



HAL
open science

Apport de la modélisation épidémiologique à la santé animale

Pauline Ezanno, Sandie Arnoux, Gael Beaunée, Hélène Cecilia, Lina Cristancho Fajardo, Sébastien Picault, Timothée Vergne, Elisabeta Vergu

► **To cite this version:**

Pauline Ezanno, Sandie Arnoux, Gael Beaunée, Hélène Cecilia, Lina Cristancho Fajardo, et al.. Apport de la modélisation épidémiologique à la santé animale. *Epidémiologie et Santé Animale*, 2022, Journées Scientifiques de l'Association pour l'Etude de l'Epidémiologie des Maladies Animales (AEEMA), 80, pp.37-56. <hal-04483137>

HAL Id: hal-04483137

<https://hal.inrae.fr/hal-04483137v1>

Submitted on 30 Aug 2024

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.



HAL Authorization

APPORT DE LA MODÉLISATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE À LA SANTÉ ANIMALE

Ezanno Pauline¹, Arnoux Sandie¹, Beaunée Gaël¹, Cecilia Hélène¹, Cristancho-Fajardo Lina^{1,3},
Picault Sébastien¹, Vergne Timothée² et Vergu Elisabeta³



RÉSUMÉ

Anticiper les dynamiques d'infection, à toutes les échelles (hôte, troupeau, bassin de production), permet de limiter l'impact des épizooties en identifiant des interventions adaptées selon la situation épidémiologique. Cet enjeu, crucial pour assurer durabilité de l'élevage, santé publique vétérinaire et bien-être animal, s'accroît encore en contexte de changements globaux du fait de l'évolution des composantes du système. La modélisation épidémiologique fournit un cadre d'analyse pertinent pour répondre à cet enjeu, complémentaire des approches observationnelles et expérimentales. Dans cet article, les apports de la modélisation épidémiologique sont illustrés au travers de quatre exemples de maladies animales : la diarrhée virale bovine, souvent étudiée dans un cadre mono-espèce d'hôte et de virus ; la peste porcine africaine, circulant à l'interface entre faunes sauvage et domestique ; les maladies respiratoires, dont la détection s'appuie de plus en plus sur l'utilisation de capteurs dans un contexte d'élevage de précision ; les maladies vectorielles, dont l'épidémiologie s'appuie sur une composante écologique forte, du fait de la multiplicité des espèces d'hôtes et de vecteurs, à la dynamique de population fortement impactée par les caractéristiques environnementales et climatiques. Ces exemples, englobant une diversité de situations du point de vue de la complexité des pathosystèmes, la dynamique épidémiologique engendrée et les liens avec l'environnement, permettront d'aborder les défis méthodologiques des approches de modélisation encore à relever : interconnexion aux données d'observation, modélisation en temps réel, intégration dans une approche *One Health - Eco Health*, prise en compte des interactions entre échelles, co-construction des modèles avec les gestionnaires de la santé animale et les décideurs publics, et modélisation des mécanismes décisionnels.

Mots-clés : épidémiologie prédictive, processus multi-échelles, données d'observation, une seule santé, santé/environnement, surveillance, stratégies de maîtrise, outils d'aide à la décision.

ABSTRACT

Anticipating infection dynamics, at all scales (host, herd, production area), makes it possible to limit the impact of animal epidemics by identifying interventions adapted to the epidemiological situation. This issue, which is crucial for ensuring the sustainability of livestock farming, veterinary public health and animal welfare, is even more important in the context of global changes due to the evolution of system components. Epidemiological modelling provides a relevant analytical framework to address this issue, complementing observational and experimental approaches.

.../..

Article reçu le 11 mai 2022 ; accepté le 25 novembre 2022

¹ Oniris, INRAE, BIOEPAR, Nantes, France

² ENVT, INRAE, IHAP, Toulouse, France

³ INRAE, Université Paris-Saclay, MaIAGE, Jouy-en-Josas, France

.../..

In this article, the contributions of epidemiological modelling will be illustrated through four examples of animal diseases: bovine viral diarrhoea, which is often studied within a single host and virus framework; African swine fever, which circulates at the interface between wild and domestic fauna; respiratory diseases, whose detection is increasingly based on the use of sensors in a precision farming context; and vector-borne diseases, whose epidemiology is highly driven by ecological processes, as multiple hosts and vector species are involved, with the population dynamics strongly impacted by environmental and climatic characteristics. These examples, encompassing a diversity of situations from the point of view of the pathosystem complexity, the generated epidemiological dynamics and the links with the environment, will allow us to address the methodological challenges still to be met: interconnecting models with observation data, real-time modelling, integrating models into a One Health - Eco Health approach, taking into account interactions between scales, co-constructing models together with animal health managers and public decision-makers, and modelling decision mechanisms.

Keywords: Predictive epidemiology, Multiscale processes, Observed data, One Health – Eco Health, Monitoring, Control strategy, Support decision tools.



I - INTRODUCTION

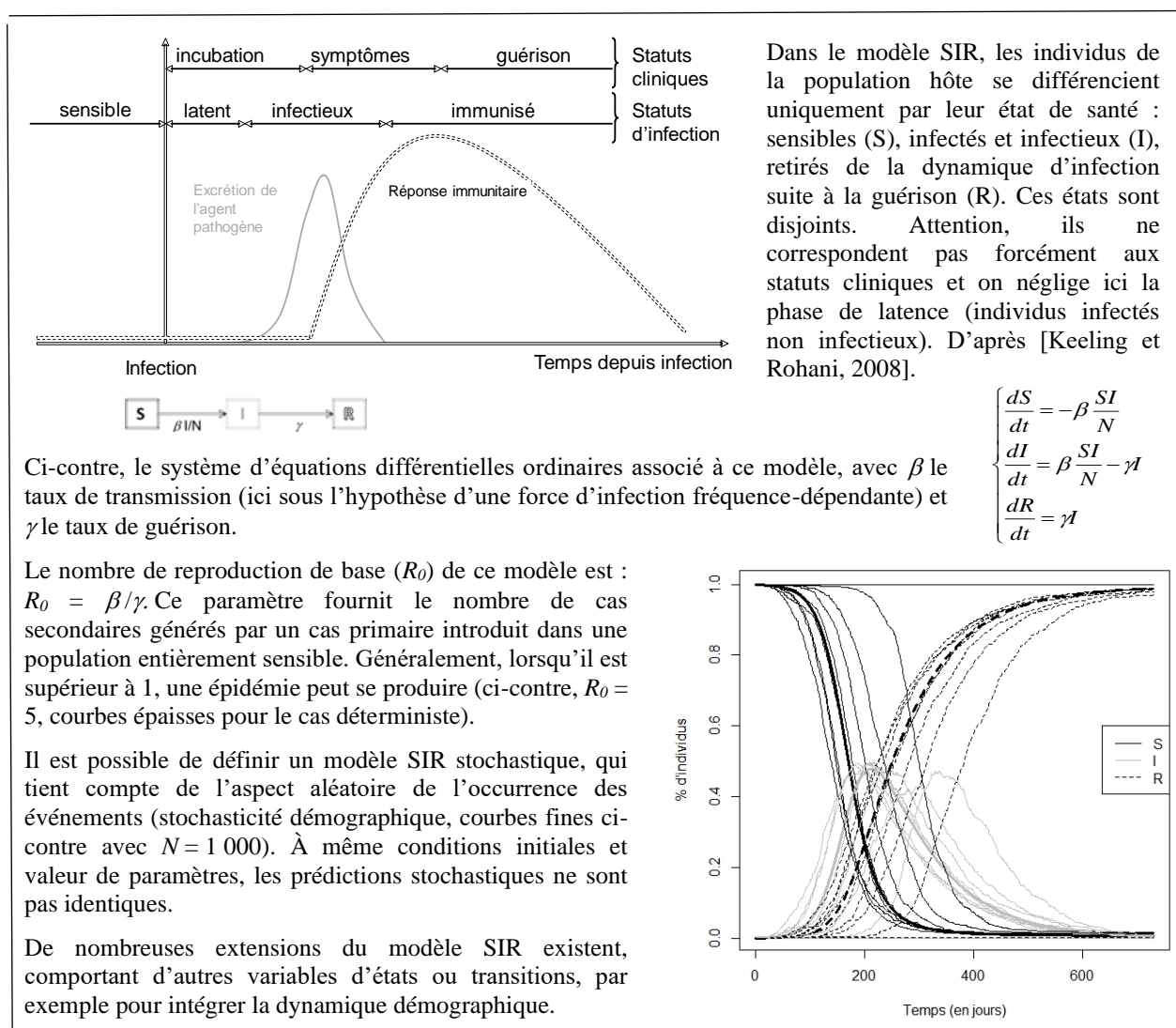
Comprendre et anticiper les dynamiques d'infection, tant en populations humaines qu'animales, est une tâche ardue mais néanmoins nécessaire pour contribuer à en limiter les impacts. Les systèmes épidémiologiques sont complexes, les processus ayant lieu à plusieurs échelles en interaction [Garabed *et al.*, 2019 ; Garira, 2017] : intra-hôte (virulence de l'agent pathogène, réponse immunitaire de l'hôte à l'infection), intra-population (structurée et composée d'individus hétérogènes en termes de sensibilité, d'excrétion, d'infectiosité), et inter-populations à large échelle (interactions *via* la mobilité ou indirectement par proximité géographique). De plus, ces systèmes impliquent souvent une diversité d'agents pathogènes, d'espèces d'hôtes, de types de populations d'hôtes et de modes de détection et moyens de gestion mobilisables par les gestionnaires de la santé. Les rôles joués par ces diverses composantes dans la dynamique d'infection restent mal connus. Enfin, ces systèmes sont en constante évolution, notamment du fait des changements globaux (dérèglement climatique, intensification des

voyages internationaux et du commerce d'animaux et de produits animaux) [Campbell-Lendrum *et al.*, 2015 ; Gibb *et al.*, 2020].

