

Modélisation et aide aux décisions en gestion de la santé animale

SEEGERS H., EZANNO P., KREBS S., RAT-ASPERT O., VIET A.F., BELLOC C., CHARRON M., MALHER X., FOURICHON C.

Equipe Modélisation et Décision, UMR 1300 BIOEPAR, Oniris, INRA, LUNAM, BP40706, 44307 Nantes Cedex 3

RESUME

Gérer la santé animale consiste à prendre des décisions et mettre en œuvre des mesures afin de supprimer ou réduire les effets sanitaires et les conséquences socio-économiques des maladies. Les décisions sont prises à plusieurs échelles et correspondent en fait à un très large éventail de situations et problèmes. D'une part, elles sont prises par l'éleveur au niveau d'un atelier de production pour des maladies endémiques. D'autre part, pour les maladies épidémiques et/ou zoonotiques majeures, il est fréquent que les pouvoirs publics soient le gestionnaire du risque. Les approches de modélisation sont quasi-indispensables pour l'éclairage pertinent de toutes ces décisions. Les modèles épidémiologiques apportent des éléments qualitatifs non monétaires qui sont déjà utiles en la matière. L'intégration de leurs résultats ou leur couplage avec les modèles économiques permet de produire des éléments plus avancés en termes de coût-efficacité ou coût-bénéfice et ainsi de rationaliser l'allocation de ressources, tant pour le décideur de type éleveur individuel que pour un gestionnaire collectif ou public. Les externalités issues des choix individuels de certains acteurs restent peu traitées.

Modelling and decision support in animal health management

SEEGERS H., EZANNO P., KREBS S., RAT-ASPERT O., VIET A.F., BELLOC C., CHARRON M., MALHER X., FOURICHON C.

Modelling and Decision Sub-group, BIOEPAR Research Group, Oniris, INRA, LUNAM, BP40706, 44307 Nantes Cedex 3

SUMMARY

Managing animal health consists in making decisions and implementing measures to suppress or reduce the sanitary and socio-economic consequences of diseases. Decisions are taken at several levels and correspond to a wide range of situations and problems. On the one hand, decisions are made by the farmer at the level of animal production operation for endemic diseases. On the other hand, for major epidemic or zoonotic diseases, public authorities are frequently the risk managers. Modelling approaches are essential to relevant decision support. Epidemiological models provide qualitative and non-monetary data that are useful for this purpose. The integration of their outcomes or their linkage with economic models allows producing more advanced outcomes in terms of cost-efficiency or cost-benefit and, thereby, rationalising resource allocation, whatever the decision maker, from the individual farmer until the collective or public risk manager. Externalities resulting from choices of some individual stakeholders are still not well managed.

INTRODUCTION

Gérer la santé animale consiste à prendre des décisions pour améliorer le niveau de santé d'une ou plusieurs populations animales et même, au-delà, dans certains cas, la santé des personnes. De façon générale, il s'agit de choisir et mettre en œuvre des mesures afin de supprimer ou réduire les effets sanitaires et conséquences socio-économiques des maladies. Ces conséquences concernent en premier lieu les exploitations d'élevage affectées, dans lesquelles elles consistent en pertes directes de productivité et, indirectement, en coûts des préventions et des traitements ainsi que de surcroît de temps de travail associés. Pour certaines maladies, les conséquences s'étendent au-delà des exploitations concernées avec des perturbations de marchés d'animaux ou de produits finis, voire d'autres activités (tourisme). De plus des conséquences sont aussi susceptibles de concerner les populations humaines dans le cas des zoonoses (maladies transmissibles à l'homme par les animaux par l'alimentation mais aussi par contact direct ou voie aérienne), et en premier lieu les éleveurs.

Les décisions de santé animale sont prises à plusieurs échelles. D'une part elles sont prises par l'éleveur au niveau d'un atelier de production. D'autre part, du fait du caractère transmissible de bon nombre d'agents pathogènes, ces décisions individuelles sont à l'origine d'externalités, incitant a priori à la mise en place de mesures coordonnées par des collectifs professionnels ou de mesures réglementaires pour des maladies majeures. Cette coordination peut être qualifiée d'horizontale lorsque la maladie gérée est due à un agent

pathogène se transmettant entre troupeaux. Une coordination dite verticale peut être envisagée au sein d'une filière notamment pour des agents pathogènes zoonotiques.

La limitation des effets sanitaires et conséquences socio-économiques des maladies animales peut être visée en agissant sur l'occurrence des maladies (actions préventives ou pré-occurrence) ou en agissant seulement pour limiter ces effets et conséquences (actions curatives ou à l'occurrence). En général, les décisions en la matière sont prises en recherchant un niveau d'efficacité satisfaisant ou optimal dans l'utilisation des ressources. Schématiquement, il s'agit de minimiser l'impact économique total, c'est à dire la somme des conséquences socio-économiques du niveau d'occurrence des maladies et des ressources qui sont allouées pour obtenir ce niveau d'occurrence. (Seegers et al., 1994). Pour éclairer les choix et aider à la prise de décisions l'évaluation des apports potentiels, voire des rapports coût-bénéfice ou valeurs actualisées nettes, comparés des différentes actions ou plans de maîtrise est nécessaire. L'aide à la décision peut en fait reposer sur toute une série de méthodes et indicateurs, avec un critère de jugement (utilité) purement sanitaire, technico-économique, voire financier.

L'approche expérimentale de l'évaluation par des essais en conditions courantes d'élevage ne peut que trop rarement être pratiquée (sauf dans des essais cliniques), vu sa faible faisabilité et les coûts élevés associés pour une faible validité externe (il est difficile de multiplier à l'échelle de troupeaux ou populations encore plus vastes les actions à comparer, voire il existe des risques de diffusion involontaire d'agents infectieux). Egalement, dans certains cas, la complexité et

variabilité des mécanismes conduisant à la propagation et à la persistance des agents pathogènes ainsi que celle des effets induits sont telles qu'une évaluation précise par observation est quasi impossible. La modélisation et le recours à la simulation, en fournissant une représentation mathématique ou logique du système et des processus concernés, aisément manipulable *in silico*, offre donc des solutions d'intérêt pour l'évaluation *ex ante* des actions de maîtrise de la santé animale.

Les modèles épidémiologiques mécanistes dynamiques, mais n'intégrant pas d'aspects économiques sont pourtant susceptibles de produire des informations pertinentes d'éclairage partiel *ex ante* des décisions telles que l'identification des points de contrôle du système ou la hiérarchisation de stratégies en termes d'efficacité épidémiologique, en incluant des éléments de sensibilité à l'incertitude ou à la variabilité (Dubé et al., 2007 ; Ezanno, 2010).

Les simulations et calculs économiques (analyse coût-bénéfice, délai d'obtention du point mort, ...) peuvent être réalisés de façon séquentielle, une fois obtenues les sorties des modèles épidémiologiques, ou bien se trouver intégrés dans des modèles bioéconomiques. Le couplage de modèles épidémiologiques et économiques est une voie récemment explorée en santé animale (Krebs et Rat-Aspert, 2010). Des approches plus « boîte noire » et statiques que les modèles épidémiologiques mécanistes dynamiques, mais typiquement dédiés à la gestion, telles que les budgets partiels et les arbres de décision, sont relativement fréquemment utilisées dans les outils offrant des sorties économiques pour l'aide à la décision (Fourichon, 2001 ; Singer et al., 2011).

La présente synthèse porte sur des applications de la modélisation-simulation à l'aide à la décision en santé animale. Elle privilégiera les maladies endémiques des ruminants dans le contexte français métropolitain ou des contextes proches, sans s'interdire de prendre aussi quelques exemples pertinents dans d'autres espèces pour illustrer des applications complémentaires.

