

SIMPEST : UN MODELE MULTI-AGENTS POUR SIMULER L'EXPRESSION SPATIALE A GRANDE ECHELLE DE LA PESTE MALGACHE

Vincent Laperrière

Laboratoire SET, UMR 5603 CNRS/UPPA, 64000 Pau (France)

vincent_laperriere@yahoo.fr

Ce papier présente un travail de modélisation multi-agents consacré à la peste bubonique, maladie vectorielle à hôte intermédiaire réémergente dans le monde et notamment à Madagascar (OMS, 1994), premier pays rapporteur de cas. L'objectif de cette modélisation est de représenter les éléments en interaction dans la dynamique épidémique afin de mieux comprendre, par des simulations exploratoires, l'expression spatio-temporelle de la peste à grande échelle, au cours d'une phase épidémique. Nous commencerons par situer le contexte scientifique de notre travail de modélisation, puis nous exposerons la structure du modèle SIMPEST avant de présenter nos premières explorations du comportement du modèle.

1. Contexte de modélisation

La peste bubonique est une maladie vectorielle à hôte intermédiaire qui implique à Madagascar, en dehors du bacille *Yersinia pestis*, 3 principales espèces : le rat noir est le réservoir principal de la maladie, la puce en est le vecteur, qui s'infecte sur des rat infectés et la transmet à d'autres rats susceptibles, ou éventuellement à l'homme : aussi l'homme représente-t-il un hôte secondaire, une impasse dans le cycle épidémiologique.

Le contexte scientifique sur lequel nous nous adossons dans notre démarche de modélisation, à la fois en amont pour sa conception et son calibrage mais également en aval, pour sa validation, comprend deux sources :

1. Des connaissances sur les espèces impliquées dans le cycle de la peste rurale malgache et sur le processus de transmission inter-individuelle. Ces connaissances sont issues d'expériences de laboratoire ou de relevés de terrain (Pollitzer, 1954 ; Brygoo, 1966 ; Audoin-Rouzeau, 2003).

2. Des travaux de modélisation, pour rendre compte de la dynamique des maladies transmissibles au niveau populationnel (Anderson, May, ; Mollison, 1995). W.O. Kermack et A.G. MacKendrick en 1927 ont été les premiers à définir des seuils théoriques, par exemple la densité initiale d'individus critique, pour qu'une épidémie se développe. Deux essais de modélisation mathématique ont été réalisés à propos de la peste. Le premier (Noble, 1974) vise à reproduire la fameuse « peste noire », pandémie qui a frappé l'Europe au XIV^{ème} siècle. A cette échelle d'analyse, le modèle, très simple, ne considère que la variation de la population humaine : le mécanisme de propagation *via* les piqûres des puces infectées sur les rats est globalisé dans un paramètre du modèle, le taux d'infection. Le deuxième modèle développé plus récemment (Keeling, Gilligan, 2000) analyse la dynamique de la maladie à une échelle plus locale, désagrégant la dynamique de la maladie au niveau des trois populations (rats, puces et humains) impliquées. Il a permis de mettre en évidence une densité seuil d'approximativement 3000 rats/km² en milieu urbain pour qu'une épidémie murine puisse se développer et qu'en conséquence la maladie puisse se propager à l'homme.

2. Conception du modèle

A partir de ces connaissances scientifiques, notre objectif et stratégie de modélisation a été de reproduire la transmission de la peste dans une logique générative « *bottom up* ». Notre parti pris est d'explicitier et intégrer dans le modèle les comportements spatiaux des agents impliqués dans la maladie, pour faire ressortir et analyser les aspects contingents de la transmission de la maladie liés aux rencontres fortuites entre ces agents. Pour ce faire, contrairement aux modèles mathématiques compartimentaux, on introduit les éléments connus sur la transmission de la peste au niveau individuel. On observe en sortie la dynamique de la maladie, dont on peut analyser la série temporelle et la configuration spatiale : on peut en effet dresser des cartes d'incidence qui représentent les lieux de la transmission de la maladie.