La modélisation épidémiologique (encart 1) a fait ses preuves comme cadre d'analyse pour mieux comprendre et anticiper l'émergence, la propagation et la persistance des maladies animales et en améliorer la surveillance et la gestion à toutes les échelles [Valleron, 2000 ; Ezanno *et al.*, 2012, 2020]. Elle permet de décrire rigoureusement les dynamiques d'infection pour un large éventail de situations. Daniel Bernoulli a été le premier à mobiliser la modélisation mathématique pour évaluer l'efficacité d'une méthode de prophylaxie pour maîtriser la propagation d'une maladie épidémique, la variole [Bernoulli, 1766]. Il a proposé un modèle générique simple, ne conservant que ce qui était clairement nécessaire pour représenter le système biologique. Puis, il a effectué l'analyse mathématique du modèle et son analyse de sensibilité, et enfin a évalué la robustesse de ses conclusions par rapport aux simplifications effectuées et ainsi testé leur pertinence.

Encart 1

Introduction à la modélisation épidémiologique - L'exemple du modèle SIR



Après ces recherches pionnières, la modélisation épidémiologique s'est principalement développée au début du vingtième siècle. Hamer [Hamer, 1906] a étudié la récurrence des épidémies de rougeole et a introduit l'un des concepts fondamentaux en épidémiologie : la propagation d'une épidémie dépend du taux de contact entre les individus sensibles et infectés. Il a formalisé cette idée par le principe d'action de masse, qui stipule que le taux de transmission d'une infection est proportionnel au produit des densités des individus sensibles et infectés [Anderson et May, 1991]. De son côté, Ross [Ross, 1908] a mis en évidence une relation entre l'occurrence du paludisme et l'abondance des moustiques, alors que la notion de

transmission vectorielle n'était pas encore connue, et a démontré qu'éradiquer le paludisme ne nécessitait pas nécessairement l'éradication des moustiques. La première formulation complète d'un modèle épidémiologique générique a été proposée quelques années plus tard [Kermack et McKendrick, 1927]. Son analyse a conduit au théorème du seuil : après l'introduction d'un individu infecté dans une population entièrement sensible, une épidémie se produira à condition que le nombre d'individus sensibles dépasse un seuil critique. Cela implique réciproquement que si la population comporte suffisamment d'individus immunisés, il n'y aura pas d'épidémie (immunité de troupeau).

Enfin, en 1931, Greenwood [Greenwood, 1931] a introduit l'idée que le hasard peut intervenir dans le processus de transmission : lors d'un contact donné, la transmission peut se produire ou non avec une certaine probabilité. Ces trois concepts fondamentaux, le taux de contact, le théorème du seuil et le caractère aléatoire de la transmission, sont à l'origine de l'épidémiologie théorique moderne.

La modélisation est complémentaire des approches observationnelles parfois limitées par des contraintes éthiques, logistiques et financières évidentes, mais qui fournissent les connaissances et données nécessaires pour construire des modèles parcimonieux et réalistes. En apportant une vision intégrée des systèmes épidémiologiques, la modélisation complète aussi les approches expérimentales qui génèrent des connaissances sur des processus ciblés en conditions contrôlées. Enfin, la modélisation permet de comparer et d'évaluer l'efficacité de stratégies de lutte, conventionnelles ou innovantes (jamais implémentées auparavant), à toutes les échelles (individu, groupe, population, métapopulation).

Les travaux de modélisation épidémiologique appliqués à la santé animale ont émergé plus tardivement, et ont tout d'abord principalement concerné des maladies zoonotiques telles que la tuberculose bovine [Anderson et Trehwella, 1985], la rage [Smith, 1985], ou la brucellose [Carpenter *et al.*, 1987]. Les approches de modélisation mobilisées sont proches entre santé animale et santé humaine, mais reposent souvent sur des hypothèses spécifiques car les populations d'hôtes présentent des différences notables. Tout d'abord, le contexte agro-socio-économique est crucial pour les systèmes biologiques gérés par l'homme, sources de revenus (animaux de rente) et fortement soumis aux attentes sociétales en termes d'éthique et de bien-être animal [Connehaye et Duée, 2015]. Les mesures conventionnelles de maîtrise des maladies animales peuvent ne plus être acceptables (ex : abattage sanitaire, utilisation d'antibiotiques). Ensuite, les interactions entre espèces, notamment faunes domestique et sauvage, entraînent des risques infectieux particuliers et militent en faveur d'une acception plus globale de la santé, tenant compte non seulement des humains et des animaux (*One Health*) mais aussi incluant plus

largement l'environnement (*Eco Health*) [Kleczkowski *et al.*, 2019 ; Pattanayak *et al.*, 2017]. L'intensité des interactions multi-espèces est amenée à croître du fait des pressions environnementales (artificialisation des terres et occupation par le bétail), démographiques (demande mondiale croissante en productions animales) et sociétales (conduite en plein air du bétail). Enfin, les populations animales sont soumises à des prises de décision récurrentes quant à la gestion de leur santé (commerce, mesures de maîtrise, *etc.*). Les critères économiques et l'impact sur le revenu des éleveurs sont incontournables à prendre en compte pour évaluer les stratégies de maîtrise, et peuvent parfois être en contradiction avec les attentes sociétales. Ces particularités ne font l'objet de recherches que depuis peu.

Au travers d'exemples de modèles de maladies épizootiques et enzootiques, nous présentons dans cet article les apports de la modélisation en épidémiologie animale et discutons des défis à relever, en mettant l'accent sur la nécessité d'adopter des approches interdisciplinaires. Les apports de la modélisation sont illustrés au travers de quatre exemples de maladies animales, de complexité de représentation croissante : (1) la diarrhée virale bovine (BVD), souvent étudiée dans un cadre mono-espèce d'hôte et de virus ; (2) la peste porcine africaine (PPA), circulant à l'interface entre faunes sauvage et domestique ; (3) les maladies respiratoires, dont la détection s'appuie de plus en plus sur l'utilisation de capteurs dans un contexte d'élevage et de médecine de précision ; et enfin (4) les maladies vectorielles, pour lesquelles les modèles tiennent généralement compte des interactions entre les multiples espèces d'hôtes et de vecteurs, ainsi que de l'impact des caractéristiques environnementales et climatiques sur leur dynamique de population. Ces exemples permettent de discuter des nombreux défis encore à relever : mieux interconnecter les modèles aux données d'observation, et si possible aller vers une modélisation en temps réel et nourrie de données collectées en routine en élevage ou sur un territoire ; considérer la diversité des composantes du système biologique dans une approche *One Health - Eco Health* ; accroître les connaissances sur les interactions entre

échelles hôtes/population/région et mieux les prendre en compte ; co-construire les modèles avec les gestionnaires de la santé et les décideurs publics pour en faciliter l'usage pour

l'appui à la décision, ainsi qu'intégrer les décisions de ces acteurs et leur dynamique en contexte de ressources contraintes.

II - GÉRER LA DIARRHÉE VIRALE BOVINE DU TROUPEAU À LA RÉGION

La diarrhée virale bovine (BVD) est une maladie enzootique présente partout dans le monde [Pinior *et al.*, 2017]. Elle entraîne avortements, retards de vêlage et mortalité [Gates *et al.*, 2013]. Bien que des programmes de maîtrise soient appliqués dans de nombreux pays [Richter *et al.*, 2019], la BVD reste un problème pour les éleveurs [Evans *et al.*, 2019]. Après l'introduction du virus dans un troupeau indemne, une épizootie peut se produire et disparaître souvent spontanément car la plupart des animaux infectés sont rapidement immunisés à vie [Brownlie *et al.*, 1987]. Cependant, l'infection de femelles en milieu de gestation peut donner lieu à la naissance de veaux infectés persistants immunotolérants (IPI) [Fray *et al.*, 2000]. Ces IPI excrètent massivement le virus toute leur vie et ont une durée de vie réduite, la moitié d'entre eux mourant pendant leur première année de vie [Houe, 1993]. Les IPI représentent un risque pour les autres animaux de leur troupeau, ainsi que pour les troupeaux en contact. D'une part, le fort renouvellement des animaux en troupeaux bovins compromet l'établissement d'une immunité de troupeau durable. D'autre part, les contacts entre troupeaux voisins au pâturage et les achats d'animaux potentiellement porteurs du virus conduisent à des réintroductions régulières du virus [Gates *et al.*, 2013 ; Graham *et al.*, 2016].

Cette maladie, pour laquelle beaucoup de connaissances et de données existent tant sur le fonctionnement des populations hôtes que sur son épidémiologie, a été largement étudiée par modélisation pour différents systèmes d'élevage. Ces travaux ont permis de mieux comprendre la propagation et la maîtrise de ce virus à l'échelle d'un troupeau [Viet *et al.*, 2007], mais aussi à une plus large échelle régionale en intégrant les deux voies majeures de transmission, les relations de proximité géographique et les relations commerciales.