1. TYPOLOGIE DES MALADIES ET DE LEURS MODES DE MAITRISE

1.2. TYPOLOGIE REGLEMENTAIRE

En France, des ordonnances ont été récemment prises sur le fondement de la loi de modernisation de l'agriculture et de la pêche du 27 juillet 2010 et à la suite des États Généraux du Sanitaire, organisés en 2010. Trois catégories de maladies affectant les animaux (et les végétaux) sont définies. Les dangers de 1ère catégorie sont « susceptibles de porter une atteinte grave à la santé publique ou à la santé des végétaux et des animaux à l'état sauvage ou domestique ou de perturber gravement l'économie d'une filière et qui requièrent dans l'intérêt général que les mesures de prévention, de surveillance et de lutte soient rendues obligatoires par l'autorité administrative ». Les dangers de 2ème catégorie sont « de moindre de gravité que les dangers de 1ère catégorie mais qui peuvent nécessiter la mise en place de mesures de prévention surveillance ou lutte, soit édictées par l'autorité administrative, soit mises en œuvre à l'initiative des acteurs concernés selon un programme volontaire ». Les dangers de 3ème catégorie regroupent tout le reste des maladies pour lesquelles la mise en œuvre de mesures de prévention de surveillance ou de lutte relèvent de l'initiative privée. La liste des MRC (maladies réputées contagieuses) disparaît donc avec la publication de cette ordonnance. Les maladies des 1ère et 2ème catégories (listes en cours de définition) devraient correspondre aux maladies qui font actuellement l'objet de l'action des services vétérinaires de l'Etat et des Groupements de Défense Sanitaire (GDS).

Au plan international une liste unique de maladies « notifiables » (les autorités nationales doivent fournir des informations sur elles) est établie et mise à jour par l'OIE

(http://web.oie.int/fr/maladies/fr_classification2010.htm). La liste OIE regroupe, schématiquement, les maladies qui constitueront les 1ère et 2ème catégories de gestion française, à quelques différences près. Il existe aussi des listes de maladies notifiables spécifiques de certains politiques régionales.

1.2. TYPOLOGIE EPIDEMIOLOGIQUE SIMPLIFIEE

Il est proposé ici de retenir 4 groupes sur une base simplifiée qui ne reprend pas les classements étiologiques classiques, et répartit les maladies sur une base épidémiologique et non uniquement sur la base de la gravité des impacts comme le fait la réglementation.

2.1.1. Maladies endémiques non ou peu transmissibles (entre troupeaux)

Il s'agit de maladies largement présentes en France, avec des prévalences variables selon les troupeaux. Leur déterminisme est le plus souvent multifactoriel avec une composante infectieuse (cas des gastro-entérites néonatales, des bronchopneumonies, des mammites, du piétin, ...) ou parasitaire (cas des strongyloses, de la fasciolose, des coccidioses ou de la cryptosporidiose, ...) plus ou moins marquée. Leur prévalence est en fait largement influencée par les conditions d'élevage et d'éventuelles mesures de prévention médicale, ce qui explique les variations entre troupeaux et entre périodes. Dans certains cas le déterminisme est entièrement non infectieux (cas des maladies métaboliques, toxiques et des affections dues aux anomalies génétiques).

Les effets de ces maladies concernent de façon prédominante les ateliers de production touchés. Il s'agit principalement de l'utilisation sous-optimale du potentiel de production (mortalités d'animaux de souche ou de production, pertes ou retards de production, de capital génétique, ...), mais aussi des coûts des mesures de maîtrise et d'accroissement associé du temps de travail. Il n'y a pas ou que très peu de conséquences pour les exploitations voisines ou concernées par les échanges d'animaux avec ces ateliers. La gestion de ces maladies relève donc primordialement des options et choix des éleveurs. Les objectifs sont en pratique et fréquemment de « vivre avec » en abaissant la prévalence à un niveau acceptable qui n'est pas forcément nul.

L'aval de la filière n'est guère impacté sauf par d'éventuelles réductions de qualité et/ou augmentations de l'hétérogénéité des animaux ou produits commercialisés. La santé publique est concernée dans le cas des maladies bactériennes car lors des traitements antibiotiques, il peut y avoir sélection de souches antibiorésistantes dans la flore commensale du tube digestif notamment, avec des mécanismes de résistance en partie transférables aux agents pathogènes de l'homme.

On peut aussi noter que la réglementation intervient tout de même (temps d'attente applicable après administration de médicaments, non entrée dans la chaîne alimentaire des animaux malades ou de leur produits, ainsi que, par exemple, le seuil de non collecte des laits fixé pour la concentration en cellules somatiques, ...). Et ces éléments influencent très notablement certaines décisions !

2.1.2. Maladies endémiques transmissibles (entre troupeaux)

A la différence des maladies du groupe précédent, le pouvoir pathogène des agents est tel qu'ils suffisent ou presque pour induire les manifestations morbides chez les animaux sensibles (cas de la paratuberculose, de l'arthrite-encéphalite caprine, de l'infection par le BVDV, de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR), ...). Le rôle des facteurs de risque liés aux conditions d'élevage est nul à faible, mais des facteurs génétiques de sensibilité ou des différences entre souches d'agents pathogènes peuvent moduler l'expression. En revanche la biosécurité dans les échanges d'animaux, voire entre lots d'un même troupeau, est une composante critique.

Aux effets du même type que ceux mentionnés pour le groupe de maladies précédent peuvent s'ajouter des

restrictions de commercialisation pour l'élevage, selon les mesures de lutte mises en place qui sont hétérogènes. Les objectifs de la maîtrise intra-troupeau pour ce groupe de maladies sont fréquemment l'éradication de l'agent pathogène lorsque c'est techniquement faisable, ou au moins la suppression des cas cliniques. Les stratégies de maîtrise reposent sur le dépistage, la biosécurité à l'introduction d'animaux, la vaccination et/ou les schémas de test-abattage, et rarement sur des traitements. Il est aussi à noter que la recontamination d'un troupeau indemne peut dans certains cas avoir des impacts dramatiques (cas de l'infection par le BVDV)

Pour une partie des maladies du groupe, une approche plus efficace et durable est de recourir à des plans coordonnés par un décideur collectif (par exemple un groupement de défense sanitaire ou un groupement de producteurs) ou encore par les pouvoirs publics dans un cadre réglementaire pour certaines. Ce type de gestion coordonnée peut être déployé sur des échelles locales, régionales ou nationales. Dans ce cadre, les dispositifs de qualification/certification de statuts de troupeaux ou animaux, voire de zones géographiques de statut différencié, sont essentiels et peuvent créer des avantages concurrentiels.

2.1.3. Maladies exotiques (épidémiques) ou émergentes

Ces maladies ne sont habituellement pas présentes sur le territoire métropolitain. Il s'agit souvent de maladies épidémiques causées par des agents capables de se transmettre rapidement. Les maladies animales émergentes peuvent être rattachées à ce groupe. L'archétype chez les Ruminants est bien sûr représenté par la fièvre aphteuse pour la France. Pour d'autres régions du monde ou bien sous une perspective historique, il aurait été, jusqu'il y a peu, nécessaire de considérer aussi la peste bovine, la seule maladie animale officiellement déclarée éradiquée en 2011 au plan mondial. L'incursion de ces maladies exotiques peut déboucher sur une installation et alors la maladie rejoint le type précédent (historique de l'IBR en France, par exemple). Dans le cas particulier des maladies à transmission vectorielle, et en présence d'une population de vecteurs non limitante, l'épidémie de FCO (fièvre catarrhale ovine) due au sérotype BTv8, débutée en 2006, a bien illustré une extraordinaire capacité d'envahissement et d'installation endémique avant la mise en œuvre de la vaccination.