Notre modèle a été programmé sur la plate-forme Netlogo, qui nous permet d'initialiser un environnement sous forme d'automate cellulaire sur lequel évoluent des agents rat - puces et humains. Les humains et les rats sont disposés dans leurs habitats respectifs sur un espace schématisé, représentant un village malgache et ses environs (figure 1). L'environnement est initialisé à une certaine époque de l'année, et varie en fonction des saisons, au gré de la croissance des cultures et des récoltes : ainsi la localisation de la nourriture change selon les saisons, ce qui va avoir un impact sur les déplacements humains et des rats.

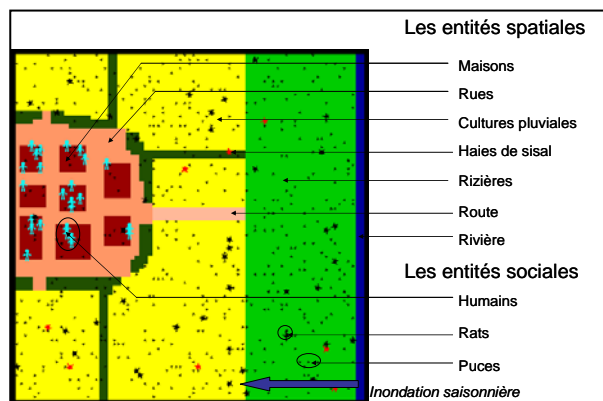


Figure 1. L'environnement du modèle SIMPEST développé sous Netlogo

Globalement le comportement des agents est dicté par trois composantes :

1. La démographie des agents suit une loi logistique : un paramètre stochastique règle les naissances, modulé par une capacité de charge du milieu, tandis que les décès sont déterminés par une espérance de vie.

2. En ce qui concerne la mobilité des agents :

- Celle des humains est déterministe : ils empruntent une trajectoire invariante de leur maison dans le village à leur lieu de travail dans les champs.
- Les rats se déplacent la nuit à la recherche de nourriture. Ils errent de lieu de nourriture en lieu de nourriture puis reviennent dans leur terrier.
- Les puces à l'état libre attendent qu'un hôte passe à proximité, elles s'y fixent et restent fixées à moins que leur hôte meure.

3. Enfin, la transmission de la peste implémentée au niveau de la puce est stochastique dans la mesure où toute piqûre n'est pas systématiquement infectante. Les diagrammes UML états-transitions (figure 2) montrent les états épidémiologiques qui caractérisent les individus des différentes populations d'agents: lorsqu'un individu s'infecte, il passe d'un état susceptible à un état exposé (ou pestifère pour la puce), puis à l'issue d'une période d'incubation devient infectieux, c'est-à-dire capable de transmettre la peste (pestigène pour la puce). A l'issue de la période infectieuse, la puce meurt du fait de son incapacité à se nourrir. L'humain et le rat, en fonction d'une probabilité de létalité fixée, guérissent de la maladie et deviennent immunisés ou en meurent.