À l'échelle du troupeau, en prenant l'exemple des travaux réalisés en France, plusieurs modèles ont été co-construits avec les groupements de défense sanitaire (GDS Bretagne et Bourgogne, notamment), fortement impliqués dans la gestion individuelle et collective de cette maladie. Les modèles développés ont pris en compte les spécificités des systèmes d'élevage, telle que la structure des troupeaux laitiers dans lesquels les jeunes veaux sont rapidement séparés de leurs mères [Ezanno *et al.*, 2008]. Ils ont aussi permis d'évaluer des stratégies de maîtrise, telle que la vaccination en troupeaux allaitants [Arnoux *et al.*, 2021], allant vers des outils d'aide à la décision de maîtrise de cette maladie pour les gestionnaires de la santé animale (EvalBVD [Ezanno *et al.*, 2018]).

À l'échelle inter-troupeaux, des approches de modélisation statistique ont été mobilisées par plusieurs équipes internationales pour identifier les facteurs de risque. Ainsi, les contacts de voisinage et les mouvements commerciaux ont été mis en évidence comme contribuant à la propagation du virus à large échelle avec des résultats contrastés entre troupeaux laitiers et allaitants [Gates *et al.*, 2013 ; Graham *et al.*, 2016 ; Ersboll *et al.*, 2010]. En combinant analyses statistiques et modélisation mécaniste, l'étude de l'impact du réseau commercial sur la propagation du virus a mis en avant le rôle de l'achat de jeunes animaux [Gates *et al.*, 2014]. Il a été montré que les stratégies de régulation du commerce d'animaux devraient cibler les fermes à fort mouvement [Tinsley *et al.*, 2012] ou des systèmes de production spécifiques [Iotti *et al.*, 2019] pour parvenir à une gestion efficace. Une approche purement mécaniste a permis de quantifier la contribution relative des deux voies de transmission inter-troupeaux aux nouvelles infections [Qi *et al.*, 2019], en tenant compte de l'hétérogénéité des troupeaux et des

mouvements commerciaux. Par une approche similaire, la valeur ajoutée attendue du programme d'éradication irlandais a été quantifiée [Thulke *et al.*, 2018].

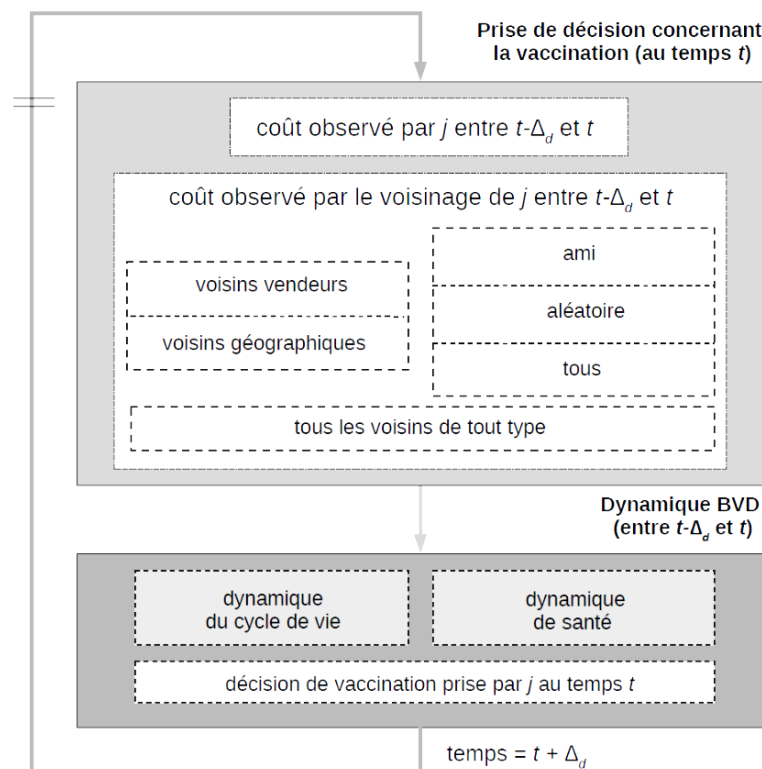
L'ensemble de ces modèles à différentes échelles (troupeau, région, voire pays) contribue à informer les décisions de maîtrise individuelles, ainsi que le décideur public instaurant des programmes nationaux, en permettant de comparer, toutes choses égales par ailleurs, des interventions. La complémentarité des approches mobilisées et la concordance des résultats sont un atout car cela renforce la robustesse des conclusions tirées et augmente ainsi la confiance que l'on peut leur accorder. Cependant, ces modèles, comme souvent en épidémiologie animale, n'intègrent pas la dynamique de prise de décisions par les éleveurs ou le décideur

public. Pourtant, d'une part, ces décisions interagissent avec la dynamique épizootique et, d'autre part, des comportements stratégiques peuvent émerger des interactions entre éleveurs. Pour la prise en compte des décisions de ces acteurs, une première catégorie simple d'approches consiste à évaluer l'effet que certaines décisions peuvent avoir sur la dynamique épidémique, sans considérer les mécanismes sous-jacents à ces interactions. D'autres approches, plus méthodologiques, cherchent soit à expliquer l'émergence de comportements stratégiques de la part des éleveurs (par exemple, en utilisant la théorie des jeux classique), soit à appuyer la décision d'un décideur public (en utilisant des techniques d'optimisation, le plus souvent fondées sur des simulations). Un cadre de modélisation a été proposé pour intégrer les décisions des éleveurs dans un modèle épidémiologique à large échelle [Cristancho-Fajardo *et al.*, 2021], appliqué à la gestion de la BVD en zone enzootique (figure 1) [Cristancho-Fajardo *et al.*, 2022].

Figure 1

Schéma d'un modèle couplant dynamiques épidémiologique et décisionnelle : cas de la vaccination contre la diarrhée virale bovine (BVD).

Chaque éleveur j prend sa décision selon son coût observé à l'intervalle de temps précédent et celui de ses voisins (un ou plusieurs, variable ou constant, choisis parmi ceux à qui il a acheté des animaux et/ou ses voisins géographiques). D'après [Cristancho-Fajardo *et al.*, 2022].



Dans des contextes épidémiologiques où une multitude de connaissances et de données sont disponibles et où le système biologique reste relativement simple, il est possible de proposer une diversité d'approches de modélisation aux regards complémentaires. Cependant, plusieurs défis restent à relever. Tout d'abord, proposer un cadre de modélisation unifié, nourri des données collectées en routine (détention, commerce, détection), permettrait de représenter et donc de comparer des situations épidémiologiques contrastées (type d'élevage,

densités, flux commerciaux, programme de lutte ou de surveillance). Ensuite, intégrer les prises de décisions individuelles et collectives des éleveurs et gestionnaires permettrait de mieux considérer les jeux d'acteurs et leur impact sur l'efficacité des mesures mises en place, notamment à large échelle. Enfin, des données complémentaires sont à intégrer par exemple lors de l'estimation des paramètres des modèles mécanistes, telles que les données phylogénétiques qui aident à retracer les chaînes de transmission [Guinat *et al.*, 2021].

III - ANTICIPER UNE FUTURE CRISE SANITAIRE DE PESTE PORCINE AFRICAINE

La peste porcine africaine (PPA) est une maladie animale émergente qui se propage en Europe et en Asie à l'interface entre les porcs domestiques et leurs divers homologues sauvages [Sánchez-Cordón *et al.*, 2019 ; EFSA, 2021]. Cette maladie virale non zoonotique est originaire d'Afrique subsaharienne, où elle est transmise de manière asymptomatique chez les phacochères et les potamochères. Les sangliers et les porcs domestiques sont des hôtes sensibles, avec des taux de létalité de près de 100 % pour les souches virulentes telles que celle qui circule actuellement sur le continent eurasiatique [Dixon *et al.*, 2020]. En raison de l'absence actuelle de traitement et de vaccin, du taux de létalité élevé et de la mise en œuvre de mesures de maîtrise drastiques, la PPA a un impact mondial important sur la santé et le bien-être des animaux, les moyens de subsistance des agriculteurs, la sécurité alimentaire et l'économie du secteur de l'élevage [Dixon *et al.*, 2020]. Elle menace également la biodiversité des suidés sauvages dans certaines régions du monde [Luskin *et al.*, 2021]. Le virus se propage à l'échelle internationale en raison de la mobilité des animaux et des denrées alimentaires d'origine animale, ce qui fait de la PPA une menace majeure pour la plupart des pays ayant une industrie porcine [Vergne *et al.*, 2017]. Par conséquent, depuis le 21 avril 2021, la PPA est classée comme une maladie A+D+E dans la législation européenne, impliquant que des mesures d'éradication doivent être immédiatement

prises dès que la maladie est détectée sur un territoire (A), que l'émergence de la maladie dans un pays membre entraîne nécessairement des restrictions commerciales entre pays membres (D) et que des protocoles de surveillance sont obligatoires dans les pays membres et doivent être validés par la Commission européenne (E).

En Europe, de nombreuses données sont souvent disponibles sur les hôtes domestiques, comme la localisation et la taille des élevages, leur type de production, leur conduite, voire les échanges commerciaux d'animaux. Cela permet de construire des modèles épidémiologiques détaillés [Ezanno *et al.*, 2020]. Au contraire, peu d'informations existent sur les espèces sauvages, leur dynamique, leur capacité à interagir entre elles et avec les animaux domestiques. Représenter l'interface entre élevages et faune sauvage constitue donc à la fois un défi méthodologique et un enjeu majeur étant donné le rôle qu'elle joue dans les épizooties.