La gestion de la lutte est le plus souvent entre les mains des pouvoirs publics ou y arrive rapidement lors d'émergences. La surveillance occupe une place importante dans les mesures nécessaires « en temps de paix ». En cas d'épidémie, aux effets directs sanitaires et zootechniques sur les animaux qui sont souvent déjà importants, s'ajoutent en général des conséquences économiques indirectes quelquefois encore plus lourdes, celles liées à des mesures de lutte dont l'objectif est en général l'éradication rapide. Il peut être fait appel à l'abattage massif et ou à la vaccination massive (si applicable). La mise en place de zones réglementées où s'appliquent des restrictions plus ou moins prononcées sur les mouvements d'animaux et, éventuellement de produits, voire les déplacements humains, est une composante classique des plans de lutte. Les enjeux de perte de marchés à l'export sont alors souvent importants.

2.1.3. Maladies zoonotiques (alimentaires ou non)

Les situations vont de l'agent pathogène pour l'animal qui l'est aussi pour l'homme (cas de la rage, de la tuberculose, de la fièvre Q, ...) à l'infection asymptomatique de l'animal par des agents pathogènes pour l'homme (*E. coli* verotoxinogènes, plusieurs sérovars de salmonelles, *Campylobacter jejuni*, ...). Les maladies peuvent être endémiques, exotiques ou même émergentes (cas de l'ESB, d'éventuelles souches zoonotiques, voire pandémiques, de virus Influenza, ...). L'impact devient plus difficile à évaluer pour les maladies zoonotiques car il doit alors intégrer les conséquences socio-économiques chez l'homme (morbidité et mortalité, coûts des soins, ...).

La gestion publique n'existe que pour les dangers majeurs et peut recourir à des mesures d'abattage total de troupeaux ou de cohortes et à des destructions de produits. L'application du principe de précaution expose au risque de conduire à des coûts des mesures de lutte très élevés (cas de l'ESB). Mais il est aussi des situations où la problématique des externalités verticales est encore très mal prise en compte dans les filières. Par exemple, un certain degré de maîtrise du portage asymptomatique (salmonelles ou *E. coli* O157-H7) par la vaccination des animaux est ou pourrait devenir faisable, mais les éleveurs ne devraient pas en supporter seuls les coûts. Il apparaît donc nécessaire de mieux lier la répartition de la valeur ajoutée dans la filière à la répartition des coûts à supporter, pour atteindre l'équité : l'évaluation à conduire devient alors socio-économique ou sociale, mais reste peu mise en œuvre.

2. MODELISATION EPIDEMIOLOGIQUE ET ECLAIRAGE DE DECISION

Historiquement, en santé humaine, Daniel Bernoulli fut un précurseur en modélisation épidémiologique en présentant en 1760 un essai sur l'utilisation du procédé de variolisation pour contrôler la propagation de la variole. Une approche par modélisation lui a permis d'intégrer toutes les connaissances de l'époque (hypothèses et observations) dans une même construction mathématique, de les simplifier pour pouvoir analyser le modèle avec les moyens d'alors, et même de réaliser ce que nous appelons aujourd'hui une analyse de sensibilité pour évaluer la robustesse des conclusions tirées aux simplifications faites et donc valider que de telles simplifications étaient acceptables (Valleron, 2000).

2.1. PRINCIPALES QUESTIONS TRAITEES

2.1.1. Maladies endémiques non ou peu transmissibles

Les approches épidémiologiques empiriques classiques (modèles statistiques) ont très largement contribué à la hiérarchisation des facteurs de risque et des points critiques pour la maîtrise. La modélisation mathématique et informatique et les expériences de simulation ont surtout concerné directement l'évaluation de stratégies de maîtrise et moins la compréhension des processus.

Les maladies majeures font évidemment le plus l'objet de travaux. C'est notamment le cas des mammites (cf. infra). Les stratégies de traitement antiparasitaire ont aussi été étudiées, notamment les traitements anthelmintiques des troupeaux ovins, dont récemment leur déclinaison sélective (Greer et al, 2009 ; Reynecke et al., 2011).

2.1.2. Maladies endémiques transmissibles

De très nombreux modèles dynamiques ont été développés pour étudier la propagation et persistance intra-troupeau. Les productions finales utiles aux décideurs sont la hiérarchisation de points critiques pour la maîtrise (voies de transmission, sensibilité des individus à l'infection, ...) et l'évaluation comparative de stratégies de vaccination ou de maîtrise par test et abattage (cf. les exemples ci-dessous).

La propagation et la persistance inter-troupeaux/région ont été relativement moins abordées, mais des travaux ont été conduits, depuis de simples prédictions d'évolution de la prévalence régionale par chaînes de Markov (Joly et al., 2001) jusqu'à l'évaluation de stratégies de maîtrise nationales. Etant donné le rôle majeur des mouvements d'animaux, l'efficacité des systèmes de qualification-certification a aussi été évaluée, notamment par modélisation déterministe (Ezanno et al., 2005).

2.1.3. Maladies exotiques (épidémiques) ou émergentes

L'analyse rétrospective et la compréhension des épidémies d'incursion passées, incluant l'évaluation des stratégies de maîtrise appliquées est classiquement un des premiers domaines d'utilisation des modèles. Parmi les maladies de cette catégorie, la fièvre aphteuse a fait l'objet d'une quantité de travaux sans pareil, loin devant la peste porcine.

Les questions plus prospectives concernent la conception a priori des dispositifs de surveillance et l'interprétation des résultats pour la détection précoce de l'introduction dans une zone indemne ou la détection d'une émergence. Les modèles stochastiques incorporant l'incertitude liée à l'usage de tests de détection imparfaits sont notamment utilisés pour déterminer les tailles et fréquences d'échantillons dans les populations surveillées et les approches de surveillance ciblée de sous-populations à risque plus élevé (Audigé et al., 2001 ; Wells et al., 2009 ; Williams et al., 2009).

Une problématique particulière concerne la documentation de l'absence d'une maladie ou agent pathogène sur un territoire (Chriel et al., 2005, Heuer et al., 2007 ; Martin et al., 2007). La démonstration de l'absence de la maladie ou agent sans modélisation demanderait en effet de prélever et/ou tester/examiner de façon répétée tous les animaux de la population, avec donc des coûts prohibitifs !

2.1.3. Maladies zoonotiques

Les questions traitées sont également relatives à l'analyse rétrospective des émergences (ESB) ou incursions (souches de virus Influenza zoonotiques ...), avec des applications particulières de type analyse de risque pour la population humaine (voir l'exemple ESB ci-dessous). Contrairement aux filières de monogastriques, peu de travaux de modélisation ont porté sur le portage asymptomatique par les ruminants. Des stratégies potentielles de maîtrise du portage de *E. coli* O157 ont toutefois été étudiées (Matthews et al., 2006).

2.2. EXEMPLES

2.2.1. Infection par le BVDV

Plusieurs modèles ont été proposés à l'échelle intra-troupeau, tenant compte de la démographie (entrées/sorties) du troupeau, de sa gestion en groupes d'animaux, et de l'hétérogénéité d'excrétion entre animaux infectés transitoirement et infectés permanents immuno-tolérants (IPI) (pour revue : Viet et al., 2007). La modélisation a permis d'identifier les potentiels points de contrôle, les majeurs étant la mortalité des IPI et le taux de transmission entre groupes de bovins par les IPI (Ezanno et al., 2007 & 2008). Les modèles ont permis d'évaluer des stratégies de maîtrise à l'échelle du troupeau, telles que la vaccination (Cherry et al., 1998) et l'option test-abattage des IPI (Viet et al., 2005). A l'échelle d'une métapopulation bovine, i.e. une population de troupeaux connectés par des mouvements d'animaux et des relations de voisinage. Un premier modèle a été développé récemment (Courcoul et Ezanno, 2010). A cette échelle, les mouvements (même rares) contribuent massivement à la persistance du BVDV et à la prévalence en troupeaux infectés, tandis que le voisinage influence uniquement. Le niveau de prévalence (Figure 1). Ce caractère critique justifie donc la généralisation de mesures appropriées, de type garantie non IPI (voir communication 3R de Joly et al., 2011).

