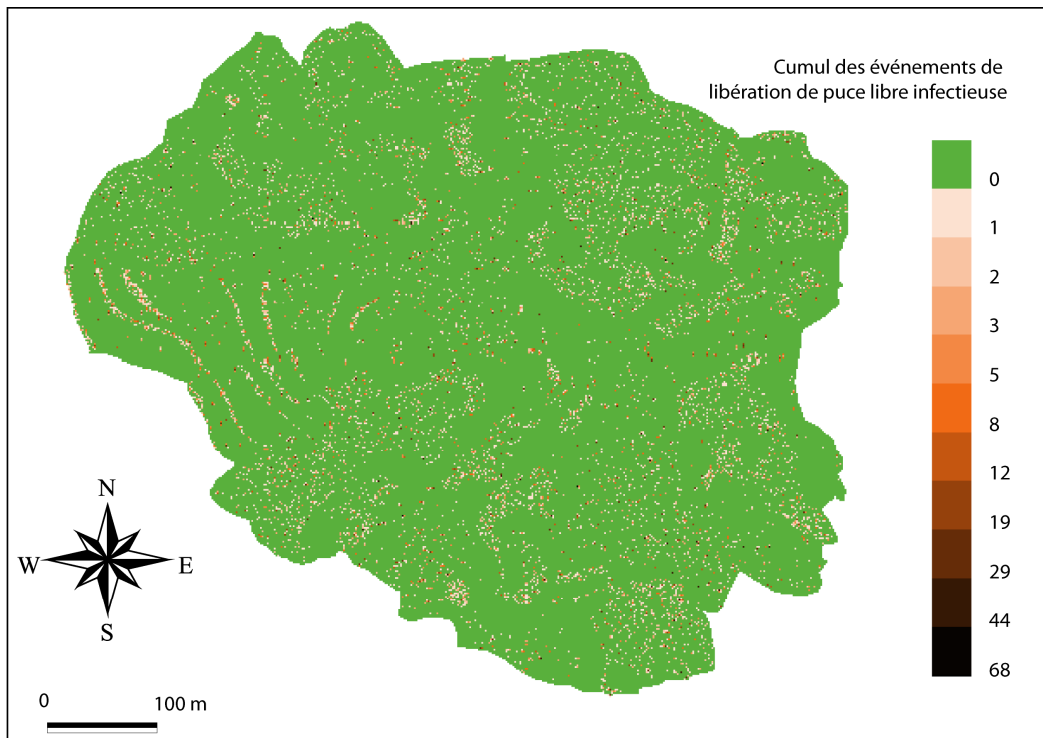


Figure 55. Evénements de libération des puces libres infectieuses, par cellule de l'environnement, cumulés sur la durée (400 jours) des 9 simulations stochastiques réalisées sur le modèle appliqué à Ankadimafana

La première (figure 54, p. préc.) représente la fréquence des événements de transmission au rat tandis que la seconde (figure 55, p. préc.) représente spécifiquement la distribution de la source pathogène pour l'homme, à partir des événements de libération de puces infectieuses. Les configurations spatiales révélées par ces deux cartes sont largement tributaires de la distribution de l'habitat du rat, mais également de la localisation de la ressource et du rayon de perception du rat, qui orientent ses déplacements. Ainsi, les deux types d'événements relevés présentent une concentration maximale dans les niches de rats, très élevée dans les linéaires correspondant aux différents types de haies fréquentées par le rat, et élevée sur les surfaces à végétation dense de *tanety* ou les parcelles cultivées en rizière. Le rayon de perception limité des rats fait que seuls les rats qui possèdent leur niche à proximité des espaces à forte concentration de ressource s'y reportent, à la recherche de nourriture : par conséquent, ce sont les espaces à faible ressource qui les joutent, vidés de leurs habitants la nuit, qui présentent la fréquence la plus faible pour les deux types d'événements.

4.3.2 Capacité de la maladie à se diffuser autour d'une ou plusieurs sources initiales d'infection

Les simulations réalisées jusqu'ici sur le modèle appliqué aux deux terrains sélectionnés, comme sur le modèle généraliste, visaient à étudier la capacité d'une infection à se maintenir en la considérant initialement distribuée parmi l'ensemble des familles de rats occupant les différents modes d'occupation du sol. Pour compléter ces simulations, une analyse de sensibilité a été réalisée sur le modèle appliqué au terrain d'Ankadimafana afin d'étudier, cette fois, la capacité de la maladie à se développer et se diffuser autour d'une ou plusieurs sources initiales d'infection. La variation du nombre de niches initialement infectées, au sein desquelles la totalité des rats sont considérés soit infectés soit immunisés, fait donc varier la séroprévalence globale initiale. Tous les autres paramètres et conditions initiales restent fixes, en utilisant les valeurs de référence et les données de calage présentés précédemment (chapitre 5, 2.6.2 ; 4.2). Les valeurs testées s'échelonnent entre 1 et 12 sources initiales d'infection, correspondant à une séroprévalence initiale faible, variant entre 0,18 % et 1,9 %, bien en deçà de celle initialisée dans nos analyses précédentes (5,26 %). Dans un premier temps, 9 simulations stochastiques ont été réalisées par valeur testée,

chacune sur une période représentant 20 jours, suffisamment courte pour voir si l'infection prend.

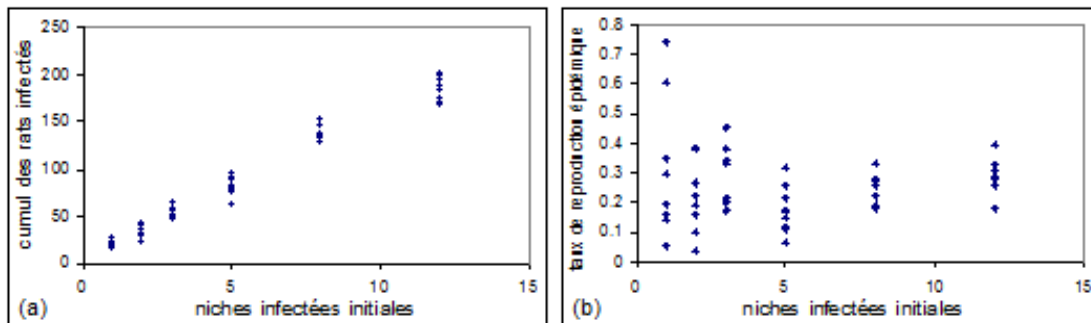


Figure 56. Sensibilité de deux variables de sorties synthétiques (le cumul des cas d'infection chez le rat (a) et le taux de reproduction épidémique (b)) au nombre de sources initiales d'infection. Les mesures sont faites au terme d'une période de simulation de 20 jours, pour 9 simulations stochastiques réalisées sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana

Nos simulations montrent une relation linéaire entre le cumul des cas d'infection relevé chez le rat et le nombre de niches initialement infectées (figure 56a). Lorsqu'on examine l'effet de ce dernier sur le taux de reproduction épidémique R déterminé tel que présenté précédemment (chapitre 5, 3.3.2.2), la relation n'est plus aussi claire (figure 56b) : les plus grandes valeurs, ainsi que la plus grande variance, s'observent pour une source d'infection initiale unique. En effet, dans ce cas, d'une part le nombre d'infections secondaires est moyenné sur un plus petit nombre d'individus infectieux, d'où de plus grands écarts d'une simulation à l'autre. D'autre part, du fait de ce petit nombre d'individus infectieux au départ, chacun possède une probabilité plus élevée d'entrer indirectement en contact avec d'autres individus susceptibles, notamment lorsque les contacts se réalisent à l'extérieur des niches entre individus appartenant à des niches voisines. D'où les valeurs de R élevées.

Partant de ces résultats, nous nous sommes intéressés au cas spécifique représenté par la simulation réalisée à partir d'une source unique d'infection, ayant occasionné sur 20 jours le plus grand nombre de cas d'infections chez le rat et pour laquelle la valeur de R calculée est la plus élevée (0,74). L'examen des séries temporelles sur une

période de simulation étendue à 100 jours de la séroprévalence, de la prévalence et de l'incidence (figure 57), couplé à la cartographie journalière (figure 58, p. suivante) ou sur la durée de la simulation (figure 59, p. 238) du nombre de rats infectés par niche d'appartenance met en évidence le fait suivant : l'infection est capable de se développer à partir d'une source unique sous la forme de petites ondes épizootiques alternant phases de diffusion et phases de retrait. Globalement, sur 100 jours, l'infection s'est propagée dans un rayon limité aux niches voisines de la source initiale. Cependant, son lent développement régulier, dû à la somme des courts déplacements journaliers des rats à la recherche de nourriture depuis leur niche d'appartenance, semble pouvoir l'étendre au-delà de ce rayon limité, sur une période plus longue encore que la période simulée.

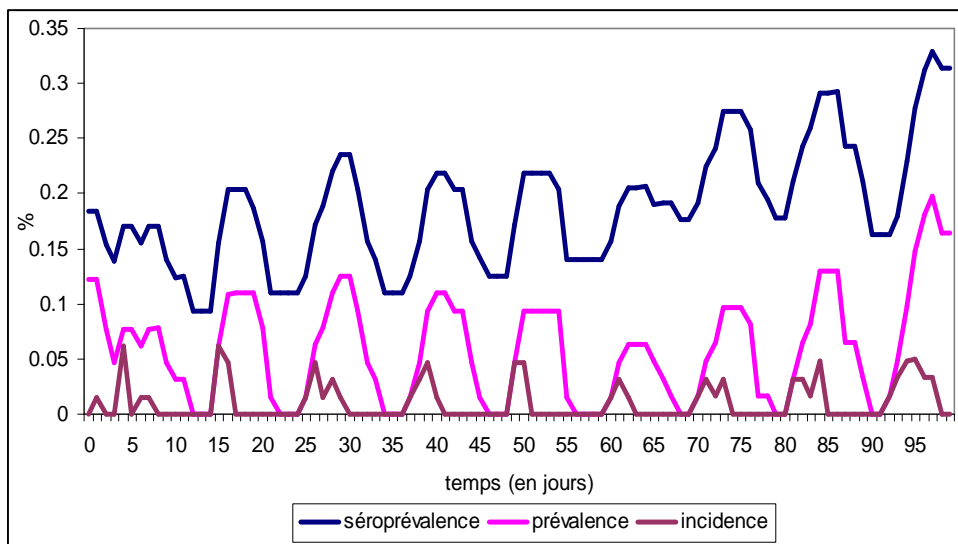


Figure 57. Séries temporelles sur 100 jours de la séroprévalence (proportion des individus exposés, infectieux et immunisés à la date t), de la prévalence (proportion des individus exposés et infectieux à t) et de l'incidence (proportion des nouveaux cas d'infection entre $t - 1$ et t) de la peste chez le rat. Mesures issues d'une simulation réalisée sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana, à partir d'une source unique d'infection initiale

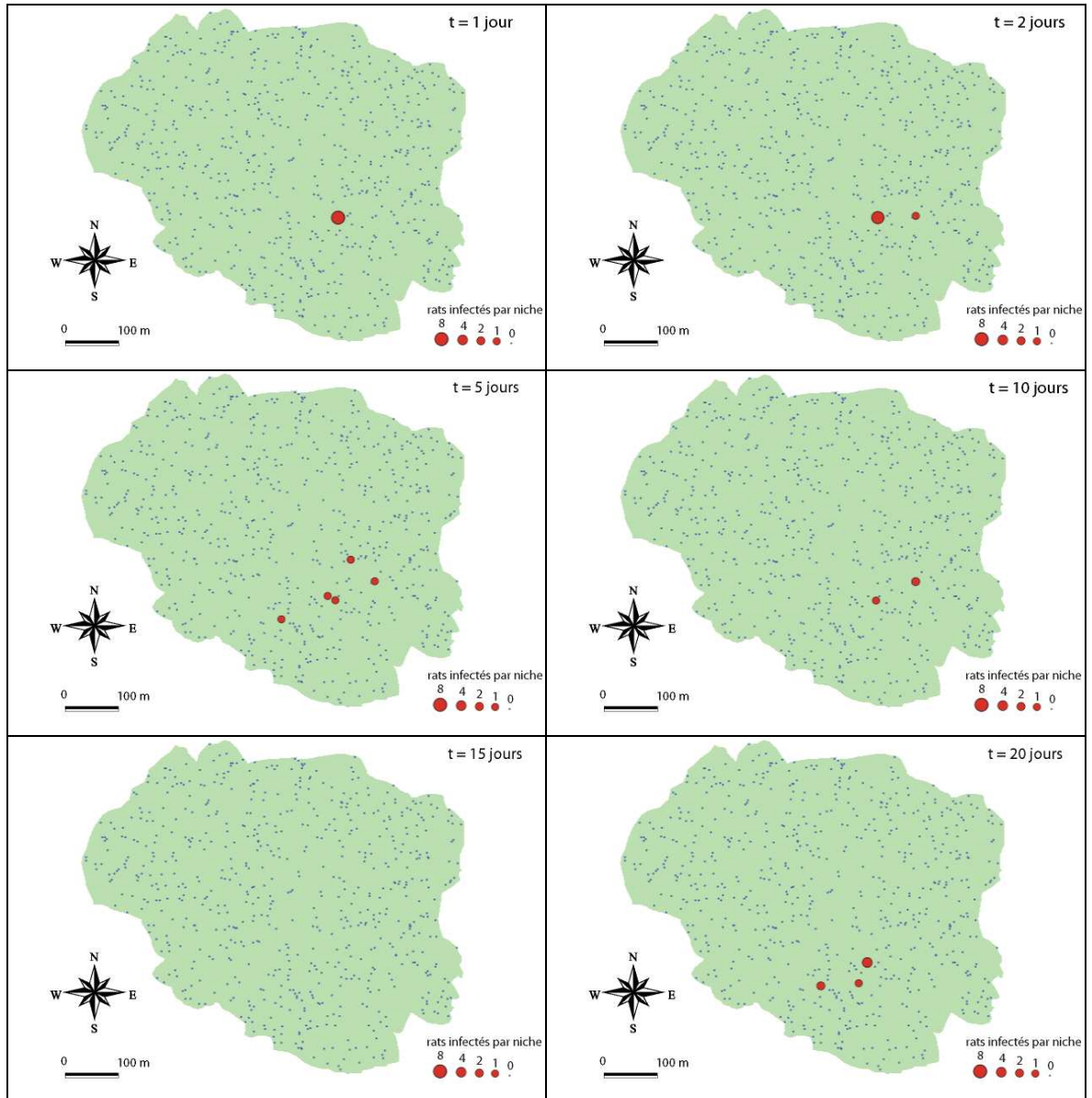


Figure 58. Cartographie diachronique du nombre d'individus infectés par niche dans les premiers jours (du premier au vingtième) suivant l'introduction de l'infection dans une seule niche. Simulation réalisée sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana

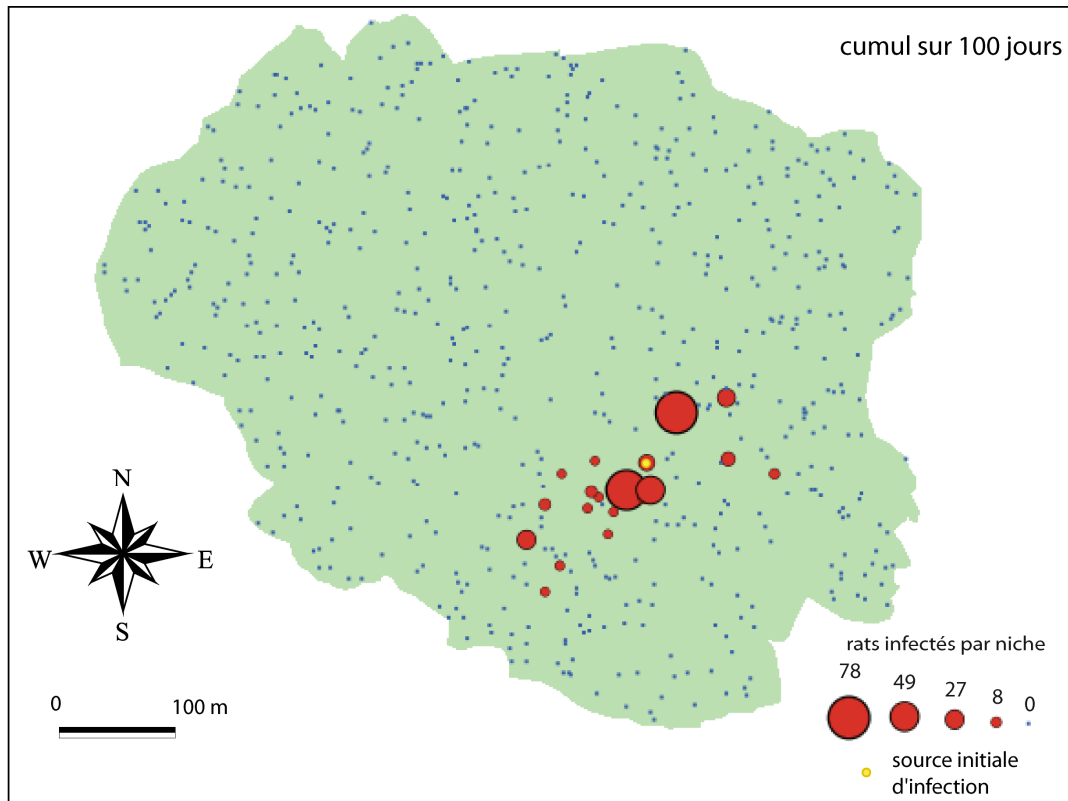


Figure 59. Cartographie synthétique du cumul des cas d'infection chez le rat par niche sur l'ensemble de la période simulée (100 jours) et à partir d'une source unique d'infection initiale. Simulation réalisée sur SIMPEST appliqué à Ankadimafana

Conclusion du chapitre 5

Notre expérience de modélisation avait pour objectif, rappelons-le, le développement d'un modèle dynamique de l'expression de la peste bubonique, applicable à des situations de terrain variées, tout en restant dans le domaine d'application qui lui a été assigné (chapitre 5, 1.1) : celui d'une peste reposant sur une espèce d'hôtes réservoirs exclusive, le rat noir *Rattus rattus* et un faible nombre d'espèces de puces vectrices, au rôle épidémiologique comparable à celui de la puce universelle *Xenopsylla cheopis*. C'est le cas du foyer endémique des Hautes Terres de Madagascar. A travers ce modèle, nous visions une meilleure compréhension des mécanismes endémo-épidémiques de la maladie au niveau local, au regard des hypothèses simplificatrices réalisées à propos de la densité, de la distribution de la population, des comportements et des mécanismes d'acquisition et d'évolution individuels de la maladie. Notre démarche de modélisation individu-centrée nous a conduit à formaliser explicitement dans le modèle les entités individuelles capables de transmettre la maladie et donc d'entretenir le cycle épidémiologique, à savoir les puces et les rats. L'humain, qui n'intervient pas directement dans le processus de transmission mais qui, par ses activités, oriente l'habitat et la mobilité du rat, n'a pas été représenté dans le modèle. Nous nous en sommes donc tenus à simuler la prévalence de l'infection dans une population murine et sa faune puclidienne, ce qui représente la composante *aléa* du risque épidémiologique humain.

Une première phase du processus de modélisation avait pour but l'exploration, par des analyses de sensibilité, du comportement d'une version généraliste du modèle, fonctionnant sur un espace schématique et peu étendu, mais se voulant structurellement réaliste : à travers lui, nous visions une représentation adéquate des mécanismes causaux au niveau individuel déterminant l'expression de la peste dans la population de rats. Globalement, nos résultats ont montré la capacité de l'infection à se développer à partir d'une source unique d'infection et à se maintenir sur une longue période au niveau d'une poche locale d'infection, sans qu'il ne soit nécessaire que de nouveaux cas soient importés depuis l'extérieur (3.1 ; 4.3). La maladie adopte un comportement cyclique émergent, de période quelques jours, faisant alterner

poussées épizootiques et phases de recul de l'infection. Cependant, l'invasion et la persistance de la maladie au-delà de 100 jours est loin d'être systématique et l'extinction de la maladie dans le modèle semble largement due à une interruption du cycle de transmission liée, notamment, aux rencontres contingentes entre les puces et les rats, orientées par la structure spatiale et la distribution de la ressource. La distribution des contacts se produisant indirectement entre les rats étant hétérogène, les résultats du modèle, en termes d'intensité et de durée de l'infection simulée, sont très variables d'une simulation à l'autre, pour des conditions initiales identiques.

La validation structurelle de SIMPEST, visant à vérifier que les mécanismes causaux sont adéquatement représentés dans le modèle, a été recherchée par la confrontation de nos résultats de simulation à différentes sources de connaissances extérieures, empiriques mais aussi et surtout théoriques, à propos des conditions d'invasion et de persistance de la maladie (3.3.1).

Un effet de seuil bien marqué à propos des densités initiales de rats et de puces, par l'existence d'une valeur critique sur ces deux variables pour que l'infection se développe, n'était pas attendu et n'a pas été obtenu dans notre modèle stochastique et structuré comme il pouvait l'être sur un modèle compartimental, déterministe et reposant sur la loi d'action de masse (3.3.2). En déterminant *a posteriori* d'une simulation le taux de reproduction épidémique R , désignant le nombre moyen d'infections secondaires causées par un individu infectieux au cours de la simulation, nos résultats de simulation ont certes montré un relèvement progressif du nombre de cas produits par l'infection aux abords de $R = 1$. Cependant, des valeurs identiques de R ont été obtenues pour des valeurs très différentes de densité initiale, tandis que des valeurs différentes d'intensité de l'infection ont été relevées en sortie du modèle pour des valeurs identiques de R , spécialement pour des valeurs élevées de R .

Outre l'étude de la sensibilité de l'infection pesteuse à la densité initiale de la population des puces et des rats, nous avons vérifié que les effets dus à la structuration de la population allaient bien dans le même sens que ceux invoqués par la théorie épidémiologique. Cette vérification s'est faite par la considération des propriétés structurelles du réseau des contacts indirects entre rats, émergeant des simulations (3.3.3).

Une deuxième phase du processus de modélisation a consisté à appliquer rétrospectivement SIMPEST à différentes situations épidémiologiques observées (4.1 ; 4.2). Les conditions initiales relatives à l'abondance, à la distribution de la population des rongeurs et des puces et à la prévalence initiale de l'infection ont été précisées en utilisant les données de piégeage des rongeurs réalisées au niveau de deux hameaux du Moyen Ouest du Vakinankaratra, à Madagascar. Cependant, une première limitation provenait du fait que ces enquêtes étaient instantanées : elles ont permis de caler le modèle en entrée mais n'ont pas permis la confrontation de ses sorties avec la réalité observée. De plus, partant des mesures relatives et ponctuelles des rendements des pièges, nous devions arriver à une estimation de la densité absolue des rats pour les différents modes d'occupation du sol considérés dans le modèle. Le constat que sur l'un des terroirs villageois l'infection simulée ne prend pas, alors que la séroprévalence mesurée sur le terrain était loin d'être nulle, nous fait douter de la qualité de l'estimation des densités de rongeurs et de puces initialisées, à partir des seules données dont nous disposions.

Quoi qu'il en soit, nous avons montré que le modèle SIMPEST peut être facilement appliqué à des situations de terrain variées, comportant jusqu'à plusieurs milliers d'agents puces et rats. Il constitue un outil complémentaire aux méthodes observationnelles pour croiser les niveaux d'analyse individuel et populationnel et préciser, localement, le risque d'invasion épizootique et de persistance enzootique de la peste.

Conclusion de la deuxième partie

Notre deuxième partie visait à présenter les apports des théories et méthodes de modélisation permettant d'appréhender la peste comme un système pathogène complexe, dans sa dimension spatio-temporelle. La reconnaissance des non-linéarités liées au processus de transmission d'abord, puis la prise en compte de la structure des contacts intervenant dans ce processus, ont permis d'appréhender l'articulation des niveaux individuels et de la population dans l'étude des processus endémo-épidémiologiques de la maladie, par ailleurs difficilement saisissables dans les études observationnelles.

Nous avons opté pour la réalisation d'un modèle individu-centré se voulant structurellement réaliste, suffisamment généraliste pour être aisément confronté dans un premier temps, à travers de multiples analyses de sensibilité, à la théorie épidémiologique et, dans un deuxième temps, à différentes situations épidémiologiques observées, dans les limites de son applicabilité. Le principal avantage de l'approche par la modélisation est qu'elle permet l'expérimentation sur des phénomènes macroscopiques jusqu'alors non manipulables. La principale difficulté dans sa mise en œuvre est qu'elle implique toujours une simplification de la réalité choisie par le modélisateur. Le risque encouru est alors d'ignorer des détails essentiels ou inversement d'intégrer des détails peu influents, masquant les mécanismes essentiels. Aussi pensons-nous qu'il est bon de résister à la tentation de l'exhaustivité en intégrant progressivement les détails de la réalité à la modélisation, de comparer les modèles entre eux, de façon à évaluer la robustesse des inférences réalisées en fonction des hypothèses simplificatrices introduites (Durrett et Levin, 1994 ; Koopman, 2005a ; Rahmandad et Sterman, 2008). C'est également dans cette optique que se multiplient les expériences de modélisation hybride, combinant différents formalismes pour bénéficier de leurs avantages respectifs (Bobashev et al.,

2007 ; Sanders, 2007), ou encore les expériences de couplage de modèles hétérogènes, pouvant fonctionner à différentes échelles et niveaux d'organisation (Duboz, 2004 ; Quesnel et al., 2009).

CONCLUSION GENERALE

Evolution du cadre conceptuel dans l'étude de l'expression des maladies transmissibles

Pour débiter cette conclusion générale, il nous semble opportun de rappeler le glissement conceptuel qui s'est opéré à mesure qu'ont progressé les questionnements et les connaissances sur l'expression des maladies transmissibles jusqu'au *tournant de la complexité*, qui apporte de nouveaux fondements théoriques et méthodologiques à cette étude.

Le concept de complexe pathogène, proposé par M. Sorre (1933), rendait compte de la notion d'association parasitaire entre les différentes espèces d'hôtes et de vecteurs incriminées dans le cycle épidémiologique et de leurs sensibilités écologiques, à une époque où l'on cherchait à expliquer la distribution mondiale et la variété des formes prises par les maladies transmissibles. Le paradigme systémique apporte un premier tournant vers une analyse prédictive, multivariée et multi-niveaux du risque épidémiologique au niveau du foyer endémique. L'évolution du complexe pathogène au système pathogène est alors proposée par H. Picheral (1982) pour prendre en compte les différents facteurs de risque qui, au niveau individuel, participent au déclenchement de la maladie ou, au niveau global, précisent l'extension géographique du foyer endémique et définissent des fenêtres temporelles où des épidémies peuvent se produire. Les entités de ce système causal sont des facteurs qui, implicitement, conditionnent hôtes et vecteurs, tandis que l'agent pathogène désigne un facteur particulier, dont la présence est nécessaire en toute circonstance.

Dans une évolution du questionnement qui nous pousse à préciser le risque épidémiologique au niveau local et étudier les mécanismes endémo-épidémiques de la maladie, les méthodes observationnelles classiques échouent à prendre en compte les effets de dépendance entre les statuts épidémiologiques des individus d'une manière

adéquate, articulant le risque individuel et le risque au niveau de la population. A cette limite, il faut ajouter la difficulté liée au suivi, sur le terrain, des populations concernées. Ceci vaut particulièrement pour la peste bubonique, entretenue par les puces et les rats. Comme le remarquait déjà Sorre en 1933, « *une part d'accident difficile à évaluer intervient dans la formation et le maintien du complexe pathogène* », qu'il situait dans la contingence des rencontres entre les agents de l'infection. En effet, pour qu'une épidémie se transmette, un individu sain doit être, à un instant donné, à proximité immédiate d'un individu infectieux.

En réponse à ces limites, le *tournant de la complexité* (Morin, 1990) se fonde sur une longue tradition de modélisation des systèmes dynamiques pour un dépassement du réductionnisme et une meilleure prise en compte des non-linéarités du processus de transmission. On est alors tenté d'opérer un nouveau glissement conceptuel, en qualifiant le système pathogène de complexe. Un tel système est constitué d'entités individuelles distribuées dans un environnement, interagissant localement, et dont les interactions conditionnent la persistance, au niveau global, de l'endémie et l'émergence occasionnelle d'épidémies (Gatrell, 2005 ; Koopman, 2005a ; Pearce et Merletti, 2006). Ce glissement conceptuel étant fait, la simulation apparaît comme une approche à même de faire le lien entre facteurs de risque et processus à risque, par la prise en compte explicite des effets de ces facteurs sur la densité de population, la distribution des individus, leurs contacts, les mécanismes de transmission et de pathogénèse.