La PPA est souvent étudiée en considérant une seule espèce d'hôte, alors que le virus circule à l'interface entre faunes sauvage et domestique, impliquant donc plusieurs espèces d'hôtes, avec des interactions écologiques complexes. Des modèles de simulation dans le compartiment domestique ont permis d'évaluer des réglementations plus strictes en Europe vis-à-vis de la PPA [Halasa *et al.*, 2016]. D'autres, se focalisant sur le compartiment sauvage, ont produit des résultats pessimistes

amenant à l'utilisation de mesures alternatives [Lange, 2015], telles que les barrières et la chasse dans les zones de rétention utilisées en Belgique [EFSA, 2021]. Cependant, décider des mesures à mettre en œuvre reste un défi, notamment lorsque les décisions doivent être prises en temps réel. Pour améliorer la préparation mondiale aux épizooties de PPA, considérer explicitement l'interface entre le bétail et la faune sauvage est une priorité qui aiderait à évaluer des mesures de maîtrise alternatives [Hayes *et al.*, 2021]. Afin de renforcer la capacité des modélisateurs à fournir appui et conseil aux décideurs en temps de crise et de promouvoir les collaborations internationales, un premier défi de modélisation a été organisé en santé animale (ASF Challenge), en utilisant les données synthétiques d'une épizootie de PPA simulée à l'interface entre les porcs domestiques et les sangliers [Picault *et al.*, 2022b]. Cinq équipes

internationales ont chacune développé un modèle (tableau 1) ajusté aux données synthétiques à trois stades différents de l'épizootie, puis ont prédit le développement spatio-temporel de l'épizootie et évalué l'efficacité d'un nombre limité de stratégies de gestion [Ezanno *et al.*, 2022]. En parallèle, du fait de la situation actuelle de risque accru d'émergence de la PPA, d'autres équipes ont développé des modèles s'intéressant aussi à cette interface mettant en jeu plusieurs espèces d'hôtes au comportement et à la contribution à l'épizootie très contrastés [ex : Yoo *et al.*, 2021]. Le foisonnement de modèles peut être vu comme une limite pour les décideurs publics, compliquant l'usage des prévisions réalisées. Cependant, les épizooties passées ont démontré l'intérêt de combiner les résultats de plusieurs approches de modélisation pour améliorer la robustesse des conclusions tirées [Pei *et al.*, 2019].

Tableau 1

Principales caractéristiques des modèles proposés par les équipes participant à ASF Challenge.

D'après [Ezanno *et al.*, 2022].

Équipe	Sangliers (S)		Porcs (P)		Interface entre espèces	Unité spatiale
	Modèle	Unité	Modèle	Unité		
CIRAD	MSC*	Individu	Probabilité	Élevage	S \Rightarrow P**	Hexagone (86,6 km ²)
UK	MSC	Individu	MSC	Individu	S \Leftrightarrow P	Rectangle (7,5 km ²)
INRAE	MSC	Individu	MSC	Élevage	S \Leftrightarrow P	Hexagone (195 km ²)
Massey	MSC	Individu	MSC	Élevage	S \Leftrightarrow P	Carré (10 km ²)
WUR	MSC	Zone	MSC	Élevage	S \Rightarrow P	Carré (1 km ²)

*MSC : modèle stochastique à compartiments ; **Fonction des cas observés et non via les sorties du modèle.

Un défi encore à relever en France est d'établir une communication fluide et réciproque entre les décideurs publics en santé animale, la communauté scientifique (dont les modélisateurs en épidémiologie animale), et la société civile (notamment au regard de l'acceptabilité des mesures de lutte face aux épizooties). Des challenges de modélisation tels que celui organisé pour la PPA contribuent

à répondre à ce défi et devraient être reconduits, en y associant plus explicitement les pouvoirs publics. Cela aiderait aussi à illustrer le bénéfice de s'appuyer non sur un modèle unique mais sur de multiples modèles développés par diverses équipes, par exemple en mobilisant des modèles d'ensemble pour mieux soutenir la décision publique.

IV - LIMITER LES SYNDROMES RESPIRATOIRES DES JEUNES ANIMAUX

Les maladies respiratoires sont un problème majeur pour de nombreux animaux d'élevage (*Bovine Respiratory Disease* - BRD chez les bovins ; *Early Respiratory Disease Complex* et grippe aviaire chez les poulets ; syndrome dysgénésique et respiratoire porcin et grippe porcine), notamment dans le jeune âge et en début d'engraissement. Le transport et le mélange d'animaux provenant de différents élevages naisseurs [Gray *et al.*, 2021], ainsi que la diversité des agents pathogènes impliqués [Kudirkiene *et al.*, 2021 ; Fablet *et al.*, 2012] rendent ces maladies difficiles à anticiper, détecter et maîtriser. Ces troubles de santé sont souvent prévenus par l'usage de vaccins ou traités par des antibiotiques pour en limiter l'impact sur la santé et le bien-être des animaux, et réduire les pertes économiques dues à la réduction du gain de poids. Cependant, l'usage de vaccins parfois vivants peut entraîner des interactions avec les souches d'agents pathogènes, aux conséquences mal maîtrisées [Kvisgaard *et al.*, 2020]. De plus, l'usage d'antibiotiques doit être raisonné pour limiter les risques de développement de résistances chez les agents pathogènes [Woolhouse *et al.*, 2015].

Beaucoup des modèles développés se concentrent sur l'identification des facteurs de risque et des prédicteurs statistiques de l'apparition et de l'impact de ces maladies [exemple en bovins : Wisnieski *et al.*, 2021]. Les modèles mécanistes, dans lesquels tous les processus impliqués dans la dynamique du pathosystème sont explicités, y compris les méthodes de détection et les mesures de maîtrise, constituent un levier complémentaire pour mieux comprendre les dynamiques d'infection aux différentes échelles (intra-individuelles, intra-lot, intra-élevage, le long de la chaîne de production primaire) et comparer des mesures de maîtrise en tenant compte du compromis entre les critères de décision relatifs à la santé, au bien-être et aux aspects financiers de l'élevage.

À l'échelle intra-individuelle, des modèles mécanistes ont permis de mieux comprendre les interactions complexes entre agents

pathogènes et système immunitaire des hôtes. La réponse de l'hôte à une infection respiratoire a été par exemple modélisée en représentant la dynamique d'infection des macrophages pulmonaires, cellules cibles de l'infection [Go *et al.*, 2014]. Ce modèle a été appliqué à l'infection par le virus du syndrome dysgénésique respiratoire porcin (SDRP), une maladie enzootique mondiale responsable de conséquences économiques énormes pour l'industrie porcine [Nathues *et al.*, 2017]. L'interaction entre le virus, les cellules cibles et les différentes cytokines, notamment leur influence sur la durée de l'infection, restait mal connue. Le modèle a produit des résultats contre-intuitifs, suggérant que les rebonds de virémie observés dans les données, et donc l'éventuelle transmission prolongée du virus dans un troupeau, pourraient être empêchés par la modification de la réponse immunitaire au moyen de vaccins [Go *et al.*, 2019].

Au sein d'un lot d'animaux, des modèles mécanistes permettent de hiérarchiser les interventions selon leur capacité à réduire les cas, les pertes, ou l'usage d'antibiotiques, voire ces différents critères simultanément, en tenant compte des modalités de détection utilisées en routine en élevage (détection des signes cliniques, de l'hyperthermie, ou échantillonnage systématique aléatoire). Il est également possible de comparer différents systèmes d'élevage, comme cela a été réalisé par exemple pour les jeunes bovins de boucherie en comparant systèmes français et américains [Picault *et al.*, 2022a]. Ce modèle a été développé en mobilisant un cadre de modélisation générique [EMULSION, Picault *et al.*, 2019] qui fournit un langage dédié et une architecture logicielle à base d'agents. Cette approche répond aux besoins récurrents de transparence, fiabilité et flexibilité en modélisation épidémiologique. La révision des hypothèses du modèle ne nécessite plus de réécrire le code, ce qui facilite aussi les interactions avec les scientifiques non modélisateurs et les gestionnaires de la santé. Ainsi, un tel modèle s'adapte facilement à d'autres types d'élevage de jeunes animaux, en considérant l'impact de leurs pratiques

d'élevage sur la structure du troupeau (ex : conduite en bandes en élevage porcin) et donc sur les contacts et la transmission des agents pathogènes [Sicard *et al.*, 2021].

Enfin, le long de la chaîne d'approvisionnement des animaux engraisés, des modèles mécanistes ont permis d'identifier les changements structurels qui permettraient de diminuer les risques d'occurrence de troubles respiratoires dans les premières semaines d'allotement, notamment en limitant la distance parcourue par les animaux transportés entre les élevages vendeurs et acheteurs [Morel-Journel *et al.*, 2021a] et l'hétérogénéité de constitution des lots en matière d'élevages naisseurs de provenance [Morel-Journel *et al.*, 2021b].

Ces exemples illustrent des apports complémentaires de la modélisation selon l'échelle d'étude de la dynamique d'infection. Cependant, tandis que les maladies respiratoires impliquent plusieurs souches d'un même agent pathogène, voire plusieurs agents pathogènes (virus et bactéries), susceptibles de co-circuler, elles sont le plus souvent étudiées sous le prisme d'un unique agent pathogène.

Un premier défi consiste à tenir compte de la co-circulation des agents pathogènes et des interactions engendrées impactant leur transmission [Saade *et al.*, 2020 ; Barfield *et al.*, 2015].

Par ailleurs, les modèles épidémiologiques s'appuient sur les données d'observation, nombreuses mais aussi fortement hétérogènes entre pays, zones géographiques et élevages, ce qui rend délicates les évaluations et comparaisons de systèmes par des approches observationnelles. L'intégration de telles données dans les modèles mécanistes constitue donc un nouveau défi, à la fois pour faciliter la comparaison de situations contrastées, mais aussi d'un point de vue méthodologique pour renforcer la robustesse et le réalisme des modèles. Ainsi, parmi les données collectées en routine en élevage, les données de capteurs deviennent plus fréquentes. Elles rendent compte en temps réel de l'état (indirect) de l'animal et des conditions d'élevage. Intégrer ces nouvelles données nécessite de développer des méthodes dédiées permettant d'initialiser les modèles en temps réel, au plus proche du terrain.