2.2.2. Paratuberculose

Les modèles de propagation de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) en troupeau bovin visent à mieux comprendre la dynamique d'infection d'un troupeau et à évaluer des stratégies de maîtrise (pour revue : Marcé et al., 2010). Le modèle le plus récent intègre de façon originale à la fois l'excrétion possible par les veaux infectés, la transmission indirecte par l'environnement local (conduite des veaux) et global de l'élevage, et la structure des contacts entre les veaux et avec les adultes (Marcé et al., 2011a). Il a ainsi pu être montré que les principales routes de transmission sont la transmission indirecte adulte-veau et la transmission in utero, tandis que la transmission par le lait, le colostrum et la transmission indirecte veau-veau étaient mineures (Marcé et al. 2011a,b), ce qui identifie les stratégies de contrôle à privilégier. De plus, dans les troupeaux n'introduisant que rarement des animaux adultes, une extinction spontanée de l'infection se produit en fait dans deux tiers des cas. Dans l'autre tiers, l'infection persiste à très long terme sans mise en place de stratégie de contrôle (Figure 2 ; Marcé et al., 2011a). Ces deux trajectoires

possibles d'infection peuvent être différenciées par l'occurrence des cas cliniques, l'extinction n'ayant quasiment jamais lieu au-delà de la survenue d'un cas clinique. La détection et la confirmation d'un premier cas clinique dans un troupeau jusque là apparemment indemne doivent donc enclencher rapidement la mise en place d'un schéma de détection/élimination en plus de la protection vis-à-vis du risque encouru lors des introductions d'animaux.

2.2.3. Fièvre catarrhale ovine (FCO, Bluetongue)

Des approches par modélisation ont permis d'étudier des scénarios d'incursion (Gubbins et al., 2010 ; Ducheyne et al., 2011) et d'évaluer les couvertures vaccinales à atteindre pour contrôler la propagation régionale du virus (Szmaragd et al., 2010a, b). Les approches actuelles négligent toutefois la saisonnalité du vecteur dans leur évaluation du risque épidémique et des stratégies vaccinales, cette caractéristique étant majeure en climat tempéré. Un indicateur du risque épidémique adapté à un environnement périodique s'avère indispensable (R_S). $R_S > 1 (< 1)$ indique un fort (faible) risque épidémique. Pour une efficacité vaccinale parfaite, un taux quotidien de 0.55% est requis pour avoir $R_S < 1$ (Figure 3), soit 60% des animaux vaccinés en 4 mois. Pour une efficacité imparfaite, la vaccination seule ne permet pas toujours de contrôler le risque épidémique (Charron et al., accepté).

2.2.4. ESB et Creutzfeldt-Jakob nouveau variant

L'épidémie de BSE a largement alimenté des questions de recherche et de gestion abordées par modélisation. Bon nombre d'études ont modélisé la partie passée de l'épidémie pour s'attacher à prédire la taille finale de l'épidémie chez les bovins et aussi sous la forme « C_{Jnv} » chez l'homme (pour revue : Cummins et al., 2001 ; Ducrot et al., 2008). Une des difficultés majeures a concerné le paramétrage de la sous-détection (c'est à dire de la performance du système de surveillance) qui, de plus, a évolué dans le temps et selon les pays. Parmi les travaux originaux concernant la situation française, la conclusion d'une exposition non négligeable de la population humaine à des sources indigènes, en comparaison à celle des viandes importées du Royaume Uni, a été apportée par Supervie et Costagliola (2004). Ainsi, si jusqu'en juin 2000 avec la surveillance passive (alors la seule en place), 103 cas de BSE furent notifiés, l'estimation produite par le modèle développé par ces auteurs est de 301 200 bovins infectés (IC 95% [27 600 – 837 600]). Ceci correspondrait au moins à quatre fois l'estimation la plus sévère produite pour la France par un chercheur britannique (Donnelly, 2000 et 2002). Ces estimations portent cependant sur les animaux infectés et non sur les infectants dont la proportion, inconnue, est vraisemblablement faible (La Bonnardière et Ducrot, 2005).

2.2.4. Tremblante des ovins (Scrapie)

Une revue exhaustive de travaux de modélisation pour la compréhension et la maîtrise de la tremblante a été conduite récemment par Gubbins et al. (2010). En ce qui concerne la propagation et la persistance intra-troupeau, l'hétérogénéité génétique de sensibilité a été assez rapidement intégrée dans les modèles. Bien que des approches multiples (déterministes et même quelquefois stochastiques) aient tenté d'analyser les contributions des voies de transmission verticale et horizontale, elles n'ont pas permis de bien conclure au final, sans doute en raison de la présence d'un probable réservoir environnemental dont le rôle est accru en saison d'agnelage (Touzeau et al., 2006) et de l'interaction avec les pratiques d'élevage (Sabatier et al., 2004). En ce qui concerne, la propagation inter-troupeaux, nombre de travaux, variés en termes d'approche, ont été publiés, dont certains allant jusqu'à aborder les effets comparés de programmes de sélection contre les malades ou, avec davantage d'efficacité, les porteurs d'allèle de sensibilité (Durand et al., 2004 ; Gubbins et Roden, 2006 ; Truscott et Ferguson, 2009). La question de la possible interférence ou promotion de l'épidémie de BSE chez les ovins est restée quasiment étudiée uniquement au Royaume Uni d'après Gubbins et al., (2010).

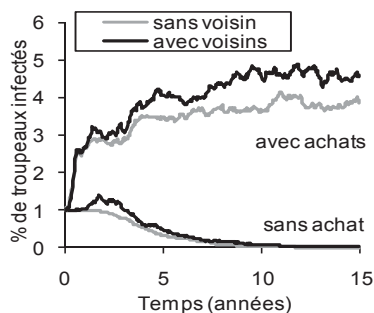


Figure 1 : Prévalence moyenne de troupeaux infectés par le BVDV en métapopulation bovine infectée selon le voisinage et les achats

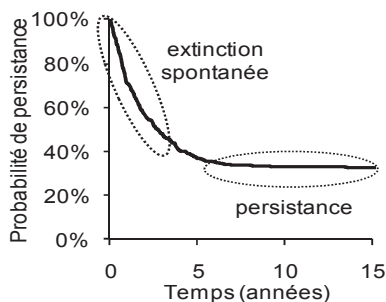


Figure 2 : Proportion de répétitions de simulation avec persistance de l'agent de la paratuberculose depuis une introduction dans un troupeau indemne

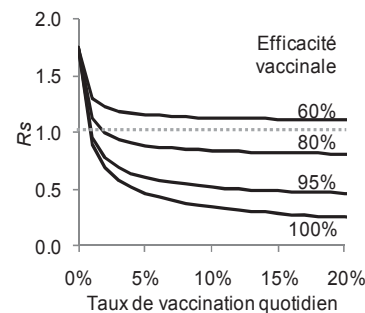


Figure 3 : Nombre de cas secondaires générés par un cas primaire en environnement périodique (R_s) selon le scénario de vaccination contre la FCO

2.2.5. Exemple d'approche sur l'amont de la filière dans une autre espèce : salmonelles en production porcine

La contamination des carcasses de porc (et des denrées alimentaires issues de leur découpe et transformation) par les salmonelles a pour origine les porcs charcutiers infectés abattus, porteurs digestifs asymptomatiques excréteurs intermittents. Ces bactéries sont par ailleurs très résistantes dans l'environnement. La maîtrise de ce danger au stade de la production du porc charcutier nécessite *i*) de prévenir l'introduction de ces bactéries dans les troupeaux (via les animaux entrant dans un troupeau, l'aliment, les rongeurs, les visiteurs, le matériel commun), *ii*) de limiter la transmission des salmonelles à l'intérieur du troupeau par des mesures de biosécurité interne, et/ou *iii*) d'accroître la résistance des animaux à l'infection via l'ajout d'acides organiques à l'aliment/l'eau de boisson ou la vaccination.