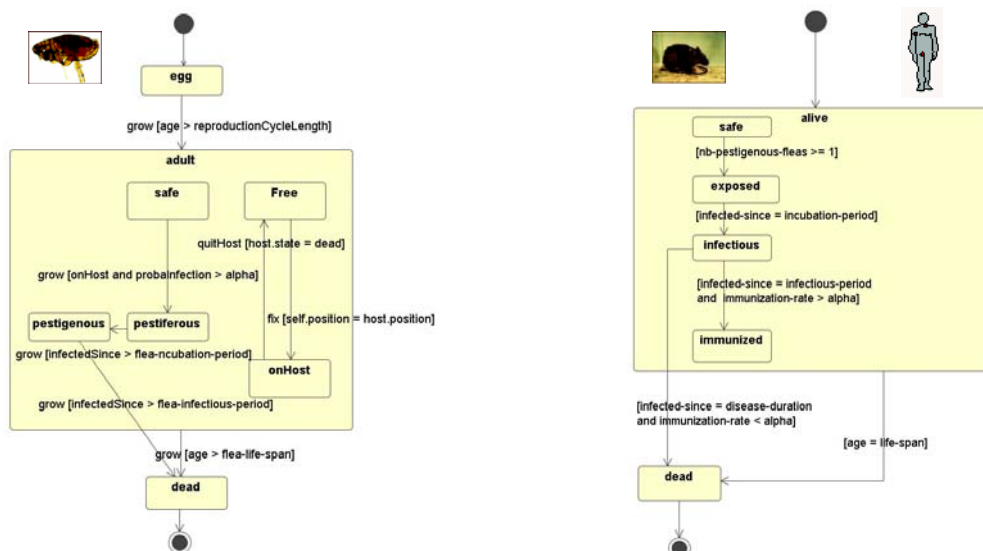


Figure 2. Diagrammes UML états-transitions du vecteur, la puce et de l'hôte, rat ou humain

3. Exploration du modèle

Notre modèle représente à l'heure actuelle la dynamique de la peste sur un environnement schématique. C'est un modèle théorique, fondé sur notre connaissance des processus de transmission inter-individuelle et d'évolution individuelle de la maladie. Celui-ci fonctionne comme un « laboratoire virtuel » d'expérimentation. Le but des simulations est alors de réaliser des analyses de sensibilités qui consistent à investiguer la réaction du modèle à des changements drastiques dans ses paramètres d'entrée et sa structure. (Kleijnen, 1995 ; Saltelli et al., 2000). Il est cependant bien souvent difficile de savoir si un comportement inattendu –voire même attendu - du système est lié :

- à une erreur d'implémentation du modèle ;
- à la structure du modèle, faisant référence à sa conception ;
- à un effet contre intuitif lié à la complexité du phénomène modélisé.

Aussi les analyses de sensibilité doivent-elles intervenir au cours même de la construction progressive du modèle : Elles nous permettent de vérifier le programme et nous guident dans la complication progressive des règles, en nous focalisant sur les paramètres identifiés les plus influents et en laissant de côté les autres.

Au-delà de la phase de construction du modèle, les analyses de sensibilité constituent déjà un apport de connaissance sur la part explicative des facteurs de différents ordres (démographique, épidémiologique ou géographique) influençant le développement de la peste. Elles nous guident alors dans l'exploration de la dynamique de la maladie :

A ce titre, nos premières analyses ont consisté à varier systématiquement toutes les entrées du modèle, selon la méthode OAT (*One At a Time analysis*) c'est-à-dire les unes après les autres, pour mesurer leur influence respective sur les variables de sortie. Nous avons distingué, parmi les entrées du modèle :

- Les paramètres spécifiques au phénomène modélisé : démographie, transmission inter-individuelle et à évolution individuelle de la maladie.
- Les variables d'initialisation spécifiques à la population et à l'environnement initialisés (conditions initiales) : la densité de population initiale, sa répartition et la proportion initiale d'infectieux.

Pour les analyses présentées ici, nous nous sommes concentrés sur une variable de sortie mesurée en fin de simulation : le cumul des puces infectieuses qui se sont retrouvées libres à un moment donné de la simulation nous donne le meilleur indicateur de la force de l'infection et de sa propension à générer des cas de peste humains.