Contributions de la modélisation individu-centrée à la connaissance de l'expression des maladies transmissibles en général et de la peste bubonique à Madagascar en particulier

Le modèle SIMPEST que nous avons développé, en vue d'une meilleure compréhension des processus endémo-épidémiques de la peste bubonique sur le foyer de Madagascar, est un modèle individu-centré qui intègre explicitement la structure spatiale, l'habitat et la mobilité des individus puces et rats. De ces éléments émerge un réseau de contacts effectifs, qui détermine l'expression de la maladie dans ces populations. Avant notre travail, les précédents modèles dynamiques développés à

propos de la peste, utilisant un formalisme d'équations différentielles, reposaient sur l'hypothèse simplificatrice de l'action de masse au niveau de la population entière ou d'une sous-population. Ils supposaient que celle-ci est constamment mélangée de façon homogène et que tout individu a la même probabilité d'entrer en contact avec n'importe quel autre individu. Outre cette hypothèse relative aux contacts, une autre, irréaliste, concernait la distribution exponentielle des périodes de latence et infectieuse, due à un taux de transfert constant des individus d'une classe à l'autre. Or, nous savons bien que la temporalité de la maladie au niveau individuel détermine sa temporalité au niveau de la population, de même que le caractère localisé des rencontres individuelles détermine la structure spatiale globale de la maladie.

D'un point de vue épistémologique, parce qu'elle satisfait à la double exigence de la réalité individuelle et du réalisme spatial, la modélisation individu-centrée, dans l'étude de l'expression des maladies transmissibles, possède un potentiel unificateur sur différents points que nous souhaitons aborder en suivant.

Le premier point est qu'elle permet l'intégration de connaissances issues des différentes disciplines concernées par l'étude des maladies transmissibles et constitue un pont jeté entre les niveaux d'organisation (Matthews et Haydon, 2007) : le modèle SIMPEST mobilise plus d'un siècle de connaissances à propos des puces, des rats, des mécanismes de transmission et d'évolution de la peste au niveau individuel, pour les relier au niveau supérieur, celui de la population, auquel les processus endémo-épidémiques sont les moins bien connus.

Plus spécifiquement concernant la géographie des maladies (ou l'épidémiologie spatiale), la modélisation individu-centrée apporte une orientation constructiviste et expérimentale, où l'on explore les configurations simulées de la maladie en regard de nos hypothèses sur la structure spatiale et les et les comportements individuels, *via* les structures d'interaction. Cela éloigne définitivement la géographie des maladies d'un simple rôle descriptif et légitime pleinement sa participation à l'épidémiologie analytique. Cela permet aussi de reconnaître qu'un même processus peut générer des configurations variées, tandis qu'une même configuration peut résulter d'un grand nombre de processus différents.

Enfin, un autre point est que la modélisation individu-centrée constitue un pont jeté entre formalisation théorique et observations de terrain dans l'étude de l'expression des maladies transmissibles. Approches théoriques et observationnelles ont en effet longtemps évolué en parallèle, sans véritablement se rejoindre : d'un côté, on identifiait avec toujours plus de finesse les mécanismes de transmission et de pathogénèse au niveau individuel, tandis que d'un autre, on développait des modèles mathématiques d'expression de la maladie au niveau de la population sans considération des variations de susceptibilité et d'exposition individuelle, avec un taux de contact et une probabilité de transmission constants. Or, le développement de modèles intégrant davantage de détails de la réalité modifie quelque peu leur statut épistémologique (Morgan et Morrison (éd.), 1999). Les modèles mathématiques traditionnels, à juste titre qualifiés de théoriques, par leur fort degré d'abstraction, contrastent avec les modèles informatiques à base d'agents, volontiers perçus comme une *réalité virtuelle*, ou *empirie simulée*, sur laquelle on peut expérimenter (Axelrod, 1997 ; Epstein, 1999). Bien que notre but, à propos de la peste, fût de développer un modèle suffisamment généraliste et parcimonieux pour être facilement appliqué à différentes situations épidémiologiques particulières, le fait qu'il ait été construit avec une approche générative nous a poussé à le confronter à la théorie épidémiologique formulée au niveau agrégé.

La stratégie de validation structurelle de SIMPEST que nous avons adoptée repose en effet en grande partie sur cette confrontation : avant même de chercher à comparer les résultats du modèle avec des données réelles du système étudié au travers une application du modèle, nous avons cherché à relier les données d'entrée et de sortie de sa version généraliste et à les confronter à des caractéristiques suffisamment générales du système cible : lois obtenues à la suite de multiples observations empiriques, ou issues de l'exploration conceptuelle réalisée sur différents modèles théoriques. Le but n'est alors pas de voir si le modèle reproduit correctement une réalité observée, mais d'évaluer s'il représente adéquatement les mécanismes causaux qui la créent. Finalement, nous voyons là que la question de la validité d'un modèle s'inscrit au cœur de la dialectique réalité/théorie (Manson, 2002). En effet, tandis qu'une théorie et un modèle théorique doivent être confrontés à la réalité pour être validés, nous soutenons qu'inversement, un modèle entièrement fondé sur des connaissances empiriques peut être confronté à la théorie à des fins de validation, mais également,

après validation du modèle, pour faire progresser la théorie (Grimm, 1999 ; Küppers et Lenhard, 2005 ; Laperrière et al., 2009).

Avec le développement des modèles structurés remettant en cause l'hypothèse d'action de masse, la théorie épidémiologique a ainsi progressé dans le sens d'une meilleure prise en compte des effets, sur la dynamique globale, de la distribution spatiale de la population impliquée dans le cycle de transmission et de la structure des contacts qui en découle. A propos de la peste, nos simulations ont montré que la prise en compte explicite de la distribution des rats, plus ou moins groupée, et du cycle de mobilité de la puce, amène à une distribution hétérogène des contacts se produisant indirectement entre les rats et que cette diversité peut profondément affecter la dynamique de l'infection. Pour cette raison, l'effet de seuil sur le taux de reproduction épidémique, exprimé dans notre modèle par le traçage des contacts et le comptage des infections secondaires causées par chaque individu infectieux, n'est pas aussi marqué que dans la situation décrite par le modèle mathématique traditionnel. Ce résultat est corroboré par d'autres expériences de modélisation individu-centrée, qui ont montré les limites du théorème du seuil endémo-épidémique, relatif à la densité de population susceptible nécessaire pour qu'une infection puisse se développer et se pérenniser dans la population (May et Lloyd, 2001 ; Barthélémy et al., 2005 ; Breban et al., 2007).

Après ces considérations épistémologiques et théoriques, en ce qui concerne la compréhension de l'expression de la peste bubonique sur le foyer de Madagascar, notre modèle contribue à mettre en évidence les conditions de développement de la maladie à partir d'une source initiale d'infection et de sa pérennisation au niveau local. L'influence relative de différents facteurs liés à l'abondance, à la distribution des puces et des rats et au cycle de transmission a été mesurée à travers les simulations. Celles-ci ont montré que les poches locales d'infection ou *microfoyers*, délimités par des barrières physiques, biologiques, structurés par l'occupation humaine et la mise en valeur des terres agricoles, pouvaient présenter un caractère de permanence spatiale et temporelle. La considération d'une population composée de rongeurs plus ou moins résistants, se déplaçant depuis leur niche fixe, ainsi que la temporalité du cycle de transmission rat-puce-rat, en relation avec des facteurs plus globaux, peut suffire à entretenir l'infection pesteuse sur plusieurs centaines de jours,

sans qu'il ne soit nécessaire d'importer de nouveaux cas depuis l'extérieur. Mais lorsque l'indice puclidien est inférieur à 2 et la densité de rats inférieure à 30 ha⁻¹, d'après nos simulations, l'infection a très peu de chances de se développer et se maintenir au niveau local.

Limites de notre étude et perspectives de recherche

De nombreuses sources d'hétérogénéité relatives aux puces, aux rats, à la virulence du bacille, ainsi qu'à l'environnement pourraient être intégrées au modèle que nous avons développé, dont les effets mériteraient d'être étudiés sur l'expression globale de la maladie. De nombreux scénarios de distribution et de comportements individuels, relatifs à la structure spatiale et à la distribution de la ressource, méritent encore d'être testés dans sa version généraliste ou appliquée. Mais la complexification des règles du modèle et la multiplication de ses variables d'entrée s'accompagne de contreparties : le temps d'exécution des simulations s'en trouve rallongé, ce qui limite l'étendue spatiale et temporelle des simulations, pour une résolution du modèle inchangée, ou bien encore oblige à cibler les analyses de sensibilité. Déjà, avec la méthode d'analyse que nous avons utilisée, nous sommes loin d'avoir exploré la totalité de l'espace défini par les 13 paramètres de SIMPEST et les effets des interactions entre les variables d'entrée n'ont pas été quantifiés.

Parmi les aspects de la réalité qui pourraient être intégrés au modèle et mériteraient une analyse spécifique dans une prochaine étape de modélisation, figure la dynamique saisonnière de l'environnement, sous l'influence des facteurs climatiques et du calendrier des cultures. Une telle analyse amène à introduire, dans le modèle, différentes sources de connaissances produites par les études observationnelles et autres expériences de laboratoire. Celles-ci sont relatives à la gamme de variation, observée dans la réalité, des facteurs globaux considérés pour cette étude et aux effets écologiques multiples qu'ils exercent sur les différents paramètres et règles du modèle. Reproduction, habitat et mobilité des rats, mais encore activité des puces et mécanismes de transmission et de pathogénèse au niveau individuel sont par exemple sensibles aux variations du climat. Mentionnons à ce titre les travaux initiés par Katharina Kreppel et Matthew Baylis (Université de Liverpool) visant à mesurer

l'influence de variables climatiques sur la peste à Madagascar à différents niveaux d'observation. Les simulations réalisées sur un modèle individu-centré, quant à elles, permettraient de relier ces facteurs environnementaux à l'expression globale de la maladie *via* les effets multiples qu'ils exercent sur la dynamique des populations et les mécanismes de transmission. Cela nous permet de souligner l'intérêt de croiser les différentes approches et de développer des études observationnelles et expériences de laboratoire en complémentarité avec la modélisation individu-centrée, pour une meilleure compréhension des mécanismes causaux du risque épidémiologique.

Par ailleurs, notre objectif de modélisation nous a amené à centrer notre analyse du risque sur les rongeurs et leurs ectoparasites, qui contribuent directement à l'entretien de l'endémie pesteuse et à l'éclosion ponctuelle d'épidémies. Si notre modèle intègre bien les effets de l'organisation de l'espace par l'homme sur la dynamique de la source pathogène pour l'homme, nous avons laissé de côté la question de l'exposition humaine à cette source pathogène. A l'issue de nos simulations, nous estimons seulement un potentiel de transmission de l'infection à l'homme, défini par la quantité et la localisation des puces se retrouvant libérées de leur hôte rat tout en étant infectieuses. L'intégration de la population humaine dans le modèle et la confrontation de l'aléa pesteux avec la vulnérabilité humaine pourrait se faire dans une prochaine étape d'analyse. Là encore, nous souhaitons souligner la nécessité de réaliser, en complémentarité de la modélisation, des enquêtes épidémiologiques approfondies au niveau individuel, qui identifient les pratiques socio-spatiales favorisant le contact des hommes avec les rongeurs.

Nous sommes convaincus en effet, que c'est par le rapprochement des disciplines, le croisement des niveaux d'analyse et le couplage des différentes approches que la connaissance progressera sur l'expression des maladies transmissibles en général, et sur la peste à Madagascar en particulier.

BIBLIOGRAPHIE

- Abrahamson, D. et U. Wilensky (2004). NetLogo Random Basic model.
<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/RandomBasic>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL.
- Abramov, V. M., V. S. Khlebnikov, et al. (2007). "Attachment of LcrV from *Yersinia pestis* at dual binding sites to human TLR-2 and human IFN-gamma receptor." Journal of Proteome Research **6**(6): 2222-2231.
- Académie Royale de Médecine, 1846, Bulletin de l'Académie Royale de Médecine, Tome XI, (2ème partie), dixième année. Paris, éd. J. B. Baillière, 1482 p.
- Adjemian, J. Z., P. Foley, et al. (2007). "Initiation and spread of traveling waves of plague, *Yersinia pestis*, in the western United States." American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **76**(2): 365-375.
- Ahrweiler, P. et N. Gilbert (2005). "Caffè Nero : the evaluation of social simulation." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **8**(4).
- Akiev, A. K. (1982). "Epidémiologie et incidence de la peste dans le monde 1958-79." Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé **60**(4): 475-480.
- Allen, L. J. S., B. M. Bolker, et al. (2008). "Asymptotic profiles of the steady states for an SIS epidemic reaction-diffusion model." Discrete and Continuous Dynamical Systems A **21**(1): 1-20.
- Allen, P. M. et M. Sanglier (1981). "Urban evolution, self-organization and decision making." Environment and Planning A **13**: 167-183.
- Amat-Roze, J. M. (2007a). "Changement climatique et maladies tropicales : des systèmes de mobilités." Médecine Tropicale **67**: 465-466.
- Amat-Roze, J. M. (2007b). "Émergence des maladies infectieuses Outre-mer : "tout est affaire de circonstances" : maladies infectieuses et l'Outre Mer." Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine **191**(8): 1551-1661.
- Amblard, F., J. Rouchier, et al. (2006). Evaluation et validation de modèles multi-agents. In : Modélisation et simulation multi-agents pour les Sciences de l'Homme et de la Société : applications pour les Sciences de l'Homme et de la Société. F. Amblard et D. Phan (éd.), Hermès : 103-140.
- Anderson, R. M. et R. M. May (1991). Infectious diseases of humans: dynamics and control, Oxford University Press.
- Anisimov, A. P. (2002). "Factors of *Yersinia pestis* providing circulation and persistence of plague pathogen in ecosystems of natural foci." Molekuliarnaia Genetika, Mikrobiologiia i Virusologiia **4**: 3-23.

