



HAL
open science

Modélisation mécaniste multi-échelles de la propagation de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* pour évaluer des stratégies de maîtrise régionales

Gaël Beaunée

► **To cite this version:**

Gaël Beaunée. Modélisation mécaniste multi-échelles de la propagation de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* pour évaluer des stratégies de maîtrise régionales. Mathématiques [math]. Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 2015. Français. NNT: . tel-02794811

HAL Id: tel-02794811

<https://hal.inrae.fr/tel-02794811v1>

Submitted on 5 Jun 2020

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.

Thèse de Doctorat

Gaël BEAUNÉE

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur d'Oniris - l'École Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de
l'Alimentation Nantes-Atlantique
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : ED502 Biologie Santé

Discipline : Biologie de l'environnement, des populations, écologie

Spécialité : Modélisation en épidémiologie

Unité de recherche : UMR1300 BioEpAR et UR1404 MaIAGE

Soutenue le 17 Décembre 2015

Modélisation mécaniste multi-échelles de la propagation de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* pour évaluer des stratégies de maîtrise régionales

JURY

Rapporteurs : **Samuel ALIZON**, Chargé de Recherche, MIVEGEC, UMR IRD224-CNRS5290
Laura TEMIME, Professeur, Laboratoire MESuRS, CNAM

Examineurs : **Bernard CAZELLES**, Professeur, Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure, CNRS-ENS
Renaud LANCELOT, Inspecteur en chef de la santé publique vétérinaire, UMR CMAEE, CIRAD

Directeur de Thèse : **Pauline EZANNO**, Directeur de Recherche, BioEpAR, UMR1300 ONIRIS-INRA
Co-directeur de Thèse : **Elisabeta VERGU**, Chargée de Recherche, MaIAGE, UR1404 INRA

Remerciements

La réalisation d'une thèse de doctorat est un travail long et éprouvant, c'est grâce au soutien de toutes les personnes qui m'ont accompagné à un moment ou à un autre que j'ai pu mener à terme ce travail. Merci à vous tous pour vos conseils et vos encouragements durant ces trois années de recherches.

J'aimerais remercier plus particulièrement mes deux directrices de thèse, Pauline Ezanno et Elisabeta Vergu, pour votre soutien, votre disponibilité, vos conseils avisés et pour m'avoir permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions. Je n'aurais pas pu espérer un meilleur encadrement. Jusqu'à la fin, vous m'avez permis de repousser mes limites, en sachant que je pouvais faire mieux. J'ai beaucoup appris en travaillant à vos côtés et je vous en suis très reconnaissant.

Je tiens également à remercier les membres de mon comité de thèse, François Beaudreau, Benoît Durand, Emmanuelle Gilot-Fromont, Hélène Guis et Alain Joly, pour leurs conseils avisés qui m'ont permis d'avancer dans la bonne direction et évité de trop me disperser.

Je remercie Samuel Alizon et Laura Temine de m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'à Bernard Cazelles et Renaud Lancelot d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et l'intérêt qu'ils ont porté sur mon travail.

J'aimerais remercier tous mes collègues de Jouy et de Nantes, pour l'ambiance agréable et sympathique dans lequel vous m'avez permis de travailler. Je voudrais exprimer particulièrement toute mon amitié à Arnaud, Natacha, Sébastien, Romain, Mathieu, Tito, Sandra, Jade et François pour les moments passés à la pause café et en dehors du labo. Les nombreuses discussions que j'ai pu avoir avec chacun de vous m'ont beaucoup apporté.

Enfin, j'aimerais dire un grand merci à mes parents pour leur confiance et la motivation qu'ils m'ont apportés pour mener à bien ce travail jusqu'au bout. Vous avez toujours fait beaucoup pour moi et il est certain que je n'en serais pas là sans vous. Merci également à mes proches pour leurs encouragements tout au long de ces années de thèse et plus particulièrement à Alice qui a su me soutenir pendant tout ce temps et me conseiller.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Vers des filières de production animale durables, intégrant des enjeux de santé animale	1
1.2	Propagation des agents pathogènes entre troupeaux de bovins	3
1.3	La paratuberculose, une maladie qui s'achète	5
1.4	Objectif de la thèse et grandes étapes	6
2	Quelques éléments de modélisation en épidémiologie animale	9
2.1	Introduction	9
2.1.1	Bref historique de la modélisation en épidémiologie	9
2.1.2	Qu'est ce qu'un modèle ?	10
2.1.3	Rôles de la modélisation	11
2.2	Spécificités des maladies infectieuses endémiques et des populations animales d'élevage	12
2.2.1	Classification d'une maladie : épidémie/endémie	12
2.2.2	Caratéristiques des populations d'animaux d'élevage et des maladies endémiques : orientation des choix de modélisation	13
2.3	Propagation d'un agent pathogène à l'échelle d'une population	14
2.3.1	Modèles simples et R_0	14
2.3.1.1	Quelques modèles simples	14
2.3.1.2	Le nombre de reproduction de base : R_0	15
2.3.2	Prise en compte de la démographie et population ouverte	16
2.3.3	Structuration d'une population	17
2.3.4	Structure de contacts et fonction de transmission	18
2.3.4.1	Transmission directe	18
2.3.4.2	Transmission indirecte	20
2.3.4.3	Prise en compte d'un effet saisonnier	20
2.3.5	Formalisme mathématique	21
2.3.6	Simulations numériques	22
2.4	Propagation d'un agent pathogène entre populations	23
2.4.1	Définition d'une métapopulation	23
2.4.2	Concepts d'invasion et d'extinction	24
2.4.3	Structure de contacts et transmission entre populations	25

2.4.4	Modélisation multi-échelles	27
2.5	Propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts	29
2.5.1	Définition d'un réseau et métriques descriptives	29
2.5.1.1	Définition	29
2.5.1.2	Métriques descriptives	30
2.5.2	Réseaux dynamiques	31
2.5.3	Dynamique épidémique sur un réseau de contacts	32
2.5.4	Cas d'étude - le commerce d'animaux	33
2.6	Evaluation de mesures de maîtrise par modélisation	35
2.6.1	Modéliser des stratégies de maîtrise	35
2.6.2	Maîtrise de la propagation à l'échelle de la population	36
2.6.3	Maîtrise de la propagation entre populations	38
2.7	Apport des données épidémiologiques en modélisation	39
3	La paratuberculose	41
3.1	Répartition géographique de la maladie	41
3.2	Déroulement de l'infection	42
3.3	Variabilité génétique et influence sur la pathogénèse	44
3.4	Dépistage et mesures de gestion	45
3.5	Prévalence de l'infection au sein d'un troupeau	46
3.6	Impact économique	47
4	Propagation de <i>Map</i> à l'échelle intra-troupeau	49
4.1	Modélisation de la propagation de <i>Map</i> : état de l'art	49
4.1.1	Formalismes mathématiques	49
4.1.2	Les stades de l'infection	50
4.1.3	Sensibilité des animaux	51
4.1.4	Voies de transmissions	51
4.1.5	Différents types de troupeaux et différentes pratiques d'élevage	53
4.1.6	Les questions auxquelles la modélisation a permis de répondre	56
4.2	Le modèle intra-troupeau choisi et adapté	56
4.2.1	Description du modèle	56
4.2.2	Prise en compte de la gestion du troupeau	58
4.2.3	Mise en équations du modèle	59
4.2.3.1	Notations	59
4.2.3.2	Évolution temporelle des variables décrivant les états de santé	60
4.2.3.3	Définition des flux entrants et sortants dans les différents états	62
4.2.4	Les paramètres	72
4.2.5	Amélioration des performances calculatoires	75
4.3	Intégration d'un effet âge/dose dans la littérature	75
4.3.1	Effet âge/dose sur la probabilité d'infection	75
4.3.2	Effet âge/dose sur la pathogénèse dans la littérature	76

4.3.3	Implémentation dans le modèle d'un effet de l'âge lors de l'infection . . .	77
4.3.4	Simulations d'un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse	78
4.4	Discussion	80
5	Propagation de <i>Map</i> à une échelle régionale	83
5.1	Introduction à la propagation de <i>Map</i> entre troupeaux	83
5.1.1	Propagation de <i>Map</i> en métapopulation - (courte) revue de la littérature	83
5.1.2	Facteurs influençant la propagation d'un agent pathogène entre exploita- tions bovines	84
5.1.3	Le réseau d'échanges commerciaux de bovins en Bretagne	85
5.2	Modélisation de la propagation de la paratuberculose entre des exploitations laitières à une échelle régionale	90
5.2.1	Article	92
5.2.2	Additional files	105
6	Maîtrise de la paratuberculose bovine : évaluation de scénarios de gestion	127
6.1	La maîtrise de la paratuberculose sur le terrain et en modélisation	127
6.1.1	Les enjeux de la maîtrise des maladies enzootiques non réglementées en élevage	127
6.1.2	Aperçu des programmes existants pour la maîtrise de la paratuberculose	128
6.1.3	Apport de la modélisation dans l'étude de la maîtrise de la paratuberculose	131
6.2	Maîtrise de la paratuberculose bovine à une échelle régionale : vers un outil de modélisation d'aide à la décision	132
6.2.0	Article	132
6.2.1	Additional files	158
7	Apport des données épidémiologiques dans la compréhension de la propa- gation de <i>Map</i>	175
7.1	Utilisation de données dans les études épidémiologiques concernant <i>Map</i>	175
7.2	Démarche générale de l'étude et données	176
7.2.1	Objectif et démarche	176
7.2.2	Données disponibles à l'échelle de la région Bretagne	177
7.2.3	Traitement et complétion des données	180
7.2.3.1	Sélection d'une population d'étude potentielle (S^1)	181
7.2.3.2	Enrichissement des données sur l'historique sérologique des trou- peaux (E)	181
7.2.3.3	Sélection (S^2) et description des données utilisables	184
7.3	Choix d'une méthode d'estimation	185
7.3.1	Bref aperçu des méthodes ABC	185
7.3.1.1	Principe et grandes étapes	185
7.3.1.2	Points clés de ce type d'approche	187
7.3.1.3	Aperçu de différents types de méthodes ABC	188

7.3.2	Méthode choisie : l'ABC-SMC	189
7.4	Mise en oeuvre	191
7.4.1	Conditions de simulations	191
7.4.1.1	Entrée désynchronisée des troupeaux dans la simulation	191
7.4.1.2	Mesures de maîtrise	191
7.4.1.3	Définition d'un état initial	193
7.4.1.4	Définition des statistiques résumées	194
7.4.2	Paramétrisation de l'algorithme ABC-SMC et implémentation	194
7.5	Résultats commentés	195
7.5.1	La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p) et la sensibilité du test diagnostic (Se)	195
7.5.2	La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p), à sensibilité du test diagnostic (Se) fixée	196
7.5.3	La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p) et le taux de transmission β_g	197
7.5.4	La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p), le taux de transmission β_g et la sensibilité du test diagnostic Se	200
7.6	Discussion	200
8	Discussion générale, perspectives et conclusion	203
8.1	Résultats majeurs et implications	203
8.2	Intérêt de la modélisation multi-échelles en épidémiologie	205
8.3	Précision et parcimonie	206
8.4	Maîtrise de la propagation des maladies endémiques à large échelle	207
8.5	Variabilité génétique et coexistence avec d'autres agents pathogènes	209
8.6	Apport des données en modélisation : avantages et limites	209
8.7	Impact de la modification de la structure d'échanges	212
8.8	Conclusion	212
	Bibliographie	215
	Annexes	237

Liste des figures

1.1	Répartition du nombre de bovins laitier et allaitant en France.	6
2.1	Schémas conceptuels de quelques modèles épidémiologiques simples.	14
2.2	Schéma conceptuel du modèle épidémique <i>SIR</i> avec démographie	16
2.3	Schéma conceptuel du modèle épidémiologique <i>SIR</i> avec démographie et classes d'âge	19
2.4	Schéma conceptuel du modèle épidémique <i>SIR</i> avec démographie	22
2.5	Représentation schématique de différents types de contacts possibles entre deux sous-populations d'une métapopulation.	25
2.6	Imbrication de différentes échelles d'étude de la propagation d'un agent pathogène.	27
2.7	Trois représentations d'un même réseau dynamique (temporel)	32
2.8	Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts dynamique	33
2.9	Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts statique	33
3.1	Présence de la paratuberculose dans le monde	42
3.2	Progression entre les états de santé	43
3.3	Le phénomène d'iceberg	47
4.1	Schéma conceptuel du modèle de propagation de <i>Map</i> dans un troupeau bovin laitier	57
4.2	Structure et conduite d'un troupeau dans le temps	59
4.3	Distributions des quantités de bactéries (<i>Map</i>) excrétées	74
4.4	Schéma de l'implémentation de l'effet âge	77
4.5	Prévalence moyenne et incidence annuelle cumulée moyenne au cours du temps, pour les troupeaux infectés de façon persistante, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge	78
4.6	Contribution relative moyenne des cinq voies de transmission de <i>Map</i> dans les troupeaux infectés de manière persistante, au cours du temps et en fonction du niveau de prévalence en adultes excréteurs, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge	79
4.7	Persistence de l'infection au cours du temps, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge	79

5.1	Les échanges d'animaux entre les différents types d'exploitations	86
5.2	Représentation du réseau de contacts entre exploitations laitières en Bretagne pour différentes période de temps.	88
5.3	Article - Figure 1: Conceptual model of <i>Map</i> spread in a dairy cattle farm . . .	93
5.4	Article - Figure 2: Network representation of cattle trade data in Brittany (Northwestern France) between dairy farms from 2009 to 2013	95
5.5	Article - Figure 3: Infection dynamics in the metapopulation of dairy cattle farms in Brittany - 1% of the farms initially infected.	97
5.6	Article - Figure 4: Infection dynamics in the metapopulation of dairy cattle farms in Brittany - 10% of the farms initially infected.	97
5.7	Article - Figure 5: Probability of acquiring infection at least once for <i>Map</i> -free farms as a function of the average number (over the nine years of data) of animals purchased per year	98
5.8	Article - Figure 6: Probability distributions of farms' characteristics in the whole metapopulation and among the secondarily infected farms that transmitted the disease to tertiary cases	99
5.9	Article - Figure 7: Probability of persistence and within-herd proportion of infected animals in secondarily infected farms	100
5.10	Article - Figure 8: Probability of persistence of the within-farm infection five years after infection set up as a function of farms' characteristics	101
6.1	Distribution of cattle in France.	138
6.2	Proportion of herds infected after nine year of simulation in an endemic context, according to the measure implemented (type, level and proportion of farms implementing the measure).	146
6.3	Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the number of measures implemented.	148
6.4	Clustering analysis.	150
6.5	Distribution of the unweighted and weighted scores within each cluster, and distribution of scenarios depending on the cluster they belong considering the unweighted and weighted scores, according to the score group.	151
6.6	Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the total effort required.	152
6.7	Probability to purchase at least one infected animal during the nine year period of simulation in an endemic context.	153
6.8	Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the diagnostic test values implemented.	159
6.9	Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the condition for applying tests of traded animals.	160

6.10 Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of culling of I_c implemented. 161

6.11 Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of hygiene improvement implemented. 162

6.12 Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of calf management implemented. 163

6.13 Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of test-and-cull implemented. 164

6.14 Probability to purchase at least one infected animal during the nine year period of simulation in an endemic context. 165

7.1 Distribution par année du nombre de troupeaux ayant eu au moins un animal testé dans l'année, stratifiée en fonction de la première année de dépistage . . . 179

7.2 Les étapes de l'enrichissement de l'historique sérologique des troupeaux. . . . 183

7.3 Exemple de trajectoires reconstruites pour quelques troupeaux 186

7.4 Principe des différents algorithmes ABC 189

7.5 Exemple de prise en compte des troupeaux lors de la simulation 192

7.6 Evolution des distributions a posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et de la sensibilité du test diagnostic (Se) au cours des itérations successives de l'algorithme ABC-SMC 196

7.7 Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), au cours des itérations successives, pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic (Se). 197

7.8 Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), pour différents seuil de rejet (intensité de couleur) et différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic. 198

7.9 Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et du taux de transmission via l'environnement général (β_g), au cours des itérations successives, pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic (Se). 199

7.10 Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), du taux de transmission via l'environnement général (β_g) et de la sensibilité du test diagnostic (Se), au cours des itérations successives. 200

Liste des tableaux

1.1	Caractéristiques de quelques unes des principales maladies touchant les bovins.	2
4.1	Principales caractéristiques des différents modèles de propagation de <i>Map</i> dans un troupeau de bovins	50
4.2	Les différents stades d'infection considérés dans les modèles de propagation intra-troupeau de <i>Map</i>	52
4.3	Les différentes voies de transmission considérés dans les modèles de propagation de <i>Map</i> intra-troupeau.	54
4.4	Paramètres concernant la gestion du troupeau et la dynamique démographique	72
4.5	Paramètres concernant l'infection par <i>Map</i> et sa transmission	73
4.6	Résumé des données publiées et des distributions modélisant les quantités de bactérie (<i>Map</i>) excrétées	74
4.7	Valeurs des paramètres (en semaines) utilisées dans l'analyse de l'effet âge. . .	78
6.1	Sensitivity (Se) and specificity (Sp) of diagnostic tests (values used for simulations) per health state of tested animals.	140
6.2	Characteristics of the control measures assessed alone, involving a diagnostic test. . . .	142
6.3	Characteristics of the control measures assessed alone, not involving a diagnostic test. . .	143
6.4	Description of the intensity and coverage used for each measure for strategies combining several measures.	144
6.5	Contributions of the different measures to distinguish cluster A.	169
6.6	Contributions of the different measures to distinguish cluster B.	170
6.7	Contributions of the different measures to distinguish cluster C.	171
6.8	Contributions of the different measures to distinguish cluster D.	172
6.9	Contributions of the different measures to distinguish cluster E.	173
6.10	Contributions of the different measures to distinguish cluster F.	174
7.1	Répartition du nombre de prélèvements par individu	179
7.2	Distribution du nombre de troupeaux selon la première année de dépistage. . .	184
7.3	Distribution du nombre de troupeaux selon la dernière année de dépistage lorsqu'elle existe.	184
7.4	Distribution du nombre de dépistages par troupeau.	185

1

Introduction

1.1 Vers des filières de production animale durables, intégrant des enjeux de santé animale

La population mondiale est en constante augmentation, induisant une pression énorme sur les systèmes de production animale afin de trouver des moyens plus durables et plus économiques d'accroître la capacité de production, pour que le secteur soit capable de satisfaire une demande croissante (Thornton, 2010; Godfray et al., 2010; United Nations, 2015).