V - ANTICIPER ET LIMITER LA CIRCULATION DES MALADIES VECTORIELLES

Les agents pathogènes transmis par des vecteurs constituent une menace croissante pour la santé animale et humaine dans le monde [Leta *et al.*, 2018]. Ils touchent plus d'un milliard de personnes chaque année et peuvent avoir un impact dramatique sur la production alimentaire. Jusqu'à présent, ils étaient principalement limités aux milieux tropicaux, mais les changements globaux (climat, mobilité humaine et animale, utilisation des paysages) créent les conditions propices à leur émergence dans de nouvelles régions [Parham *et al.*, 2015]. Les arbovirus (virus transmis de façon biologique par des arthropodes) sont particulièrement préoccupants en raison de leur fréquente transmission entre de multiples espèces d'hôtes et de leur potentiel zoonotique. Leur transmission implique des processus

complexes, dynamiques et à plusieurs échelles, de l'acquisition du virus par le vecteur à sa propagation dans les populations hôtes [Raquin *et al.*, 2017]. La compétence du vecteur (c'est-à-dire sa capacité à être infecté et à transmettre le virus) varie entre les espèces de vecteurs et entre les populations, et est influencée par les variations de température, d'humidité ou d'agents pathogènes co-infectants. De plus, les préférences trophiques varient entre les espèces de vecteurs et dépendent de la disponibilité des hôtes. Enfin, la virémie de l'hôte vertébré, et donc la transmission du virus aux vecteurs, dépend des espèces hôtes et de l'efficacité de leur système immunitaire, éventuellement modulée par une co-infection antérieure ou concomitante [Escribano-Romero *et al.*, 2021]. Ainsi, la dynamique de transmission, variant avec la densité des

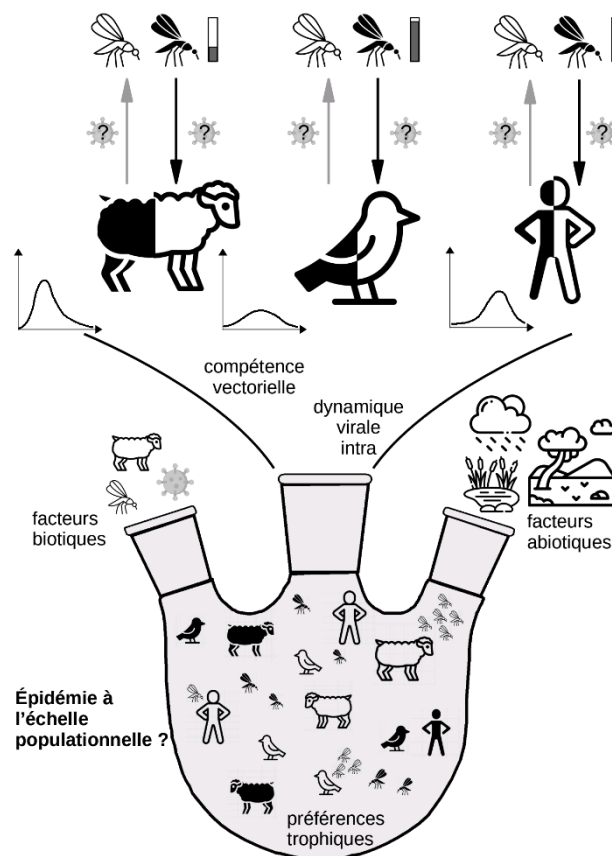
vecteurs compétents et l'attractivité des hôtes disponibles et compétents, est modulée par des facteurs génétiques (génotype du virus, espèces de vecteurs et d'hôtes), biotiques (dose de virus, co-infection) et abiotiques (température, humidité), variables dans l'espace et dans le temps. La dynamique de ces systèmes très complexes repose donc sur des interactions entre dynamique d'infection intra-

individuelle (des hôtes et des vecteurs) et dynamiques épidémiques aux échelles populationnelles, mais aussi sur des interactions entre des entités et processus aux niveaux écologique (vecteurs, climat, occupation des sols), agronomique (élevages, densité, commerce) et épidémiologique (virus, capacités vectorielles, réponse des hôtes à l'infection) (figure 2).

Figure 2

De la dynamique virale intra-hôte et intra-vecteur aux conséquences populationnelles en termes de dynamique épidémique, pour un système multi-espèces d'hôtes influencé par des facteurs (a)biotiques.

Les hôtes et vecteurs non infectés sont en blanc, les infectés en noir.



Nombre de maladies vectorielles étant zoonotiques [Cleaveland *et al.*, 2001 ; Taylor *et al.*, 2001], la protection de la santé animale offre l'avantage de protéger également la santé humaine. Pour étudier l'épidémiologie des maladies vectorielles, il est souvent nécessaire de considérer l'interface entre zones anthropisées ou urbaines, zones d'élevage et zones forestières abritant la faune sauvage.

Ainsi, des arboviroses majeures touchant l'homme (fièvre jaune, dengue, chikungunya, zika) possèdent toutes un cycle sylvatique chez les primates non-humains [Valentine *et al.*, 2019]. L'existence d'un tel cycle implique une possibilité de réintroduction régulière du virus dans la population humaine par le biais de la faune sauvage (aussi appelée *spillover*), mettant en péril les stratégies de maîtrise [Faria

et al., 2019]. À l'inverse, l'homme peut également importer le virus dans une population naïve de la faune sauvage (appelé aussi *spillback*), et être à l'origine de l'émergence d'un cycle sur de nouveaux territoires [Bryant *et al.*, 2007]. Cette configuration implique une double menace pour la biodiversité, les primates subissant des pertes dues à la maladie ainsi qu'au braconnage par peur de la transmission à l'homme [Bicca-Marques *et al.*, 2010].

Ces scénarios orientent progressivement vers une intégration dans les modèles des aspects évolutifs concernant l'adaptation des arbovirus à une diversité d'hôtes et de vecteurs. Ces questions de recherche impliquent cependant de collecter des données coûteuses, par le biais d'infections expérimentales par exemple. Les modèles intra-hôtes (ex : en santé humaine [Handel *et al.*, 2020 ; Clapham *et al.*, 2016] et animale [Cecilia *et al.*, 2022b]) tentent de pallier la petite taille des échantillons pour mieux comprendre la dynamique d'infection des hôtes. Ces approches permettent aussi d'identifier de possibles compromis évolutifs entre les processus biologiques à l'origine des dynamiques virales observées [Althouse et Hanley, 2015 ; Ben-Shachar et Koelle, 2018], et ainsi d'expliquer et de quantifier l'hétérogénéité de compétence des hôtes et des vecteurs qui peut exister dans différentes communautés écologiques.

À l'échelle populationnelle, la modélisation permet ensuite une prise en compte fine des structures de contact entre populations et de l'hétérogénéité de compétence, ainsi que de la préférence trophique des vecteurs [Roche et Guégan, 2011]. Cette vision intégrée permet de jauger différents scénarios d'émergence [Cecilia *et al.*, 2020 ; Fischer *et al.*, 2013 ; Guis *et al.*, 2012] et de concentrer les efforts

sur le terrain là où ils seront les plus utiles. Des approches spatialisées, ayant par exemple recours aux données satellitaires particulièrement utiles dans les zones difficiles d'accès [Stefani *et al.*, 2013 ; Mercier *et al.*, 2019], permettent de tenir compte de la variabilité du paysage et de son impact sur la dynamique et la mobilité des espèces d'hôtes et de vecteurs impliquées. Enfin, des modèles de la dynamique épidémique à large échelle [Sumner *et al.*, 2017] permettent de mieux comprendre la contribution relative des différentes espèces d'hôtes et de vecteurs en interaction (ex. pour la fièvre catarrhale ovine (BTV) : [Turner *et al.*, 2012 ; Charron *et al.*, 2013]). Pour la plupart des arboviroses d'importance en santé animale, plusieurs modèles existent (exemples de revues de la littérature : BTV [Courtejoie *et al.*, 2018] ; fièvre de la vallée du Rift : [Métras *et al.*, 2011 ; Cecilia *et al.*, 2022a]), apportant une vision complémentaire du fonctionnement de ces systèmes complexes et de leur possible gestion.

À ce jour, on ignore encore comment la variabilité des dynamiques virales intra-hôte et intra-vecteur influence la propagation des arbovirus à grande échelle [Esser *et al.*, 2019]. Les défis consistent à expliciter les contributions des hôtes, des vecteurs et des voies de transmission à l'émergence et à la propagation des arbovirus [Webster *et al.*, 2017], cibler les composants clés par des interventions pertinentes et parvenir à une meilleure préparation à l'émergence des virus. De tels défis requièrent une approche interdisciplinaire intégrative reliant la biologie expérimentale et la biologie computationnelle. À cela s'ajoute le défi de la prise en compte de la co-circulation d'arbovirus co-portés par les mêmes vecteurs ou hôtes, et les effets de limitation ou d'amplification associés.