Une approche par modélisation a été utilisée pour évaluer des mesures de maîtrise à l'échelle d'une organisation de production primaire. Elle a consisté en plusieurs étapes couplant en premier lieu la modélisation de la dynamique de population des truies et porcs charcutiers en élevage naisseur-engraisseur et la dynamique de transmission des salmonelles en troupeau porcin incluant notamment la possibilité d'infection via l'environnement d'élevage en raison de la résistance de ces bactéries (Lurette et al., 2008). La représentation de mesures de maîtrise a ensuite été ajoutée *i*) au sein de troupeau, puis également *ii*) au sein d'une organisation de production où des troupeaux sont en interaction entre eux via des mouvements d'animaux (Lurette et al., 2011a et 2011b). Il a ainsi été possible de mettre en évidence des paramètres clefs (notamment l'immunité maternelle transmise aux porcelets et la qualité du nettoyage/désinfection des salles) ainsi que de tester *ex ante* des mesures de maîtrise non encore disponibles en élevage (une vaccination théorique par exemple). Ces travaux se poursuivent actuellement par la modélisation des étapes transport/attente à l'abattoir des porcs charcutiers ainsi que par le couplage avec une évaluation économique des mesures de maîtrise (analyse coût/bénéfice).

2.3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Sans entrer dans trop de détails, il faut nécessairement commencer par discuter la validation et l'aptitude prédictive des modèles. Dans la plupart des cas, la validation n'est que partielle ou qualitative et l'aptitude prédictive reste modérée. C'est pourquoi les utilisations restent souvent limitées à des hiérarchisations de mécanismes, de voies de transmission ou de cibles pour des actions de maîtrise, dans des contextes moyens ou simplifiés. Les explorations de stratégies de maîtrise restent dans l'ensemble dans le domaine du « what if ? » et n'intègrent pas les spécificités d'une exploitation d'élevage donnée ou d'un département réel.

La disponibilité de données suffisantes et adaptées est bien sûr la limite principale pour la construction et la validation des modèles. Pourtant, il faut noter que, souvent, des données

existent sur la présence/absence voire sur les niveaux de prévalence pour de nombreuses maladies endémiques des ruminants car elles sont acquises en lien avec la mise en place de plans de maîtrise par les organismes à vocation sanitaire. Toutefois, elles ne sont actuellement guère centralisées (ou leur partage n'est pas organisé) et elles présentent souvent des défauts d'homogénéité (reproductibilité imparfaite, contextes variés des observations/suivis, etc.). La critique de l'utilisation des données provenant de troupeaux expérimentaux peu représentatifs et surmonitorés est aussi quelquefois faite (McIntyre et al., 2008). Mais faute de données complètement adaptées, ce type d'information est pourtant précieux pour fournir des bases utiles pour le calibrage, notamment sur la transmission (cas de la tremblante à Langlade). Dans les situations les plus limitantes, et en tant que première étape, des approches d'inférence bayésienne pour estimer les paramètres clefs peuvent être mises en œuvre. Une telle démarche a été récemment appliquée pour la fièvre Q (Courcoul et al., 2010 & 2011) en bovins laitiers.

Il faut aussi considérer qu'un compromis réalisme / simplicité est toujours nécessaire dans les modèles épidémiologiques. Le réalisme poussé implique des modèles compliqués (avec souvent plusieurs modèles emboîtés ou couplés) pour obtenir une représentation détaillée de la dynamique de population et de la structure de contact dans des populations de taille limitée gérées par l'homme. Le nombre de paramètres à renseigner devient vite important (trop ?) et accroît les risques d'erreur dans l'écriture du modèle (mathématique ou simulation) ou de mauvaise écriture des processus mal connus. Mais la prise en compte assez complète des processus permet une meilleure appropriation par les utilisateurs. Elle apporte aussi une finesse pour l'évaluation de scénarios précis (stratégies de contrôle impliquant plusieurs processus en interactions et visant des états de santé précis des hôtes). La simplicité implique parfois une dose de simplisme (du moins ressenti comme tel par les « biologistes » au sens large), et génère le risque de négliger des processus mal connus mais influents pour la dynamique d'infection, mais elle assure robustesse, performance, parcimonie.

La défaillance des modèles est quelquefois pointée du doigt, notamment dans le cas pour la Fièvre aphteuse au Royaume Uni en 2001 (Kitching et al., 2006). Le principal grief porte sur l'abattage à grande échelle d'animaux apparemment sains. Dès le début de l'épidémie, des résultats issus d'une modélisation mathématique prédictive ont montré que les mesures appliquées ne suffiraient pas à maîtriser la crise. L'abattage plus rapide dans les exploitations suspectes ainsi que dans toutes les exploitations contiguës aux exploitations contaminées a été recommandé. L'application de ces abattages massifs a choqué une partie du grand public et rendu le dispositif très coûteux, par ailleurs. Selon Dubé et al. (2008), des auteurs ont suggéré que les modèles n'avaient pas été convenablement validés, notamment concernant la

souche virale en cause et qu'ils comportaient des simplifications et des hypothèses qui ont faussé les résultats. D'autres auteurs ont montré rétrospectivement que les exploitations contiguës aux exploitations contaminées ne se sont pas nécessairement contaminées, ce qui indique que l'abattage sélectif des seuls animaux les plus susceptibles d'avoir été contaminés aurait été une alternative valable à la politique d'abattage de masse.

Dans le cas des zoonoses, et notamment l'exemple emblématique de ESB, le très large intervalle de confiance des prédictions du nombre de cas a pu participer à conduire les pouvoirs publics à retenir les bornes hautes et appliquer le principe de précaution.

Les perspectives concernent notamment l'amélioration de la validité des modèles dans un cadre international pour les épidémies majeures (Dubé et al., 2008). Pour l'ensemble des maladies, et notamment les maladies vectorielles, les approches dynamiques avec une spatialisation explicite sont développées dans plusieurs équipes. En matière de détection ou alerte pour les maladies exotiques ou émergentes des travaux se portent sur la problématique du raccourcissement de la phase de diffusion silencieuse avant détection, à l'aide d'informations non spécifiques. L'utilisation de données de mortalité (équarissages) est largement à l'étude ou engagée et les observatoires en la matière constituent un domaine d'enjeux reconnu actuellement comme important. Un exemple intéressant a été étudié pour améliorer la précocité de la détection de la peste porcine classique aux Pays-Bas, mais le gain estimé (2 jours seulement dans la phase de diffusion silencieuse) est considéré trop faible au vu du grand nombre d'hypothèses introduites dans le modèle (Backer et al., 2011)

3. MODELISATION EPIDEMIO-ECONOMIQUE ET ECLAIRAGE DE DECISION

3.1. PRINCIPALES QUESTIONS TRAITEES

La plupart des questions concernent l'évaluation de stratégies.

Pour les maladies peu ou pas transmissibles, les décisions à l'échelle de l'atelier, de la bande d'animaux, voire de l'individu sont évaluées par des arbres de décision ou la simulation stochastique (cf. l'exemple des mammites ci-dessous). Parmi les questions transversales posées pour la gestion des maladies endémiques, l'optimisation des décisions de réforme a notamment été abordée par programmation dynamique (par exemple) ou plus simplement par une approche de revenu marginal net (Jalvingh, 1993 ; Groenendaal et al., 2004).