Compte tenu du fait que les maladies qui touchent les animaux d'élevage peuvent avoir des effets dévastateurs sur la productivité et la production animales, la gestion des maladies infectieuses apparaît comme primordiale. En plus de causer des pertes directes au sein des exploitations agricoles (taux de réforme plus élevés, réduction des performances zootechniques et baisse de la production) et indirectes dans d'autres domaines d'activité (Blake et al., 2003), le caractère zoonotique de certains agents pathogènes (Tableau 1.1) a des conséquences négatives pour la santé publique. Ainsi, les crises sanitaires ayant eu lieu ces dernières décennies, provoquées par des maladies animales (la fièvre aphteuse en 2001 au Royaume-Unis (Thompson et al., 2002), l'encéphalopathie spongiforme bovine en 1996 au Royaume-Unis (Anderson et al., 1996), la grippe aviaire, l'infection par *Escherichia coli*), ont mis en avant la nécessité d'améliorer la santé animale afin de préserver la santé publique et d'assurer la sécurité sanitaire des aliments (Beulens et al., 2005).

Les événements ayant eu lieu pendant l'été 2015 ont également mis en avant la profonde crise actuelle de l'élevage touchant les filières bovines, du lait et porcine. Dans une situation où les éleveurs ont peu de contrôle sur le prix des produits, un des moyens d'action leur permettant d'améliorer leur efficacité de production et leurs marges de profit est de maîtriser et réduire les

Table 1.1 – Caractéristiques de certaines des principales maladies touchant les bovins

Maladie	Agent pathogène	Type de l'infection	Risque zoonotique	Maladie réglementée
Tuberculose	<i>Mycobacterium bovis</i>	chronique	oui	oui
Fièvre aphteuse (FMD)	FMDV (foot-and-mouth disease virus)	transitoire	oui	oui
Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	prion	chronique	oui	oui
Brucellose	<i>Brucella abortus</i>	chronique	oui	oui
Leptospirose	<i>Leptospira hardjo</i>	ponctuelle	oui	oui
Fièvre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	ponctuelle	oui	non
Leucose bovine enzootique (LBE)	BLV (Bovine Leukemia Virus)	chronique	non	oui
Paratuberculose	<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	chronique	non	non
Diarrhée virale bovine (BVD)	BVDV (Bovine viral diarrhoea virus)	ponctuelle et chronique	non	non
Néosporose	<i>Neospora caninum</i>	ponctuelle	non	non

coûts. Ceci peut être réalisé par une meilleure gestion de la santé animale via une réduction des pertes de production et de l'utilisation de médicaments.

De plus, les changements environnementaux (Jones et al., 2013; Miraglia et al., 2009), la résistance aux antibiotiques (Woolhouse et al., 2015), l'opinion publique concernant les stratégies de gestion (Carstensen et al., 2011) et l'implication croissante du public concernant les questions de pollution et des conditions d'élevage sont en train de modifier le paysage socio-économique et épidémiologique dans lequel ces maladies circulent.

Dans ce contexte, il apparaît comme primordial de mieux comprendre la propagation des agents pathogènes au sein des populations d'animaux d'élevages, pour, d'une part, anticiper et évaluer leur impact et, d'autre part, améliorer leur maîtrise en identifiant des leviers d'action possibles. La littérature abonde d'études concernant la propagation et la maîtrise des maladies infectieuses dans les exploitations bovines. Un grand nombre d'études concernent les maladies épidémiques provoquant des épisodes de grande ampleur. Ceci peut être corrélé au fait que ces agents pathogènes peuvent se propager rapidement et entraîner des coûts économiques importants à court terme, dus notamment aux efforts fournis pour leur élimination et les compensations versées par les gouvernements. Un exemple classique est l'épidémie de fièvre aphteuse de 2001 au Royaume-Uni, qui a coûté à l'industrie agricole près 3,1 milliards de livres (Thornton, 2010). Suite à cette crise, un travail considérable a été réalisé pour l'évaluation du risque de futures épidémies (Robinson et al., 2007; Tildesley et al., 2011) et l'élaboration de stratégies de maîtrise alternatives, visant à réduire leur impact économique (Tildesley et al., 2006; Schley et al., 2009).

En revanche, les études sur les maladies endémiques sont moins abondantes. Cela est notamment dû au fait que ces infections induisent généralement une plus faible mortalité apparente, provoquent des épisodes épidémiques moins dramatiques, attirant moins l'attention des décideurs publics et des médias (Carslake et al., 2011). Les agents pathogènes endémiques passent souvent inaperçus, ou sont tolérés par les éleveurs. Néanmoins, la présence d'agents pathogènes endémiques, entraînant une réduction des performances zootechniques des animaux infectés, peut induire une perte considérable et souvent sous-estimée de productivité à l'échelle de l'exploitation (Tiwari et al., 2005).

1.2 Propagation des agents pathogènes entre troupeaux de bovins

Les troupeaux de bovins ne sont pas isolés et les contacts entre exploitations agricoles peuvent se produire de différentes manières, via : des échanges d'animaux ou de matériels contaminés (Brennan and Christley, 2012), une utilisation de pâturages communs (Rossmanith et al., 2005), l'utilisation de sources d'eau contaminées (Halliday et al., 2006), la contamination de l'environnement (via l'épandage de fumier par exemple) (Ramírez-Villaescusa et al., 2010), ainsi que par d'autres mécanismes indirects de transmission locale comme la transmission aérienne (Mars et al., 1999) ou le voisinage (contact entre différents troupeaux, via l'environnement et à travers une clôture lors du pâturage par exemple) (Abernethy et al., 2011). Certaines maladies peuvent être transmises par des vecteurs (insectes, petits mammifères, faune sauvage). La faune sauvage peut également faire office de réservoirs (Griffin et al., 2005).

Parmi toutes ces modalités, les échanges d'animaux (commerce, prêts), représentent l'une des principales voies de transmission par lesquels de nombreux agents pathogènes se propagent entre troupeaux. Les mouvements d'animaux de rente forment des réseaux complexes reliant les exploitations agricoles les unes aux autres, que celles-ci soient géographiquement proches ou éloignées. De tels contacts sont devenus pratiquement inévitables dans les systèmes de production modernes, entre autres parce que les troupeaux sont de plus en plus spécialisés. Les éleveurs achètent et vendent régulièrement des animaux de façon à maximiser la productivité de leurs exploitations. Par ailleurs, la gestion d'un troupeau peut aussi avoir une forte influence sur la nécessité d'acheter du bétail. Par exemple, dans le cas d'un troupeau avec une faible fertilité ou des taux de réforme des génisses élevés, il peut être compliqué de maintenir une taille de troupeau stable en considérant uniquement le remplacement interne (Tozer and Heinrichs, 2001). Les marchés et centres de rassemblement ont un rôle clef dans la facilitation du commerce du bétail, mais sont également responsables de l'amplification du risque de propagation des maladies à travers le paysage agricole. Les mouvements passant par des marchés et centres

de rassemblement se produisent sur de plus grandes distances que les échanges directs ferme à ferme. De plus, les animaux envoyés dans ces structures à partir d'une seule exploitation sont souvent dispersés dans plusieurs exploitations suite à leur vente (Robinson et al., 2007).

La maîtrise des maladies enzootiques du bétail apparaît comme un défi majeur pour la santé animale et pour une agriculture durable, dans un tel contexte de populations animales interconnectées et de prise de décisions indépendante, en particulier dans le cas des maladies non réglementées dont la maîtrise relève de la décision individuelle des éleveurs. En effet, dans de nombreux pays, les éleveurs ont la liberté de choisir comment les maladies endémiques sont maîtriser sur leurs exploitations, et la façon de prévenir leur introduction. Les éleveurs peuvent chercher à éliminer un agent pathogène endémique de façon isolée. Dans certains cas, le risque d'introduction et de transmission de la maladie peut être atténué par des mesures de biosécurité. Cependant, dans le cas d'une région avec une prévalence élevée en troupeaux infectés, et compte tenu de la multiplicité des voies de transmission, un statut indemne vis-à-vis d'une maladie est souvent difficile à maintenir. Les éleveurs peuvent également chercher à limiter les pertes subies et à maintenir la prévalence de l'infection sous un seuil acceptable. Cependant, là encore le statut des autres troupeaux en contact peut venir limiter l'efficacité des actions mises en oeuvre. Principalement en raison de la diversité des systèmes d'élevage (troupeaux laitiers - allaitants, de taille variables, etc.), de la diversité des contacts entre troupeaux et des fortes densités animales rencontrées, des interventions concertées à des échelles plus larges (région, filière, bassin de production, territoire) sont nécessaires afin de maîtriser une maladie endémique, avec une attention particulière à accorder aux mouvements commerciaux d'animaux, généralement fortement impliqués dans la propagation spatiale de nombreux agents pathogènes.

Cependant, les efforts mis en oeuvre pour lutter contre ces maladies endémiques sont encore relativement rares (Bicknell et al., 1999). Ceci peut être attribué au fait que la plupart des maladies endémiques présentent un intérêt politique faible (Carslake et al., 2011). Avec un budget disponible limité pour la maîtrise des maladies animales, les gouvernements ont tendance à donner une importance préférentielle à l'affectation des ressources aux maladies avec des risques immédiats pour la santé publique ou le commerce international. Ainsi, la tuberculose bovine a reçu une attention particulière dans l'Union Européenne (Reviriego Gordejo and Vermeersch, 2006), en raison de son fort potentiel zoonotique. Toutefois, les maladies endémiques ont un impact significatif sur la performance et la viabilité des systèmes de production animale. Une demande croissante émane des gestionnaires de la santé animale, pour des mesures de gestion efficaces et adaptées à leur situation locale (types et tailles des exploitations, moyens techniques disponibles, etc).

Bien que des progrès notables aient été enregistrés dans notre compréhension de la façon dont les agents pathogènes responsables de ces maladies interagissent avec leur environnement, il existe une forte nécessité de poursuivre les recherches sur les facteurs régissant leur transmission au-delà du troupeau et sur la façon de les maîtriser. La gestion de la santé animale est d'autant plus compliquée que les caractéristiques biologiques des agents pathogènes sont diversifiées et les mécanismes précis de transmission des maladies sont souvent mal compris et multifactoriels.

1.3 La paratuberculose, une maladie qui s'achète

Un exemple type de maladie endémique des bovins est la paratuberculose. Elle est considérée comme une maladie qui "s'achète", car principalement introduite dans les exploitations par l'achat d'animaux infectés. Cette infection lente et progressive est une entérite (inflammation de l'intestin) chronique, contagieuse, qui touche les bovins et d'autres espèces de ruminants. Elle est causée par une mycobactérie, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*). C'est l'une des maladies infectieuses enzootiques les plus importantes chez les bovins laitiers, avec un impact économique considérable pour les producteurs en raison d'une baisse de la production de lait, de réformes prématurées, d'une diminution de la fécondité et d'une augmentation du taux de remplacement des animaux (Ott et al., 1999; Lombard et al., 2005). De plus, bien qu'il n'existe aucune preuve définitive et que cela reste une question controversée, une implication possible de *Map* dans la maladie de Crohn chez les humains est toujours à l'étude (Waddell et al., 2015).

En raison de ces pertes économiques importantes et des préoccupations concernant la sécurité alimentaire, il existe un besoin réel et grandissant de développer des programmes de lutte efficaces et économiquement viables contre la paratuberculose.

Pour l'instant il n'existe pas de traitement pour cette maladie. En outre, du fait de la faible sensibilité des tests diagnostiques actuellement disponibles, en particulier pour les premiers stades de la maladie, il n'est pas possible de détecter de manière fiable une grande partie des individus infectés (Nielsen and Toft, 2008). Au moment où le statut infecté d'un animal est confirmé, il a déjà pu transmettre l'infection à d'autres animaux sensibles dans le troupeau. Et même après détection, à court terme, il apparaît parfois économiquement plus intéressant pour un éleveur de conserver des animaux infectés, qui continuent de participer à la production plutôt que de les réformer.

En conséquence, les efforts visant à éliminer la paratuberculose en utilisant des méthodes classiques (i.e. "dépistage-élimination") ont jusqu'à maintenant été généralement infructueux.

La circulation de l'agent pathogène nécessite alors une prise de décisions concertée afin de déterminer l'effort requis pour maîtriser sa propagation.

De ce fait, l'évaluation préalable de l'efficacité de stratégies de maîtrise de la propagation de *Map* à une échelle régionale est une attente majeure des gestionnaires de la santé animale. La propagation de *Map* à l'échelle régionale est difficilement observable et reste mal comprise. Par conséquent, il n'est pas simple d'évaluer et de comparer l'efficacité des mesures de maîtrise à travers des études de terrain, qui sont, par ailleurs, longues et coûteuses. Dans ce contexte, la modélisation fournit des solutions pertinentes et complémentaires pour l'étude de la progression de la paratuberculose à une échelle régionale.

1.4 Objectif de la thèse et grandes étapes

L'objectif général de cette thèse est de décrire, par modélisation, afin de mieux la comprendre, la propagation de *Map* dans une métapopulation d'exploitations laitières interagissant via des échanges commerciaux, et d'évaluer l'efficacité d'un panel de mesures de maîtrise à une échelle régionale reposant sur la gestion des flux d'animaux entre troupeaux et de mesures de biosécurité internes.

Les exploitations laitières de bovins situées en Bretagne sont choisies comme population d'étude. C'est une région importante pour la production laitière, caractérisée par une forte densité en bovins laitiers (Figure 1.1). Elle est également touchée par la paratuberculose, et il existe de ce fait une demande de la part des gestionnaires de la santé animale pour de nouveaux outils permettant de les aider à maîtriser la maladie.

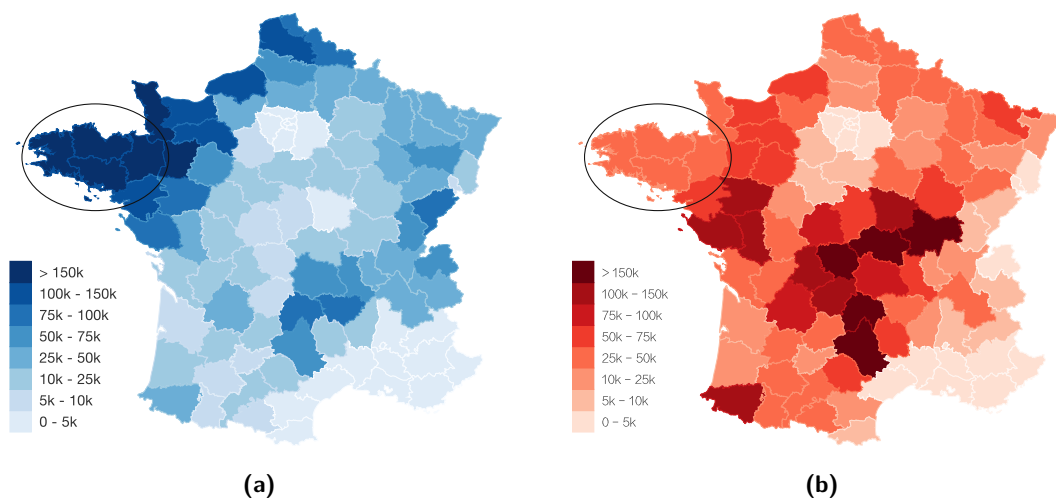


Figure 1.1 – Répartition du nombre de bovins (a) laitier et (b) allaitant en France. Les cercles noirs indiquent la région Bretagne (données du recensement agricoles (2010) : <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/recensements-agricoles/>).

Le manuscrit se décline en huit chapitres, de la façon suivante. Après le chapitre introductif, le deuxième chapitre présente quelques éléments de modélisation en épidémiologie animale, afin de poser les bases conceptuelles des modèles et méthodes élaborés, adaptés et utilisés dans ce travail. Le troisième chapitre est consacré à la description de la paratuberculose, apportant notamment des informations sur les caractéristiques biologiques de l'agent pathogène.

Le chapitre 4 concerne l'étude de la propagation de *Map* à l'échelle intra-troupeau. De nombreuses études sur la dynamique intra-troupeau de l'infection par *Map* existent dans la littérature. De ce fait, la première étape a été de considérer les travaux existants afin de prendre en compte les dernières avancées sur ce sujet. Cette étape s'est principalement appuyée sur les travaux de thèse de Clara Marcé (Marcé, 2010). Ce chapitre décrit le modèle de propagation de *Map* à l'échelle du troupeau, développé, mis à jour et implémenté efficacement, afin de permettre la modélisation ultérieure de la propagation de *Map* à une échelle régionale et l'évaluation de stratégies de maîtrise.

Dans le chapitre 5, est présenté un cadre générique de modélisation multi-échelles, développé afin de permettre l'exploration des principales caractéristiques de la propagation de *Map* à une échelle régionale. Le modèle en métapopulation élaboré est générique, mais pour cette étude, les dynamiques intra-troupeaux ont été calibrées pour être en accord avec la démographie des troupeaux laitiers observés en Bretagne. Le modèle a ensuite été utilisé pour évaluer, par simulation, l'influence des caractéristiques des exploitations initialement infectées sur la propagation de *Map* et sur sa persistance au sein de la métapopulation. Des profils d'exploitations à risque d'être infectées ou de transmettre la maladie ont été caractérisés. La dynamique d'infection au sein des exploitations, dans le contexte d'une métapopulation, prenant en compte une pratique d'élevage ouverte et la circulation d'un agent pathogène a été étudiée (Beaunée et al., 2015c).

Le chapitre 6 est consacré à l'évaluation de stratégies de maîtrise à l'échelle d'une métapopulation (Beaunée et al. (2015b) et Beaunée et al., article à soumettre). Pour cela, le modèle en métapopulation, précédemment développé, a été utilisé pour comparer l'efficacité des mesures de maîtrise, lorsqu'elles sont utilisées seules ou combinées, à l'aide de simulations intensives, tout en prenant en compte les spécificités du réseau de contacts et les caractéristiques des troupeaux. Compte tenu des multiples critères qui sont à optimiser, les gestionnaires de la santé animale ont besoin d'outils flexibles et efficaces pour les aider dans la définition des stratégies de maîtrise optimales à une échelle régionale. Une manière de hiérarchiser les scénarios de maîtrise en fonction d'un compromis entre l'effort à fournir et leur efficacité, a été proposée ici.

Le chapitre 7 est consacré à l'estimation de quelques paramètres clés des dynamique de propagation, à partir de plusieurs jeux de données disponibles, notamment les données correspondant à l'historique sérologique de troupeaux bovins laitiers de la région Bretagne (Beaunée et al., in prep).

Le chapitre 8 clôt le manuscrit par une discussion générale sur la pertinence des approches méthodologiques utilisées et les implications et les perspectives des travaux réalisés durant cette thèse, pour la maîtrise des maladies enzootiques dans une région d'élevages bovins.