Aparicio, J. P. et M. Pascual (2007). "Building epidemiological models from R_0 : an implicit treatment of transmission in networks." Proceedings of the Royal Society series B **274**: 505-512.

Arino, J. et P. van den Driessche (2003). "A multi-city epidemic model." Mathematical Population Studies **10**(3): 175-193.

Arnauld de Sartre, X. (2005). "Modernité et développement durable : le cas de l'agriculture familiale en situation de front pionnier amazonien." Espaces et Sociétés **120-121**(2-3): 221-239.

Artzrouni, M. et J.-P. Gouteux (1999). A model for the spread of sleeping sickness. In : Applied mathematical modeling : a multidisciplinary approach. D. R. Shier et K. T. Wallenius (éd.) Boca Raton, FL, CRC Press : 71-92.

Atlan, H. (1979). Entre le cristal et la fumée, essai sur l'organisation du vivant. Paris, Seuil, 287 p.

Audouin-Rouzeau, F. (2003). Les chemins de la peste : Le rat, la puce et l'homme, Presses Universitaires de Rennes, 371 p.

Auerbach, R. K., A. Tuanyok, et al. (2007). "*Yersinia pestis* evolution on a small timescale: comparison of whole genome sequences from North America." PLoS ONE **2**(8): e770.

Auger, P., E. Kouokam, et al. (2008). "The Ross–Macdonald model in a patchy environment." Mathematical Biosciences **216**: 123–131.

Axelrod, R. (1997). "Advancing the art of simulation in the social sciences." Complexity **3**(2): 16-22.

Bachelard, G. (1934). La formation de l'esprit scientifique. Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective. Paris, PUF "Quadrige", réimpr. 2008, 192 p.

Bacot, A. W. et C. J. Martin (1914). "Observations on the mechanism of the transmission of plague by fleas." Journal of Hygiene of London **13** (suppl. III): 423-439.

Badariotti, D., A. Banos, et al. (2007). "Conception d'un automate cellulaire non stationnaire à base de graphe pour modéliser la structure spatiale urbaine : le modèle Remus." Cybergéo : Revue européenne de géographie (Sélection des meilleurs articles de SAGEO 2006), article 403.

Bak, P. et K. Chen (1991). "Self-organized criticality." Scientific American **264**(1): 46-53.

Baker, R. D. (2004). "Identifying space-time disease clusters." Acta Tropica **91**: 291-299.

Baltazard, M. (1960). "Epidémiologie de la peste." Chronique OMS **14**(11): 421-428.

Baltazard, M. (1963). "Etude systématique d'un « mésofoyer » de peste sauvage au Kurdistan iranien." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **56**: 1129-1141.

Baltazard, M. (1969). "La recherche épidémiologique et son évolution. L'exemple d'un travail d'équipe sur la peste." Bulletin de l'Institut Pasteur **67**(2): 235-262.

Baltazard, M., M. Bahmanyar, et al. (1952). "Le foyer de peste du Kurdistan." Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé **5**: 441-472.

- Baltazard, M., Y. Karimi, et al. (1963). "La conservation interépizootique de la peste en foyer invétééré. Hypothèses de travail." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **56**: 1141-1155.
- Baltazard, M., B. Seydian, et al. (1953). "Sur la résistance à la peste de certaines espèces de rongeurs sauvages. I. Faits observés dans la nature." Annales de l'Institut Pasteur **85**: 1-32.
- Bansal, S., B. T. Grenfell, et al. (2007). "When individual behaviour matters: homogeneous and network models in epidemiology." Journal of the Royal Society Interface **4**: 879-891.
- Barabási, A.-L. et R. Albert (1999). "Emergence of scaling in random networks." Science **286**: 509-512.
- Barnes, A. M. (1982). "Surveillance and control of plague in the United States." Symposium of the Zoological Society, London **50**: 237-270.
- Barrett, F. A. (2000). "Finke's 1792 map of human diseases : the first world disease map ?" Social Science & Medicine **50**: 915-921.
- Barrett, C. L., S. G. Eubank, et al. (2005). "If smallpox strikes Portland..." Scientific American **mars 2005**: 42-49.
- Barthélemy, M., A. Barrat, et al. (2005). "Dynamical patterns of epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks" Journal of Theoretical Biology **235**: 275-288.
- Bartlett, M. (1957). "Measles periodicity and community size." Journal of the Royal Statistical Society. Series A **120**(1): 48-70.
- Batty, M. et P. M. Torrens (2001). Modeling complexity : the limits to prediction. London, CASA-UCL, paper n° 36, 36 p.
- Batty, M. et P. M. Torrens (2005). "Modelling and prediction in a complex world." Futures **37**: 745-766.
- Beaucournu, J. C. (1999). "Diversité des puces vectrices en fonction des foyers pesteux." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **T92-5bis**: 419-421.
- Becker, J., B. Niehaves, et al. (2005). "A framework for epistemological perspectives on simulation." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **8**(4).
- Begon, M., N. Klassovskiy, et al. (2006). "Epizootologic parameters for plague in Kazakhstan." Emerging Infectious Diseases **12**(2): 268-273.
- Bennett, D. (1991). "Explanation in medical geography : evidence and epistemology." Social Science & Medicine **33**(4): 339-346.
- Bennett, D. (2005). "Replacing positivism in medical geography." Social Science & Medicine **60**: 2685-2695.
- Berche, P. (2007). Une histoire des microbes, John Libbey Eurotext, 307 p.
- Bernard, N. (1955). Yersin : pionnier, savant, explorateur, 1863-1943. Paris, La Colombe, 190 p.

von Bertalanffy, L. (1968). General System Theory : foundations, development, applications. New York, Braziller, 289 p.

Bhaskar, R. A. (1993). Dialectic: The Pulse of Freedom. London Verso.

Bian, L. (2004). "A conceptual framework for an individual-based spatially explicit epidemiological model." Environment and Planning B: Planning and Design **31**: 381-395.

Bied-Charreton, M. (1968). "Le canton de Betafo et le village d'Anjazafotsy." Tananarive, Bulletin de Madagascar 265 et 266-67, 105 p.

Bied-Charreton, M. (1970). "Contrastes naturels et diversité agraire aux environs de Betafo (Madagascar)." Etudes Rurales **37-38-39**, Terroirs africains et malgaches : 378-396.

Biraben, J. N. (1976). Les hommes et la peste en France et dans les pays européens et méditerranéens. Paris-La Haye, Mouton, 2 volumes, 816 p.

Blakely, T. A. et A. J. Woodward (2000). "Ecological effects in multi-level studies." Journal of Epidemiology and Community Health **54**: 367-374.

Blanc, G. et M. Baltazard (1941). "Recherches expérimentales sur la peste. L'infection de la puce de l'homme, *Pulex irritans* L." Comptes Rendus de l'Académie des Sciences **213**: 813-816.

Blanc, G. et M. Baltazard (1945). "Recherches sur le mode de transmission naturelle de la peste bubonique et septicémique." Archives de l'Institut Pasteur du Maroc **t. III** (cahier 5): 173-348.

Blanc-Pamard, C. (1986). Dialoguer avec le paysage ou comment l'espace écologique est vu et pratiqué par les communautés rurales des hautes terres malgaches. In : Milieux et paysages : essai sur diverses modalités de connaissance. Y. Chatelin et G. Riou (éd.), Paris, Masson : 17-35.

Bobashev, D. M. Goedecke, et al. (2007). A hybrid epidemic model : combining the advantages of agent-based and equation-based approaches. In : WSC '07: Proceedings of the 39th Winter Simulation Conference : 1532-1537.

Bolker, B. M. et B. T. Grenfell (1995). "Space, persistence and dynamics of measles epidemics." Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences **348**: 309-320.

Bonabeau, E. (2002). "Agent-based modelling : methods and techniques for simulating human systems." PNAS **99** (suppl. 3): 7280-7287.

Bonabeau, E. et G. Theraulaz (1994). "Why do we need artificial life ?" Artificial Life **1**(3): 303-325.

Bonabeau, E., L. Toubiana, et al. (1998a). "Evidence for global mixing in real influenza epidemics." Journal of physics A **31**(19): 361-363.

Bonabeau, E., L. Toubiana, et al. (1998b). "The geographic spread of influenza." Proceedings of the Royal Society series B (Biological sciences) **265**(1413): 2421-2425.

Bordier, A. (1884). La Géographie médicale. Paris, P. Reinwald, 622 p.

- Boudin, J. C. M. (1857). Traité de géographie et de statistique médicales et des maladies endémiques, tome second. Paris, J. B. Baillière et fils, 744 p.
- Brockmann, D., L. Hufnagel, et al. (2005). Dynamics of modern epidemics. SARS : A Case Study in Emerging Infections. A. McLean, R. May, J. Pattison et R. Weiss, Oxford University Press: 81-91.
- Brömer, R. (2000). The first global map of the distribution of human diseases : Friedrich Schnurrer's 'Charte über die geographische Ausbreitung der Krankheiten', 1827. In : Medical geography in historical perspective (Medical History Supplement 20). N. A. Rupke (éd.), London, The Wellcome Trust Centre for History of Medicine at UCL : 176-185.
- Brooks, J. E. et F. P. Rowe (1987). Commensal rodent control. Vector control series, rodents, training and information guide. Genève, Suisse, Organisation Mondiale de la Santé, VBC/87. 949, 107 p.
- Brossolet, J. et H. Mollaret (1994). Pourquoi la peste ? Le rat, la puce et le bubon. Paris, Découvertes Gallimard Sciences, 160 p.
- Brygoo, E. R. (1966). "Epidémiologie de la peste à Madagascar. " Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Institut Pasteur de Madagascar, **35** : 9-147
- Brygoo, E. R. (1968). "Intérêt du foyer malgache pour une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la peste et de sa permanence." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **61**: 695-699
- Brygoo, E. R. et A. Dodin (1965). "Enquête sérologique préliminaire sur l'enzootie pesteuse chez les *Rattus rattus* de Madagascar." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **58**: 988-993
- Brygoo, E. R. et A. Dodin (1967). "Transmission expérimentale de la peste par *Synopsyllus fonquerniei* de Madagascar." Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris **264**: 681-682.
- Brygoo, E. R. et S. Rajenison (1960). "Puces et rats d'un village de l'Itasy, en zone d'endémie pesteuse." Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar **28**: 109-121.
- Burroughs, A. L. (1947). "Sylvatic plague studies. The vector efficiency of nine species of fleas compared with *Xenopsylla cheopis*." Journal of Hygiene **45**: 371-396.
- Calaprice, A. e. (2000). The expanded quotable Einstein. Princeton, Princeton University Press, 456 p.
- Camazine, S., J.-L. Deneubourg, et al. (2003). Self-organization in biological systems, Princeton University Press, 560 p.
- Carniel, E. (1995). "Situation mondiale des infections à *Yersinia pestis*." Médecine des Maladies Infectieuses **25**(suppl. 7): 675-679.
- Carniel, E. (2002). "La peste." Comptes Rendus Biologies **325**(8): 851-853.
- Cavanaugh, D. C. (1971). "Specific effect of temperature upon transmission of the plague bacillus by the oriental rat flea *Xenopsylla cheopis*." The American Journal of Tropical Medicine and Hygiène **20**: 264-273.

- Chalvet-Monfray, K., M. Artzrouni, et al. (1998). "A twopatch model of Gambian sleeping sickness : application to vector control strategies in a village and plantations." Acta Biotheoretica **46**: 207-222.
- Champetier de Ribes, G., B. Rasoamanana, et al. (1997). "La peste à Madagascar : données épidémiologiques de 1989 à 1995 et Programme National de Lutte." Cahiers Santé **7**: 53-60.
- Chanteau, S., L. Ratsifasoamanana, et al. (1998). "Plague, a reemerging disease in Madagascar." Emerging Infectious Diseases **4**: 101-104.
- Chanteau, S., L. Rahalison, et al. (2003). "Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague." Lancet **361**(9353): 211-216.
- Chanteau, S., M. Ratsitorahina, et al. (2000). "Current epidemiology of human plague in Madagascar." Microbes and Infection **2**(1): 25-31.
- Chanteau, S. et al. (2004). Atlas de la peste à Madagascar, IRD/Institut Pasteur de Madagascar, 58 p.
- Chen, W. Y. et S. Bokka (2005). "Stochastic modeling of nonlinear epidemiology." Journal of Theoretical Biology **234**: 455-470.
- Choisy, M., J. F. Guégan, et al. (2007). Mathematical modeling of infectious diseases dynamics. In : Encyclopedia of Infectious Diseases: Modern Approaches. M. Tibayrenc (éd.) Chichester, USA, Wiley & Sons Ltd. : 379-404.
- Christakos, G. et R. A. Olea (2005). "New space-time perspectives on the propagation characteristics of the Black Death epidemic and its relation to bubonic plague." Stochastic Environmental Research and Risk Assessment **19**: 307-314.
- Christakos, G., R. A. Olea, et al. (2007). "Recent results on the spatiotemporal modelling and comparative analysis of Black Death and bubonic plague epidemics " Public Health **121**(9): 700-720.
- Clemow, F. G. (1903). The geography of diseases, Cambridge University Press, 624 p.
- Cliff, A. D., P. Haggett, et al. (1986). Spatial aspects of influenza epidemics. London, Pion limited, 280 p.
- Cliff, A. D. et P. Haggett (2006). "A swash-backwash model of the single epidemic wave." Journal of Geographical Systems **8**: 227-252.
- Colizza, V., A. Barrat, et al. (2007). "Modeling the worldwide spread of pandemic influenza : Baseline case and containment interventions." PLOS Medicine **4**(1): e13.
- Conlan, A. J. K. et B. T. Grenfell (2007). "Seasonality and the persistence and invasion of measles." Proceedings of the Royal Society series B (Biological sciences) **274**: 1133-1141.
- Couclelis, H. (1985). "Cellular worlds : a framework for modeling micro-macro dynamics." Environment & planning A **17**: 585-596.
- Couclelis, H. (1988). "Of mice and men : what rodent populations can teach us about complex spatial dynamics." Environment and Planning A **20**: 99-109.