VI - CONCLUSION

La modélisation a largement contribué à mieux comprendre, anticiper et maîtriser la propagation des agents pathogènes dans les populations animales. Des défis à relever ont été identifiés pour répondre aux

problématiques de santé animale de demain : s'adosser aux données collectées en routine et permettre une modélisation en temps réel, co-construite avec les gestionnaires de la santé et les décideurs publics et intégrant leurs

décisions ; mobiliser une approche *One Health - Eco Health* pour considérer toutes les composantes des pathosystèmes et leurs interactions ; mieux comprendre les interactions entre l'échelle intra-hôte et l'échelle populationnelle et leurs impacts sur les dynamiques épidémiques et leur maîtrise. Ces nouveaux défis motivent à poursuivre l'effort interdisciplinaire, en combinant les disciplines des sciences formelles, des sciences du vivant, et des sciences économiques. De plus, l'essor du séquençage et l'avènement des approches phylodynamiques analysant conjointement données épidémiologiques et données génomiques des agents pathogènes, introduits depuis une vingtaine d'années en épidémiologie humaine, pourraient permettre de compléter la panoplie d'approches de modélisation en épidémiologie animale, notamment en ce qui concerne la compréhension des processus de transmission dans des systèmes complexes associés à des observations imparfaites [Guinat *et al.*, 2021]. Cependant, l'affinage croissant des modèles doit être soigneusement équilibré par les données accessibles. En effet, des modèles sont souvent construits alors que peu de données existent et que de nombreux processus sont observés de manière incomplète et/ou

imprécise. La structure des modèles est guidée par les connaissances biologiques, mais définir les fonctions et les valeurs des paramètres des modèles nécessite de s'adosser à des essais expérimentaux et des observations de terrain, en mobilisant les méthodes d'inférence pertinentes. Un enjeu incontournable est de garantir des données FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*), un défi en santé animale comme dans de nombreux autres domaines [Wilkinson *et al.*, 2018 ; Meyer *et al.*, 2021]. Un autre enjeu est d'améliorer la transparence et la flexibilité des modèles pour renforcer les relations entre disciplines, et entre les universitaires et les parties prenantes [Picault *et al.*, 2019]. Des modèles trop complexes ne peuvent être directement transférés aux gestionnaires de la santé. Pourtant, ces derniers sont de plus en plus enclins à tenir compte des résultats *in silico* dans leur prise de décision [Sutherland et Freckleton, 2012 ; Thulke *et al.*, 2018]. Il est donc nécessaire de poursuivre le développement, avec les utilisateurs finaux, de modèles épidémiologiques flexibles représentant un large éventail de scénarios réalistes et de les transformer en outils d'aide à la décision aidant à hiérarchiser les stratégies alternatives.

BIBLIOGRAPHIE

- Althouse B.M., Hanley K.A. - The tortoise or the hare? Impacts of within-host dynamics on transmission success of arthropod-borne viruses. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2015, **370**, 20140299.
<http://doi.org/10.1098/rstb.2014.0299>
- Anderson R.M., Trewhella W. - Population-dynamics of the badger (*Meles-meles*) and the epidemiology of bovine tuberculosis (*Mycobacterium-bovis*). *Phyl. Trans. Roy. Soc. London B*, 1985, **310**(1145), 327-381.
- Arnoux S., Bidan F., Damman A., Petit E., Assié S., Ezanno P. - To vaccinate or not: impact of bovine viral diarrhoea in French cow-calf herds. *Vaccines*, 2021, **9**(10), 1137.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9101137>
- Barfield M., Orive M.E., Holt R.D. - The role of pathogen shedding in linking within- and between-host pathogen dynamics. *Math. Biosci.*, 2015, **270**, 249-262.
<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2015.04.010>
- Ben-Shachar R., Koelle K. - Transmission-clearance trade-offs indicate that dengue virulence evolution depends on epidemiological context. *Nat. Commun.*, 2018, **9**, 2355.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04595-w>
- Bernoulli D. - Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité cause par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Histoire de l'Académie royale des sciences : mémoires de mathématiques et de physiques*, 1766, 1-40.

- Bicca-Marques J.C., Freitas D.S. - The role of monkeys, mosquitoes and humans in the occurrence of a yellow fever outbreak in a fragmented landscape in south Brazil: protecting howler monkeys is a matter of public health. *Trop. Cons. Sci.*, 2010, **3**(1),78-89.
- Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J., Pocock D.H. - Pathogenesis and Epidemiology of Bovine Virus Diarrhoea Virus Infection of Cattle. *Ann. Vet. Res.*, 1987, **18**, 157-166.
- Bryant J.E., Holmes E.C., Barrett A.D.T. - Out of Africa: A Molecular Perspective on the Introduction of Yellow Fever Virus into the Americas. *PLoS Pathog.*, 2007, **3**(5), e75. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030075>
- Campbell-Lendrum D., Manga L., Bagayoko M., Sommerfeld J. - Climate change and vector-borne diseases: what are the implications for public health research and policy? *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2015, **370**, 20130552. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0552>
- Carpenter T.E., Berry S.L., Glenn J.S. - Economics of brucella-ovis control in sheep - computerized decision-tree analysis. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1987, **190**(8), 983-7.
- Cecilia H., Drouin A., Métras R., Balenghien T., Durand B., Chevalier V., Ezanno P. - Mechanistic models of Rift Valley fever virus transmission dynamics: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2022a, **16**(11), e0010339, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010339>
- Cecilia H., Métras R., Fall A.G., Lo M., Lancelot R., Ezanno P. - It's risky to wander in September: modelling the epidemic potential of Rift valley fever in a Sahelian setting. *Epidemics*, 2020, **33**, 100409, <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2020.100409>
- Cecilia H., Vriens R., Schreur P.W., de Wit M., Métras R., Ezanno P., ten Bosch Q. - Heterogeneity of Rift valley fever virus transmission potential across livestock hosts, quantified through a model-based analysis of host viral load and vector infection. *PLoS Comput. Biol.*, 2022b, **18**(7), e1010314, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010314>
- Charron M.V.P., Kluiters G., Langlais M., Seegers H., Baylis M., Ezanno P. - Seasonal and spatial heterogeneities in host and vector abundances impact the spatiotemporal spread of bluetongue. *Vet. Res.*, 2013, **44**, 44. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-44>
- Clapham H.E., Quyen T.H., Kien D.T.H., Dorigatti I., Simmons C.P., Ferguson N.M. - Modelling virus and antibody dynamics during dengue virus infection suggests a role for antibody in virus clearance. *PLoS Comput. Biol.*, 2016, **12**(5), e1004951. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004951>
- Cleaveland S., Laurenson M.K., Taylor L.H. - Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 2001, **356**, 991-999. <http://doi.org/10.1098/rstb.2001.0889>
- Connehaye E., Duée P.H. - Comité consultatif commun d'éthique pour la recherche agronomique sur le bien-être des animaux d'élevage. *Avis 7*, 2015, INRA/Cirad, 26 pp. <https://inra-dam-front-resources-cdn.wedia-group.com/ressources/afile/306089-64fd4-resource-7e-avis-du-comite-d-ethique-sur-le-bienetre-des-animaux-d-elevage.html>
- Courtejoie N., Zanella G., Durand B. - Bluetongue transmission and control in Europe: A systematic review of compartmental mathematical models. *Prev. Vet. Med.*, 2018, **156**, 113-125. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.05.012>
- Cristancho-Fajardo L., Ezanno P., Vergu E. - Integrative modelling of pathogen spread through animal trade by accounting for farmers' control decisions. *Sci. Rep.*, 2021, **11**, 9581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88471-6>
- Cristancho-Fajardo L., Vergu E., Beaunée G., Arnoux S., Ezanno P. - Learning and strategic imitation in modelling farmers'

- dynamic decisions on Bovine Viral Diarrhoea vaccination. *Vet. Res.*, 2022, **53**, 102.
<https://doi.org/10.1186/s13567-022-01112-2>
- Dixon L.K., Stahl K., Jori F., Vial L., Pfeiffer D.U. - African Swine Fever Epidemiology and Control. *Ann. Rev. Anim. Biosci.*, 2020, **8**, 221-246.
<https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083741>
- EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen S.S., Alvarez J., Bicout D.J., Calistri P., Canali E., Drewe J.A., Garin-Bastuji B., Gonzales Rojas J.L., Schmidt C., Herskin M., Michel V., Padalino B., Pasquali P., Roberts H.C., Spooler H., Stahl K., Velarde A., Winckler C., Blome S., Boklund A., Bøtner A., Dhollander S., Rapagnà C., Van der Stede Y., Miranda Chueca M.A. - Research priorities to fill knowledge gaps in wild boar management measures that could improve the control of African swine fever in wild boar populations. *EFSA J.*, 2021, **19**(7), e06716.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6716>
- Ersbøll A.K., Ersbøll B.K., Houe H., Alban L., Kjeldsen A.M. - Spatial modelling of the between-herd infection dynamics of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) in dairy herds in Denmark. *Prev. Vet. Med.*, 2010, **97**, 83-89.
- Escribano-Romero E., Jiménez de Oya N., Camacho M.-C., Blázquez A.-B., Martín-Acebes M.A., Rialde M.A., Muriel L., Saiz J.-C., Höfle U. - Previous Usutu Virus Exposure Partially Protects Magpies (*Pica pica*) against West Nile Virus Disease But Does Not Prevent Horizontal Transmission. *Viruses*, 2021, **13**(7), 1409.
<https://doi.org/10.3390/v13071409>
- Esser H.J., Mögling R., Cleton N.B., van der Jeugd H., Sprong H., Stroo A., Koopmans M.P.G., de Boer W.F., Reusken C.B.E.M. - Risk factors associated with sustained circulation of six zoonotic arboviruses: a systematic review for selection of surveillance sites in non-endemic areas. *Parasites Vectors*, 2019, **12**, 265.
<https://doi.org/10.1186/s13071-019-3515-7>
- Evans C.A., Pinior B., Larska M., Graham D., Schweizer M., Guidarini C., Decaro N., Ridpath J., Gates M.C. - Global Knowledge Gaps in the Prevention and Control of Bovine Viral Diarrhoea (BVD) Virus. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2019, **66**, 640-652.
<https://doi.org/10.1111/tbed.13068>
- Ezanno P., Andraud M., Beaunée G., Hoch T., Krebs S., Rault A., Touzeau S., Vergu E., Widgren S. - How mechanistic modelling supports decision making for the control of enzootic infectious diseases. *Epidemics*, 2020, **32**, 100398.
<https://doi.org/10.1016/j.epidem.2020.100398>
- Ezanno P., Beaunée G., Picault S., Arnoux S., Sicard V., Beaudeau F., Rault A., Vergu E. - Gestion des maladies endémiques du troupeau aux territoires : contribution de la modélisation épidémiologique pour soutenir la prise de décision (projet MIHMES, 2012-2017). *Innov. Agro.*, 2018, **66**, 53-65.
- Ezanno P., Fourichon C., Seegers H. - Influence of herd structure and type of virus introduction on the spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) within a dairy herd. *Vet. Res.*, 2008, **39**, 39.
<https://doi.org/10.1051/vetres:2008016>
- Ezanno P., Picault S., Bareille S., Beaunée G., Boender G.J., Dankwa E.A., Deslandes F., Donnelly C.A., Hagensars T.J., Hayes S., Jori F., Lambert S., Mancini M., Munoz F., Pleydell D.R.J., Thompson R.N., Vergu E., Vignes M., Vergne T. - The African swine fever modelling challenge: model comparison and lessons learnt. *Epidemics*, 2022, **40**, 100615.
<https://doi.org/10.1016/j.epidem.2022.100615>
- Ezanno P., Vergu E., Langlais M., Gilot-Fromont E. - Modelling the dynamics of host-parasite interactions: basic principles. *In: New Frontiers of Molecular Epidemiology of Infectious Diseases.* Morand S., Beaudeau F., Cabaret J. (Eds), Springer, 2012.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-2114-2_5