2

Quelques éléments de modélisation en épidémiologie animale

Un modèle mathématique est un outil conceptuel permettant d'expliquer comment se comporte un système et d'étudier des phénomènes qui ne pourraient pas être observés, ou difficilement, dans la vie réelle. En épidémiologie, un des principaux objectifs de la modélisation est d'aider à comprendre la propagation des maladies infectieuses à plusieurs échelles, dans le temps et dans l'espace.

Un bref historique de la modélisation en épidémiologie, suivi des spécificités liées aux maladies infectieuses endémiques dans les populations animales sont tout d'abord présentés, puis certains aspects spécifiques de la modélisation à l'échelle d'une population et d'une métapopulation, ainsi que la modélisation multi-échelles sont abordés. Viennent ensuite une section traitant de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts, puis une autre portant sur l'évaluation de mesures de maîtrise. Pour finir, l'apport des données épidémiologiques en modélisation est évoqué.

2.1 Introduction

2.1.1 Bref historique de la modélisation en épidémiologie

Le tout premier modèle épidémiologique a probablement été formulé par Daniel Bernoulli en 1760 dans le but d'évaluer l'impact de la variolisation sur l'espérance de vie humaine (Valleron, 2000). Il faut ensuite attendre le début du 20ème siècle avec le travail de W.H. Hamer (1906), sur la rougeole, et R. Ross (1908), sur le paludisme, pour voir réapparaître des études traitant de modélisation épidémiologique (Choisy et al., 2007). Hamer introduit alors une des idées fondamentales de l'épidémiologie, à savoir que la propagation d'une épidémie dépend du taux

de contact entre les individus sensibles et infectés. Ross trouve une relation entre le paludisme et l'abondance des moustiques. Presque 20 ans plus tard, Kermack and McKendrick (1927) proposent la première formulation complète d'un modèle épidémiologique générique. Ce travail conduit à l'élaboration du célèbre *théorème du seuil* : il prédit, en fonction du potentiel de transmission de l'infection, la fraction critique de sujets sensibles dans la population qui doit être dépassée pour qu'une épidémie se produise. Quelques années plus tard, Greenwood (1931) introduit l'idée que le hasard peut intervenir dans le processus de transmission. Ainsi lors d'un contact, la transmission peut se produire ou non avec une certaine probabilité.

Ces trois concepts fondamentaux, taux de contact, théorème du seuil et la présence d'aléa dans la transmission, sont à l'origine de l'épidémiologie théorique moderne. Les premiers travaux de modélisation en épidémiologie ont initialement portés sur les maladies humaines, et c'est plus tardivement que la modélisation a trouvé une place de choix dans l'étude de la propagation des maladies animales (Ezanno et al., 2012). Les premières études datent du milieu des années 1980 et se sont essentiellement intéressées à des zoonoses, telles que la tuberculose bovine (Anderson and Trewhella, 1985) ou la brucellose (Carpenter et al., 1987).

2.1.2 *Qu'est ce qu'un modèle ?*

Un modèle est une représentation formelle d'un système, conçu à partir des connaissances disponibles, dont la vocation est de faciliter la compréhension des processus complexes sous-jacents au fonctionnement du système, (i.e. en épidémiologie, la propagation de l'infection), à travers le langage des mathématiques qui permet d'en produire une description précise. Afin de formuler un modèle pertinent, il est nécessaire d'établir un ensemble d'hypothèses qui résument le système biologique et qui constituent le cadre du modèle. Les informations nécessaires à la construction du modèle peuvent provenir de données d'observations, d'expérimentations, ainsi que de connaissances sur le système via l'opinion d'experts. Toutes les hypothèses n'auront pas la même importance ni la même influence. La création d'un modèle est un processus itératif, certaines hypothèses pourront alors être ajoutées plus tard et d'autres assouplies.

Un modèle mathématique est un ensemble d'équations qui découlent de la traduction mathématique des hypothèses. Lors de l'interprétation des prédictions du modèle, il est donc important de garder à l'esprit les hypothèses sous-jacentes. Par définition, une hypothèse est une proposition non vérifiée, provisoirement acceptée afin d'expliquer certains faits ou de fournir une base pour les vérifier. Ainsi, lors de l'analyse du système, ces hypothèses seront considérées comme étant vraies, et les résultats obtenus seront valables seulement dans le cas où les hypothèses sont vérifiées. Par définition, tous les modèles sont "faux", dans le sens que même

le modèle le plus complexe fera certaines hypothèses simplificatrices. Nous sommes tentés de croire que seuls les modèles qui sont très détaillés (et donc «réalistes») peuvent être utiles, mais ce n'est cependant pas le cas. Le choix du type de modèle et le degré de précision le plus approprié dépendent de l'utilisation qui en sera faite et des données disponibles. Il s'agit alors de trouver un compromis entre réalisme et parcimonie. Keeling and Rohani (2008) définissent en ce sens qu'un "bon" modèle devrait être un équilibre approprié entre trois éléments : la précision, la transparence et la flexibilité. La précision est indispensable, elle peut être définie comme la capacité à produire des prédictions fiables. La transparence représente la capacité à comprendre comment les différents éléments d'un modèle influencent la dynamique d'infection. Plus le nombre d'éléments composant un modèle augmente, plus il devient difficile d'évaluer le rôle de chacun ainsi que leurs interactions possibles. La transparence peut donc être en opposition directe avec la précision. La flexibilité représente la facilité avec laquelle le modèle peut être adapté à de nouvelles situations, ce qui est essentiel dans le cas où un modèle a pour but par exemple, l'évaluation de stratégies de maîtrise du système.

2.1.3 Rôles de la modélisation

On considère généralement que les modèles ont deux principaux rôles : la compréhension de mécanismes biologiques et la prévision de scénarios à des échelles variées.

Les modèles peuvent être utilisés pour comprendre comment une maladie infectieuse se propage et évaluer l'importance relative de chacun des mécanismes impliqués dans la dynamique du système. Une manière de faire est de tester des hypothèses biologiques en comparant le comportement de différents modèles candidats (suivant leurs structures, les valeurs des paramètres, etc.). Il est alors possible d'examiner des questions telles que les effets de la structure de contacts au sein d'un troupeau sur la propagation d'un agent pathogène (Ezanno et al., 2008). La modélisation peut aussi conduire à la formulation de nouvelles hypothèses et à l'identification des points clés et des lacunes de connaissances qui doivent être étudiées par expérimentation et/ou observation, et à optimiser des plans d'expériences. Ainsi, le choix classique de modéliser la durée d'infection par une distribution exponentielle peut avoir des conséquences sur les prédictions des modèles et des données permettant de retenir des distributions plus réalistes sont d'intérêt (Vergu et al., 2010). De plus, les modèles peuvent être utilisés afin d'estimer des paramètres clés, souvent non observables directement, et aider ainsi à développer des modèles plus précis (Courcoul et al., 2010).

La prédiction est sûrement l'utilisation la plus évidente des modèles. Les prédictions peuvent être qualitatives ou quantitatives, ces dernières étant généralement soumises à plus d'incerti-

tudes, même après la validation du modèle, mais dans tous les cas il est nécessaire que les modèles soit le plus précis possible. Par exemple, l'évaluation de l'efficacité relative des interventions utilisées pour maîtriser la propagation des agents pathogènes peut aider à concevoir des stratégies optimales de lutte contre les infections, telles que pour la fièvre aphteuse (Keeling, 2005b; Ferguson et al., 2001) ou la tuberculose bovine (Brooks-Pollock et al., 2014; Brooks-Pollock and Wood, 2015). Ainsi, les modèles prédictifs peuvent donc avoir un rôle important dans la prise de décisions, et contribuer à des choix politiques et/ou économiques. Une bonne connaissance de ces modèles, de leurs atouts et de leurs limites, est alors nécessaire pour leur utilisation raisonnée, respectant leur cadre de développement et les hypothèses sous-jacentes (Kao, 2002; Green and Medley, 2002; Kitching et al., 2006).

2.2 Spécificités des maladies infectieuses endémiques et des populations animales d'élevage

2.2.1 *Classification d'une maladie : épidémie/endémie*

Les maladie infectieuses sont généralement classées en deux principaux groupes : les maladies épidémiques et les maladies endémiques.

La distinction entre les deux peut être faite sur la base de données d'observation. Les maladies épidémiques sont généralement considérées comme absentes de la population d'étude, et lorsqu'elles sont introduites, elles peuvent donner lieu à une propagation rapide avec un impact spectaculaire. Un agent pathogène est généralement considéré comme endémique dans une population lorsqu'il y est présent de façon continue et ce depuis longtemps. La notion de zone géographique est alors importante, un agent pathogène pouvant être absent d'une zone restreinte, elle-même comprise dans une zone plus large dans laquelle l'agent pathogène est considéré comme endémique.

Cependant, comme cela est développé par Carslake et al. (2011), le statut d'une maladie peut également être défini selon des critères d'ordre politique. Les maladies épidémiques, engendrées par des agents pathogènes catégorisés comme "exotiques", sont généralement réglementées et doivent être déclarées. Les maladies endémiques ont généralement un impact moins spectaculaire et attirent alors moins l'attention des médias ou le débat politique, et ne sont pas souvent soumises à une législation.

Cette classification des agents pathogènes implique également des différences importantes quant aux moyens utilisés afin de les maîtriser. Lorsqu'un épisode épidémique se produit, des efforts importants sont généralement mis en oeuvre afin d'éliminer l'agent pathogène. En re-

vanche, si la maladie est considérée comme une maladie de production (i.e. une maladie qui affecte principalement la productivité et la rentabilité), ce qui est le cas des maladies endémiques non zoonotiques, la décision de maîtrise de l'agent pathogène est souvent de l'ordre de la décision individuelle des éleveurs.

2.2.2 Caractéristiques des populations d'animaux d'élevage et des maladies endémiques : orientation des choix de modélisation

Les populations animales possèdent des caractéristiques spécifiques rendant nécessaire la prise en compte de mécanismes particuliers influençant la dynamique d'une infection. Ainsi, les populations d'animaux d'élevage sont généralement de taille relativement petite (i.e. de l'ordre de la centaine d'individus) ce qui implique une influence non négligeable des phénomènes d'extinction et une hétérogénéité de l'évolution de la prévalence en individus infectés. Il est alors préférable de choisir un formalisme stochastique (voir section 2.3.5).

D'autre part, les populations d'animaux d'élevage sont gérées par l'homme. De ce fait, il existe moins d'aléa concernant la dynamique de population, et les paramètres démographiques sont généralement bien connus. Les processus peuvent alors être modélisés de manière précise. Par contre, la durée de vie des animaux d'élevage est courte (quelques années) et le renouvellement est fort (jusqu'à un tiers des adultes sont renouvelés par an chez les bovins). Ce renouvellement va influencer la dynamique épidémique, d'une part en induisant un apport en individus non infectés (potentiellement sensibles), et d'autre part, en permettant l'introduction (ou la ré-introduction) d'individus infectés dans le cas où la population est considérée ouverte (voir section 2.3.2) ou faisant partie d'une métapopulation (voir section 2.4). Lorsque la dynamique d'infection se déroule à une échelle de temps comparable à celle des processus démographiques (cas des maladies endémiques), les deux types de processus doivent être conjointement considérés.

La gestion par l'homme et les pratiques d'élevage induisent également la structuration des populations d'animaux d'élevage. Ainsi, les troupeaux sont généralement subdivisés en lots correspondant à différents stades de production. Cette structuration de la population induit une structure de contacts qui doit être prise en compte afin de représenter de façon adéquate la transmission entre les individus au sein d'un groupe et entre les groupes. (voir section 2.3.3 et 2.3.4)

Les pratiques sont parfois influencées par la saisonnalité. Par exemple, pour les élevages bovins il existe une saison en bâtiment et une saison de pâture. La démographie, via les naissances,

peut également suivre une saisonnalité, comme c'est généralement le cas dans les élevages bovins allaitants. Cette saisonnalité peut alors avoir un impact sur la démographie et/ou la structure de la population, influençant la transmission des agents pathogènes, et mérite d'être prise en compte lors de la modélisation des processus (voir section 2.3.4).

2.3 Propagation d'un agent pathogène à l'échelle d'une population

Les modèles épidémiologiques à l'échelle de la population ont pour but d'étudier la propagation d'un agent pathogène entre individus, et représentent une échelle souvent privilégiée dans l'étude des dynamiques d'infection. Leur construction nécessite la prise en compte de nombreuses caractéristiques intrinsèques à la population d'étude, comme les mécanismes régissant sa démographie, sa structuration, les contacts entre individus, etc.

2.3.1 Modèles simples et R_0

2.3.1.1 Quelques modèles simples

Un des modèles les plus connus en épidémiologie est le modèle *SIR*, qui permet de catégoriser les individus d'une population du point de vu de leur état de santé, en tant que sensibles (*S*), infectieux (*I*), et guéris (*R*, retirés de la chaîne d'infection) (Figure 2.1). La transition de l'état *S* à *I* correspond à la transmission de l'infection et se fait suivant la force d'infection Λ égale à βSI ou $\beta SI/N$ (voir section 2.3.4), avec β le taux de transmission de l'infection et N le nombre total d'individus présents dans la population. La transition entre l'état *I* et *R* correspond à la guérison des individus suivant le taux γ . La représentation graphique de modèles peut être réalisée à l'aide de diagrammes de flux qui résument les principales hypothèses sous jacentes au modèle et sont composés d'une série de boîtes reliées entre elles (les variables d'états) par des flèches (les transitions entre les états).

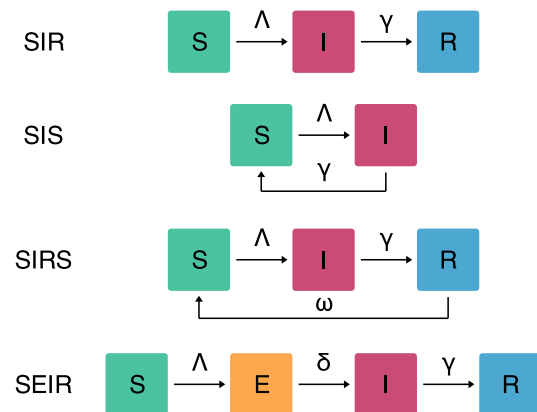


Figure 2.1 – Schémas conceptuels de quelques modèles épidémiologiques simples. États : sensibles (*S*), exposés (*E*), infectieux (*I*), et guéris (*R*). Paramètres : Λ la force d'infection, $1/\gamma$ la durée moyenne de l'infection, $1/\delta$ la durée moyenne d'incubation et $1/\omega$ la durée moyenne d'immunité.

Dans le cas où les maladies confèrent une immunité permanente à l'échelle temporelle de l'étude un modèle *SIR* est approprié. Dans d'autres cas, la perte de l'immunité peut refléter une diminution de la réponse immunitaire d'un individu ou une dérive génétique dans la souche circulante du pathogène. Un modèle *SIRS* (figure 2.1) va alors permettre de représenter ce phénomène via l'ajout d'une transition du stade remis (*R*) au stade sensible (*S*), en considérant un taux de perte de l'immunité ω . L'absence totale d'immunité acquise peut être représentée par un modèle *SIS*, les individus redevenant sensibles (*S*) directement après être guéris de l'infection.

De nombreuses maladies infectieuses sont également caractérisées par une période de latence entre l'exposition à l'agent pathogène et le début de l'infection. L'utilisation d'un modèle *SEIR* permet de prendre en compte cette caractéristique via l'ajout d'un état exposé (*E*), avec un taux de transition δ vers l'état infecté (*I*).

2.3.1.2 Le nombre de reproduction de base : R_0

Un des concepts majeurs en épidémiologie est le nombre de reproduction de base R_0 . Il est défini comme le nombre moyen de cas secondaires engendrés par un cas primaire durant sa période d'infection, s'il est introduit dans une population entièrement sensible (Diekmann et al., 1990; Heffernan et al., 2005; Heesterbeek, 2002).

En exprimant R_0 en fonction des paramètres du modèle, il est possible de déterminer les conditions dans lesquelles une infection se propagera, en la comparant à la valeur seuil de 1. Si $R_0 < 1$, alors un individu infecte en moyenne moins d'un individu durant sa période d'infection, ce qui signifie que la maladie ne pourra pas envahir la population. À contrario, si $R_0 > 1$, alors la maladie aura le potentiel de se propager dans la population. L'utilisation du R_0 est très utile pour prédire l'émergence d'une nouvelle épidémie, le devenir d'une épidémie ayant commencé ou l'efficacité de stratégies de maîtrise. Par exemple, il peut servir lors de l'évaluation de stratégies de maîtrise et permettre de déterminer quelle proportion de la population doit être vaccinée pour que la protection de la population soit efficace (Charron et al., 2011).

Dans le cas du modèle *SIR*, $R_0 = \beta/\gamma$, où β représente le taux auquel un individu infectieux engendre de nouvelles infections et $1/\gamma$ la durée d'infectiosité. Lorsque la population possède une structure plus complexe ou qu'il existe une saisonnalité, le calcul du R_0 en fonction des paramètres du modèle peut devenir beaucoup plus compliqué (van den Driessche and Watmough, 2002; Charron et al., 2011).

Cependant, lorsque la population n'est pas entièrement sensible, le R_0 n'est plus adapté et le terme approprié à calculer est le nombre de reproduction efficace, R_{eff} . Dans le cas du modèle

SIR , $R_{\text{eff}} = \beta S/\gamma N$, où S correspond au nombre d'individus sensibles et N correspond à la taille totale de la population. La proportion d'individus sensibles peut varier (S/N) et R_{eff} a alors la possibilité d'évoluer au fil du temps.

De même, lorsque la population d'étude est structurée et que les stratégies de maîtrise sont ciblées sur certains groupes de la population, le R_0 peut être trompeur lorsqu'il est appliqué à une population hétérogène. Pour ce type de situation, le R_0 peut être remplacé par le T ("type-reproduction number"), (Roberts and Heesterbeek, 2003; Heesterbeek and Roberts, 2007). Les deux quantités coïncident pour des populations homogènes, mais T est mieux approprié dans le cas de populations hétérogènes car il mesure l'effort requis pour éliminer une infection lorsque des mesures de maîtrise sont appliquées à un type d'hôte spécifique.