En ce qui concerne les paramètres du modèle (figure 3), les analyses ont révélé une forte sensibilité aux paramètres traduisant une durée (espérance de vie, durée de la maladie). Nos résultats sont confortés par les analyses de sensibilité réalisées par M. J. Keeling et C. A. Gilligan, à partir d'un modèle mathématique compartimental (Keeling, Gilligan, 2000) pour la même variable de sortie : entre les deux modèles on retrouve une forte sensibilité au paramètre période infectieuse du rat, qui a un effet négatif sur le cumul des puces libres infectantes ainsi que sur le cumul des cas de rat. Une forte sensibilité commune concerne également les paramètres de reproduction de la puce. Ainsi la démographie de la puce apparaît plus déterminante sur la force de l'infection que celle du rat.

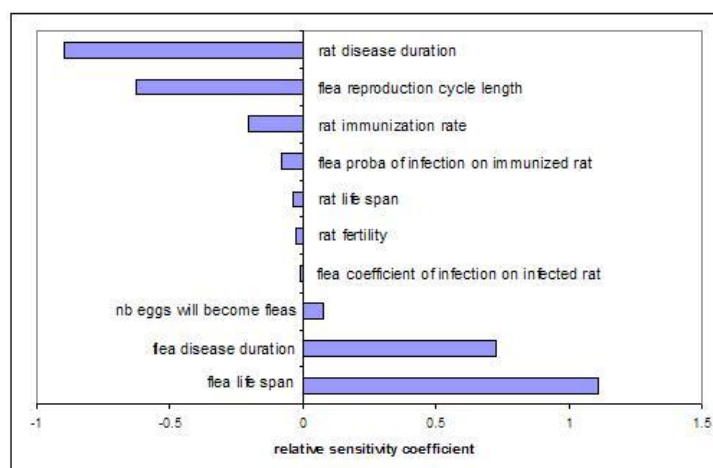


Figure 3. Paramètres du modèle classés selon leur coefficient de sensibilité relatif. Pour chaque paramètre du modèle, est calculé un coefficient de sensibilité à partir d'un graphique de dispersion représentant en abscisse le paramètre varié - 20 simulations sont réalisées par valeur du paramètre testé - et en ordonnée la variable de sortie mesurée en fin de simulation (une simulation représente une durée de 30 jours). Une droite est ajustée au nuage de point. Le coefficient de sensibilité relatif représente la pente de cette droite, normalisée de façon à pouvoir comparer les coefficients de sensibilité des différentes entrées pour les différentes variables de sortie.

En ce qui concerne les variables d'initialisation (figure 4), nous avons réalisé un plan d'expérience consistant à mesurer l'effet de la variation combinée de la densité de rats et de puces initiales sur le potentiel d'infection à l'homme. Ces deux variables permettent de définir l'indice puclidien, à savoir le nombre moyen de puce par rat. Nos analyses ont montré que plus celui-ci est fort, plus la force de l'infection et le risque de propagation à l'homme augmentent, avec toutefois l'apparition d'un plafond au-delà d'environ 3 puces / rat.