Pour les maladies endémiques transmissibles, le niveau régional ou national est aussi considéré en plus du niveau intra-exploitation qui reste toutefois le plus étudié au plan international. Les résultats non satisfaisants du point de vue collectif et liés aux externalités des décisions individuelles amènent le besoin d'évaluer la mise en place par un gestionnaire collectif de mesures incitatives pour se rapprocher de l'optimum collectif. L'élaboration d'un cadre conceptuel pour aborder cette question repose sur trois étapes. En premier lieu la modélisation de la décision des éleveurs (formalisation dans un cadre néoclassique, par exemple). Ensuite, il convient de prendre en compte l'interaction entre l'épidémiologie de la maladie et les décisions individuelles par le couplage de modèles épidémiologiques et économiques. Enfin, des modalités de gestion collective sont introduites dans ces modèles, de manière à tester des dispositifs de coordination horizontale.

En matière d'évaluation *ex ante* de stratégies de gestion des maladies épidémiques exotiques majeures, et surtout la fièvre aphteuse, la recherche s'oriente vers des modèles de décision dynamiques plus sophistiqués, notamment plus flexibles. Pour gérer un épisode d'incursion, vu le niveau d'incertitude, il ne s'agit, en effet, pas de prendre une seule

décision et d'appliquer fixement un plan, mais de réajuster ou re-orienter les mesures de lutte par décisions successives en état d'information imparfaite (Thornley et France, 2009). Les modèles de processus de décision de Markov multi-échelles, qui sont susceptibles de prendre en compte ce type de décisions séquentielles imbriquées, ont été explorés récemment pour la fièvre aphteuse avec des perspectives intéressantes (Ge et al., 2010).

Pour les zoonoses, et notamment alimentaires, les approches d'évaluation recourent fréquemment aux analyses coût-efficacité ou coût-utilité (Havelaar et al., 2007) qui ne nécessitent pas de monétariser les bénéfices des stratégies comparées, alors que c'est nécessaire pour les approches coût-bénéfice. L'efficacité est alors simplement mesurée par le nombre de cas, ou par des indicateurs d'utilité tels que les DALY (disability adjusted life year) plutôt que les QALY (quality adjusted life year) (Bogaardt et al., 2004). Les méthodes d'évaluation monétaire des bénéfices de santé publique en termes monétaires (en analyse coût-bénéfice) reposent sur deux approches bien différentes : les coûts (directs ou indirects) de la maladie d'une part, le consentement à payer notamment par évaluation hédonique, d'autre part (Valeeva et al., 2004).

3.2. EXEMPLES

3.2.1. Exemple d'approche pharmaco économique dans une autre espèce : colibacillose du poulet

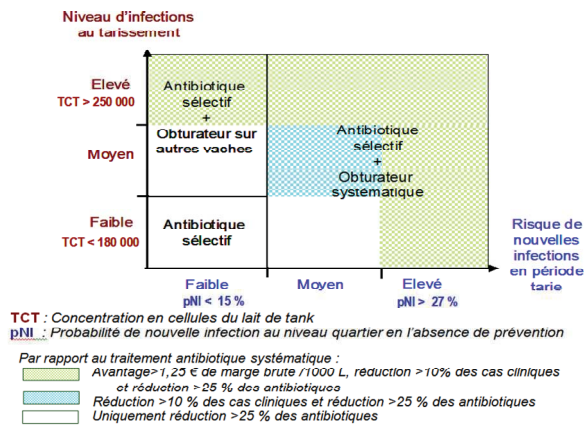
Avec l'émergence et le développement de l'antibiorésistance, l'utilisation des antibiotiques devient de plus en plus controversée. C'est notamment le cas en production avicole, où l'utilisation de l'enrofloxacin (antibiotique de la classe des fluoroquinolones) contre la colibacillose est rendue responsable du développement de la résistance de *Campylobacter* zoonotiques, conduisant dans certains pays à des restrictions d'usage en médecine vétérinaire (voire purement et simplement à l'interdiction de son utilisation).

L'intérêt économique de recourir à l'enrofloxacin en comparaison à d'autres antibiotiques dans le traitement des colibacilloses en production de poulet standard a été évalué (Krebs et al., 2009). Une enquête a permis de décrire les pratiques de plusieurs groupements de producteurs. Ces données ont ensuite été mobilisées pour représenter les choix thérapeutiques opérés, sous la forme d'un arbre de décision. La résolution de cet arbre de décision (analyse coût-bénéfice) fait ressortir que les différences entre les catégories de traitements sont ténues. L'enrofloxacin ne constitue en effet l'option la plus intéressante du point de vue économique que dans 51% des cas. L'analyse probabiliste de sensibilité (simulations de Monte Carlo), montre en outre que ce pseudo-avantage est très dépendant des prix relatifs et de l'âge des animaux.

3.2.2. Mammites des vaches laitières

La vaccination a été évaluée. Par exemple, si elle est capable de diviser par 2 l'impact négatif sur la production laitière causé par les infections à bactéries Gram-, elle possède un coût de point-mort de 37 \$ par vache et par an, en conditions américaines (Bar et al., 2009). Le traitement des mammites cliniques continue pourtant de faire aussi l'objet de nombreux travaux, notamment en sophistiquant les informations prises en compte pour choisir le traitement ou bien en adaptant la durée (allongement) ou la posologie. Ces voies ne semblent cependant pas souvent déboucher sur un rapport coût-bénéfice plus intéressant que les traitements plus courts ou plus simples (Pinzón-Sanchez et al., 2011 ; Steeneveld et al., 2011). La valeur de la réforme systématique après le 2^e ou 3^e cas clinique a aussi été testée et s'est avérée négative en conditions américaines (Bar et al., 2009). Les stratégies de traitement au tarissement intégrant la disponibilité d'un obturateur de trayon ont été évaluées récemment et une carte décisionnelle a été proposée pour la plupart des contextes épidémiologiques français (Figure 4, Seegers et al., 2010)

Figure 4 : Carte décisionnelle positionnant les stratégies de traitement au tarissement des vaches laitières



3.2.3. Paratuberculose

Au niveau intra-troupeau, la rentabilité pour l'exploitation laitière des stratégies d'assainissement ou éradication a été étudiée dans plusieurs contextes. Les résultats sont divergents mais, les approches les plus pertinentes concluent de manière dominante à la non rentabilité ou à la quasi non-rentabilité des plans appuyés sur les outils de test actuellement disponibles et sur les réformes rapides des infectés (par exemple Stott et al., 2005, pour le contexte du Royaume Uni ou Kudahl et al., 2008, pour le Danemark). En situation française, la rentabilité des schémas de certification a été évaluée comme douteuse ou extrêmement différée pour la plupart des vendeurs d'animaux (Dufour et al., 2005). La compréhension plus fine de la transmission et la formation des impacts de la maladie, et leur représentation dans les modèles, montrent que les réformes rapides, pourtant mesure-pilier des plans actuels, ne sont pas forcément nécessaires. Leur coût est élevé et elles ne sont pas ou peu justifiées épidémiologiquement lorsque la transmission indirecte entre les vaches adultes et les veaux est supprimée ou minimisée (Kudahl et al., 2008 ; Marcé, 2010).