2.3.2 Prise en compte de la démographie et population ouverte

Dans certaines situations, comme dans le cas d'un épisode épidémique de courte durée, la dynamique démographique peut être négligée. Cependant, lors d'une épidémie ayant lieu sur une période prolongée, et a fortiori lorsque la vitesse de propagation est lente ou du même ordre de grandeur que la dynamique de population, la démographie des hôtes peut avoir un rôle primordial et nécessite d'être considérée. La façon la plus simple et la plus courante d'introduire de la démographie dans un modèle est de supposer qu'il existe une durée de vie moyenne de l'hôte $1/\mu$. Afin de garder une taille de population stable, le taux de naissance peut être considéré comme étant égal à μ . Le schéma conceptuel et les équations associées au modèle SIR avec démographie sont présentés en Figure 2.2. Les nombres d'individus au cours du temps dans les différents états de santé sont désignés par $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$, et $(S + I + R)(t) = N(t) \forall t$, où N est le nombre total d'individus dans la population.

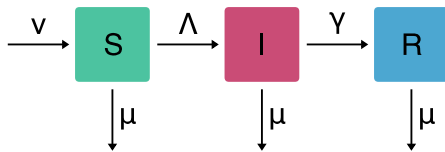


Figure 2.2 – Schéma conceptuel d'un modèle épidémique SIR avec démographie. Les boîtes représentent les variables d'états du système, et les flèches représentent les transitions entre ces variables : sensibles (S), infectieux (I), et guéris (R), avec $N = S + I + R$, Λ la force d'infection, $1/\gamma$ la durée moyenne de l'infection, ν le taux de natalité et μ le taux de mortalité. On fait ici l'hypothèse que tous les nouveaux nés sont sensibles (pas de transmission verticale) et qu'il n'y a pas de mortalité induite par l'infection.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \nu N - \Lambda S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \Lambda S - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \end{cases}$$

Une mortalité additionnelle due à l'infection peut également être prise en compte. Dans le cas de l'infection par certains agents pathogènes (i.e. BVDV, *Map*) une transmission verticale peut exister, impliquant la naissance d'individus infectés.

En fonction des interactions qu'une population possède avec son environnement, elle va pouvoir être considérée comme ouverte ou fermée. La différence principale entre ces deux situations est la présence ou non d'un risque de contamination externe. Ce risque s'apparente à toute source de contamination provenant de l'extérieur de la population. Cela peut par exemple correspondre à l'introduction d'un animal infecté ou un contact avec l'extérieur (e.g. achat, migration) ou à l'introduction de l'agent pathogène dans l'environnement (i.e. via l'air ou le prêt de matériels contaminés). Ce risque de contamination externe n'est pas négligeable. Dans le cas d'une population naïve il va être l'élément déclencheur de l'émergence d'une nouvelle infection. Dans le cas de réintroductions, le risque externe aura le potentiel d'entretenir la présence de l'agent pathogène, favorisant une situation endémique. Les populations d'animaux d'élevage sont généralement des populations ouvertes.

2.3.3 Structuration d'une population

Les modèles de type *SIR* mentionnés précédemment subdivisent une population seulement en termes d'états de santé. D'autres subdivisions peuvent être intégrées en compartimentant la population en classes d'individus de comportement semblable. Ces classes sont choisies de façon à ce que l'ensemble des individus les constituant possèdent un risque similaire d'acquérir et de transmettre l'infection. Par exemple, il apparaît légitime de vouloir remettre en cause l'hypothèse de mélange homogène des individus. En effet, les populations (humaines ou animales) sont généralement structurées en groupes sociaux, communautés, lots, familles etc.

L'âge apparaît comme une variable structurante évidente. Dans les populations d'animaux sauvages ou domestiques, comme dans les populations humaines, on observe facilement des patrons de contacts privilégiés entre individus de même classe d'âge. Par exemple, les troupeaux de bovins sont généralement structurés par lots en fonction de classes d'âge et/ou des stades de production. Cette structuration peut également refléter l'existence de différences vis-à-vis du processus d'infection et/ou de la dynamique démographique entre des individus d'âge différents (e.g. évolution de la sensibilité avec l'âge).

Bien qu'il soit une variable continue, l'âge peut facilement être considéré sous forme d'intervalles. Une approche standard est alors de subdiviser la population. Par exemple, on peut séparer les individus d'une population en deux groupes, les jeunes et les adultes, chacun possédant des caractéristiques démographiques propres (Figure 2.3). Dans ce cas, les jeunes et

les adultes sont identifiés par l'ajout d'un indice aux variables d'états, respectivement J et A . Les taux de mortalité μ_J et μ_A sont spécifiques à la classe d'âge, et η correspond au taux de maturation des individus (transition entre la classe des jeunes individus et celle des adultes).

La discrétisation en classes d'âges est souvent suffisante car elle reflète de façon assez conforme une structuration existante. Cependant, il peut être nécessaire de devoir considérer l'âge comme une variable continue, et une approche de modélisation considérant des équations différentielles partielles sera alors adéquate pour représenter le système (Touzeau et al., 2005).

D'autres caractéristiques peuvent influencer la structuration d'une population, telles que le stade physiologique, le comportement ou le sexe des individus. Différents types de structuration peuvent bien évidemment être combinés. C'est par exemple le cas lors de l'existence de patrons de contacts sociaux hétérogènes gouvernés à la fois par l'âge et le sexe (Beaunée et al., 2015a). De façon générale, cette structuration peut représenter un intérêt supplémentaire lors de l'évaluation de mesures de maîtrise, en permettant de cibler certains groupes particuliers.

Dans le cas des populations domestiques, la structuration est souvent contrainte par l'homme. En effet, les animaux présentant des caractéristiques similaires sont généralement regroupés par lots. Les individus d'un même lot auront alors des contacts généralement homogènes, plus fréquents et plus intenses qu'entre individus de deux lots différents. De ce fait, la structuration de la population pourra avoir une influence directe sur la structure des contacts et un impact sur la transmission de l'infection au sein de la population (Xiao et al., 2006; Ezanno et al., 2008; Marcé et al., 2011b).

2.3.4 Structure de contacts et fonction de transmission

Les interactions entre individus au sein d'une population sont fortement liées à la structuration de la population, elles vont former ce que l'on appelle la structure de contacts. Celle-ci va avoir une influence sur les processus de transmission, qui sont au coeur de tout modèle épidémiologique.

La manière dont la transmission de l'infection est modélisée reflète les processus de contamination par lesquels un individu sensible contracte l'infection. Dans l'exemple du modèle SIR , à mélange homogène, le processus d'infection est représenté par λS , où λ représente la force d'infection, un paramètre clé des modèles épidémiologiques.

2.3.4.1 Transmission directe

Dans le cas d'une transmission directe, quand la propagation de l'agent pathogène résulte de contacts entre les individus infectés et sensibles, la force d'infection est directement propor-

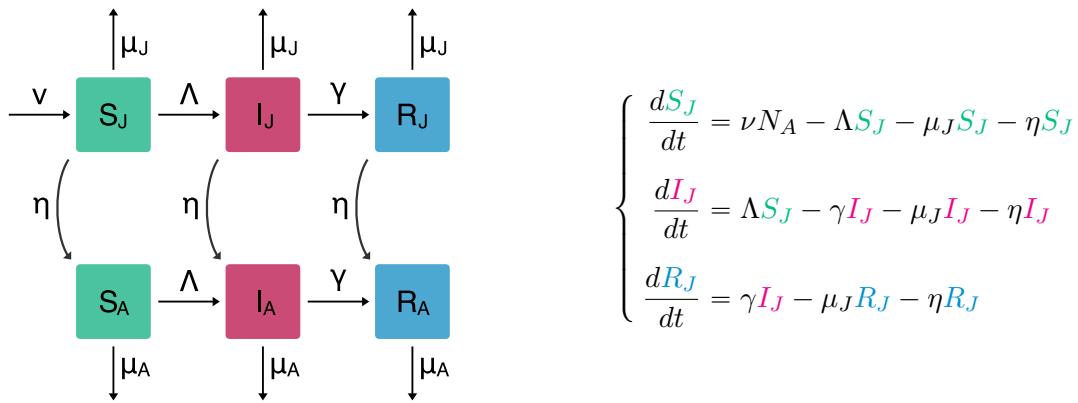


Figure 2.3 – Schéma conceptuel d'un modèle épidémiologique *SIR* avec démographie et classes d'âge. Les boîtes représentent les variables d'états du système, et les flèches représentent les transitions entre ces variables : sensibles (*S*), infectieux (*I*), et guéris (*R*) où l'indice *J* correspond aux jeunes et *A* aux adultes, avec $N_A = S_A + I_A + R_A$, Λ la force d'infection, $1/\gamma$ la durée moyenne de l'infection, ν le taux de natalité, μ le taux de mortalité et η la proportion d'animaux changeant de classe d'âge.

tionnelle au nombre ou à la densité d'individus infectieux, à la structure des contacts, et à la probabilité de transmission lors d'un contact (McCallum et al., 2001; Hoch et al., 2008; Begon et al., 2002). La force d'infection dépend soit de la proportion d'individus infectieux dans la population (I/N) et est qualifiée de transmission fréquence-dépendante; $\lambda = pI/N$, soit du nombre d'individus infectieux (I) dans la population et est qualifiée de transmission densité-dépendante : $\lambda = pI$, avec $p = c\beta$ le taux de transmission, β correspondant à la probabilité de transmission lors d'un contact, et c au taux de contact.

La transmission fréquence-dépendante correspond à la situation où le nombre de contacts est indépendant de la taille de la population (McCallum et al., 2001).

Dans le cas de la transmission densité-dépendante, il est supposé que le taux de contacts augmente en même temps que la densité de population. Cette formulation suppose que chaque individu est susceptible de rencontrer tous les autres individus de la population. Dans le cas d'une population de grande taille, les contacts sont limités et leur nombre par animal peut être considéré comme constant. Par conséquent, l'hypothèse de densité-dépendance ne peut plus convenir, et une transmission fréquence-dépendante sera mieux adaptée.

Du fait de la structuration de la population ou des caractéristiques de l'agent pathogène, le taux de contact (c) peut varier entre les individus. Par exemple, dans une population structurée

par classes d'âge, il peut varier selon des interactions sociales privilégiées au sein et entre les différentes classes d'âge. Dans ce cas, une façon simple de décrire la transmission dans de tels systèmes est de considérer différents taux de transmission β_{ij} représentant le taux auquel les individus infectieux de la classe i infectent les individus sensibles de la classe j .

2.3.4.2 *Transmission indirecte*

De nombreux agents pathogènes sont transmis de façon indirecte, par l'intermédiaire d'un vecteur ou un environnement contaminé par l'excrétion de l'agent pathogène par les individus infectés.

Lorsque la transmission se fait par l'intermédiaire d'un vecteur, il est généralement considéré que le nombre de contacts se fait à taux constant (i.e. le nombre de repas sanguins par moustique n'est pas proportionnel au nombre d'hôtes) (Charron et al., 2013). De ce fait, le taux de transmission de l'agent pathogène dépendra de la probabilité que le vecteur ait déjà été en contact avec un hôte infecté et donc de la proportion d'hôtes infectés dans la population.

Dans le cas d'une transmission via une excrétion de l'agent pathogène dans l'environnement, la force d'infection dépendra de la quantité d'agents pathogènes présents dans l'environnement, et sera conditionné par le taux de contacts des individus avec cet environnement. Dans une telle situation, il peut exister un délai entre l'excrétion de l'agent pathogène dans l'environnement et l'infection d'individus sensibles. Ainsi, la force d'infection peut rester positive sans qu'aucun individu infecté ne soit encore présent dans la population. Les formes de fonctions de transmission évoquées précédemment ne peuvent plus convenir et l'environnement doit être pris en compte de façon explicite. Ce type de transmission est entre autres observé pour des bactéries telles que les salmonelles (Lurette et al., 2008), *E. coli* (Wang et al., 2014), ou *Map* (Marcé et al., 2011a).

2.3.4.3 *Prise en compte d'un effet saisonnier*

Les dynamiques de population des hôtes, des agents pathogènes ou des vecteurs peuvent présenter des variations saisonnières influencées par leur cycle biologique ou par des variations météorologiques, qui peuvent se répercuter sur la dynamique d'infection. Le cycle de vie de l'agent pathogène ou du vecteur est généralement directement influencé par les conditions météorologiques. Ainsi, la densité de population de l'agent pathogène ou du vecteur va suivre une dynamique saisonnière influençant directement la transmission de l'infection. Dans ce cas, la saisonnalité peut être modélisée phénoménologiquement à l'aide d'une fonction sinusoidale (Altizer et al., 2006) ou la dynamique de population du vecteur peut être modélisée explicitement (Ezanno et al., 2015).

La structuration d'une population peut évoluer dans le temps, et il est alors judicieux de considérer une saisonnalité dans la structure des contacts. C'est par exemple le cas dans les troupeaux pour lesquels on peut considérer une période en bâtiment et une période à la pâture, ce qui induit des changements dans la composition des groupes et de l'environnement auquel les animaux sont exposés. La saisonnalité est alors induite indirectement par des changements de type structurel (Damman et al., 2015).

2.3.5 Formalisme mathématique

Dans les exemples précédents de la section, un formalisme déterministe a été utilisé afin de décrire les processus (où les sorties sont complètement déterminées par les conditions initiales, les valeurs des paramètres et les équations du système). De ce fait, ils peuvent seulement être considérés comme une représentation de la tendance moyenne de processus. Dans ce cadre, les modèles peuvent être écrits sous forme d'équations différentielles ordinaires ou d'équations différentielles partielles dans le cas d'un système en temps continu, ou d'équations aux différences dans le cas d'un système en temps discret.

Cependant, les processus réels sont par nature aléatoires. Ainsi, les modèles stochastiques, qui tiennent compte de la variabilité de l'occurrence des événements, fournissent globalement une représentation plus réaliste des systèmes biologiques. Dans ce cas, plusieurs réalisations des processus stochastiques sont nécessaires afin d'évaluer la variabilité.

Dans le cas des modèles épidémiologiques, un formalisme stochastique va également présenter l'avantage de permettre l'évaluation des critères tels que la probabilité de persistance de l'infection dans la population. En effet, celle-ci peut être définie comme la proportion de réalisations parmi l'ensemble des réalisations du processus stochastique où la population est encore infectée après une période donnée.

Il est possible de différencier deux types de stochasticité. Le premier reflète le fait que bien que tous les individus puissent être soumis aux mêmes événements possibles avec les mêmes valeurs de probabilité, il existe tout de même un aléa dans la réalisation de ces événements. Elle est généralement appelée la stochasticité démographique.

Ainsi, une version stochastique du modèle *SIR* avec démographie (introduit en section 2.3.2), peut être décrite de la façon suivante : les variables continues sont considérées discrètes, et les taux associés aux transitions entre les états sont remplacés par des probabilités (Figure 2.4).

Par exemple, au temps t , la probabilité qu'un individu sensible soit infecté est donné par :

$$P((S, I)_{(t+dt)} = (s-1, i+1) | (S, I)_{(t)} = (s, i)) = \lambda S dt + o(dt) = \frac{\beta SI}{N} dt + o(dt),$$

avec s et i

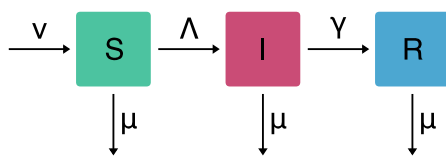


Figure 2.4 – Schéma conceptuel d'un modèle épidémique SIR avec démographie et le tableau des processus de transition associés. Les boîtes représentent les variables d'états du système, et les flèches représentent les transitions entre ces variables : sensibles (S), infectieux (I) et guéris (R), avec Λ la force d'infection, $1/\gamma$ la durée moyenne de l'infection, ν le taux de natalité, μ le taux de mortalité et $N = S + I + R$, la taille totale de la population.

Processus	Probabilité
Naissance ($S \rightarrow S + 1$)	ν
Mort S ($S \rightarrow S - 1$)	μ
Mort I ($I \rightarrow I - 1$)	μ
Mort R ($R \rightarrow R - 1$)	μ
Infection ($S \rightarrow S - 1, I \rightarrow I + 1$)	Λ
Guérison ($I \rightarrow I - 1, R \rightarrow R + 1$)	γ

correspondant aux valeurs prise par les variables d'état S et I . Il s'agit d'une chaîne de Markov à espace d'états discret et à temps continu.

La deuxième forme de stochasticité se rapporte au fait qu'il existe des variations dans la probabilité associée à un événement. Ainsi, certains paramètres des modèles peuvent être incertains et caractérisés par une distribution de probabilité à la place d'une valeur constante. Elle est généralement appelé la stochasticité environnementale (Keeling and Rohani, 2008).

Compte tenu de la question posée et des caractéristiques de la population modélisée, le choix du formalisme a adopté sera différent. Lorsqu'un phénomène est la somme d'un grand nombre de petits événements individuels (comme la propagation d'un agent pathogène dans une grande population), la loi des grands nombres diminue les effets de la stochasticité, un modèle déterministe devient alors approprié. En revanche, lorsque la population est petite (i.e. généralement le cas des populations d'animaux d'élevage), ou que des événements aléatoires ne peuvent pas être négligés (e.g. prévalence faible, forte probabilité d'extinction), alors un modèle stochastique est plus pertinent.

2.3.6 Simulations numériques

Différentes méthodes de simulation numérique peuvent être envisagées, en fonction du formalisme mathématique choisi et du pas de temps utilisé. Il est à noter que le choix du pas de temps peut directement influencer la précision du modèle. Un pas de temps court ou continu permettra une représentation des mécanismes plus précise qu'un pas de temps long, nécessitant de négliger certains processus ayant lieu à une échelle de temps plus fine que le pas de temps utilisé. Ce choix aura un impact direct sur les performances computationnelles du modèle, un pas de temps court engendrant généralement des temps de calculs plus long.

Si on considère un modèle en temps continu présentant un formalisme déterministe décrit par un système d'équations différentielles ordinaires, des schémas d'intégration numériques

classiques sont disponibles (i.e. Euler ou Runge-Kutta), permettant d'approximer les solutions de ces équations différentielles.

Dans le cas d'un modèle stochastique à espace d'états discret, en temps continu, il existe des algorithmes exacts de simulation à événements discrets, tel que l'algorithme de Gillespie (Gillespie, 1977). Schématiquement, cet algorithme comporte deux étapes : la génération du temps du prochain saut suivant une loi exponentielle et le choix du type d'événement qui se produira. Cependant, lorsque le processus à simuler comporte beaucoup de sauts, cet algorithme devient inefficace, et des approximations existent. Par exemple, la méthode τ -leap (Gillespie, 2001) permet de gérer l'occurrence des événements de façon efficace, tout en fournissant une approximation précise.

La mise en oeuvre de la simulation d'un modèle en temps discret est plus directe. Pour un formalisme déterministe comme pour un formalisme stochastique, l'implémentation se fera de manière linéaire. De ce fait, l'ordre de réalisation des événements choisi pour l'implémentation pourra avoir un impact sur l'évolution du système. Il est alors nécessaire de choisir un pas de temps en adéquation avec les processus modélisés et de les ordonner de manière adaptée.