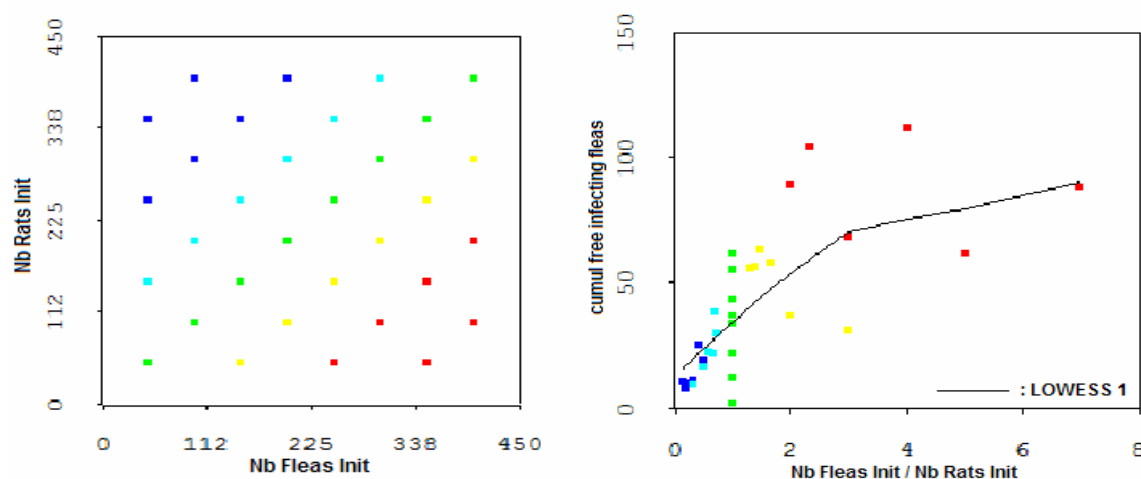


Figure 4. Analyses de sensibilité aux populations initiales de puces et de rats.

Ces premiers résultats, qui classent paramètres et variables d'entrée selon leur degré d'influence sur les sorties du modèle, nous orientent vers d'autres types d'analyses, qui visent à explorer le comportement du système dans sa dimension spatio-temporelle, d'une part par l'analyse des séries temporelles simulées, d'autre part par l'analyse des configurations spatiales générées ou cartes d'incidence simulées.

Dans ce sens, prenons l'exemple de nouvelles expériences réalisées sur les paramètres gouvernant l'évolution individuelle de la maladie. Les paramètres durée de la maladie de la puce et du rat ont été identifiés dans nos

premières analyses comme parmi les plus influents. C'est pourquoi nous avons cherché à introduire plus de précision sur ces paramètres, d'une part en dissociant le paramètre durée de la maladie en deux paramètres période d'incubation et période infectieuse, d'autre part en précisant leurs valeurs de référence par des lectures bibliographiques plus approfondies (Audoin-Rouzeau, 2003 ; Pollitzer, 1954). La figure 5 montre l'effet d'un changement de ces paramètres sur l'incidence simulée de la peste chez le rat, mesurée journalièrement.

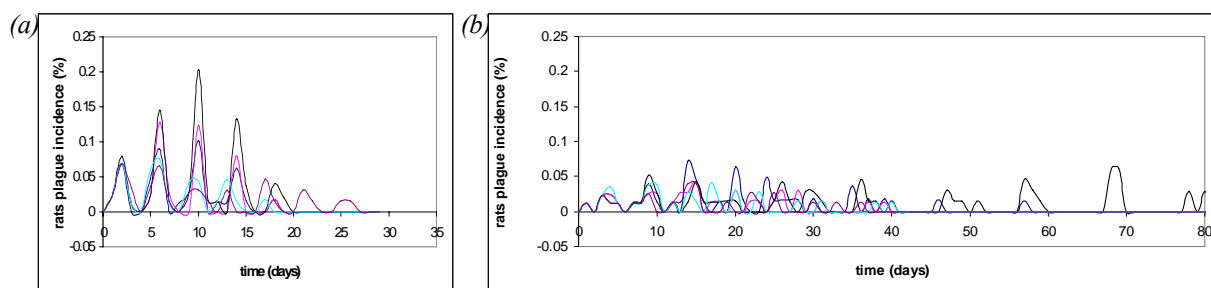


Figure 5. Séries temporelles représentant l'incidence simulée de la peste chez le rat, pour deux jeux de paramètres de durée de la maladie, avant et après reconsidération de leurs valeurs de référence :

(a) Anciennes valeurs de référence : période d'incubation de la puce : 2 jours ; période infectieuse de la puce : 4 jours ; période d'incubation du rat : 1,5 jours ; période infectieuse du rat : 2,5 jours.

(b) Nouvelles valeurs de référence : période d'incubation de la puce : 9 jours ; période infectieuse de la puce : 2,8 jours ; période d'incubation du rat : 1,5 jours ; période infectieuse du rat : 4 jours.

Pour chaque jeu de paramètres, cinq simulations sont réalisées pour mesurer l'effet de la stochasticité du modèle.