3.2.1. Infection par le BVDV

Différentes approches sont mises en place selon les régions et suivant les contraintes liées aux productions. Dans des régions à production essentiellement allaitante, le suivi du virus est rendu difficile, la vaccination est de ce fait souvent mise en avant comme moyen principal de limitation de l'expression clinique de la maladie et de sa circulation (Petit, 2005). Pour favoriser l'adoption de la vaccination en vue d'améliorer la situation sanitaire d'une région, des mesures incitatives financières pourraient être envisagées. On peut aussi gérer l'impact financier de la maladie sur les exploitations en mettant en place des caisses « coup dur » permettant une mutualisation du risque. Toutefois, même si communication ou incitation peuvent influencer la décision de vacciner ou pas, c'est à l'éleveur que revient le choix, en fonction du risque perçu des contraintes liées à la vaccination, de son coût et de son efficacité escomptée. La vaccination est à l'origine d'une externalité positive : elle diminue la prévalence de la maladie dans la zone et limite l'exposition des cheptels voisins au virus. En retour, cet effet sur les risques peut influencer à la baisse la volonté des exploitants à vacciner. Cette situation doit être prise en compte pour envisager l'allocation de ressources pour une gestion collective. Rat-Aspert et al. (2010), étudient ces liens entre décisions et évolution de la maladie dans les élevages, ainsi que l'impact d'incitations financières à la vaccination. Cette étude repose sur *i*) un arbre de décision modélisant le choix de l'éleveur maximisant, à chaque pas de temps, son utilité (fonction du revenu permettant de prendre en compte l'aversion vis-à-vis du risque des éleveurs), et *ii*) un modèle épidémiologique représentant les troupeaux d'une zone de production et prenant en compte la décision des éleveurs à chaque pas de temps. Le modèle montre que la vaccination

volontaire ne permet pas l'éradication dans une zone d'élevage, du fait d'un relâchement de la volonté de vacciner quand la prévalence, et donc le risque d'infection, diminuent. Les incitations à la vaccination ne permettent pas non plus d'obtenir l'éradication de la maladie, mais abaissent la prévalence.

3.3. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les points de discussion relatifs à la modélisation en soi mentionnés à propos des modèles épidémiologiques restent pertinents. Le couplage des modèles épidémiologiques et économiques pose le problème supplémentaire de leur compatibilité en termes de choix du point de vue (types de décision et décideur) et de l'horizon temporel retenus (illustré hors de la santé animale par Rowthorn et al., 2009).

Les modèles simples dérivés des modèles épidémiologiques reposent souvent sur l'hypothèse implicite selon laquelle les modalités d'intervention testées sont systématiquement implémentées par les acteurs. Dans les faits, de nombreux freins à l'observance de nature sociologique, mais également économique existent et limitent ce qui est désigné sous les termes de « field effectiveness ». La rationalité des éleveurs dans leurs décisions de gestion de la santé de leur troupeau mériterait d'être mieux documentée. Notamment, la prise en compte des options stratégiques pour l'exploitation et des freins non économiques (travail, perception par les collègues) semble essentielle (Kristensen et Jakobsen, 2011).

Une intégration renforcée des modèles épidémiologiques et économiques est de nature à améliorer le caractère prédictif des modèles (Rich et Perry, 2011). La nature intrinsèquement dynamique de ces derniers (et qui renvoie au fait que les décisions des acteurs sont prises tant en fonction des évolutions du contexte épidémiologique de la maladie que des évolutions de l'environnement économique) implique généralement la mise en œuvre d'approches dynamiques de modélisation, ce qui rend ardue le travail du modélisateur.

La décision publique tend à utiliser de plus en plus les études coût-utilité multicritères (Havelaar et al., 2007). L'évaluation des politiques publiques sur les maladies majeures ou aux zoonoses devrait retenir de plus en plus les dimensions sociales (plutôt dans les pays en voie de développement) et environnementale (notamment dans les pays développés). Force est toutefois de constater que la littérature scientifique ne contient pour ainsi dire pas de travaux appliqués aux maladies strictement animales. Voire, il est possible de s'interroger sur la compatibilité des temps d'instruction des décisions par les pouvoirs publics avec des projets de recherche développés sur plusieurs années alors que des avis d'experts peuvent être obtenus bien plus rapidement.

Enfin, et cette limite reste majeure, le passage des modèles actuels qu'il faut bien qualifier, dans l'ensemble, de modèles de recherche aux modèles pour l'action, c'est à dire aux vrais outils d'aide à la décision en lien avec les attentes des professionnels utilisateurs reste encore largement un défi. Ce passage demande à la fois du temps et des partenariats confirmés. Un projet ANR vient de débuter en la matière (MIHMES, 2011-2016) pour certaines maladies. Son objectif final est de permettre une utilisation en autonomie de tels outils par les professionnels.

CONCLUSION

Les décisions de gestion de la santé animale correspondent en fait à un très large éventail de situations et problèmes. Les approches de modélisation sont quasi-indispensables pour leur éclairage pertinent. Les modèles épidémiologiques apportent des éléments qualitatifs non monétaires qui sont déjà utiles en la matière. L'intégration de leurs résultats ou leur couplage avec les modèles économiques permet de produire des éléments plus avancés en termes de coût-efficacité ou coût-bénéfice et ainsi de rationaliser l'allocation de ressources, tant pour le décideur de type éleveur individuel que pour un gestionnaire collectif ou public.

Très sincères remerciements au lecteur 3R pour ses suggestions nombreuses et pertinentes.