Le choix du pas de temps, du formalisme mathématique et de la méthode utilisée pour simuler un système sont des éléments importants qui vont influencer les utilisations possibles du modèle. Selon les performances computationnelles du modèle, certaines analyses seront envisageables ou non. En plus du choix d'un algorithme performant et d'un pas de temps adéquat, l'implémentation du modèle peut être optimisée de différentes façons. L'emploi d'un langage de programmation de bas niveau est plus complexe et fastidieuse à réaliser mais permettra d'améliorer considérablement les performances. Il est également important d'utiliser des types de variables appropriés afin de limiter l'utilisation de la mémoire et les échanges d'information. L'utilisation de ressources de calcul importantes (i.e. grilles de calcul) et de techniques de calcul parallèles sont également des solutions à envisager.

2.4 Propagation d'un agent pathogène entre populations

2.4.1 Définition d'une métapopulation

La métapopulation est un concept écologique défini comme un groupe de sous-populations, parfois appelé population de populations, occupant chacune un fragment d'habitat (ou patch) interconnectées les unes avec les autres par des mouvements d'individus entre patches (migration, dispersion) ou par des flux de gènes (e.g. pour les populations végétales) (Hanski,

1998; Leibold et al., 2004). La dynamique démographique d'une métapopulation repose sur un compromis entre l'extinction des patches et leur colonisation par les individus se dispersant.

De nombreuses espèces existent naturellement sous forme de métapopulation car les facteurs environnementaux nécessaires à leur survie existent sous forme de patches. Un exemple d'une telle configuration est celui des étangs reliés par un cours d'eau ou les îles dans un archipel. Dans le cas des populations humaines, l'agrégation spatiale des individus tend naturellement à induire une structure de métapopulation (eg. familles, communauté, villes) (Grenfell and Harwood, 1997). Au sein du paysage agricole, ce sont les activités humaines qui engendrent, à travers les réseaux de parcelles ou des troupeaux, la formation de métapopulations.

Hess (1996) est un des premiers à avoir transposé ce concept en épidémiologie en prenant en compte les migrations d'individus infectés comme une source d'infection des populations indemnes. Depuis, cette problématique reçoit une attention particulière (Hagenaars et al., 2004; Lloyd and Jansen, 2004; Keeling et al., 2010; Colizza and Vespignani, 2008). Comprendre comment la structure de la population affecte les processus d'invasion, de propagation et de persistance d'agents pathogènes représente un élément clef de la maîtrise des maladies infectieuses.

2.4.2 Concepts d'invasion et d'extinction

Dans une métapopulation, lorsque les sous-populations interagissent entre elles via des contacts, les niveaux de persistance locale et globale vont être affectés par la circulation de l'agent pathogène. Si l'on se place à l'échelle d'une sous-population, un contact infectieux avec une autre sous-population peut donner lieu à une nouvelle invasion, à la recolonisation d'une population infectée par le passé mais remise de l'infection, ou bien à l'infection de nouveaux individus dans une population déjà infectée.

À l'échelle de la métapopulation, le caractère souvent asynchrone des sous-populations vis-à-vis de l'infection va pouvoir engendrer une persistance à long terme. Lorsque la maladie s'est éteinte dans une population, certaines autres sont encore infectées, rendant possible la recolonisation des populations remises de l'infection (Jesse et al., 2008). Ce phénomène aura d'autant plus de chances de se produire si les sous-populations ne sont pas dans le même état en même temps. La synchronisation des épidémies dans toutes les sous-populations de la métapopulation a un impact important sur la persistance globale (i.e. à l'échelle de toute la métapopulation) (Grenfell and Harwood, 1997; Grenfell et al., 2001). Plus les épidémies seront synchrones, plus l'extinction globale sera facile à atteindre.

Le risque d'extinction, à l'échelle des sous-populations et de la métapopulation, est une propriété émergente de la dynamique d'infection, et elle ne peut pas être facilement prédite (Jesse and Heesterbeek, 2011).

2.4.3 Structure de contacts et transmission entre populations

La structure de contacts qui existe au sein d'une métapopulation est par définition de nature discrète. Cette structure de contacts va façonner les différentes voies de transmission possibles de l'infection entre les sous-populations. La propagation de l'infection entre les sous-populations résulte de contacts directs ou indirects, et fait parfois intervenir la position géographique des sous-populations. La transmission peut avoir lieu à une échelle locale, via les relations de voisinage, ou sur de longues distances, via les mouvements d'individus.

Dans le cas où la transmission se fait de manière indirecte (i.e. les individus des deux sous-populations ne se rencontrent pas explicitement), il est possible de distinguer différents cas de figures. D'une part, la transmission de l'agent pathogène peut se réaliser par l'intermédiaire d'un vecteur ou d'une espèce réservoir (Figure 2.5c). Un cas concret est celui de la tuberculose bovine, avec les blaireaux qui jouent un rôle non négligeable dans la propagation et le maintien de l'infection (Brooks-Pollock and Wood, 2015). Par ailleurs, lors de visites de différentes exploitations, l'homme peut faire office de support passif de l'agent pathogène (e.g. via les résidus

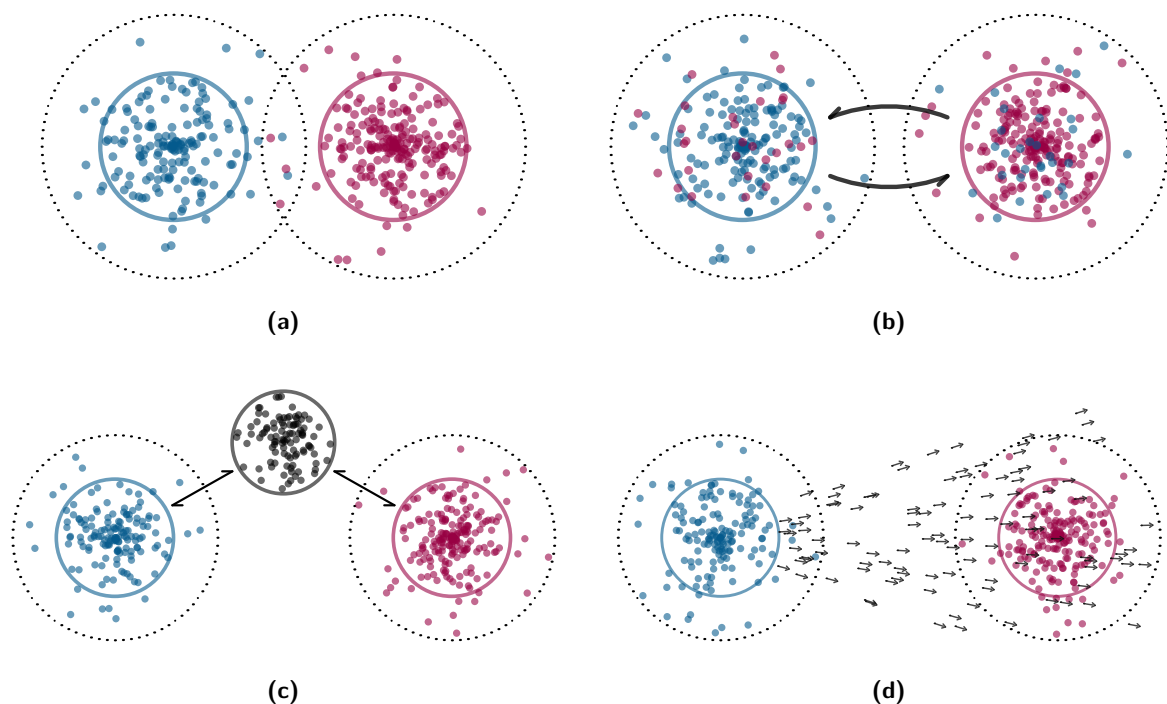


Figure 2.5 – Représentation schématique de différents types de contacts possibles entre deux sous-populations (bleu et rouge ici) d'une métapopulation. Par (a) contact direct (relation de voisinage), (b) par migration d'individus, et par contact indirect : (c) via un vecteur ou un réservoir (en noir) et (d) dispersion aérienne.

présents sur les bottes) entre exploitations. Le prêt de matériel agricole représente également un facteur de risque de transmission indirecte. Dans ces différents cas, le processus de transmission peut être modélisé de façon explicite (mécaniste) en prenant en compte la dynamique du vecteur, ou de manière implicite (phénoménologique) par la définition d'un taux de contact indirect. D'autre part, l'agent pathogène peut être transmis par voie aérienne (Mars et al., 1999) (Figure 2.5d). Le phénomène de propagation peut alors être modélisé via l'utilisation d'un noyau de dispersion. La position géographique des sous-populations interviendra dans le processus de transmission, dont l'intensité sera proportionnelle à la distance entre l'émetteur et le receveur, ainsi qu'à la force et la direction du vent.

Une autre situation de transmission indirecte est à envisager lorsqu'il existe des relations entre les populations liées au partage d'espaces communs (relargage d'agents pathogènes dans l'environnement commun, e.g. pâtures ou points d'eau), même en l'absence de mélange entre les individus des différentes populations. En effet, dans le cas d'un agent pathogène capable de survivre dans l'environnement, il existe un risque d'infection sans que les individus infectés soient présents. Dans ce cas, il est nécessaire de prendre en compte la contamination de l'environnement (Fitzgibbon et al., 2007), par exemple via l'ajout d'un compartiment dédié.

Les contacts entre populations peuvent également se faire de manière directe. C'est par exemple le cas des relations de voisinage, lorsque les individus de populations différentes partagent un même espace commun, comme la pâture, où ils rentrent en contact, ou lorsqu'il existe une clôture en commun à travers laquelle les contacts peuvent avoir lieu (Rossmann et al., 2005; Abernethy et al., 2011) (Figure 2.5a). Dans ce cas, la structure de contacts est liée à la position des populations. C'est alors généralement un taux de contact entre les populations qui va permettre de prendre en compte ce type d'interactions (Courcoul and Ezanno, 2010). Les relations de voisinage ont généralement lieux sur de courtes distances, induisant une dispersion qui se fera plutôt à une échelle locale.

Enfin, les contacts directs entre populations peuvent être dissociés de la position des populations. Un tel exemple de mécanismes permettant la propagation de l'agent pathogène correspond aux mouvements d'individus entre populations (Courcoul and Ezanno, 2010; Brooks-Pollock et al., 2014) (Figure 2.5a). La structure de contacts entre populations sera définie de façon plus ou moins explicite, par exemple, issue de la prise en compte d'un taux de migration ou bien définie de façon plus précise par un réseau de contacts (cette dernière possibilité est développée dans la section suivante).

Dans le cas des populations d'animaux domestiques, les troupeaux constituent les sous-populations, chacun possédant sa propre dynamique. Les échanges réalisés vont se faire en

fonction du type d'activité des troupeaux et seront également liés aux pratiques d'élevage exercées. Ainsi, la structure de contacts entre troupeaux dépend à la fois de la distance entre les troupeaux (relations de voisinage, pâturage commun, etc.) et des mouvements d'animaux entre troupeaux (achats et ventes pouvant être indépendant de la position géographique des troupeaux). Par ailleurs, la structuration des populations aura pour conséquence de donner de l'importance aux caractéristiques individuelles (âge, sexe) des individus, qui ne présenteront pas tous le même risque d'être infectés et donc de propager l'infection.

2.4.4 Modélisation multi-échelles

La propagation d'une infection intervient à différentes échelles. La présence d'un agent pathogène chez un hôte induit généralement une réponse immunitaire. À l'échelle intra-population les interactions entre les hôtes vont permettre la transmission de l'agent pathogène au sein d'une population. À l'échelle régionale, les interactions entre les différentes populations permettent la propagation de l'agent pathogène d'une échelle locale à une échelle plus large. Ces trois échelles se traduisent par la modélisation intra-hôte, la modélisation intra-population, et la modélisation en métapopulation (Figure 2.6).

Les modèles épidémiologiques définis à une échelle donnée approximent très souvent les processus se déroulant à une échelle inférieure. Cependant, lorsqu'il existe une forte hétérogénéité de statuts entre "individus" à l'échelle inférieure (concernant par exemple la sensibilité des hôtes, le niveau de prévalence entre troupeaux, etc.), le niveau de détails nécessaires peut exiger que ces différentes échelles soient combinées au sein d'un même modèle multi-échelles.

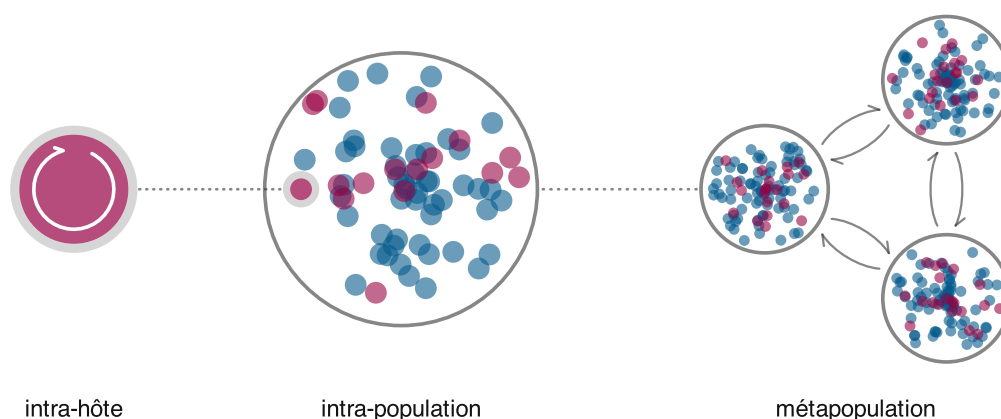


Figure 2.6 – Imbrication de différentes échelles d'étude de la propagation d'un agent pathogène : l'échelle intra-hôte faisant par exemple intervenir des mécanismes immunitaires, l'échelle intra-population permettant d'étudier la transmission entre individus et l'échelle de la métapopulation prenant en compte la propagation à une échelle plus large. L'unité représentée sous la forme d'un point correspond à un individu, en bleu si sensible et en rouge si infecté.

Ainsi, l'élaboration d'un modèle de propagation d'un agent pathogène dans une métapopulation peut inclure la prise en compte ou non d'une dynamique intra-population.

Le cas le plus simple est celui où cette dynamique intra-population est négligée. Dans ce cas, il n'y a pas de couplage, les sous-populations sont classées suivant un état général pouvant être par exemple sensibles, infectées ou guéries. Cette approche ne tient pas compte des fluctuations possibles au cours du temps de la prévalence de l'infection dans les sous-populations infectées, et néglige également les variations pouvant exister entre les sous-populations infectées (découlant de la nature stochastique des épidémies dans les populations finies). Dans cette situation, l'hypothèse sous-jacente habituellement faite suppose que l'infection se répand très rapidement au sein d'une population (par rapport aux contacts entre sous-populations). L'avantage de ce type de modèle réside dans sa simplicité, permettant généralement d'obtenir des résultats analytiques. Il existe des systèmes pour lesquels la progression de l'infection au sein d'une sous-population est relativement prévisible. Dans ce cas, une approche négligeant la dynamique intra-population semble appropriée. Un exemple typique est celui de la fièvre aphteuse. Après la première infection, on observe en moyenne l'infection de 90% des animaux du troupeau en moins d'une semaine (LeMenach et al., 2005). Ainsi, dans chaque sous-population infectée, la prévalence augmente rapidement et de manière prévisible. La grippe aviaire dans les élevages de poulets est un autre exemple de système où la prévalence de l'infection augmente rapidement dans un laps de temps assez court après la première infection (Tiensin et al., 2007). Cependant, même pour ces maladies au caractère fortement épidémique, les modèles les plus récents reviennent sur cette hypothèse simplificatrice pour considérer de manière plus fine les statuts des troupeaux vis-à-vis de l'infection (Marsot et al., 2014).

La deuxième approche est de décrire de façon explicite la dynamique d'infection, et parfois aussi la dynamique de population, au sein de chaque sous-population. Cela implique alors la prise en compte de deux niveaux de complexité, et se traduit par le couplage des dynamiques intra-population par les interactions existantes entre les sous-populations. Ce type de modèle est notamment approprié lorsque les dynamiques d'infection sont hétérogènes d'une population à une autre (e.g. la tuberculose bovine (Brooks-Pollock et al., 2014)), ou que la dynamique d'infection se déroule à la même échelle de temps que les interactions entre les populations. De plus, ce degré de détails confère à ce type de modèle un avantage important dans le cadre de l'évaluation de stratégies de maîtrise à grande échelle, en permettant de modéliser de façon précise (réaliste) différentes mesures de gestion à l'échelle de l'individu. Cependant, le couplage des dynamiques intra- et inter-populations rend ces modèles rapidement complexes. De ce fait,

ce sont généralement des modèles dont le comportement doit être analysé par l'intermédiaire de simulations, qui peuvent nécessiter des temps de calcul importants.

2.5 Propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts

L'étude des réseaux a révolutionné la recherche dans un grand nombre de domaines, notamment en épidémiologie. L'apport de la théorie des graphes en épidémiologie a commencé au milieu des années 1980, avec l'étude des réseaux sexuels et leur implication dans la propagation du virus de l'immunodéficience humaine (Klovdahl, 1985). L'attrait de l'épidémiologie pour ce domaine provient sûrement du fait que les réseaux sont une représentation efficace des contacts entre individus, ou populations, permettant la propagation d'un agent pathogène. En plus de permettre une représentation fidèle de l'hétérogénéité des contacts, leur étude permet de mieux comprendre les mécanismes de transmission et présente un intérêt croissant dans le cadre de la maîtrise des maladies infectieuses.

2.5.1 Définition d'un réseau et métriques descriptives

2.5.1.1 Définition

Les réseaux, ou graphes, constituent des objets complexes que l'on peut considérer comme une représentation relationnelle de données. Un réseau ($G = (V, E)$) est défini comme une collection de *noeuds* ou *sommets* (V). Les connexions sont appelées *liens* ou *arrêtes* (E).

On va différencier les réseaux orientés, dont les liens ont un sens donné et sont généralement représentés par une flèche, et les réseaux non orientés pour lesquels les liens sont considérés comme bidirectionnels. Ces liens peuvent être pondérés, posséder des poids différents, ou non pondérés, auquel cas les liens seront tous égaux.