- Fablet C., Marois-Créhan C., Simon G., Grasland B., Jestin A., Kobisch M., Madec F., Rose N. - Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A cross-sectional study. *Vet. Microbiol.*, 2012, **157**(1-2), 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.015>
- Faria N.R. *et al.* - Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science*, 2018, **361**, 894-899. <https://doi.org/10.1126/science.aat7115>
- Fischer E.A., Boender G.-J., Nodelijk G., de Koeijer A.A., van Roermund H.J. - The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Vet. Res.*, 2013, **44**, 58. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-58>
- Fray M.D., Paton D.J., Alenius S. - The effects of bovine viral diarrhoea virus on cattle reproduction in relation to disease control. *Anim. Reprod. Sci.*, 2000, **60**, 615-627. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00082-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00082-8)
- Garabed R.B., Jolles A., Garira W., Lanzas C., Gutierrez J., Rempala G. - Multi-scale dynamics of infectious diseases. *Interface Focus*, 2019, **10**, 20190118. <http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2019.0118>
- Garira W. - A complete categorization of multiscale models of infectious disease systems. *J. Biol. Dyn.*, 2017, **11**(1), 378-435. <https://doi.org/10.1080/17513758.2017.1367849>
- Gates M.C., Humphry R.W., Gunn G.J., Woolhouse M.E.J. - Not all cows are epidemiologically equal: quantifying the risks of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) transmission through cattle movements. *Vet. Res.*, 2014, **45**, 110.
- Gates M.C., Woolhouse M.E.J., Gunn G.J., Humphry R.W. - Relative associations of cattle movements, local spread, and biosecurity with bovine viral diarrhoea virus (BVDV) seropositivity in beef and dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, 2013, **112**, 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.07.017>
- Gibb R., Redding D.W., Chin K.Q., Donnelly C.A., Blackburn T.M., Newbold T., Jones K.E. - Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature*, 2020, **584**, 398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2562-8>
- Go N., Bidot C., Belloc C., Touzeau S. - Integrative Model of the Immune Response to a Pulmonary Macrophage Infection: What Determines the Infection Duration? *PLoS ONE*, 2014, **9**(9), e107818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107818>
- Go N., Touzeau S., Islam Z., Belloc C., Doeschl-Wilson A. - How to prevent viremia rebound? Evidence from a PRRSV data-supported model of immune response. *BMC Sys. Biol.*, 2019, **13**(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12918-018-0666-7>
- Graham D.A., Clegg T.A., Thulke H.H., O'Sullivan P., McGrath G., More S.J. - Quantifying the Risk of Spread of Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) between Contiguous Herds in Ireland. *Prev. Vet. Med.*, 2016, **126**, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.01.017>
- Gray H., Friel M., Goold C., Smith R.P., Williamson S.M., Collins L.M. - Modelling the links between farm characteristics, respiratory health and pig production traits. *Sci. Rep.*, 2021, **11**, 13789. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93027-9>
- Greenwood M. - On the statistical measure of infectiousness. *J. Hyg. (Lond.)*, 1931, **31**, 336-351.
- Guinat C., Vergne T., Kocher A., Chakraborty D., Paul M.C., Ducatez M., Stadler T. - What can phylodynamics bring to animal health research? *Trends Ecol. Evol.*, 2021, **36**(9), 837-847. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2021.04.013>
- Guis H., Tran A., de la Rocque S., Baldet T., Gerbier G., Barragué B., Biteau-Coroller F., Roger F., Viel J.-F., Mauny F. - Use of high spatial resolution satellite imagery to characterize landscapes at risk for bluetongue. *Vet. Res.*, 2007, **38**, 669-683.

- Halasa T., Bøtner A., Mortensen S., Christensen H., Toft N., Boklund A. - Simulating the epidemiological and economic effects of an African swine fever epidemic in industrialized swine populations. *Vet. Microbiol.*, 2016, **193**, 7-16.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.08.004>
- Hamer W.H. - Epidemic diseases in England - the evidence of variability and of persistency of type. *Lancet*, 1906 **1**, 733-739.
- Handel A., La Gruta N.L., Thomas P.G. - Simulation modelling for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 2020, **20**, 186-195.
<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0235-3>
- Hayes B.H., Andraud M., Salazar L.G., Rose N., Vergne T. - Mechanistic modelling of African swine fever: A systematic review. *Prev. Vet. Med.*, 2021, **191**, 105358.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.10.5358>
- Houe H. - Survivorship of animals persistently infected with bovine virus diarrhoea virus (BVDV). *Prev. Vet. Med.*, 1993, **15**, 275-283.
[https://doi.org/10.1016/0167-5877\(93\)90099-F](https://doi.org/10.1016/0167-5877(93)90099-F)
- Iotti B., Valdano E., Savini L., Candeloro L., Giovannini A., Rosati S., Colizza V., Giacobini M. - Farm productive contexts and the dynamics of bovine viral diarrhoea (BVD) transmission. *Prev. Vet. Med.*, 2019, **165**, 23-33.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.02.001>
- Keeling M.J., Rohani P. - Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton: Princeton University Press, first edition, 2008, 408 p.
- Kermack W.O., McKendrick A.G. - A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. A*, 1927, **115**, 700-721.
- Kleczkowski A., Hoyle A., McMenemy P. - One model to rule them all? Modelling approaches across OneHealth for human, animal and plant epidemics. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2019, **374**, 20180255.
<http://doi.org/10.1098/rstb.2018.0255>
- Kudirkiene E., Aagaard A.K., Schmidt L.M.B., Pansri P., Krogh K.M., Olsena J.E. - Occurrence of major and minor pathogens in calves diagnosed with bovine respiratory disease. *Vet. Microbiol.*, 2021, **259**, 109135.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109135>
- Kvisgaard L.K., Kristensen C.S., Ryt-Hansen P., Pedersen K., Stadejek T., Trebbien R., Andresen L.O., Larsen L.E. - A recombination between two Type 1 Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV-1) vaccine strains has caused severe outbreaks in Danish pigs. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2020, **67**, 1786-1796.
<https://doi.org/10.1111/tbed.13555>
- Lange M. - Alternative control strategies against ASF in wild boar populations. *EFSA supporting publication*, 2015, EN 843, 29 pp.
<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2015.EN-843>
- Leta S., Beyene T.J., deClercq E.M., Amenu K., Kraemer M.U.G., Revie C.W. - Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Int. J. Inf. Dis.*, 2018, **67**, 25-35.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.026>
- Luskin M.S., Meijaard E., Surya S., Sheherazade, Walzer C., Linkie M. - African Swine Fever threatens Southeast Asia's 11 endemic wild pig species. *Conserv. Lett.*, 2021, **14**, e12784.
<https://doi.org/10.1111/conl.12784>
- Mercier A., Betbeder J., Rumiano F., Baudry J., Gond V., Blanc L., Bourgoïn C., Cornu G., Ciudad C., Marchamalo M., Pocard-Chapuis R., Hubert-Moy L. - Evaluation of Sentinel-1 and 2 Time Series for Land Cover Classification of Forest-Agriculture Mosaics in Temperate and Tropical Landscapes. *Remote Sensing*, 2019, **11**(8), 979.
<https://doi.org/10.3390/rs11080979>