- Coulanges, P. (1978). "La peste à Madagascar 1956-1976 ; Répartition géographique ; Données épidémiologiques." Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar **46**: 397-426.
- Cross, P. C., P. L. F. Johnson, et al. (2007). "Utility of R0 as a predictor of disease invasion in structured populations." Journal of the Royal Society Interface **4**(13): 315-24.
- Daudé, E. (2004). "Apports de la simulation multi-agents à l'étude des processus de diffusion." Cybergeo : Revue européenne de géographie **255**: 15 p.
- Daudé, E. (2005). Systèmes multi-agents pour la simulation en géographie : vers une Géographie Artificielle. In : Modélisation en Géographie : déterminismes et complexités. Y. Guermont (éd.) Paris, Hermès : 355-382.
- Daudé, E. et E. Eliot (2005). Exploration de l'effet des types de mobilités sur la diffusion des épidémies. In : Actes des 7ème Rencontres Theoquant, « Nouvelles approches en géographie théorique et quantitative », Besançon, 26-28 janvier 2005 : 17 p.
- Davis, D. H. G. (1948). Ecological studies of rodents in relation to plague control. In : Proceedings of the Fourth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria, Washington, D. C.
- Davis, R. M., R. T. Smith, et al. (2002). "Flea, rodent, and plague ecology at Chuchupate Campground, Ventura County, California." Journal of Vector Ecology **22**(1): 77-82.
- Davis, S., M. Begon, et al. (2004). "Predictive thresholds for Plague in Kazakhstan." Science **304**: 736-738.
- Davis, S., N. Klassovskiy, et al. (2007a). "Plague metapopulation dynamics in a natural reservoir : the burrow system as the unit of study." Epidemiology and Infection **135**(5): 740-748.
- Davis, S., H. Leirs, et al. (2007b). "Empirical assessment of a threshold model for sylvatic plague." Journal of the Royal Society Interface **4**(15): 649-657.
- DeAngelis, D. et L. J. Gross (1992). Preface. In : Individual-based models and approaches in ecology : Populations, communities and ecosystems. D. DeAngelis et L. J. Gross (éd.) New York, Routedledge, Chapman & Hall.
- Deffuant, G., F. Amblard, et al. (2003). Une démarche expérimentale pour la simulation individu-centrée. In : Actes des 10^{èmes} Journées de Rochebrune : le statut épistémologique de la simulation, Megève, 26 janvier-3 février 2003, ENST Paris.
- Dessalles, J. L., J. P. Müller, et al. (2007). Emergence in multi-agent systems : conceptual and methodological issues. In : Agent-based modelling and simulation in the social and human sciences. D. Phan et F. Amblard (éd.) Oxford, The Bardwell Press : 327-355.
- Dever, G. E. A. (1980). Community health analysis, a holistic approach. Germantown, MD, Aspen Systems Corporation, 409 p.
- Diekmann, O. et H. Heesterbeek (2000). Mathematical epidemiology of infectious diseases. Model building, analysis and interpretation. Chichester, Wiley and Sons.
- Diez-Roux, A. V. (1998). "Bringing context back into epidemiology : variables and fallacies in multilevel analysis." American Journal of Public health **88**: 216-222.

Diez-Roux, A. V. et A. E. Aiello (2005). "Multilevel Analysis of Infectious Diseases." The Journal of Infectious Diseases **191**(Suppl 1): S25-33.

Drancourt, M., L. Houhamdi, et al. (2006). "Yersinia pestis as a telluric, human ectoparasite-borne organism." The Lancet Infectious Diseases **6**(4): 234-241.

Drogoul, A., D. Vanbergue, et al. (2003). Simulation Orientée Agent : où sont les agents ? In : Actes des 10^{èmes} Journées de Rochebrune : le statut épistémologique de la simulation, Megève, 26 janvier-3 février 2003, édition ENST Paris.

Dromigny, J. A. (1997). Contribution à la connaissance du cycle épidémiologique de la peste à Madagascar, étude sérologique des rats et des musaraignes. Mémoire de DEA, Université Paris 6, Paris, 52 p.

Drogoul, A. (2005). Les Systèmes Multi-Agents. In : L'intelligence (Traité des sciences cognitives). J. Lautrey et J.-F. Richard (éd.) Paris, Hermès : 15 p.

Duboz, R. (2004). Intégration de modèles hétérogènes pour la modélisation et la simulation de systèmes complexes. Application à la modélisation multi-échelles en écologie marine. Thèse de Doctorat en Informatique, Université du Littoral - Côte d'Opale, 207 p.

Duchemin, J. B. (2003). Biogéographie des puces de Madagascar. Thèse de Doctorat en Parasitologie, Faculté de Médecine de Créteil, 254 p.

Duncan, C., K. Jones, et al. (1998). "Context, composition and heterogeneity : using multilevel models in health research." Social Science and Medicine **46**: 97-117.

Duncan, C. J. et S. Scott (2005). "What caused the Black Death ?" Postgraduate Medical Journal **81**: 315-320.

Dunham, J. B. (2005). "An agent-based spatially explicit epidemiological model in MASON." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **9**(1).

Duplantier, J. M. et D. Rakotondravony (1999). The Rodent problem in Madagascar : Agricultural pest and threat to human health. In : Ecologically-based rodent management, ACIAR editions : 441-459.

Duplantier, J. M., J. B. Duchemin, et al. (2001). "Résurgence de la peste dans le district d'Ikongo à Madagascar en 1998, 2. Réservoirs et vecteurs impliqués." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **94**(2): 119-122.

Duplantier, J. M., J. B. Duchemin, et al. (2005). "From the recent lessons of the Malagasy foci towards a global understanding of the factors involved in plague reemergence." Veterinary Research **36**: 437-453.

Durrett, R. et S. Levin (1994). "The importance of being discrete (and spatial)." Theoretical Population Biology **46**: 363-394.

Earn, D. J. D., P. Rohani, et al. (2000). "A simple model for complex dynamical transitions in epidemics " Science **287**: 667-670.

Edmonds, B. (2005). Simulation and complexity - how they can relate. In : Virtual Worlds of Precision - computer-based simulations in the sciences and social sciences. V. Feldmann et K. Mühlfeld (éd.) Lit Verlag : 5-32.

- Eisen, R. J., R. E. Enscore, et al. (2007a). "Human plague in the southwestern United States, 1957-2004 : spatial models of elevated risk of human exposure to *Yersinia pestis*." Journal of Medical Entomology **44**(3): 530-537.
- Eisen, R. J., P. J. Reynolds, et al. (2007b). "Residence-linked human plague in New Mexico : a habitat-suitability model." American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **77**(1): 121-125.
- Eisen, R. J., A. P. Wilder, et al. (2007c). "Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked *Xenopsylla cheopis* (*Siphonaptera : Pulicidae*) is as efficient as transmission by blocked fleas." Journal of Medical Entomology **44**(4): 678-682.
- Eliot, E. et E. Daudé (2006). "Diffusion des épidémies et complexités géographiques : perspectives méthodologiques." Espace, Populations et Sociétés **2-3** (Espaces urbains et santé): 403-416.
- Elliott, P. et D. Wartenberg (2004). "Spatial epidemiology : current approaches and future challenges." Environmental Health Perspectives **112**(9): 998-1006.
- Enscore, R. E., B. J. Biggerstaff, et al. (2002). "Modeling relationships between climate and the frequency of human plague cases in the southwestern United States, 1960-1997." American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **66**(2): 186-196.
- Epstein, J. M. (1999). "Agent-based computational models and generative social science." Complexity **4**(5): 41-60.
- Epstein, J. M. (2008). "Why model ?" Journal of Artificial Societies and Social Simulation **11**(4, 12).
- Epstein, J. M. et R. L. Axtell (1996). Growing artificial societies : social science from the bottom-up. Cambridge, MA, MIT Press, 224 p.
- Eskey, C. R. (1934). Epidemiological study of plague in the Hawaiian Islands, Public Health Bulletin n° 213, US Public health service, 70 p.
- Eskey, C. R. (1938). "Flea infestation of domestic rats in San Francisco, California." Public Health Reports, Washington **53**: 948-951.
- Eskey, C. R. et V. H. Haas (1940). "Plague in the western part of the United States." U.S Public Health Bulletin **254**: 1-83.
- Estrade, F. (1935). "Observations relatives à la biologie de la *Xenopsylla cheopis* en Emyrne." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **28**: 293-298.
- Eubank, S. G., H. Guclu, et al. (2004). "Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks." Nature **429**: 180-184.
- Fabre, G. (1998). Epidémies et contagions ; l'imaginaire du mal. Paris, PUF, 240 p.
- Faust, K. et J. Skvoretz (2002). "Comparing networks across space and time, size and species." Sociological Methodology **32**: 267-299.
- Feigenbaum, M. J. (1978). "Quantitative universality for a class of nonlinear transformations." Journal of Statistical Physics **19**(1): 25-52.

- Fichet-Calvet, E., B. Pradier, et al. (2000). "Landscape composition and vole outbreaks : evidence from an eight years study of *Arvicola terrestris*." Ecography **23**(6): 659-668.
- Fodéré, F. E. (1822). Leçons sur les épidémies et l'hygiène publique faites à la Faculté de Médecine de Strasbourg. Strasbourg, Levraut, 518 p.
- von Foerster, H. (1960). On self-organising systems and their environments. In : Self-organising systems. M. C. Yovits et S. Cameron (éd). London, Pergamon Press : 31-50.
- Foley, J. E., J. Zipser, et al. (2007). "Modeling plague persistence in host-vector communities in California." Journal of Wildlife Diseases **43**(3): 408-424.
- Freedman, D. A. (2001). "Ecological inference and the ecological fallacy." International Encyclopedia for the Social and Behavioral Sciences **6**: 4027-4030.
- Fuentes, M. A. et M. N. Kuperman (1999). "Cellular automata and epidemiological models with spatial dependance." Physica A **267**: 471-486.
- Gage, K. L. (1999). Surveillance de la peste. In : Manuel de la peste, épidémiologie, répartition, surveillance et lutte. D. T. Denis, K. L. Gage, N. G. Gratz, J. D. Poland et E. Tikhomirov (éd.) Genève, Organisation Mondiale de la Santé : 141-174.
- Gage, K. L. et M. Y. Kosoy (2005). "Natural history of plague, perspectives from more than a century of research." Annual review of entomology **50**: 505-528.
- Gatrell, A. C. (2005). "Complexity theory and geographies of health : a critical assessment." Social Science & Medicine **60**: 2261-2671.
- Gatrell, A. C., T. C. Bailey, et al. (1996). "Spatial point pattern analysis and its application in geographical epidemiology." Transactions of the Institute of British Geographers, New series **21**: 256-274.
- Gell-Mann, M. (1995). "What is Complexity ?" Complexity **1**(1): 16-19.
- Gesler, W. (1986). "The uses of spatial analysis in medical geography : a review." Social Science & Medicine **23**(10): 963-973.
- Getz, W. M. et J. Pickering (1983). "Epidemic models : thresholds and population regulation." The American Naturalist **121**(6): 892-898.
- Gilbert, N. (1995). Simulation : an emergent perspective. Conference on New Technologies in the Social Sciences, Bournemouth, 27-29 octobre 1995, 13 p.
- Ginot, V. et H. Monod (2006). Explorer les modèles par la simulation : application aux analyses de sensibilités. In : Modélisation et simulation multi-agents pour les Sciences de l'Homme et de la Société : applications pour les Sciences de l'Homme et de la Société. F. Amblard et D. Phan (éd.) Paris, Hermès : 105-139.
- Girard, G. (1942). "Le comportement de la puce *Synopsyllus fonquernii* et son rôle dans la transmission de la peste." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **35**: 177-181.
- Girard, G. (1943). "Les ectoparasites de l'homme dans l'épidémiologie de la peste." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, Communications et Mémoires **36**(1-2): 4-43.

- Girard, G. et J. Robic (1942). "L'état actuel de la peste à Madagascar et la prophylaxie vaccinale par le virus-vaccin E.V." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **35**: 42-49.
- Girard, J. M., D. M. Wagner, et al. (2004). "Differential plague-transmission dynamics determine *Yersinia pestis* population genetic structure on local, regional and global scales." PNAS **101**(22): 8408-8413.
- Glass, G. E. (2000). "Spatial aspects of epidemiology : the interface with medical geography." Epidemiologic Reviews **22**(1): 136-139.
- Gleick, J. (1988). Chaos : making a new science. New York, Penguin, 368 p.
- Goldstein, H. (2003). Multilevel statistical models. London, Edward Arnold, 272 p.
- Goldstein, J. (1999). "Emergence as a construct : history and issues." Emergence : Complexity and Organization **1**(1): 49-72.
- González, M. C. et H. J. Herrmann (2004). "Scaling of the propagation of epidemics in a system of mobile agents." Physica A **340**: 741-748.
- Goodman, S. M. (1995). "*Rattus* on Madagascar and the dilemma of protecting the endemic rodent fauna." Conservation biology **9**(2): 450-453.
- Gratz, N. G. (1999). Rongeurs réservoirs et puces vectrices des foyers naturels de peste. In : Manuel de la peste, épidémiologie, répartition, surveillance et lutte. D. T. Denis, K. L. Gage, N. G. Gratz, J. D. Poland et E. Tikhomirov (éd.) Genève, Organisation Mondiale de la Santé : 65-100.
- Greenland, S. et H. Morgenstern (1989). "Ecological bias, confounding, and effect Modification." International Journal of Epidemiology **19**(1): 269-274.
- Grenfell, B. T. et J. Harwood (1997). "(Meta)population dynamics of infectious diseases." TREE **12**(10): 395-399.
- Grenfell, B. T., A. Kleczkowski, et al. (1995). "Spatial heterogeneity, non linear dynamics and chaos in infectious diseases." Statistical Methods in Medical Research **4**: 160-183.
- Grimm, V. et S. F. Railsback (2005). Individual-based modeling and ecology. Princeton, NJ Princeton University Press, 480 p.
- Grubbs, S. B. (1927). "Bubonic plague and maritime quarantine." Publ. Health Bull. **42**(32): 2045.
- Gudelj, I. et K. A. J. White (2004). "Spatial heterogeneity, social structure and disease dynamics of animal populations." Theoretical Population Biology **66**: 139-149.
- Guermond, Y. (2005). Des modèles classiques à la modélisation incrémentale. In : Modélisations en géographie : déterminismes et complexités. Y. Guermond (éd.) Paris, Hermès-Lavoisier, Traité IGAT Information Géographique et Aménagement du Territoire : 49-72.
- Guis, H. (2003). La peste à Madagascar : état des connaissances et étude de la surveillance humaine, murine et entomologique à Antananarivo de 1998 à 2001. Thèse de Vétérinaire. Toulouse, Université Paul Sabatier.