La structure du réseau est représentée soit par une liste de liens, soit par une matrice d'adjacence. Ainsi, un réseau de taille n est représenté sous la forme d'une matrice $A = (a_{ij})$ carrée de dimension $n \times n$. Chaque élément de la matrice prendra la valeur 1 ou 0 selon que le couple formé par l'indice de ligne et l'indice de colonne correspond ou non à l'existence d'un lien dans le graphe : $a_{ij} = 1$ si $(i, j) \in G$, $a_{ij} = 0$ si $(i, j) \notin G$. Dans le cas d'un graphe non-orienté, la matrice d'adjacence est symétrique ($a_{ij} = a_{ji}$).

De nombreuses données peuvent être représentées par des réseaux. Par exemple, pour définir les réseaux de contacts sexuels, les données peuvent être recueillies par l'intermédiaire de questionnaires (Klovdahl, 1985; Klovdahl et al., 1994; Wylie and Jolly, 2001). Une autre source d'information pour élaborer des réseaux consiste en l'enregistrement de la circulation des individus entre les populations, mouvements pouvant favoriser l'introduction d'un agent

pathogène. Ces réseaux de mouvements forment souvent la base des modèles mathématiques dont le but est d'examiner la propagation spatio-temporelle des infections et les implications associées en santé publique ou vétérinaire. Les exemples de telles données sont nombreux (Riley, 2007; Keeling et al., 2010), incluant la circulation des personnes de et vers leur lieu de travail pour la propagation de la grippe saisonnière (Grais et al., 2003), le trafic aérien pour la propagation de la grippe pandémique (Colizza et al., 2007; Flahault et al., 2009) ou du virus Ebola (Bogoch et al., 2015), ou les échanges d'animaux (Caporale et al., 2001; Brooks-Pollock and Keeling, 2009).

2.5.1.2 Métriques descriptives

Ces réseaux sont généralement décrits par des mesures héritées de la théorie des graphes, qui renseignent sur la topologie du réseau à différentes échelles. Sont présentées ci-après certaines métriques particulièrement utiles en épidémiologie et qui ont été utilisées ici : degré, degré pondéré, polarité et la composante connexe maximale GSCC ("giant strongly connected component").

Le degré d'un noeud correspond au nombre de liens connectés au noeud. Au sein de la matrice d'adjacence A , le degré du noeud i dans un réseau non orienté est $k_i = \sum_{j \in V} a_{ij}$, où la somme concerne tous les noeuds du réseau. Dans un réseau orienté, chaque noeud possède deux degrés. Le degré sortant qui correspond au nombre de liens émanant d'un noeud, $k_i^{out} = \sum_{j \in V} a_{ij}$, et le degré entrant qui correspond au nombre de liens arrivant sur un noeud $k_i^{in} = \sum_{j \in V} a_{ji}$. Le degré total du noeud est alors égal à la somme des degrés entrants et sortants, $k_i^{tot} = k_i^{in} + k_i^{out}$.

Dans le cas d'un réseau pondéré, on peut définir de la même manière la quantité de flux entrant et sortant d'un noeud, c'est-à-dire la somme du nombre de liens pondérés par leur poids. Considérant w_{ij} le poids associé à un lien, le degré pondéré du noeud i dans un réseau pondéré non orienté est $s_i = \sum_{j \in V} a_{ij}w_{ij}$. De la même manière, dans un réseau pondéré orienté, le degré pondéré sortant est $s_i^{out} = \sum_{j \in V} a_{ij}w_{ij}$, et le degré pondéré entrant est $s_i^{in} = \sum_j a_{ji}w_{ij}$. Le degré pondéré total du noeud est alors égal à la somme des degrés pondérés entrants et sortants, $s_i^{tot} = s_i^{in} + s_i^{out}$.

La polarité représente (telle que définie dans Moslonka-Lefebvre et al., soumis) le rapport entre la différence de flux entrant et sortant et leur somme, $polarité = (s_i^{in} - s_i^{out}) / (s_i^{in} + s_i^{out})$.

Par construction, cette quantité comprise entre -1 et 1 renseigne sur le comportement global du noeud. Une polarité négative signifie qu'il y a plus de mouvements sortants que de mouvements entrants, et inversement pour une polarité positive. Plus la valeur s'éloigne de zéro, plus la différence entre le nombre de mouvements entrants et sortants est grande.

Une métrique importante dans le cas d'un réseau orienté ayant une interprétation directe en épidémiologie est la composante connexe maximale GSCC, correspondant à l'ensemble des noeuds attachés les uns aux autres par un trajet dirigé : le sous-réseau maximal dans lequel chaque paire de noeuds est directement inter-connectée. Cette quantité renseigne donc sur la proportion maximale de noeuds pouvant être atteints à partir de n'importe quel noeud de ce sous-réseau.

2.5.2 Réseaux dynamiques

Jusqu'ici, nous avons considéré les réseaux comme des objets statiques : l'ensemble des noeuds et des liens ne changent pas au fil du temps. Cependant, de nombreux réseaux réels prennent en compte une dimension temporelle se traduisant par l'apparition et la disparition de noeuds et de liens au cours du temps. Ils sont alors qualifiés de réseaux dynamiques ou réseaux temporels.

Une des différences les plus fondamentales entre les réseaux statiques et dynamiques est que ces derniers rendent compte de l'ordre chronologique dans l'établissement des liens. La propagation d'un phénomène d'un sommet à l'autre par une série de contacts sera dépendante de l'ordre de réalisation de ces contacts (Figure 2.7).

Lorsque la notion de temps est incluse dans la représentation du réseau, il devient nécessaire de repenser les métriques qui ont été développées pour les réseaux statiques (Costa et al., 2007; Pastor-Satorras et al., 2015). Ces métriques vont être plus ou moins influencées directement par la présence ou non d'un lien à un moment donné (Holme and Saramäki, 2012). Par exemple, il n'existe pas d'indicateur d'invasion sur réseau dynamique ni de taille d'épidémie mis à part un travail récent (Valdano et al., 2015).

Les réseaux sont la structure sous-jacente qui détermine comment les processus dynamiques se déroulent. Ainsi, il apparaît évident que les caractéristiques temporelles des réseaux affectent les processus de propagation entre les noeuds, tels que les processus de propagation d'agents pathogènes considérés ici.

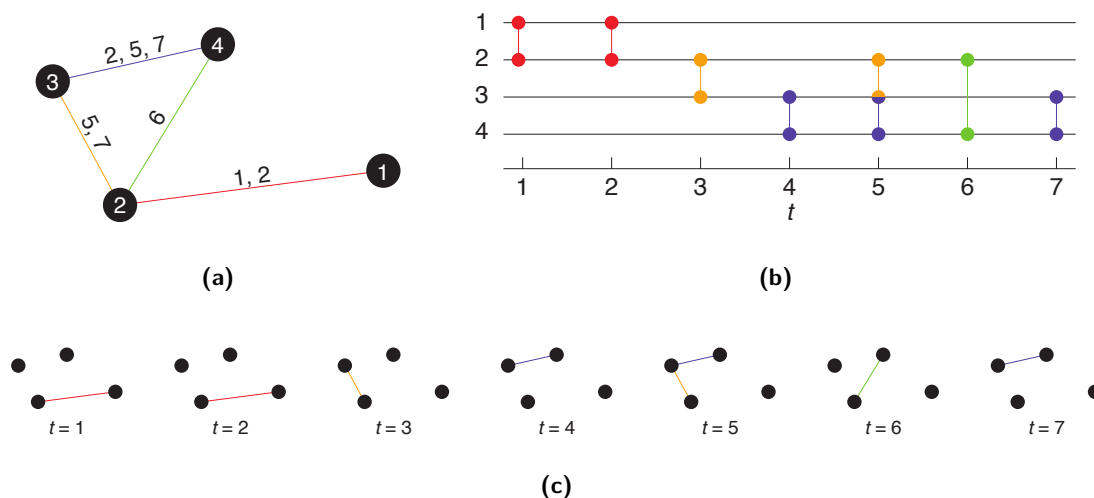


Figure 2.7 – Trois représentations d'un même réseau dynamique (temporel). (a) Représentation sous la forme d'un graph, où les nombres sur les liens désignent les temps de contacts entre les nœuds. (b) Représentation sous la forme de lignes de temps nœud-centrées, où une ligne verticale représente un contact entre deux nœuds connectés à un moment donné. (c) Représentation de la décomposition de la séquence de contacts. Reproduit d'après Holme (2015) (Figure 2, p.6).

2.5.3 Dynamique épidémique sur un réseau de contacts

La propagation d'agents pathogènes est un processus fortement lié à la structure des réseaux de contacts (Keeling, 2005a; Keeling and Eames, 2005). Suivant l'échelle à laquelle on se place, les nœuds vont décrire des individus au sein d'une population (réseau intra-population) ou bien des sous-populations dans une métapopulation. Les liens représentent des contacts possibles entre les nœuds, qui sont soit réciproques (e.g. des relations sociales à travers lesquelles une infection se propage), soit orientés (e.g. les mouvements d'animaux entre exploitations agricoles). Si le réseau est pondéré, cela se traduit par un poids différent associé à chaque contact, conduisant à un risque de transmission différent. Si le réseau est dynamique, il est nécessaire de prendre en compte l'ordre de survenue des événements. Différentes études (Fefferman and Ng, 2007) ont permis de montrer que la prise en compte de la dimension temporelle des réseaux (Figures 2.8) peut conduire à des différences significatives par rapport à un réseau statique (Figures 2.9), notamment concernant le nombre de nœuds atteints à chaque temps et à la fin d'une épidémie

Lorsque la temporalité des événements est connue il est possible de considérer l'ensemble du réseau comme une entrée du modèle, décrivant la séquence entière des contacts. Cette approche, relativement facile à mettre en place, permet alors de représenter de manière réaliste la structure de contacts (Brooks-Pollock et al., 2014).

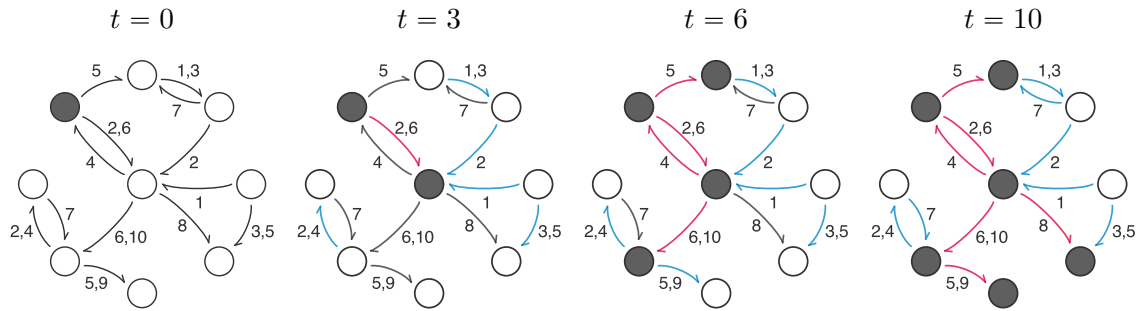


Figure 2.8 – Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts dynamique. Le transfert de l'agent pathogène se produit dans la direction des flèches aux temps indiqués. Les noeuds peuvent être soit infectés (noir) soit sensibles (blanc). La couleur des liens indique leur statut : noir s'ils n'ont pas eu lieu, bleu dans le cas d'un contact non infectieux et rouge dans le cas d'un contact infectieux.

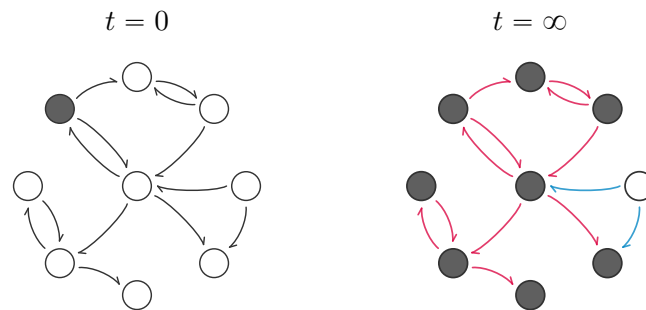


Figure 2.9 – Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts statique. Le transfert de l'agent pathogène se produit dans la direction des flèches. Les noeuds peuvent être soit infectés (noir) soit sensibles (blanc). La couleur des liens indique leur statut : noir s'ils n'ont jamais eu lieu, bleu dans le cas d'un contact non infectieux et rouge dans le cas d'un contact infectieux.

Les réseaux de contacts issus de données d'observations représentent une image des événements passés. Ainsi, lorsqu'ils sont utilisés pour modéliser la propagation d'un agent pathogène, les prédictions obtenues seront une simulation d'une situation passée. Il se pose alors la question de la validité de ces résultats pour une autre période de temps. En fonction de la prédictibilité des données, il sera plus ou moins délicat de réaliser des prédictions dans le futur en gardant une incertitude raisonnable.

2.5.4 Cas d'étude - le commerce d'animaux

Ces dernières années, la mise en place de systèmes d'identification des animaux et de leur traçabilité a contribué à l'expansion des études concernant les réseaux de mouvements des animaux. Ces systèmes sont utilisés dans le cadre de programmes de lutte contre les maladies à une échelle nationale car ils fournissent aux autorités un moyen rapide de retracer l'historique des mouvements des animaux qui ont été infectés ou exposés lors d'une épidémie (Caporale et al., 2001).

L'Union Européenne a été un précurseur dans l'établissement de normes mondiales pour les systèmes de traçabilité des animaux d'élevage. Ces efforts ont été principalement motivés par la nécessité de rétablir la confiance des consommateurs dans la sécurité des produits de l'élevage suite à la crise sanitaire due à l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine au Royaume-Uni en 1996. Ainsi, en Europe, des bases de données nationales ont été mises en place avec l'objectif de retracer de manière exhaustive les mouvements de bovins entre les exploitations.

Les informations sur les mouvements d'animaux entre exploitations sont maintenant disponibles sur plusieurs années dans de nombreux pays (Natale et al., 2009; Martínez-López et al., 2009; Rautureau et al., 2010; Vernon, 2011; Nöremark et al., 2011; Mweu et al., 2013). Ces bases de données ont été initialement conçues dans le but de pouvoir retracer les contacts, et fournissent des séries chronologiques précieuses concernant la dynamique du paysage agricole (i.e. évolution démographique : nombre, types et tailles des exploitations), et peuvent être utilisées pour explorer l'évolution des effectifs des cheptels et les pratiques de commerce (Robinson and Christley, 2006, 2007; Vernon, 2011). Elles ont également permis d'étudier la propagation des maladies infectieuses à une large échelle, et en particulier à travers les mouvements commerciaux des animaux (Dubé et al., 2009; Martínez-López et al., 2009), les mouvements représentant un facteur de risque significatif de propagation pour de nombreuses maladies (Fèvre et al., 2006; Gilbert et al., 2005).

Ces données ont également été largement étudiées en utilisant des outils méthodologiques de l'analyse des réseaux (Dutta et al., 2014; Kao et al., 2007; Rautureau et al., 2010). En particulier, il a été démontré que leur variabilité temporelle était un facteur déterminant pour l'évaluation de leur vulnérabilité vis-à-vis de l'émergence et de la propagation de nouvelles infections (Dutta et al., 2014; Bajardi et al., 2011).

Les informations stockées dans les bases de données de mouvements d'animaux fournissent une représentation explicite de l'hétérogénéité des contacts pouvant être facilement prise en compte par la modélisation. Des statistiques descriptives concernant les réseaux de mouvements d'animaux d'élevage ont été publiées pour de nombreux pays en Europe : au Royaume-Uni (Volkova et al., 2010; Vernon, 2011), en France (Rautureau et al., 2010; Dutta et al., 2014), au Danemark (Mweu et al., 2013; Bigras-Poulin et al., 2006), en Italie (Natale et al., 2009), en Suède (Nöremark et al., 2011), en Espagne (Martínez-López et al., 2009), au Portugal (Baptista and Nunes, 2007). Malgré des différences significatives dans la structure démographique sous-jacente de chaque industrie (liées aux types d'animaux considérés), les réseaux de contacts décrits partagent de nombreuses caractéristiques qui ont des implications importantes pour la transmission et la maîtrise des maladies.

L'aspect dynamique de ces réseaux est crucial car la plupart des contacts entre exploitations ne se produisent qu'une seule fois sans être répétés (Ezanno et al., 2006; Vernon, 2011). Des modèles de simulation dynamique ont permis de démontrer que la considération de la séquence des mouvements influence largement les prédictions des modèles épidémiologiques (Dubé et al., 2008; Vernon and Keeling, 2009; Bajardi et al., 2011). La prise en compte de la caractéristique temporelle des réseaux s'avère nécessaire afin de réaliser des prédictions plus proches de la réalité, sans sous-estimer ou sur-estimer la capacité de l'agent pathogène à se propager sur le réseau.

2.6 Evaluation de mesures de maîtrise par modélisation

2.6.1 Modéliser des stratégies de maîtrise

Un des principaux objectifs de la modélisation épidémiologique est de fournir des informations concernant l'évaluation de stratégies de maîtrise. Ces stratégies auront un rôle préventif ou curatif. Si l'on considère le cas de maladies infectieuses animales, la maîtrise de l'infection repose sur trois principes : l'accroissement de la résistance des animaux vis-à-vis de l'infection, la réduction ou la prévention de l'excrétion de l'agent pathogène par les animaux infectieux, et la prévention des contacts entre les animaux sensibles et l'agent pathogène ou les animaux infectieux suivant les mécanismes de transmission existants. Les stratégies de maîtrise peuvent également impliquer des mesures agissant sur la dynamique des populations (e.g. réformes des animaux infectieux, gestion du renouvellement dans un troupeau) ou sur la structure de contacts (cloisonnement, séparation des individus). Une stratégie est alors définie comme l'application d'une ou plusieurs mesures, pouvant être mises en oeuvre à différentes échelles.

La modélisation s'avère être un outil particulièrement adéquat pour évaluer et optimiser des stratégies de maîtrise, en permettant de tester au préalable un grand nombre de scénarios, résultant de la multiplicité des mesures qui peuvent être combinées. Un modèle, dont les prédictions ont pu être évaluées, peut être utilisé pour comparer quantitativement des stratégies de maîtrise. Si ce n'est pas le cas, l'évaluation des stratégies devra être considérée de façon qualitative, mais une hiérarchisation reste généralement possible, relativement robuste aux incertitudes du modèle.

Les mesures de maîtrise peuvent être plus ou moins complexes et leur modélisation demandera alors un niveau de précision du modèle différent selon la mesure à implémenter. Par exemple, s'il s'agit d'agir sur l'ensemble des individus à la fois *versus* de manière ciblée, le type de modèle à utiliser sera plus complexe dans le second cas.

D'une manière générale, la mise en place des mesures fait intervenir plusieurs paramètres. L'efficacité d'une mesure va être reliée, d'une part, à son intensité, et d'autre part, à la couverture utilisée (i.e. la proportion d'individus ou de populations qui mettent en place la mesure). Des règles d'application peuvent également être considérées, celles-ci permettant de définir des conditions à respecter pour implémenter la mesure.