Ces nouvelles analyses de sensibilité, réalisées sur les paramètres réglant l'évolution individuelle de la maladie, précédemment identifiés comme parmi les plus influents sur la force de l'infection, montrent que ceux-ci sont importants à préciser pour comprendre la l'allure de la courbe épidémique de la maladie et sa possible pérennisation : nous constatons qu'une augmentation drastique de la période d'incubation de la puce, combinée à une diminution de la période infectieuse du rat, tandis que la période infectieuse de la puce diminue, limite le développement d'une épidémie et contribue à la persistance de la maladie à un niveau endémique. Soulignons cependant que les aspects considérés comme stochastiques dans le modèle, se référant notamment au déplacement du rat, sont responsables d'une variation importante de l'intensité et la durée de l'infection d'une simulation à l'autre. Enfin, la figure 5 nous fait remarquer que l'incidence obéit à des cycles périodiques à périodicité plus ou moins régulière. L'origine de ces cycles suscite notre étonnement : seules des analyses de sensibilité complémentaires nous permettront de trancher si ces cycles sont un artefact du modèle ou s'ils constitue un phénomène émergent, inhérent au processus modélisé.

4. Investigations futures

Après avoir présenté la structure de notre modèle Simpest, nous avons exposé la démarche qui nous guide dans la conduite des simulations. Les analyses de sensibilité constituent le seul et unique moyen de maîtriser et explorer le comportement du modèle. Une première étape a été de mesurer la sensibilité de la force de l'infection à l'ensemble des entrées, paramètres et variables d'initialisation du modèle. Cette première étape nous a permis d'identifier les paramètres et variables d'entrée les plus influents, ceux-là même sur lesquels des non linéarités ou encore des effets de seuils sont à rechercher, de développement épidémique ou de persistance endémique, à l'instar de ceux mis en évidence par les modèles mathématiques. A ce titre, les analyses réalisées par M. J. Keeling et C. A. Gilligan sur un modèle à équations différentielles constituent une source extérieure utile à la validation de nos résultats. Nos investigations futures porteront plus spécifiquement sur l'analyse des séries temporelles et des configurations spatiales de la maladie. Elles s'inscriront dans le cadre plus général des analyses de sensibilité à la structure spatiale initiale, par la confrontation de notre modèle théorique à différentes situations empiriques.

5. Bibliographie

- Anderson R. M., May R. M., 1991, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
- Audouin-Rouzeau F., 2003, *Les chemins de la peste : Le rat, la puce et l'homme*, Presses Universitaires de Rennes, 371 p.
- Brygoo E. R., 1966, « Epidémiologie de la peste à Madagascar », *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar*, n° 35, pp. 9-147.
- Keeling M. J., Gilligan C. A., 2000, « Bubonic plague : a metapopulation model of a zoonosis », *Proc. R. Soc. Lond. B*, n° 267, pp. 2219-2230.
- Kermack W. O., McKendrick A. G., 1927, « A contribution to the mathematical theory of epidemics », *Proc. Roy. Soc. A*, n° 115, pp. 700-721.
- Kleijnen J. P. C., 1995, « Verification and validation of simulation model », *European journal of operational research* n° 82, pp. 145-162.
- Mollison D. (dir.), 1995, *Epidemic models : their structure and relation to data*, Cambridge University Press, 442 p.
- Noble J.V., 1974, « Geographic and temporal development of plagues », *Nature*, n° 250, pp. 726-729.
- Organisation Mondiale de la Santé, 1994, « La peste humaine en 1994 », *Relevé Epid. Hebd.* n° 71, pp. 165-172.
- Pollitzer R., 1954, *La peste*, OMS, Série de monographies n°22, Genève, 737 p.
- Saltelli A., Chan K., Scott M., eds., 2000, *Sensitivity Analysis*, Wiley, New York, 475 p.