Hagenaars, T. J., C. A. Donnelly, et al. (2004). "Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases." Journal of Theoretical Biology **229**: 349-359.

Halioua, B. (2004). Histoire de la médecine. Paris, Masson, 272 p.

Handschumacher, P., L. Brutus, et al. (1997). Des îles dans la grande île : isolement et risque sanitaire dans le Moyen-Ouest malgache. Actes des 7èmes journées de géographie tropicale du Comité National des Géographes Français - U.G.I., Brest (France), 11-13 septembre 1997 : 533-546.

Handschumacher, P., L. Brutus, et al. (1998). "Environnement et santé à Madagascar. Une approche globale des déterminants de santé au service des stratégies de développement, table-ronde Maladies transmissibles et environnement." Bulletin de la Société de pathologie exotique **91**(1).

Handschumacher, P., J. M. Duplantier, et al. (2000). "La résurgence de la peste à Madagascar : une maladie centenaire à l'épreuve de l'histoire et de l'écologie." Espace Populations et Sociétés **2**: 195-208.

Hanski, I., J. Pöyry, et al. (1995). "Multiple equilibria in metapopulation dynamics." Nature **377**: 618-621.

Heesterbeek, H. (2005). The law of mass action in epidemiology : a historical perspective. In : Ecological paradigms lost, routes of theory change. K. Cuddington et B. Beisner (éd.) Cambridge, MA, Elsevier Academic Press : 81-105.

Herbreteau, V., F. Demoraes, et al. (2006). "Perspectives on applied spatial analysis to animal health. A case of rodents in Thailand." Annals of the New York Academy of Sciences **1081**: 17-29.

Hethcote, H. W. (2005). The basic epidemiology model. In : Mathematical understanding of infectious disease dynamics, S. Ma et Y. Xia (éd.) National University of Singapore, Institute for Mathematical Sciences, Lecture Notes Series **16**: 2-62.

Hill, A. B. (1965). "The environment and disease : association or causation ? ." Proceedings of the Royal Society of Medicine **58**: 295-300.

Hinnebusch, B. J., R. D. Perry, et al. (1996). "Role of the *Yersinia pestis* hemin storage (hms) locus in the transmission of plague by fleas." Science **273**(5273): 367-370.

Hinnebusch, B. J., A. E. Rudolph, et al. (2002). "Role of *Yersinia* murine toxin in survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector." Science **296**(5568): 733-735.

Hirst, L. F. (1926). "Researches on the parasitology of plague, Part i." Ceylon J. Sci. (D) **1**: 155-271.

Holland, J. H. (1995). Hidden order : how adaptation builds complexity. New York, Addison-Wesley, 185 p.

Holland, J. H. (1998). Emergence from chaos to order, Oxford University Press, 258 p.

Huang, C. Y., C. T. Sun, et al. (2004). "Simulating SRAS : small-world epidemiological modeling and public health policy assessments." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **7**(4).

- Indian Plague Commission (1907). "Reports of plague investigation in India." Journal of Hygiene **VII**(6).
- Indian Plague Commission (1908). "On the seasonal prevalence of plague in India." Journal of Hygiene **VIII**.
- Janssen, M. A. et E. Ostrom (2006). "Empirically based, agent-based models." Ecology and Society **11**(2): art. 37.
- Kartman, L. (1969). "Effect of differences in ambient temperature upon the fate of *Pasteurella pestis* in *Xenopsylla cheopis*." Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiène **63**: 71-75.
- Kearns, R. et A. Joseph (1993). "Space in its place : developing the link in medical geography." Social Science & Medicine **37**(6): 711-717.
- Kitron, U. (1998). "Landscape ecology and epidemiology of vector-borne diseases : tools for spatial analysis." Journal of Medical Entomology **35**: 435-444.
- Keeling, M. J. (1997). "Modelling the persistence of measles." Trends in ecology and evolution **5**: 513-518.
- Keeling, M. J. (1999). "The effects of local spatial structure on epidemiological invasions." Proceedings of the Royal Society of London (series B) **266**: 859-867.
- Keeling, M. J. (2005a). Extensions to mass-action mixing. In : Ecological paradigms lost, routes of theory change. K. Cuddington et B. Beisner (éd.) Cambridge, MA, Elsevier Academic Press : 107-141.
- Keeling, M. J. (2005b). "The implications of network structure for epidemic dynamics." Theoretical Population Biology **67**: 1-8.
- Keeling, M. J. et K. T. D. Eames (2005). "Networks and epidemic models." Journal of the Royal Society Interface **2**: 295-307.
- Keeling, M. J. et C. A. Gilligan (2000a). "Bubonic plague : a metapopulation model of a zoonosis." Proceedings of the Royal Society of London (series B) **267**: 2219-2230.
- Keeling, M. J. et C. A. Gilligan (2000b). "Metapopulation dynamics of bubonic plague." Nature **407**: 903-905.
- Keeling, M. J. et B. T. Grenfell (2000). "Individual-based Perspectives on R_0 ." Journal of Theoretical Biology. **203**: 51-61.
- Kendall, D. G. (1965). Mathematical models of the spread of infection. In : Mathematics and computer science in biology and medicine. London, H.M.S.O : 213-225.
- Kermack, W. O. et A. G. McMendrick (1927). "Contributions to the mathematical theory of epidemics, part I." Proceedings of the Royal Society of London (series A) **115**: 700-721.
- Kleijnen, J. A. C. (1995). "Statistical validation of simulation models." European Journal of Operational Research **87**: 21-34.
- Klein, I. (1988). "Plague, policy and popular unrest in British India." Modern Asian Studies **22**(4): 723-755.

Klein, J. M., G. Hebrard, et al. (1973). "Etude écologique sur les puces de rats commensaux de l'homme et en particulier sur *Xenopsylla cheopis* (Roths.), 1903 (*Siphonaptera*), dans la région de Phnom-Penh (Cambodge)." Cahiers O.R.S.T.O.M, Série Entomologie Médicale et Parasitologie **XI**(1): 57-73.

Knorr-Held, L. (2000). "Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk." Statistics in medicine **19**: 2555-2567.

Koechlin, J., J.-L. Guillaumet, et al. (1974). Flore et végétation de Madagascar. Vaduz, Cramer, 687 p.

Koopman, J. S. (1996). "Emerging objectives and methods in epidemiology." American Journal of Public Health **86**: 630-632.

Koopman, J. S. (1997). Epidemiology and human interactions : emerging metaphors, models, and methods. Colombia talk.

Koopman, J. S. (2004). "Modelling infection transmission." Annual Review of Public Health **25**: 303-326.

Koopman, J. S. (2005a). "Infection transmission science and models." Japanese Journal of Infectious Diseases **58**(6): S3-S8.

Koopman, J. S. (2005b). Mass action system analysis of infection transmission. In : Ecological paradigms lost, routes of theory change. K. Cuddington et B. Beisner (éd.) Cambridge, MA, Elsevier Academic Press : 143-155.

Koopman, J. S. et I. M. Longini (1994). "The ecological effects of individual exposures and non linear disease dynamics in populations." American Journal of Public Health **84**: 836-842.

Koopman, J. S. et J. W. Lynch (1999). "Individual causal models and population system models in epidemiology." American Journal of Public Health **89**(8): 1170-1174.

Krasnov, B. R., G. I. Shenbrot, et al. (2006). "Ecological characteristics of flea species relate to their suitability as plague vectors." Oecologia **149**: 474-481.

Krieger, N. (1994). "Epidemiology and the web of causation : has anyone seen the spider ?" Social Science & Medicine **39**(7): 887-903.

Kuperman, M. N. et H. S. Wio (1999). "Front propagation in epidemiological models with spatial dependence." Physica A **272**: 206-222.

Küppers, G. et J. Lenhard (2005). "Validation of simulation : patterns in the social and natural sciences." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **8**(4).

Lähteenmäki, K., M. Kukkonen, et al. (2001). "The Pla surface protease/adhesin of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells." FEBS Letters **504**(1-2): 69-72.

Laperrière, V., D. Badariotti, et al. (2009). "Structural validation of an individual-based model for plague epidemics simulation." Ecological Complexity **6**(2): 102-112.

Larhantec, B. (2003). Le contrôle de *Ctenocephalides Felis* dans le pelage du chien, Thèse de Vétérinaire, Ecole Nationale de Vétérinaire de Nantes, France, 109 p.

- Last, J. M. (2002). Epidemiology. In : Encyclopedia of Public Health. L. Breslow, B. Goldstein, L. W. Green et al. (éd.) New York, Macmillan Reference.
- Latham, J. E. (2006). The ecology of ship rats (*Rattus rattus*) on Ponui island : implications for North island brown kimi (*Apteryx mantelli*), Mémoire de Master en Science Biologique, The University of Auckland, New Zealand.
- Laudisoit, A. et al. (2007). "Plague and the human flea." Emerging Infectious Diseases **13**(5): 687-693.
- Laughlin, R. B. (2005). Un univers différent, Fayard, 312 p.
- Le Moigne, J. L. (1999). La modélisation des systèmes complexes. Paris, Dunod, 178 p.
- Leroy, F. (1996). Etude sero-épidémiologique de la peste humaine à Madagascar. Thèse d'exercice de Pharmacie, Université Lille 2.
- Levin, S. (1999). Fragile dominion : complexity and the commons. Reading, Mass., Perseus Books, 272 p.
- Lewin, R. (1992). Complexity : life at the edge of chaos. New York, MacMillan Publishing Company, 196 p.
- Li, T. Y. et J. A. Yorke (1975). "Period three implies chaos." American Mathematical Monthly **82**: 985-992.
- Linard, C., N. Poncon, et al. (2009). "A multi-agent simulation to assess the risk of malaria re-emergence in southern France." Ecological Modelling **220**(2): 160-174.
- Litva, A. et J. Eyles (1995). "Coming out : exposing social theory in medical geography." Health & Place **1**(1): 5-14.
- Livet, P., J.-P. Müller, et al. (2008). Ontology, a mediator for Agent-Based Modeling in social science. In : EPOS'08 proceedings : 3rd edition of Epistemological Perspectives on Simulation Workshop, Lisbonne, Portugal, 2-3 octobre 2008, 19 p.
- Lloyd, A. L. et R. M. May (1996). "Spatial heterogeneity in epidemics models." Journal of Theoretical Biology **179**: 1-11.
- Lloyd-Smith, J. O., P. C. Cross, et al. (2005). "Should we expect population thresholds for wildlife disease ?" Trends in Ecology & Evolution **20**: 511-519.
- Lorange, E. A., B. L. Race, et al. (2005). "Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*." Journal of Infectious Diseases **191**: 1907-1912.
- Lorenz, E. N. (1963). "Deterministic non-periodic flow." Journal of the Atmospheric Sciences **20**(2): 130-141.
- Lowell, J. L., D. M. Wagner, et al. (2005). "Identifying sources of human exposure to plague." Journal of Clinical Microbiology **43**(2): 650-656.
- Macal, C. M. et M. J. North (2007). Agent-Based modelling and simulation : Desktop ABMS. In : Proceedings of the 2007 Winter Simulation Conference, S. G. Henderson, B. Biller, M.-H. Hsieh, J. Shortle, J. D. Tew, et R. R. Barton (éd.) Washington D.C., 9-12 décembre 2007 : 95-106.

- Macchiavello, A. (1954). "Reservoirs and vectors of plague." Journal of Tropical Medicine and Hygiene **57**: 1-68.
- Mackie, J. L. (1974). The cement of the Universe : a study of causation. Oxford, Oxford University Press, 329 p.
- MacDonald, G. (1957). The epidemiology and control of malaria. London, Oxford University Press, 201 p.
- MacLeod, K. S. (2000). "Our sense of Snow : the myth of John Snow in medical geography." Social Science & Medicine **50**: 923-935.
- MacMahon, B., T. F. Pugh, et al. (1960). Epidemiologic methods. Boston, Little Brown and Co, 302 p.
- Mäki, U. (2005). "Models are experiments, experiments are models." Journal of Economic Methodology **12**(2): 303-315.
- Mann, J. M., W. J. Martone, et al. (1979). "Endemic human plague in New Mexico : risk factors associated with infection." The Journal of Infectious Diseases **140**(3): 397-401.
- Manson, S. M. (2001). "Simplifying complexity : a review of complexity theory." Geoforum **32**(3): 405-414.
- Manson, S. M. (2002). Validation and verification of Multi-Agent Systems. In : Complexity and ecosystem management, the theory and practice of Multi-Agent Systems. M. A. Janssen (éd.) CIPEC, Indiana University, USA, Edward Elgard Publishers : 58-69.
- Marchal, J. Y. (1968). "Antanety-Ambohidava terroir du moyen-ouest malgache : une étude de colonisation agricole." Madagascar. Revue de Géographie **13**: 91-157.
- Marchal, J. Y. (1970). "Un exemple de colonisation agricole à Madagascar : Antanety-Ambohidova (sous-préfecture de Betafo)." Etudes Rurales **37-38-39**, Terroirs africains et malgaches : 397-409.
- Marshall, R. J. (1991). "A review of methods for the statistical analysis of spatial patterns of disease." Journal of the Royal Statistical Society Series A **154**(part 3): 421-444.
- Matthews, L. et D. Haydon (2007). "Introduction. Cross-scale influences on epidemiological dynamics: from genes to ecosystems." Journal of the Royal Society Interface **4**: 763-765.
- Mauny, F., J. F. Viel, et al. (2004). "Multilevel modelling and malaria : a new method for an old disease." International Journal of epidemiology **33**: 1337-1344.
- May, J. M. (1952). "Map of the world distribution of plague." Geographical Review **42**(4): 628-630.
- May, J. M. (1958). The ecology of human disease. 1st volume. New York, M. D. Publications, 327 p.
- May, J. M. (éd.) (1961). Studies in disease ecology. New York, Hafner, 613 p.
- May, R. M. (1976). "Simple mathematical models with very complicated dynamics." Nature **261**: 459-467.