Sur la base de l'exemple des élevages bovins, sont présentées ci-dessous un ensemble de mesures de gestion pouvant être mises en place dans le cas de la gestion et de la prévention de la propagation d'un agent pathogène dans les exploitations.

2.6.2 Maîtrise de la propagation à l'échelle de la population

Au sein d'un troupeau, les éleveurs peuvent mettre en place un grand nombre de recommandations, ayant des effets à différents niveaux, afin de réduire le risque de contamination et de transmission. Une partie des mesures de maîtrise préconisées concernent l'hygiène et les pratiques d'élevage. Elles font figures de mesures de fond et sont utilisées comme actions curatives et préventives. Suivant le mode de transmission, des mesures supplémentaires peuvent être mises en place.

Dans le cas où l'agent pathogène est capable de survivre dans l'environnement, les mesures d'hygiène auront pour objectif d'éliminer l'agent pathogène de l'environnement et de limiter au maximum la contamination de l'environnement. Cela passe généralement par un nettoyage des différents lieux de vie des animaux et par un paillage abondant et régulier permettant de limiter les contacts entre les animaux et les matières contaminées. L'alimentation peut également présenter un risque important de contamination (Nielsen et al., 2008). Par exemple, lorsque l'excrétion dans le lait ou le colostrum est possible, la pasteurisation ou l'utilisation de substituts permet de réduire le risque d'infection des jeunes individus lors de leur alimentation (Stabel et al., 2004). L'hygiène s'applique également au matériel utilisé et aux personnes travaillant sur l'exploitation qui sont susceptibles d'être à l'origine de transferts de l'agent pathogène au sein de l'exploitation.

Ce type de mesures peut être modélisé en influençant la valeur de certains paramètres en appliquant par exemple un facteur augmentant ou diminuant la valeur de référence. Une amélioration de l'hygiène correspondra à une augmentation du taux de mortalité de l'agent pathogène dans l'environnement. De la même manière, si le mécanisme à l'origine de la contamination est modélisé par un taux de transfert, celui-ci pourra être diminué.

Les pratiques d'élevage peuvent aider à diminuer les contacts entre les animaux sensibles et les animaux infectés et leur environnement. Ainsi, certains Groupements de Défense Sanitaire (GDS) recommandent d'élever les jeunes veaux en cases ou niches individuelles, nettoyées et désinfectées entre chaque veau. De manière générale, s'il existe un risque de contamination lié à l'âge ou à la répartition en lots des individus, il est conseillé d'élever les animaux dans des bâtiments différents et de réduire les contacts possibles entre les différents lots. Modéliser une telle mesure nécessite de représenter explicitement la structure de la population (e.g. par l'ajout de compartiments) (Xiao et al., 2006; Ezanno et al., 2008; Marcé et al., 2011b). La constitution de groupes correspondant aux pratiques d'élevage permet dans ce cas de prendre en compte des taux de contact différents entre les groupes, les individus n'auront alors accès qu'à une partie de la population et/ou de l'environnement, influençant la force d'infection.

Les pratiques d'élevage peuvent également inclure une gestion du renouvellement du troupeau. Ainsi, s'il existe un risque de transmission verticale (*in utero*), il est conseillé de ne pas garder, pour le renouvellement, les animaux nés de mères malades, ce qui nécessitera au niveau du modèle d'identifier le statut infectieux de la mère à la naissance d'un nouvel animal (Damman et al., 2015).

La réforme précoce des animaux infectés est une mesure non négligeable dans la lutte contre les maladies infectieuses. Elle peut avoir lieu suite à l'apparition de signes cliniques, ou bien lors de campagnes de "dépistage-élimination". Dans le premier cas, la mesure peut être modélisée via l'ajout d'un taux de réforme additionnelle, ciblant une catégorie spécifique d'individus (i.e. les individus cliniquement atteints ici) (Marcé et al., 2011a). La deuxième possibilité, impliquant le dépistage préalable des individus, est une mesure de gestion souvent employée dans le cas des maladies réglementées. L'efficacité de ce type de mesure dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité des tests diagnostic utilisés. Dans ce cas, le modèle peut considérer de façon explicite le dépistage et simuler le test diagnostic à l'aide d'un tirage dans une loi binomiale, suivi d'un retrait ou non de l'animal testé du troupeau selon le résultat du test. Une autre possibilité est d'utiliser un taux de réforme additionnel prenant en compte les caractéristiques du test diagnostic (i.e. sensibilité et spécificité).

Pour certaines infections, l'utilisation de traitements peut être envisagée. On distingue alors les traitements curatifs, comme l'usage d'antibiotiques, pour les animaux malades, et les traitements préventifs, comme la vaccination, qui aura pour effet soit l'évitement total de l'infection, soit la diminution de la sensibilité à l'infection et de la sévérité des symptômes si l'infection se produit.

L'usage d'antibiotiques peut se modéliser par une augmentation du taux de guérison, traduisant une diminution du temps passé dans l'état infecté. La vaccination, suivant les effets et le degré de protection considérés, peut être modélisée par la diminution de la probabilité d'infection, une diminution des quantités d'agents pathogènes excrétées, ainsi que du temps passé dans l'état infectieux.

À l'échelle d'une population, la principale manière de modéliser une mesure de maîtrise est généralement d'influencer la valeur d'un paramètre existant ou via l'ajout d'une transition qui pourra avoir lieu si certaines conditions sont remplies. Lorsqu'une partie seulement de la population est affectée par la mesure, il peut être nécessaire de subdiviser certaines variables d'états, considérant un trajet normal et un sous l'influence de la mesure. C'est généralement ce qui est fait dans le cas de la vaccination, permettant d'évaluer quelle proportion des individus doit être vaccinée pour obtenir une couverture efficace de la population (Courcoul et al., 2011; Lu et al., 2013a).

2.6.3 Maîtrise de la propagation entre populations

Les mouvements d'animaux représentent un risque majeur dans la propagation des agents pathogènes entre troupeaux (Fèvre et al., 2006) et différentes mesures peuvent être mises en place afin de limiter les risques d'introduction d'un animal infecté.

La conduite en troupeau fermé n'étant pas réaliste, une manière de se prémunir de l'introduction d'animaux infectés est le recours à un ou plusieurs tests de dépistage avant l'achat, ou après l'achat avec mise en quarantaine le temps d'obtenir les résultats.

La modélisation d'un test diagnostique peut se faire par un tirage aléatoire dans une loi binomiale, le résultat de ce dernier conditionnant la réalisation ou non du transfert de l'animal. La mise en quarantaine peut facilement être modélisée par l'ajout d'une variable d'état.

Des programmes de certification de l'ACERSA (association pour la certification de la santé animale en élevage) ont été mis en place pour différentes infections (e.g. la diarrhée virale bovine, la paratuberculose ou la rhinotrachéite infectieuse bovine), ayant pour but d'offrir une garantie la plus élevée possible, lors de l'achat, que l'animal ne soit pas infecté. La détermination du statut du troupeau dépend du protocole et des performances des tests diagnostiques utilisés.

Une autre manière de limiter la transmission entre troupeaux est de mettre en place une régulation des mouvements suivant le statut des troupeaux. Il est par exemple possible d'autoriser des achats seulement dans des troupeaux ayant un statut équivalent ou meilleur que celui de l'acheteur (Ezanno et al., 2005).

Pour modéliser ce type de mesure, il est d'abord nécessaire d'attribuer un statut à chaque troupeau. Pour cela, un processus de dépistage peut être modélisé via la simulation de tests diagnostic comme évoqué précédemment. Ensuite, il s'agira d'autoriser ou non les mouvements à avoir lieu en fonction du statut du troupeau source, voire également du statut du troupeau de destination.

Les propriétés des réseaux peuvent également être utilisées afin de limiter la propagation d'un agent pathogène. Par exemple, la topologie d'un réseau de contact peut être modifiée afin de maîtriser la propagation d'un ou plusieurs agents pathogènes à la fois (Gates and Woolhouse, 2015). La modélisation d'une telle mesure passera par une modification directe de la structure de contacts, en prenant en considération les caractéristiques des noeuds et des liens.

2.7 Apport des données épidémiologiques en modélisation

L'épidémiologie est fondamentalement liée aux données, et une des forces de la modélisation et de pouvoir relier les modèles mathématiques à ces données. Les données généralement considérées sont la prévalence, définie comme la proportion d'individus infectés à un moment donné dans la population, et l'incidence, définie comme le nombre de nouveaux cas par unité de temps, qui reflètent la dynamique de l'infection. Ces données peuvent être échantillonnées selon une approche longitudinale (i.e. dans le temps pour une même population) ou à un seul point dans le temps. Les données épidémiologiques sont généralement accompagnées de données démographiques (e.g. taille de la population, âge et sexe des individus, etc.), qui pourront être mises en relation.

Une des principales difficultés dans l'estimation des paramètres des modèles épidémiologiques réside dans le fait que le processus d'infection est partiellement observé. De plus, les données disponibles sont souvent éparpillées dans le temps et dans l'espace, peuvent provenir de sources hétérogènes, et être incomplètes. Ainsi, les individus d'une population suivie ne sont pas tous observés, les dates d'infection sont rarement connues précisément, et des erreurs d'attribution de statuts vis-à-vis de l'infection existent, notamment lorsque les tests de dépistage sont peu sensibles ou peu spécifiques.

Différentes méthodes d'inférence permettent d'estimer les paramètres d'un modèle (Britton and Giardina, à paraître). L'une d'entre elles, particulièrement connue et utilisée pour l'estimation des paramètres, est le maximum de vraisemblance. La vraisemblance d'un modèle peut être définie comme une mesure de la probabilité que le modèle soit la description appropriée de la réalité, compte tenu des données. En bref, la méthode du maximum de vraisemblance

sélectionne l'ensemble des valeurs du paramètre du modèle à estimer qui maximisent la fonction de vraisemblance. Intuitivement, cela va maximiser la similarité entre les prédictions du modèle et les données observées.

Cependant, ces méthodes classiques et largement utilisées ne fonctionnent pas dans le cas des données incomplètes, car la fonction de vraisemblance ne peut pas être spécifiée, notamment lorsque l'on considère des données temporelles. Afin de contourner ce problème, de nouvelles approches ont été proposées ces dernières années, parmi lesquelles les méthodes ABC (Approximate Bayesian Computation). Ces méthodes ABC sont relativement intuitives, reposant sur des simulations intensives, et sont adaptées à ce type de problème (Toni et al., 2009; Beaumont, 2010). L'idée est simple. Il s'agit de simuler des réalisations du modèle pour différentes valeurs des paramètres à estimer. Plus les prédictions du modèle sont proches des données observées, plus les valeurs utilisées pour la simulation sont probables. Ces méthodes sont plus amplement développées dans le chapitre 7. Des méthodes plus analytiques, notamment basées sur l'approximation des processus de saut décrivant la dynamique épidémique par des processus de diffusion, ont également été récemment proposées (Guy et al., 2015).

3

La paratuberculose

La paratuberculose, également appelée "maladie de Johne", est une maladie contagieuse des ruminants, provoquant une atteinte chronique de l'intestin, décrite pour la première fois en Allemagne à la fin du 19ème siècle. Cette partie a pour but d'exposer les principaux éléments concernant la paratuberculose bovine, dont certains sont à la base de modèles élaborés dans la thèse et qui seront présentés dans les chapitres suivants.

3.1 Répartition géographique de la maladie

Des cas d'infection par *Map* et des cas cliniques ont été rapportés sur tous les continents possédant des populations de ruminants (Nielsen and Toft, 2009; Guicharnaud, 2009) (Figure 3.1). De nombreuses études ont fourni des calculs de prévalence en troupeaux infectés pour différentes régions, les valeurs étant comprises entre 10% et 70% (Collins et al., 1994; Thorne and Hardin, 1997; Muskens et al., 2000; Tiwari et al., 2006; Lombard et al., 2013; Nielsen and Toft, 2009; Guicharnaud, 2009).

Bien que la paratuberculose soit une maladie courante dans tous les pays dotés d'une industrie laitière importante, la quantification des prévalences intra-troupeau et des proportions de troupeaux infectés reste difficile et les estimations de prévalence valides publiées sont généralement limitées, en partie du fait de la faible précision des tests utilisés (Nielsen and Toft, 2009). Behr and Collins (2010) concluent que la prévalence en troupeaux infectés par *Map* s'approche probablement de 50% dans la plupart des pays à industrie laitière développée.

De plus, le commerce de bovins ayant amené à l'exportation d'animaux, il est probable que l'infection par *Map* soit présente dans tous les pays pratiquant l'élevage de bovins, bien que la prévalence varie entre les régions et pays (Muskens et al., 2000; Adaska and Anderson, 2003;

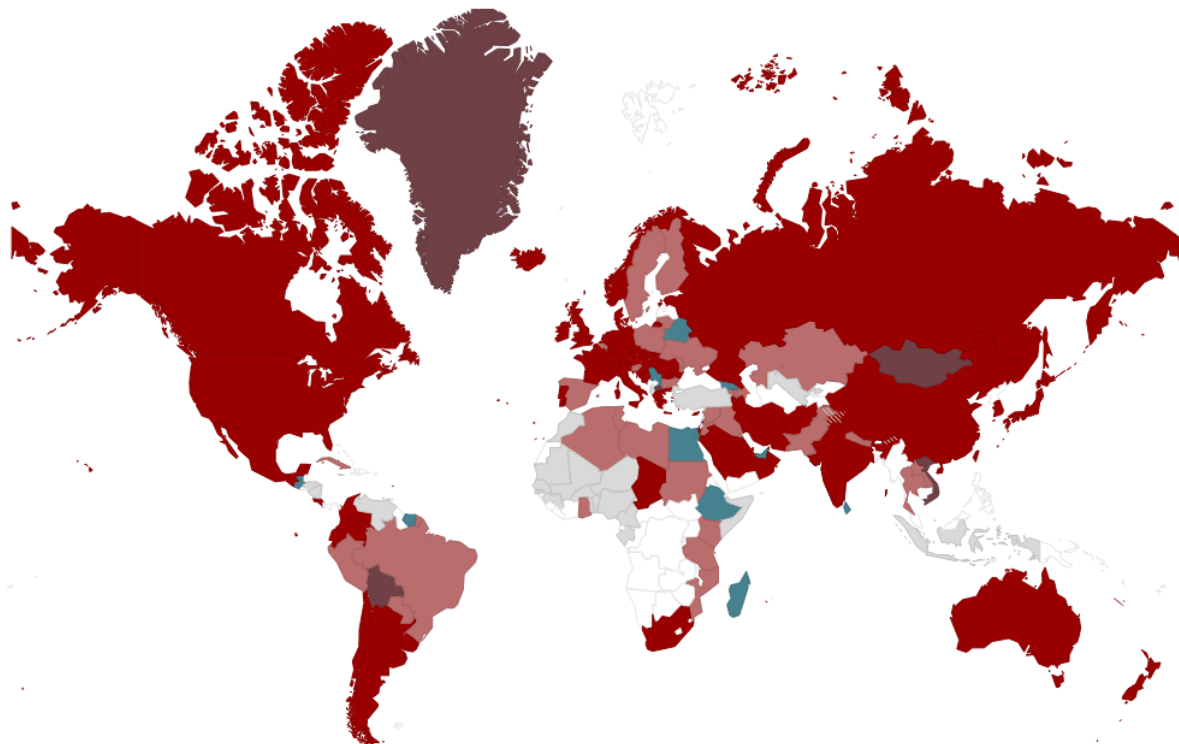


Figure 3.1 – Présence de la paratuberculose dans le monde, rouge : présence avérée, violet : présence suspectée, bleu : jamais constatée, gris et blanc : pas de données (agrégation des données de l'OIE sur 2005-2015).

Nielsen and Toft, 2009). En outre, le concept d'être "exempt de l'infection" est à prendre avec précaution. En effet, la notion d'infection peut être liée à la rigueur avec laquelle on a recherché sa présence (méthode de diagnostic utilisée par exemple), plutôt qu'à une véritable absence du pathogène.

3.2 Déroulement de l'infection

La paratuberculose touche principalement les ovins, les bovins (plus fréquemment les vaches laitières), les caprins et d'autres espèces de ruminants. Cette maladie a également été observée chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les blaireaux, les chameaux, les lapins, les renards etc (Stevenson et al., 2009; Greig et al., 1999; Beard et al., 2001; Anderson et al., 2007; Álvarez et al., 2005; Corn et al., 2005; Behr and Collins, 2010). Les bovins étant la catégorie d'animaux d'intérêt ici, les informations données ci-dessous sont valables notamment pour ce type d'animaux.

L'infection se produit généralement dans la première année de vie (Windsor and Whittington, 2010), les nouveau-nés étant les animaux les plus sensibles, la sensibilité diminuant avec l'âge. La transmission se produit par voie verticale, *in utero* (Whittington and Windsor, 2009),

et par voie horizontale, due à l'ingestion de *Map* via le colostrum, le lait ou les fèces contaminés (van Roermund et al., 2007).

La progression des animaux à travers les différents stades de l'infection par *Map* est un processus continu complexe avec intermittence dans l'excrétion et une apparition tardive des signes cliniques (Nielsen and Ersbøll, 2006). Les dénominations des stades d'infection diffèrent légèrement au sein de la littérature. Ici nous considérerons les définitions suivantes, basées sur celles proposées par Nielsen and Toft (2008) :

- Les animaux sensibles correspondent aux animaux non infectés mais pouvant le devenir (principalement des veaux).
- Les animaux résistants correspondent aux animaux présentant une forme d'immunité vis-à-vis de l'infection. Une résistance liée à l'âge a clairement été observée, et bien que l'infection d'animaux adultes puisse avoir lieu, elle n'a été observée que très rarement sur le terrain et seulement mise en évidence pendant des expériences via l'inoculation de fortes doses d'agents pathogènes (Hagan, 1938; Windsor and Whittington, 2010).
- Les animaux infectés asymptomatiques n'excrètent pas la bactérie ou à des quantités non décelables par les techniques de dépistage utilisées en routine.
- Les animaux infectieux asymptomatiques ne présentent aucun signe clinique de l'infection par *Map*, mais excrètent la bactérie en plus ou moins grande quantité (Nielsen and Ersbøll, 2006).
- Les animaux infectieux présentant des signes cliniques (symptomatiques) excrètent la bactérie en grande quantité. Cela correspond au dernier stade de l'infection. Ces individus constituent la principale source de contamination de l'environnement. En général, les signes cliniques apparaissent chez des animaux de deux à sept ans d'âge, et souvent à la suite d'un stress (vêlage par exemple). Ils se traduisent par une diarrhée chronique, une cachexie (importante perte de poids), ainsi qu'une baisse de la production laitière (Lombard et al., 2005).