- Métrás R., Collins L.M., White R.G., Alonso S., Chevalier V., Thuranira-McKeever C., Pfeiffer D.U. - Rift Valley Fever Epidemiology, Surveillance, and Control: What Have Models Contributed? *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2011, **11**(6), 761-771.
<https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0200>
- Meyer A., Faverjon C., Hostens M., Stegeman A., Cameron A. - Systematic review of the status of veterinary epidemiological research in two species regarding the FAIR guiding principles. *BMC Vet Res*, 2021, **17**, 270.
<https://doi.org/10.1186/s12917-021-02971-1>
- Morel-Journel T., Assié S., Vergu E., Mercier J.-B., Bonnet-Beaugrand F., Ezanno P. - Minimizing the number of origins in batches of weaned calves to reduce their risks of developing bovine respiratory diseases. *Vet. Res.*, 2021b, **52**, 5.
<https://doi.org/10.1186/s13567-020-00872-z>
- Morel-Journel T., Mercier J.-B., Bareille N., Vergu E., Ezanno P. - Selecting sorting centres to avoid long distance transport of weaned beef calves. *Sci. Rep.*, 2021a, **11**, 1289.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-79844-4>
- Nathues H., Alarcon P., Rushton J., Jolie R., Fiebig K., Jimenez M., Geurts V., Nathues C. - Cost of porcine reproductive and respiratory syndrome virus at individual farm level - an economic disease model. *Prev. Vet. Med.*, 2017, **142**, 16-29.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.04.006>
- Parham P.E., Waldock J., Christophides G.K., Hemming D., Agosto F., Evans K.J., Fefferman N., Gaff H., Gumel A., LaDeau S., Lenhart S., Mickens R.E., Naumova E.N., Ostfeld R.S., Ready P.D., Thomas M.B., Velasco-Hernandez J., Michael E. - Climate, environmental and socio-economic change: weighing up the balance in vector-borne disease transmission. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2015, **370**, 20130551.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0551>
- Pattanayak S.K., Kramer R.A., Vincent J.R. - Ecosystem change and human health: implementation economics and policy. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2017, **372**, 20160130.
<http://doi.org/10.1098/rstb.2016.0130>
- Pei S., Cane M.A., Shaman J. - Predictability in process-based ensemble forecast of influenza. *PLoS Comput. Biol.*, 2019, **15**(2), e1006783.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006783>
- Picault S., Ezanno P., Smith K., Amrine D., White B., Assié S. - Modelling contrasted fattening systems in Europe and the USA and their impact on Bovine Respiratory Disease burden. *Vet. Res.*, 2022a, **53**, 77.
<https://doi.org/10.1186/s13567-022-01094-1>
- Picault S., Huang Y.-L., Sicard V., Arnoux S., Beaunée G., Ezanno P. - EMULSION: transparent and flexible multiscale stochastic models in human, animal and plant epidemiology. *PLoS Comput. Biol.*, 2019, **15**(9), e1007342.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007342>
- Picault S., Vergne T., Mancini M., Bareille S., Ezanno P. - The African swine fever modelling challenge: objectives, model description and synthetic data. *Epidemics*, 2022b, **40**, 100616.
<https://doi.org/10.1016/j.epidem.2022.100616>
- Piniór B., Firth C.L., Richter V., Lebl K., Trauffler M., Dzieciol M., Hutter S.E., Burgstaller J., Obritzhauser W., Winter P., Käsbohrer A. - A systematic review of financial and economic assessments of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevention and mitigation activities worldwide. *Prev. Vet. Med.*, 2017, **137**, 77-92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.12.014>
- Qi L., Beaunée G., Arnoux S., Dutta B.L., Joly A., Vergu E., Ezanno P. - Neighbourhood contacts and trade movements drive the regional spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV). *Vet. Res.*, 2019, **50**(1), 30.
<https://doi.org/10.1186/s13567-019-0647-x>

- Raquin V., Merklung S.H., Gausson V., Moltini-Conclois I., Frangeul L., Varet H., Dillies M.-A., Saleh M.-C., Lambrechts L. - Individual co-variation between viral RNA load and gene expression reveals novel host factors during early dengue virus infection of the *Aedes aegypti* midgut. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2017, **11**(12), e0006152. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006152>
- Richter V., Kattwinkel E., Firth C.L., Marschik T., Dangelmaier M., Trauffler M., Obritzhauser W., Baumgartner W., Käsbohrer A., Pinior B. - Mapping the global prevalence of bovine viral diarrhoea virus infection and its associated mitigation programme. *Vet. Rec.*, 2019, **184**, 711. <https://doi.org/10.1136/vr.105354>
- Roche B., Guégan J.F. - Ecosystem dynamics, biological diversity and emerging infectious diseases. *C. R. Biol.*, 2011, **334**(5-6), 385-392. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2011.02.008>
- Saade G., Deblanc C., Bougon J., Marois-Créhan C., Fablet C., Auray G., Belloc C., Leblanc-Maridor M., Gagnon C.A., Zhu J., Gottschalk M., Summerfield A., Simon G., Bertho N., Meurens F. - Coinfections and their molecular consequences in the porcine respiratory tract. *Vet. Res.*, 2020, **51**, 80. <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00807-8>
- Sánchez-Cordón P.J., Nunez A., Neimanis A., Wikström Lassa E., Montoya M., Croke H., Gavier Widén D. - African swine fever: Disease dynamics in wild boar experimentally infected with ASFV isolates belonging to genotype I and II. *Viruses*, 2019, **11**(9), 852. <https://doi.org/10.3390/v11090852>
- Sicard V., Andraud M., Picault S. - Organization as a Multi-level Design Pattern for Agent-based Simulation of Complex Systems. In : Proc 13th Int^{al} Conf. Agents & Artificial Intelligence, 2021, **1**, 232-241. ISBN 978-989-758-484-8. <https://doi.org/10.5220/0010223202320241>
- Smith A.D.M. - A continuous time deterministic model of temporal rabies. In: Population dynamics of rabies in wildlife. Bacon P.J. (Ed.), Academic Press Inc., 1985, Orlando, USA. pp. 131-146.
- Stefani A., Dusfour I., Corrêa A.P.S., Cruz M.C.B., Dessay N., Galardo A.K.R., Girod R., Gomes M.S.M., Gurgel H., Lima A.C.F., Moreno E.S., Musset L., Nacher M., Soares A.C.S., Carme B., Roux E. - Land cover, land use and malaria in the Amazon: a systematic literature review of studies using remotely sensed data. *Malar. J.*, 2013, **12**, 192. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-192>
- Sumner T., Orton R.J., Green D.M., Kao R.R., Gubbins S. - Quantifying the roles of host movement and vector dispersal in the transmission of vector-borne diseases of livestock. *PLoS Comput. Biol.*, 2017, **13**(4), e1005470. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005470>
- Sutherland W.J., Freckleton R.P. - Making predictive ecology more relevant to policy makers and practitioners. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2012, **367**, 322-330. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0181>
- Taylor L.H., Latham S.M., Woolhouse M.E. - Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2001, **356**(1411), 983-989. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0888>
- Thulke H.H., Lange M., Tratalos J.A., Clegg T.A., McGrath G., O'Grady L., O'Sullivan P., Doherty M.L., Graham D.A., More S.J. - Eradicating BVD, reviewing Irish programme data and model predictions to support prospective decision making. *Prev. Vet. Med.*, 2018, **150**, 151-161. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.11.017>
- Tinsley M., Lewis F.I., Brülisauer F. - Network modeling of BVD transmission. *Vet. Res.*, 2012, **43**, 11.
- Turner J., Bowers R.G., Baylis M. - Modelling bluetongue virus transmission between farms using animal and vector movements. *Sci. Rep.*, 2012, **2**, 319.
- Valentine M.J., Murdock C.C., Kelly P.J. - Sylvatic cycles of arboviruses in non-human primates. *Parasites Vectors*, 2019, **12**, 463. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3732-0>

- Valleron A.J. - Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *C. R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie*, 2000, **323**, 429-433.
- Vergne T., Chen-Fu C., Li S., Cappelle J., Edwards J., Martin V., Pfeiffer D.U., Fusheng G., Roger F.L. - Pig empire under infectious threat: risk of African swine fever introduction into the People's Republic of China. *Vet. Rec.*, 2017, **181**(5), 117.
<https://doi.org/10.1136/vr.103950>
- Viet A.F., Fourichon C., Seegers H. - Review and critical discussion of modelling options to study the spread of the bovine viral diarrhoea virus (BVDV) within a cattle herd. *Epidemiol. Infect.*, 2007, **135**, 706-721.
- Webster J.P., Borlase A., Rudge J.W. - Who acquires infection from whom and how? Disentangling multi-host and multi-mode transmission dynamics in the 'elimination' era. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2017, **372**, 20160091.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0091>
- Wilkinson M., Sansone S.-A., Schultes E., Doorn P., Bonino da Silva Santos L.O., Dumontier M. - A design framework and exemplar metrics for FAIRness. *Sci. Data*, 2018, **5**, 180118.
<https://doi.org/10.1038/sdata.2018.118>
- Wisniewski L., Amrine D.E., Renter D.G. - Predictive modeling of bovine respiratory disease outcomes in feedlot cattle: A narrative review. *Livest. Sci.*, 2021, **251**, 104666.
<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2021.104666>
- Woolhouse M., Ward M., van Bunnik B., Farrar J. - Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Phil. Trans. Roy. Soc. B: Biol. Sci.*, 2015, **370** (1670), 20140083-20140083.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.014>
- Yoo D.S., Kim Y., Lee E.S., Lim J.S., Hong S.K., Lee I.S., Jung C.S., Yoon H.C., Wee S.H., Pfeiffer D.U., Fournié G. - Transmission dynamics of African swine fever virus, South Korea, 2019. *Emerg. Infect. Dis.*, 2021, **27**(7), 1909-1918.
<https://doi.org/10.3201/eid2707.204230>