- May, R. M. (2000). "Simple rules with complex dynamics." Science **287**(5453): 601-602.
- May, R. M. et A. L. Lloyd (2001). "Infection dynamics on scale-free networks." Physical Review E **64**(066112): 4 p.
- Mayer, J. D. (1983). "The role of spatial analysis and geographic data in the detection of disease causation." Social Science & Medicine **17**(16): 1213-1221.
- Mayer, J. D. (1984). "Medical geography : an emerging discipline." JAMA **251**(20): 2680-2683.
- Mayer, J. D. (1992). "Challenges to understanding spatial patterns of disease : philosophical alternatives to positivism." Social Science & Medicine **35**(4): 579-578.
- Meade, M. S. (1977). "Medical geography as human ecology. The dimension of population movement." The Geographical Review **67**(4): 379-393.
- Meade, M., J. Florin, et al. (1988). Medical Geography. New-York, the Guilford Press 340 p.
- Meehan, A. P. (1984). Rats and mice : their biology and control. United Kingdom, Rentokil Ltd. E. Grinstead, 383 p.
- Ménard, B. (2002). "Questions de géographie de la santé." L'Espace géographique **3**: 264-275.
- Meyers, L. A., B. Pourbohloul, et al. (2005). "Network theory and SARS : predicting outbreak diversity." Journal of Theoretical Biology **232**: 71-81.
- Michon, L. A. J. (1860). Documents inédits sur la la grande peste de 1348. Paris, éd. Baillière et fils, 99 p.
- Migliani, R., M. Ratsitorahina, et al. (2000). "La peste dans le port de Mahajanga: 6 habitants sur 1000 porteurs d'anticorps anti-F1 en 1999." Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar **66**(1-2): 6-8.
- Migliani, R., S. Chanteau, et al. (2006). "Epidemiological trends for human plague in Madagascar during the second half of the 20th century : a survey of 20 900 notified cases." Tropical Medicine and International Health **11**(8): 1228-1237.
- Migliani, R., M. Ratsitorahina, et al. (2001). "Résurgence de la peste dans le district d'Ikongo à Madagascar en 1998, 1. Aspects épidémiologiques dans la population humaine." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **94**(2): 115-118
- Minsky, M. L. (1965). Matter, mind and models. In : Proceedings of IFIP Congress : 45-49.
- Mollaret, H. H. (1999). "La découverte par Paul-Louis Simond du rôle de la puce dans la transmission de la peste." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **92**(5bis): 383-387.
- Mollaret, H. H. (2004). "Marcel Baltazard et la peste." Bulletin de la Société de Pathologie Exotique **97**(supplément M. Baltazard (1908-1971)): 49-55.
- Mollison, D. (1995). The structure of epidemic models. In : Epidemic models: their structure and relation to data. D. Mollison (éd.) Cambridge, Cambridge University press : 17-33.

- Mollison, D. et K. Kuulasmaa (1985). Spatial epidemics models : theory and simulations. In : Population Dynamics of Rabies in Wildlife. P. J. Bacon (éd.) : 291-309.
- Moore, C. et M. E. J. Newman (2000). "Epidemics and percolation in small-world networks." Physical Review E **61**: 5678-5682.
- Morgan, M. S. et M. E. Morrison (éd.) (1999). Models as mediators. Cambridge, Cambridge University Press, 416 p.
- Morgenstern, H. (1982). "Uses of ecologic analysis in epidemiologic research." American Journal of Public Health **72**(12): 1336-1344.
- Morin, E. (1977). La méthode. 1. Nature de la nature. Paris, Seuil, 389 p.
- Morin, E. (1990). Introduction à la pensée complexe. Paris, éd. ESF, 158 p.
- Müller, I., P. Grébaud, et al. (2004). "An agent-based model of sleeping sickness : simulation trials of a forest focus in southern Cameroon." Comptes Rendus Biologies **327**(1): 1-11.
- Murray, G. D. et a. A. D. Cliff (1977). "A stochastic model for measles epidemics in a multi-region Setting." Transactions of the Institute of British Geographers, New Series **2**(2): 158-174.
- Murray, J. D. (1993). Mathematical biology. Berlin ; New York, Springer-Verlag, 767 p.
- Nåsell, I. (1995). The threshold concept in stochastic epidemic and endemic models. In : Epidemic models: their structure and relation to data. D. Mollison (éd.) Cambridge, Cambridge University Press : 71-83.
- Navarre, P. J. (1904). "La géographie médicale, à propos d'un livre récent." Annales de Géographie **XIII**(69): 193-206.
- Nelson, B. C. (1980). Plague studies in California-the roles of various species of sylvatic rodents in plague ecology in California. In : Proceedings of the 9th Vertebrate Pest Conference, Fresno, CA., University of California, 4-6 mars 1980. Davis : 89-96.
- Newman, M. E. J. (2002). "The spread of epidemic disease on networks." Physical Review E **66**(e016128): 11 p.
- Nicolis, G. et I. Prigogine (1977). Self-organization in non-equilibrium systems. New-York, J. Wiley and Sons, 512 p.
- Noble, J. V. (1974). "Geographic and temporal development of plagues." Nature **250**: 726-729.
- Odenbaugh, J. (2005). The 'structure' of population ecology : philosophical reflections on structured and unstructured models. In : Ecological paradigms lost: routes of theory change. K. Cuddington and B. Beiner (éd.) Cambridge, MA, Elsevier Academic Press : 63-77.
- Ogata, M. (1897). "Über die Pestepidemie in Formosa." Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr **XXI**: 769-777.
- OMS (1999). "Relevé épidémiologique hebdomadaire." **41**(15 octobre 1999): 340-344.
- OMS (2003). "Relevé épidémiologique hebdomadaire." **16**(18 avril 2003): 130-135.

- OMS (2004). "Relevé épidémiologique hebdomadaire." **33**(13 août 2004): 301-308.
- OMS (2005). "Relevé épidémiologique hebdomadaire." **15**(15 avril 2005): 128-140.
- OMS (2006). "Relevé épidémiologique hebdomadaire." **28**(14 juillet 2006): 278-284.
- Openshaw, S. (1984). The Modifiable Areal Unit Problem. Concepts and techniques in Modern Geography (CATMOG), n° 38. Norwich, U.K., Geo Books, 40 p.
- Ostfeld, R. S., G. E. Glass, et al. (2005). "Spatial epidemiology : an emerging (or re-emerging) discipline." Trends in ecology and evolution **20**(6):328-336.
- O'Sullivan, D. (2001). "Exploring spatial process dynamics using irregular cellular automaton models." Geographical Analysis **33**(1): 1-18.
- O'Sullivan, D. (2004). "Complexity science and human geography." Transactions of the Institute of British Geographers, New series **29**(3): 282-295.
- O'Sullivan, D. (2008). "Geographical information science : Agent-Based Models." Progress in Human Geography **32**(4): 541-550.
- Parascandola, M. et D. L. Weed (2001). "Causation in epidemiology." Journal of Epidemiology and Community Health **55**: 905-912.
- Parham, P. E. et N. M. Ferguson (2006). "Space and contact networks : capturing the locality of disease transmission " Journal of the Royal Society Interface **3**: 483-493.
- Parmenter, R. R., E. P. Yadav, et al. (1999). "Incidence of plague associated with increased winter-spring precipitation in New Mexico." American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **61**(5): 814-821.
- Parrott, L. (2002). "Complexity and the limits of ecological engineering." Transactions of the Asae **45**(5): 1697-1702.
- Parrott, L. (2008). Ecological informatics : adaptive agents. In : Encyclopedia of Ecology. S. E. Jørgensen et B. D. Faith (éd.) Oxford, Elsevier, volume 1 : 47-51.
- Pastor-Satorras, R. et A. Vespignani (2001a). "Epidemic dynamics and endemic states in complex networks." Physical Review E **63**(066117): 8 p.
- Pastor-Satorras, R. et A. Vespignani (2001b). "Epidemic spreading in scale-free networks." Physical Review Letters **86**(14): 3200-3203.
- Pavlovski, E. N. (1966). Natural nidity of transmissible diseases, with special reference to the landscape epidemiology of zoonthroponoses. Urbana, IL, University of Illinois Press.
- Pearce, N. (1996). "Traditional epidemiology, modern epidemiology, and public health." American Journal of Public Health **86**(5): 678-683.
- Pearce, N. et F. Merletti (2006). "Complexity, simplicity, and epidemiology." International Journal of Epidemiology **35**(3): 515-519.
- Perrier de la Bâthie, H. (1921). "La végétation malgache." Annales de l'Institut Botanicogéologique Colonial de Marseille **9**: 1-226.

- Perry, R. D. et J. D. Fetherston (1997). "*Yersina pestis*-etiologic agent of plague." Clin Microbiol Rev **10**(1): 35-66.
- Phan, D. et F. Varenne (2009). "Agent-Based Models and simulations in economics and social sciences : from conceptual exploration to distinct ways of experimenting." Journal of Artificial Societies and Social Simulation, sous presse.
- Philibert, M. D. et M. Breton (2007). Echelles géographiques et santé des populations. In : Géographie de la santé. Fleuret S. et J.-P. Thouez (éd.), Paris, Economica : 89-110.
- Philibert, M. D. et P. Apparicio (2007). Statistiques spatiales appliquées à l'analyse de données de santé. In : Géographie de la santé. Fleuret S. et J.-P. Thouez (éd.), Paris, Economica : 111-132.
- Philippe, P. et O. Mansi (1998). "Nonlinearity in the epidemiology of complex health and disease processes." Theoretical Medicine and Bioethics **19**: 591-607.
- Phipps, M. (2000). Du local au global : une syntaxe de l'espace. In : Milieu, colonisation et développement durable : perspectives géographiques sur l'aménagement. V. Berdoulay et O. Soubeyran (éd.) : 85-98.
- Picheral, H. (1982). Complexes et Systèmes Pathogènes : approche géographique. In : De l'épidémiologie à la géographie humaine. J. P. Doumenge (éd.) Bordeaux, CEGET-CNRS Coll. Travaux et documents de géographie tropicale. **48**: 259-269.
- Picheral, H. (1995). "Le lieu, l'espace et la santé." Espace, Populations, Sociétés **1**: 19-24.
- Picheral, H. (2001). Dictionnaire raisonné de géographie de la santé. Montpellier, GEOS-Université Montpellier 3, 308 p.
- Poincaré, H. (1912). Calcul des probabilités. Paris, éd. Gauthier-Villars (2e édition). Réimpression (1987), éd. Jacques Gabay.
- Pollitzer, R. (1954). La peste. Série de monographies n°22, Genève, OMS, 737 p.
- Pollitzer, R. (1960). "A review of recent litterature on plague." Bulletin of the World Health Organization **23**: 313-400.
- Pollitzer, R. et K. F. Meyer (1961). The ecology of plague. In : Studies in disease ecology. J. M. May (éd.) New York, Hafner : 433-590.
- Prentice, M. B. et L. Rahalison (2007). "Plague." The Lancet **369**(7): 1196-1207.
- Prigogine, I. et I. Stengers (1979). La nouvelle alliance. Paris, Gallimard, 302 p.
- Pumain, D., L. Sanders, et al. (1989). Villes et auto-organisation. Paris, Economica, 191 p.
- Quesnel, G., R. Duboz, et al. (2009). "The Virtual Laboratory Environment – an operational framework for multi-modelling, simulation and analysis of complex systems" Simulation Modelling Practice and Theory **17**: 641-653.
- Rahelinirana, S. (1998). Etude préliminaire de la dynamique des populations de réservoirs et vecteurs de la peste sur les Hauts Plateaux : suivi mensuel du rat noir et de ses puces durant une année dans le Moyen-Ouest. Mémoire de DEA en Sciences Biologiques et Appliquées, Université d'Antananarivo : 69 p.

- Rahelinirina, S. et J. M. Duplantier (1997). Suivi mensuel de la dynamique des populations de rats noirs (*Rattus rattus*) dans les foyers de peste de la région de Mandoto. In : Rongeurs et lutte antimurine à Madagascar, Antananarivo, 1^{er}-5 décembre 1997, tome II : 91-107.
- Rahalison, L., M. Ranjalahy, et al. (2003). "Susceptibility to plague of the rodents in Antananarivo, Madagascar." Advance in experimental Medicine and Biology **529**: 439-442.
- Rahmandad, H. et J. Sterman (2008). "Heterogeneity and network structure in the dynamics of diffusion : comparing agent-based and differential equation models." Management Science **54**(5): 998-1014.
- Raison, J. P. (1984). Les Hautes Terres de Madagascar et leurs confins occidentaux, enracinement et mobilité des populations rurales, thèse d'Etat, ORSTOM, éd. Khartala : 1255 p.
- Rall, Y. M. (1944). "The focality of rodent plague in the light of ecolego-geographical ideas [the theory of plague focality]." Zoologicheskij Zhurnal **23**(5): 258-266.
- Rall, Y. M. (1965). Natural focality and epizootiology of plague. Moscow, Medgiz, 338 p.
- Randriamahenintsoa, F. J. (1988). Antanety-Ambohidova, Evolution d'un terroir du Moyen Ouest du Vakinankaratra, Mémoire de CAPEN, EN3, Tananarive : 119 p.
- Rasoamanana, B. et al. (1998). "Surveillance bactériologique et sérologique de la peste murine dans la ville d'Antananarivo (quartier d'Isotry) en 1995." Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar **64**(1 & 2): 21-24.
- Ratsitorahina, M., L. Rabarijaona, et al. (2000). "Seroepidemiology of human plague in the Madagascar highlands." Tropical Medicine and International Health **5**(2): 94-98.
- Ratsitorahina, M., R. Migliani, et al. (2001). "Recrudescence et extension géographique de la peste à Madagascar de 1980 à 1999." Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar **67**(1&2): 14-18.
- Read, J. M. et M. J. Keeling (2003). "Disease evolution on networks : the role of contact structure." Proceedings of the Royal Society of London (B) **270**: 699-708.
- Reitsma, F. (2003). "Critical review : a response to simplifying complexity." Geoforum **34**: 13-16.
- Renapurkar, D. M. (1996). "Distribution and insecticide resistance of the plague flea *Xenopsylla cheopis* in Maharashtra State, India." Medical and Veterinary Entomology **4**(1): 89-96.
- Rhodes, C. J. et R. M. Anderson (1996). "Persistence and dynamics in lattice models of epidemic spread." J. Theor. Biol. **180**: 125-133
- Richiardi, M., R. Leombruni, et al. (2006). "A common protocol for agent-based social simulation." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **9**(1).
- Robic, J. (1937). "Mémoires originaux : les caractéristiques de la peste à Madagascar." Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniale **35**: 305-358.