- Audigé, L., Doherr, M.G., Hauser, R., Salman, M.D., 2001. *Prev. vet. Med.*, 49, 1-17.
- Backer, J.A., Brouwer, H., van Schaik, G., van Roermund, H.J.W., 2011. *Prev. Vet. Med.*, 99, 28-37.
- Bar, D., Tauer L.W., Bennett, G., González, R.N., Hertl, J.A., Schulte, H.F., Schukken, Y.H., Welcome, F.L., Gröhn Y.T., 2009. *Agric. Syst.*, 99, 6–12.
- Bogaardt, M.-J., Mangen, M.-J.J., de Wit, G.A., Nauta, M.J., Havelaar, A.H., 2004. Controlling *Campylobacter* in the chicken meat chain. Towards a decision support model. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (NL), 56p.
- Charron, M., Langlais, M., Seegers, H., Ezanno, P. *J. Theor. Biol.* (accepté).
- Cherry, B.R., Reeves, M.J., Smith, G., 1998. *Prev. Vet. Med.*, 33, 91–108.
- Chriel, M., Salman, M., Wagner, B., 2005. *Am. J. Vet. Res.*, 66, 2149-2153.
- Courcoul, A., Hogerwerf, L., Klinkenberg, D., Nielen, M., Vergu, E., Beaudeau, F., 2011. *Vet. Res.*, 42:68
- Courcoul, A., Vergu, E., Denis, J.B., Beaudeau, F., 2010. *Proc. Biol. Sci.* 277, 2857–2865.
- Courcoul-Lochet A., Ezanno P. 2010. *Vet. Microbiol.*, 142, 119-128
- Cummins, E. J.; Grace, P. M.; McDonnell, K. P.; Ward, S. M.; Fry, D.J., 2001. *J. Risk Res.*, 4, 251-274
- Donnelly, CA., 2000. *Nature* 408, 787-788.
- Donnelly, CA., 2002. *C. R. Biol.*, 325, 793-806.
- Dubé C., Garner, G., Stevenson, M., Sanson, R., Estrada, C., Willeberg P., 2008. Recueil des thèmes techniques présentés au Comité international ou aux Commissions régionales, O.I.E., Paris, 25-35.
- Ducheyne, E., Lange, M., van der Stede, Y., Meroc, E., Dufour, B., Durand, B., Pouillot, R., 2005. *Vet. Res.* 35 (2004) 69–81
- Durand, B., Hendrickx, G., 2009. *Prev. Vet. Med.*, 99, 48-59.
- Durand, B., Martinez, M-J, Calavas, D., Ducrot, C., 2009. *BMC Vet. Res.*, 5:16.
- Ezanno, P., 2010. Modélisation de la propagation et du contrôle d'un agent pathogène infectieux endémique dans une métapopulation animale. HDR, Nantes, 91p.
- Ezanno, P., Fourichon, C., Seegers, H. 2008. *Vet. Res.*, 39,39.
- Ezanno P., Fourichon C., Viet A-F., Seegers H., 2007. *Prev. Vet. Med.*, 80, 49-64.
- Ezanno, P., van Schaik, G., Weber, M., Heesterbeek, J.A.P., 2005. *Vet. Res.*, 36, 811–826.
- Fourichon, C., 2001. Evaluation de l'impact zootechnique et économique des troubles de santé en élevage bovin laitier. Thèse, ENSA Rennes, 252p.
- Ge, L., Mourits, M.C.M., Kristensen A.R., Huirne, R.B.M., 2010. *Prev. Vet. Med.*, 95, 167-174.
- Greer, A.W., Kenyon, F., Bartley, D.J., Jackson, E.B., Gordon, Y., Donnan, A.A., McBean, D.W., Jackson F., 2009. *Vet. Parasitol.*, 164, 12–20.
- Groenendaal, H., Gilligan, D. T., Mulder, H.A., 2004. *J. Dairy Sci.*, 87, 2146–2157.
- Gubbins, S, Szmargd, C, Burgin, L, Wilson, A, Volkova, V, Gloster, J., 2010. *Epidemics*, 2,148-154.
- Gubbins, S., Touzeau, S., Hagenaars, T.J., 2010. *Vet. Res.*, 41, 42.
- Gubbins, S., Roden, J.A., 2006. *Prev. Vet. Med.*, 73, 17-31.
- Havelaar, A. H., Bräunig, J., Christiansen, K., Cornu, M., Hald, T., Mangen, M.-J. J., Mølbak, K., Pielaat, A., Snary, E., van Pelt, W., Velthuis, A., Wahlström, H., 2007. *Zoonoses Public Health*, 54, 103-117.
- Heuer, C., French, N.P., Jackson, R., Mackereth, G.F., 2007. *N.Z. Vet. J.*, 55, 289-296.
- Jalvingh, A. W., 1993. Dynamic livestock modeling for on-farm decision support. Ph.D., Wageningen Agricultural Univ., Pays-Bas.
- Joly, A., Beaudeau, F., Seegers, H., 2001. *Epidémiol. Santé Anim.*, 40, 7-14
- Kitching, R.P., Thrusfield, M.V., Taylor, N.M., 2006. *Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz.*, 2006, 25, 293-311.
- Krebs S., Rat-Aspert, O., 2010. 4èmes J. Rech. Sci. Soc., 9-10 décembre 2010, Rennes.
- Krebs, S., Belloc, C., Malher, X., 2011. 9èmes Journées de la Recherche Avicole, 29-30 mars 2011, Tours.
- Kristensen, E., Jakobsen, E.B., 2011. *N. Z. Vet. J.*, 59, 1-7
- Kudahl, A.B., Nielsen, S.S., Østergaard, S., 2008. *J. Dairy Sci.*, 91, 4599-4609.
- Lurette, A., Belloc C., Touzeau S., Hoch T., Ezanno P., Seegers H., Fourichon C., 2008. *Vet. Res.*, 39, 49.
- Lurette, A., Touzeau S., Ezanno P., Hoch T., Seegers H., Fourichon C., Belloc C., 2011a. *J. Anim. Sci.*, 89, 2210-2219.
- Lurette, A., Keeling M., Belloc C., 2011b. *Prev. Vet. Med.*, (sous presse doi:10.1016/j.prevetmed.2011.06.007).
- La Bonnardière, C., Ducrot, C., 2005. *Virologie*, 9, 301-314
- McIntyre, K.M., Gubbins, S., Goldmann, W., Hunter, N., Baylis, M., 2008. *PLoS One*, 3, e3994.
- Marcé, C., 2010. Modelling the transmission of and effectiveness of control measures for *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in dairy herds. Ph.D. Londres-Rennes I
- Marcé, C., Ezanno, P., Seegers, H., Pfeiffer, D., Fourichon, C., 2011a. *Vet. Res.*, 42:36.
- Marcé, C. Ezanno, P., Seegers, H., Pfeiffer, D., Fourichon, C., 2011b. *Prev. Vet. Med.*, 100, 116-125.
- Marcé, C., Ezanno, P., Weber, M.F., Seegers, H., Pfeiffer, D., Fourichon, C., 2010. *J. Dairy Sci.*, 93, 4455-4470.
- Martin, P.A.J., Cameron, A.R., Greiner, M., 2007. *Prev. Vet. Med.*, 79, 71–97.
- Matthews, L., Low, J.C., Gally, D.L., Pearce, M.C., Mellor, D.J., Heesterbeek, J.A., Chase-Topping, M., Naylor, S.W., Shaw, D.J., Reid, S.W., Gunn G.J., Woolhouse M.E. 2006. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 547–552.
- Petit E., 2005. *Renc.Rech. Ruminants*, 12, 276
- Pinzón-Sánchez, C., Cabrera, V. E., Ruegg, P. L., 2011. *J.Dairy Sci.*, 81, 264-271.
- Rat-Aspert, O., Fourichon, C., 2010. *Prev. Vet. Med.*, 93, 265-275.
- Reynecke, D.P., van Wyk, J.A., Gummow, B., Dornye, P., Boomkera, J., 2011. *Vet. Parasitol.*, 177, 231–241.
- Rich, K.M., Perry, B.D., 2011. *Prev. Vet. Med.* 101:133-147.
- Rowthorn, R.E., Laxminarayan, R., Gilligan, C.A., 2009. *J. R. Soc. Interface* (2009) 6, 1135 –1144
- Sabatier, P., Durand, B., Dubois, M.A., Ducrot, C., Calavas, D., Van de Wiele, A., 2004. *Ecol. Modelling*, 180, 233–252.
- Seegers, H., Billon D., Rousel, P., Sérieyns F., Le Guénic, M., 2010. *Nouv. Prat. Vet. Elevages Santé*, 3, 17-21.
- Seegers H., Fourichon C., Malher X., L'Hostis M., 1994. *Vet. Res.*, 25, 165-173.
- Singer, A., Salman, M., Thulke H.H., 2011. *Prev. Vet. Med.*, 99, 60-67.
- Steenefeld, W., van Werven, T., Barkema, H., Hogeveen H., 2011. *J.Dairy Sci.*, 81,174-188.
- Stott, A.W., Jones, G.M., Humphry, R.W., Gunn, G.L., 2005. *Vet. Rec.*, 156, 825-831.
- Szmargd, C., Gunn, G.J., Gubbins, S., 2010a. *Epidemics*, 2(3) 139-47.
- Szmargd, C., Wilson, A.J., Carpenter, S., Wood, J.L.N., Mellor, P.S., Gubbins, S., 2010b. *Plos One*, 5(2) 8.
- Thornley J.H.M., France J., 2009. *Prev. Vet. Med.*, 89, 139-154.
- Touzeau, S., Chase-Topping, M. E., Matthews, L., Lajous, D., Eychenne, F., Hunter, N., Foster, J. D., Simm, G., Elsen, J.-M., Woolhouse, M. E. J., 2006. *Arch. Virol.*, 153, 735-751.
- Truscott, J.E., Ferguson, N.M., 2009. *Epidemiol. Infect.*, 137, 762-774.
- Valeeva, N.I., Meuwissen, M.P.M., Huirne, R.B.M., 2004. *NJAS Wageningen J. Life Sci*, 51, 369-390
- Valleron, A.J., 2000. *C. R. Acad. Sci. Paris, Sci. Vie*, 323, 429-433.
- Viet, A.F., Fourichon, C., Seegers, H., 2005. *Prev. Vet. Med.*, 72, 99-102.
- Viet, A.F., Fourichon, C., Seegers, H., 2007. *Epidemiol. Infect.*, 135, 706–721.
- Wells, S.J., Ebel, E.B., Williams, M.S., Scott, A.E., Wagner, B.A., Marshall, K.L., 2009. *Prev. vet. Med.*, 89:43-50.
- Williams, M.S, Ebel, E.D., Wells, S.J., 2009. *Prev. vet. Med.*, 89, 25–33.