Roche, B., J.-F. Guégan, et al. (2008). "Multi-agent systems in epidemiology : a first step for computational biology in the study of vector-borne disease transmission." BMC Bioinformatics **9**(435).

Rodriguez, D. J. et L. Torres-Sorando (2001). "Models of infectious diseases in spatially heterogeneous environments." Bulletin of Mathematical Biology **63**: 547-571.

de Roos, A. M. et L. Persson (2005). Unstructured population models : do population-level assumptions yield general theory ? In : Ecological paradigms lost : routes of theory change. K. Cuddington and B. Beisner (éd.) Cambridge, MA, Elsevier Academic Press : 31-62.

de Rosnay, J. (1975). Le macroscopie, vers une vision globale. Paris, éd. du Seuil, coll. Points Essais, 314 p.

Ross, R. (1911). The prevention of Malaria. London, John Murray.

Ross, R. (1916). "An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry : part I." Proc. R. Soc. Series A **92**: 204-230.

Rothman, K. J. (1976). "Causes." American Journal of Epidemiology **104**: 587-592.

Rothman, K. J. (2005). "Causation and causal inference in epidemiology." American Journal of Public Health **95**(Supplement 1): S144-S150.

Ruan, S. (2007). Spatial-temporal dynamics in nonlocal epidemiological models. In : Mathematics for Life Science and Medicine. Y. Takeuchi, K. Sato et Y. Iwasa (éd.) New York, Springer-Verlag : 96-122.

Ruan, S., D. Xiao, et al. (2008). "On the delayed Ross–Macdonald model for malaria transmission." Bulletin of Mathematical Biology **70**: 1098-1114.

Salem, G. (1995). "Géographie de la santé, santé de la géographie." Espace, Populations, Sociétés **1**: 25-30.

Saltelli, A., K. Chan, et al. (2000). Sensitivity analysis. New York, Wiley, 475 p.

Sanders, L. (1992). Système de villes et synergétique. Paris, Anthropos, 274 p.

Sanders, L. (2007). "Objets géographiques et simulation agent, entre thématique et méthodologie." Revue Internationale de Géomatique **17**(2): 135-160.

Sattenspiel, L. et K. Dietz (1995). "A structured epidemic model incorporating geographic mobility among regions." Mathematical biosciences **128**: 71-91.

Sautter, G. et P. Pelissier (1964). "Pour un atlas des terroirs africains. Structure-type d'une étude de terroir." L'Homme. Revue Française d'Anthropologie, Paris **4**(1): 56-72.

Schærström, A. (1996). Pathogenic paths ? A time geographical approach in medical geography, Dissertation Thesis, Geographical Studies, N° 125, Lund University Press, Suède.

Schærström, A. (1999). "Apparent and actual disease landscapes - Some reflections on the geographical definition of health and disease." Geografiska Annaler. Series B, Human Geography **81**(4): 235-241.

- Schmid, A. (2005). "What is the truth of simulation ?" Journal of Artificial Societies and Social Simulation **8**(4).
- Schneider, E. D. et J. Kay (1994). "Complexity and thermodynamics: Towards a new ecology." Futures **24**(6): 626-647.
- Schwartz, S. et A. Diez-Roux (2001). "Causes of incidence and causes of cases : a Durkheimian perspective on Rose." International Journal of Epidemiology **30**: 435-439.
- Shannon, G. W. et G. F. Pyle (1989). "The origin and diffusion of AIDS : a view from medical geography." Annals of the Association of American Geographers **79**(1): 1-24.
- Shirley, M. D. F. et S. P. Rushton (2005). "The impacts of network topology on disease spread." Ecological Complexity **2**: 287-299.
- Simanjuntak, G. M. (1998). "Plague zoonotic re-emerging infectious disease and its control program." Parasitology International **47**(supplement 1): 185-185.
- Simond, P. L. (1898). "La propagation de la peste." Annales de l'Institut Pasteur **12**(10): 626-686.
- Simond, P. L. (1936). "Comment fut mis en évidence le rôle de la puce dans la transmission de la peste." Revue d'Hygiène et de Médecine préventive, Mémoires originaux **58**(1): 5-7.
- Smith, D. L., B. Lucey, et al. (2002). "Predicting the spatial dynamics of rabies epidemics on heterogeneous landscapes." PNAS **99**(6): 3668-3672.
- Soliman, S., A. J. Main, et al. (2001). "Seasonal studies on commensal rats and their ectoparasites in a rural area of Egypt : the relationship of ectoparasites to the species, locality, and relative abundance of the host." Journal of Parasitology **87**(3): 545-553.
- Sorre, M. (1933). "Complexes pathogènes et géographie médicale." Annales de Géographie **42**(235): 1-18.
- Sorre, M. (1951). Les fondements de la géographie humaine. Tome Premier : Les fondements biologiques, essais d'une écologie de l'homme. Paris, Armand Colin, 448 p.
- Stenseth, N. C., B. B. Atshabar, et al. (2008). "Plague : past, present, and future." PLOS Medicine **5**(1): 009-0013.
- Stenseth, N. C., N. I. Samia, et al. (2006). "Plague dynamics are driven by climate variation." PNAS **103**(35): 13110-13115.
- Susser, M. (1998). "Does risk-factor epidemiology put epidemiology at risk ? Peering into the future." Journal of Epidemiology and Community Health **52**: 608-611.
- Susser, M. et E. Susser (1996a). "Choosing a future for epidemiology : I. Eras and paradigms." American Journal of Public Health **86**(5): 668-673.
- Susser, M. et E. Susser (1996b). "Choosing a future for epidemiology : II. From black box to chinese boxes and eco-epidemiology." American Journal of Public Health **86**(5): 674-677.
- Thieme, H. R. (1977). "A model for the spatial spread of an epidemic." Journal of Mathematical Biology **4**: 337-351.

Thouez, J. P. (1988). "L'espace et le temps en géographie des maladies ; éléments méthodologiques." Cahiers GEOS, Université Montpellier III **12**: 32.

Tikhomirov, E. (1999). Epidémiologie et répartition de la peste. In : Manuel de la peste, épidémiologie, répartition, surveillance et lutte. D. T. Denis, K. L. Gage, N. G. Gratz, J. D. Poland et E. Tikhomirov (éd.) Genève, Organisation Mondiale de la Santé : 11-42.

Titball, R. W., J. Hill, et al. (2003). "*Yersinia pestis* and plague." Biochemical Society Transactions **31**(1): 104-107.

Théodoridès, J. (1991). Des miasmes aux virus : histoire des maladies infectieuses, Médiqualis, 378 p.

Tollenaere, C., L. Rahalison, et al. (2008). "CCR5 polymorphism and plague resistance in natural populations of black rat in Madagascar." Infection, Genetics and Evolution **8**: 891-897.

Tran, A., F. Biteau-Coroller, et al. (2005). "Modélisation des maladies vectorielles." Epidémiologie et santé animale **47**: 35-51.

Tucker, C. J., J. E. Pinzon, et al. (2006). Verification and validation report for ArboNET/Plague Surveillance System, NASA/GSFC/GIMMS – CDC : 27 p.

Uchmanski, J. et V. Grimm (1996). "Individual-modelling in ecology: what makes the difference ?" TREE **11**(10): 437-441.

Urry, J. (2003). Global complexity. Cambridge, Polity press, 172 p.

Vadyvaloo, V., C. Jarrett, et al. (2007). "Analysis of *Yersinia pestis* gene expression in the flea vector " Advances in Experimental Medicine and Biology **603**.

Valleron, A. J. et D. Schwartz (2006). Définition, historique et champs de l'épidémiologie humaine. In : L'épidémiologie humaine. Conditions de son développement en France et rôle des mathématiques. A. J. Valleron (éd.), Les Ulis, France, Académie des Sciences, EDP Sciences : 1-36.

Varenne, F. (2007). Du modèle à la simulation informatique. Paris, Vrin, 256 p.

Velimirovic, B. (1972). "Plague in South-East Asia. A brief historical summary and present geographical distribution." Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene **66**(3): 479-504.

Vigneron, E. (1995). "La géographie de la santé : un agenda qui se précise." Espace, Populations, Sociétés **1**: 31-41.

Watts, D. J., R. Muhamad, et al. (2005). "Multiscale, resurgent epidemics in a hierarchical metapopulation model." PNAS **102**(32): 11157-11162.

Watts, D. J. et S. H. Strogatz (1998). "Collective dynamics of 'small world' networks." Nature **393**: 440-442.

Webster, W. J. et G. D. Chitre (1930). "Observations on rat-fleas and the transmission of plague." Indian Journal of Medical Research **18**: 337-425.

Weill-parot, N. (2004). "La rationalité médicale à l'épreuve de la peste : médecine, astrologie et magie (1348-1500)." Médiévales **46**: 73-88.

- Wey, T., D. T. Blumstein, et al. (2008). "Social network analysis of animal behaviour : a promising tool for the study of sociality." Animal Behaviour **75**(2): 333-344.
- Wilensky, U. (1999). NetLogo. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL.
- Windrum, P., G. Fagiolo, et al. (2007). "Empirical validation of Agent-Based Models : alternatives and prospects." Journal of Artificial Societies and Social Simulation **10**(2, 8).
- Witt, U. (1997). "Self-organization and economics : what is new ?" Structural change and economic dynamics **8**: 489-507.
- Wolfram, S. (1984). "Cellular automata as models of complexity." Nature **311**: 419-424.
- Yersin, A. (1894). "La peste bubonique à Hong-Kong." Annales de l'Institut Pasteur **2**: 428-430.
- Yu, H. L. et G. Christakos (2006). "Spatiotemporal modelling and mapping of the bubonic plague epidemic in India." International Journal of Health Geographics **5**(12): 15 p.
- Zhou, D., Y. Han, et al. (2006). "Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence, and etiology." Microbes and Infections **8**(1): 273-284.
- Zeigler, B. P. (1976). Theory of modelling and simulation. New York, John Wiley & Sons.
- Zwirn, H. (2006). Les systèmes complexes - Mathématiques et biologie. Paris, Odile Jacob, 219 p.

Titre / Title

Apport de la modélisation individu-centrée spatialement explicite à la compréhension de l'expression d'une maladie transmissible : la peste bubonique à Madagascar

Contribution of Individual-Based Spatially Explicit Modeling to Understanding the Expression of a Communicable Disease: Bubonic Plague in Madagascar

Résumé / Abstract

La peste est une maladie qui n'a jamais disparu et réémerge même dans certains pays, notamment à Madagascar. Les recherches consacrées à sa forme bubonique sur différents foyers pesteux, dont le foyer malgache, se sont d'abord concentrées sur l'identification des agents hôtes et vecteurs –rongeurs et puces– impliqués dans le cycle épidémiologique de cette zoonose, de leur dépendance à l'égard des facteurs environnementaux et des processus de transmission du bacille pesteux. Ces facteurs et mécanismes opérant au niveau individuel sont désormais mieux connus, grâce aux acquis des études observationnelles et expérimentales. Un enjeu actuel des recherches concerne l'analyse des processus endémo-épidémiques d'expression de la peste, dans les populations d'hôtes et de vecteurs. Dans ce sens, les modèles mathématiques compartimentaux traditionnels échouent à prendre en compte l'effet, potentiellement décisif sur le devenir de l'infection, du caractère localisé et contingent de la transmission, lié à la distribution hétérogène et changeante des individus, puces et rongeurs. Il est donc important de considérer l'hétérogénéité des individus et le contexte géographique dans lequel la maladie se développe pour préciser le risque épidémiologique au niveau local et au final chercher à éviter les cas humains. L'objet de notre recherche est de montrer l'intérêt heuristique d'une démarche de modélisation individu-centrée s'inscrivant dans le paradigme de la complexité, intégrant les connaissances au niveau individuel et fondée sur un formalisme informatique multi-agents, pour étudier les processus endémo-épidémiques de la peste bubonique au niveau local. A partir du modèle, appliqué au foyer des Hautes Terres de Madagascar, nous réalisons des analyses de sensibilité visant à évaluer l'effet de l'abondance et de la distribution des rats et des puces sur l'infection. Nos résultats, confrontés à la théorie et aux observations empiriques, contribuent à préciser les conditions de développement et de maintien de la peste dans ces populations.

Plague is a disease which has never disappeared and reemerges in some countries, including Madagascar. Research devoted to its bubonic form on the Malagasy and other endemic foci has primarily focused on the host and vector agents' identification –rodents and fleas– which are involved in the epidemiological cycle of this zoonosis, their dependence on environmental risk factors, and the transmission process of the plague bacillus. These factors and mechanisms operating at the individual level are now better known thanks to the achievements of observational and experimental studies. A current research issue concerns the analysis of the complex endemo-epidemic processes of plague expression in the host and vector populations. To this end, traditional mathematical compartmental models fail to take into account the potentially decisive effect of the localized and contingent aspect of the transmission process. For bubonic plague, this aspect is related to the heterogeneous and changing distribution of individuals, namely fleas and rodents. Therefore, it is important to consider individual heterogeneity and the geographical context in which the disease develops to clarify the epidemiological risk at a local level and ultimately seek to prevent human cases. The purpose of our research is to demonstrate the heuristic value of the individual-based modeling approach, encompassed in the paradigm of complexity, which integrates knowledge at the individual level and is based on a multi-agent computing formalism, to investigate the endemo-epidemic processes of bubonic plague at the local level. From our model, applied to the highlands of Madagascar, we perform sensitivity analyses to assess the effect of the initial population size and spatial distribution of rats and fleas on the infection. Our results, faced with theoretical statements and empirical observations, help to clarify conditions for plague to develop and maintain in those populations.

Mots-clés / Key words

Géographie des maladies – épidémiologie - Peste bubonique – rat – puce – Madagascar – risque – processus endémo-épidémiques – système complexe – modélisation individu-centrée

Geography of disease – epidemiology – Bubonic plague – rat – flea – Madagascar – risk – endemo-epidemic processes – complex system – individual-based modeling