La progression entre les différents états de santé est schématisée dans la figure 3.2.



Figure 3.2 – Progression entre les états de santé : en rouge les stades pendant lesquels une excrétion de la bactérie peut être détectée

Durant les stades de l'infection, différents niveaux d'excrétion de la bactérie peuvent être observés (Nielsen and Ersbøll, 2006). Il existe une variabilité inter- et intra-individuelle de la quantité de bactéries excrétées (Whitlock et al., 2000; Crossley et al., 2005; Mitchell et al., 2015a). L'excrétion de *Map* peut avoir lieu chez les jeunes animaux (van Roermund et al., 2007; Wolf et al., 2015), mais des études ont mis en évidence une différence d'excrétion entre les adultes et les jeunes animaux, ces derniers n'excrétant pas aussi souvent, ni autant que les adultes (Nielsen and Ersbøll, 2006; van Roermund et al., 2007).

3.3 Variabilité génétique et influence sur la pathogénèse

Différentes souches de *Map* ont été isolées et différenciées chez une gamme d'hôtes variée (Ghadiali et al., 2004; Motiwala et al., 2004; Behr and Collins, 2010). C'est grâce au séquençage du génome entier que les relations phylogénétiques entre les différents type de souches ont pu être clarifiées. Ainsi, il existe deux grands groupes connus de souches : le "type mouton" ou "Type S" et le "type bovin" ou "Type C", nommé d'après le nom de l'espèce hôte à partir de laquelle ils ont été isolés pour la première fois ("sheep" et "cattle" en anglais) (Collins et al., 1990). Un polymorphisme important a été identifié entre les souches de type S et les souches de type C. Cependant, le génome reste fortement homogène entre les sous-types au sein de chacun des deux groupes (Li et al., 2005; Hsu et al., 2011; Wynne et al., 2011). Les mécanismes à la source de cette variabilité génétique sont développés dans la revue de Stevenson (2015), qui met également en avant le fait que les types de souches de *Map* influencent les interactions hôte-pathogène et l'évolution de la maladie.

Les souches de type C ne montrent pas de préférence d'hôtes et peuvent être isolées à partir d'un large éventail d'espèces sauvages et domestiques. C'est généralement le type de souche prédominant chez les bovins. Il existe beaucoup de preuves de l'existence d'une transmission interespèces pour les souches de type C. Les mêmes souches ont été isolées chez des espèces sauvages et domestiques sur la même exploitation, ainsi qu'entre différentes espèces de ruminants (Stevenson et al., 2009). Les souches de type S ont principalement été isolées chez le mouton et la chèvre, mais peuvent également infecter les bovins (Whittington et al., 2001), les cerfs (Verdugo et al., 2014) et les camélidés (Ghosh et al., 2012).

Map présente une résistance à la chaleur, au froid et à la sécheresse, et peut survivre pendant des périodes prolongées dans le sol. Cette capacité de survie de *Map* à l'extérieur de l'hôte dans des environnements différents représente un facteur clé pour la transmission. L'étude menée par Eppleston et al. (2014) met en avant que la survie de la souche de type C n'est pas affectée par les conditions environnementales, mais que la souche de type S serait sensible à la chaleur.

Il existe peu d'information sur une variabilité de la virulence due à la souche. Il apparaît tout de même qu'il existe des différences entre les souches de type S et les souches de type C quant à leur capacité à provoquer une infection chez l'espèce hôte ou bien une résistance différente des espèces hôtes vis-à-vis des souches. Par exemple, l'infection expérimentale de cerfs a suggéré que les souches de type S seraient moins virulentes que celles de type C, ou bien que les cerfs seraient plus résistants à l'infection par ce type de souches (O'Brien et al., 2006). Concernant les bovins, il n'existe apparemment pas d'étude permettant d'établir l'effet du type de souche sur la pathogénèse de la paratuberculose chez cette espèce (Stevenson, 2015).

Le premier stade de l'infection par *Map* réside dans la pénétration de la barrière intestinale, suite à l'invasion de l'intestin. *Map* est ensuite transportée vers les macrophages au sein desquels la bactérie se multiplie. Les différents types de souches de *Map* possèdent des capacités différentes concernant l'entrée et la survie dans les macrophages. Plusieurs études ont souligné une augmentation de l'absorption et de la survie des souches de Type C par rapport aux souches de type S (Gollnick et al., 2007; Stevenson, 2015).

Pour la suite, nous considérerons uniquement et implicitement les infections par les souches de type C, qui sont celles principalement rencontrées chez les bovins, sans faire intervenir les concepts de souche ou de diversité génétique

3.4 Dépistage et mesures de gestion

Cette section est un bref aperçu concernant la manière de détecter et de maîtriser la propagation de *Map*. Une section plus détaillée est présente dans le chapitre 6, consacré à la maîtrise de la paratuberculose.

La recherche d'une infection par *Map* peut se faire selon deux types de méthodes. D'une part, cela peut se faire via la détection de l'agent pathogène chez le bovin, ce qui correspond aux méthodes directes : la bactérioscopie (coloration Ziehl-Neelsen), la culture bactériologique ou la PCR. D'autre part, cela peut se faire via la détection d'une réponse immunitaire suite à une infection par *Map*, correspondant aux méthodes indirectes (test ELISA). Dans l'ensemble, les tests vont présenter une bonne ou très bonne spécificité (généralement proche de 1.0), mais une sensibilité très variable selon le stade d'infection de l'animal et son âge (de 0.07 à 0.87), élevée dans le cas d'un animal présentant des signes cliniques, et faible ou modérée pour les autres stades (Nielsen and Toft, 2008). La détection de l'infection par *Map* reste donc pour l'instant difficile.

Actuellement, il n'existe aucun traitement contre la paratuberculose. Des vaccins sont disponibles, mais ne permettent pas de procurer une immunité complète. Leur utilisation permet

cependant de réduire le niveau d'excrétion des animaux et induit une diminution de l'incidence des cas cliniques (Bastida and Juste, 2011; Garcia and Shalloo, 2015). Le défaut majeur de ces vaccins réside en une interférence avec le diagnostic de la tuberculose, les animaux vaccinés apparaissant positifs à la maladie.

En France, la vaccination avait été arrêté en 2001, suite à l'arrêt de fabrication du vaccin. Depuis septembre 2014, un nouveau vaccin, Silirum (Garrido et al., 2013), a reçu une autorisation de mise sur le marché. Cependant ce vaccin interfère toujours avec le dépistage de la tuberculose et son utilisation est soumise à certaines conditions (voir chapitre 6).

Au sein d'un troupeau, une autre manière de maîtriser la propagation de *Map* est de protéger les individus sensibles d'une exposition à la bactérie. Dans cette optique, différents programmes ont été mis en place afin de limiter l'infection par *Map* (Kennedy and Benedictus, 2001; McKenna et al., 2006; Nielsen and Toft, 2009). Ces programmes reposent sur des campagnes de "dépistage-élimination" ou sont orientés vers des stratégies de maîtrise sans éradication (biosécurité interne). Dans certains pays (e.g. la France, l'Autriche, le Canada, les États-unis), des programmes de certification ont été mis en place afin d'attribuer des statuts exempts de paratuberculose aux troupeaux, et ainsi essayer de garantir des statut d'animaux seins lors d'échanges commerciaux (biosécurité externe).

La transmission de *Map* entre troupeaux est principalement due à l'introduction, par achat, d'animaux infectés asymptomatiques (sweeney, 1996). Une manière de réduire le risque d'infection serait alors d'envisager un contrôle de ces mouvements, via l'utilisation de tests de dépistage lors des mouvements d'animaux ou en agissant sur les échanges, en favorisant le remplacement par des animaux provenant de troupeaux certifiés indemnes.

3.5 Prévalence de l'infection au sein d'un troupeau

L'image de l'iceberg est souvent utilisée pour décrire la répartition des animaux infectés dans un troupeau. Seule une petite partie des individus infectés expriment la maladie, ainsi la majorité des individus atteints par la maladie ne sont pas observés et la perception clinique du problème est largement sous-estimée. Whitlock and Buergelt (1996) ont estimé que pour chaque individu né dans l'exploitation et présentant des signes cliniques, au minimum 25 autres individus de l'exploitation sont probablement également infectés par *Map*, et que moins de 30% d'entre eux sont détectables avec les méthodes de dépistage courantes. De ce fait, l'infection d'un troupeau peut passer inaperçue pendant plusieurs années, tout comme les conséquences de l'infection subclinique sur la production des animaux. Ceci explique pourquoi la maîtrise et la prévention de la maladie en élevage ne sont pas toujours considérées comme une priorité par les éleveurs.

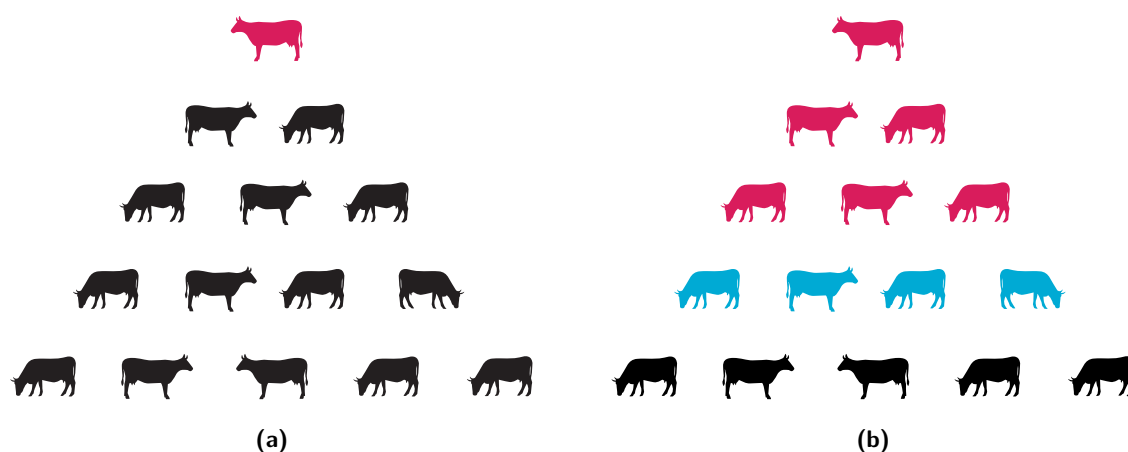


Figure 3.3 – Le phénomène d’iceberg. (a) la perception clinique du problème, (b) la situation réelle probable, (en rouge les animaux excréteurs, en bleu les animaux en état latent et en noir les animaux non infectés).

Il existe peu de données traitant de la quantification de la prévalence intra-troupeau. Toutefois, il semblerait que la prévalence observée au sein des troupeaux soit en général à un niveau intermédiaire (1-30%), mais puisse atteindre des valeurs élevées dans certains troupeaux (60% et plus) (Guicharnaud, 2009). Cependant, du fait de la faible sensibilité des tests de dépistage utilisés, les estimations de prévalence intra-troupeau sont, probablement, globalement sous-estimées. Ainsi, il est probable que la prévalence intra-troupeau atteigne des niveaux assez élevés dans la plupart des troupeaux où des cas cliniques ont été observés.

3.6 Impact économique

Dans le monde entier, la paratuberculose entraîne des répercussions économiques importantes pour les producteurs laitiers. Dans les troupeaux touchés, les pertes économiques résultent d’une baisse de la production de lait (Lombard et al., 2005), une valeur réduite des animaux lors de l’abattage (Benedictus et al., 1987), une augmentation des réformes précoces (Ott et al., 1999), des réductions des performances zootechniques (intervalles entre vêlages plus grands et baisse de la fertilité) (Johnson-Ifearulundu et al., 2000). S’ajoute à cela les coûts de dépistages et de mesures de gestion possibles (Bénédictus et al., 1987). Différentes études portant sur les pertes liées à la paratuberculose existent (Ott et al., 1999; Garcia and Shalloo, 2015). Les estimations dépendent des régions, du type de production et du modèle économique. Dans la plupart des cas elles restent élevées, évaluées entre 200 et 250 millions de dollars par an aux Etats-Unis (Ott et al., 1999). L’estimation du coût par animal infecté varie suivant les études et les pays, mais reste toujours non négligeable (Garcia and Shalloo, 2015). En France, Dufour et al. (2004) ont estimé que le coût associé à la paratuberculose au sein d’une exploitation laitière était de 1940€ pour un animal clinique et de 461€ pour un animal sub-clinique. Cependant, parce que les

estimations de prévalence sont incertaines et que la majorité des animaux infectés ne présentent pas de signes cliniques, l'estimation des véritables effets économiques de la paratuberculose reste difficile. De plus, il est probable que ces estimations soient sous-évaluées, car il est difficile de prendre en compte l'ensemble des coûts indirects.

La considération de la paratuberculose comme une zoonose potentielle est un sujet très controversé. Certaines études essaient de comprendre si *Map* est strictement un pathogène vétérinaire ou s'il est également un agent zoonotique, associée à la maladie de Crohn chez les humains (Waddell et al., 2015; Behr and Kapur, 2008; Sechi and Dow, 2015). Bien que les symptômes de l'infection par *Map* chez les bovins soient semblables à ceux de la maladie de Crohn, il n'y a encore aucune preuve claire d'une relation entre les deux, et une éventuelle implication de *Map* dans la maladie de Crohn est toujours à l'étude.

Malgré le fait que la paratuberculose ne soit pas classée comme une zoonose, des informations hâtivement interprétées pourraient avoir des conséquences importantes pour l'industrie bovine si les consommateurs étaient amenés à modifier leur comportement d'achat de produits laitiers et de viande, lié à leur perception de *Map* comme une cause de la maladie de Crohn, indépendamment du fait de savoir si un lien de causalité a été prouvé. Ainsi, au Canada, la majorité des agriculteurs inscrits dans un programme de maîtrise de la maladie le sont parce que l'infection par *Map* pourrait être perçue par les consommateurs comme une cause de la maladie de Crohn chez les humains, et pourrait conduire à une diminution de la consommation de produits issus des filières bovines (Sorge et al., 2010).

4

Propagation de *Map* à l'échelle intra-troupeau

Une revue concernant la modélisation de la propagation de *Map* à l'échelle intra-troupeau est tout d'abord présentée, permettant d'apporter un aperçu des modèles existants, de leurs avantages et de leurs limites. Ensuite, le modèle utilisé est formalisé, tout en présentant les modifications et mises à jours apportées à la version existante dans la littérature et choisie comme base de départ. Une étude portant sur l'intégration dans le modèle d'un effet de l'âge lors de l'infection sur la pathogénèse est également présentée.

4.1 Modélisation de la propagation de *Map* : état de l'art

Plusieurs modèles, basés sur différentes hypothèses et différents formalismes mathématiques, ont été développés afin d'étudier la propagation de *Map* dans les troupeaux bovins, dont les deux tiers ont été décrits dans les revues de Marcé et al. (2010a) et Nielsen et al. (2011). L'intérêt porté à la modélisation de la propagation de *Map* est grandissant, le premier modèle ayant été élaboré en 1991, avec presque la moitié des modèles existants ayant été publiés durant les cinq dernières années. Leurs caractéristiques et les questions qui ont été abordées à l'aide de ces modèles sont présentées ci-dessous.

4.1.1 Formalismes mathématiques

Dans le cas de l'étude de la propagation de *Map* au sein d'une population on retrouve des modèles déterministes et des modèles stochastiques (voir tableau 4.1). Bien qu'un modèle déterministe soit souvent plus simple à manipuler et analyser, les populations d'animaux d'élevage étant généralement de petite taille, avec, par conséquent, des profils particuliers d'extinction de l'infection, il est préférable de considérer un formalisme stochastique.

Les modèles proposés pour la diffusion de *Map* présentent également différents niveaux de granularité concernant l'incrémentement de la dynamique temporelle. Certains sont en temps continu et d'autres en temps discret avec des pas de temps plus ou moins fins, allant de un jour jusqu'à un an. La paratuberculose étant une maladie caractérisée par une évolution lente, l'emploi d'un pas de temps long (≥ 1 mois) ne devrait pas affecter de façon importante l'évolution entre les états de santé après l'infection. Cependant, cette échelle ne permet pas de différencier les mécanismes d'infection pouvant avoir lieu sur des échelles de temps inférieures au mois lors des premières semaines de vie notamment (infection par le colostrum puis le lait par exemple).

Les modèles sont pour la plupart des modèles à compartiments, sauf pour deux d'entre eux, de type individus centrés (Kudahl et al., 2007; Robins et al., 2015).

Table 4.1 – Principales caractéristiques des différents modèles de propagation de *Map* dans un troupeau de bovins.

Référence	Formalisme	Pas de temps utilisé	Type de troupeau
Robins et al. (2015)	stochastique	discret (1 jour)	laitier
Marcé et al. (2011a)	stochastique	discret (1 semaine)	laitier
Kudahl et al. (2007)	stochastique	discret (1 semaine)	laitier
Mitchell et al. (2008) & Lu et al. (2010)	stochastique	discret (1 mois) et continu	laitier
Groenendaal et al. (2002)	stochastique	discret (6 mois)	laitier
van Roermund and Weber (2002) & Van Roermund et al. (2005)	stochastique	discret (6 mois)	laitier
Humphry et al. (2006)	stochastique	discret (6 mois)	allaitant
Pouillot et al. (2004)	stochastique et déterministe	discret (1 an) et continu	laitier et allaitant
van Hulzen et al. (2014)	déterministe	continu	laitier
Magombedze et al. (2013)	déterministe	continu	laitier
Van Roermund et al. (2005)	déterministe	continu	laitier
Mitchell et al. (2008) & Lu et al. (2008)	déterministe	discret (1 mois)	laitier
Massaro et al. (2013)	déterministe	discret (1 mois)	laitier
Cho et al. (2011)	déterministe	discret (6 mois)	laitier
Collins and Morgan (1991)	déterministe	discret (1 an)	laitier

4.1.2 Les stades de l'infection

Différents stades d'infection peuvent être pris en compte pour modéliser la pathogénèse, chacun de ces états pouvant être associé à un niveau d'excrétion. La représentation la plus simple considère les bovins infectés de manière latente (non excréteurs) et les bovins infectés, excréteurs tous la même quantité de bactéries. En revanche, dans les modèles publiés plus récemment, jusqu'à six états de santé ont été définis (Marcé et al., 2011a; Cho et al., 2011; van Hulzen et al., 2014). Cette évolution concernant le nombre de stades d'infection est principalement associée à l'acquisition de nouvelles connaissances concernant la transmission de *Map*,

notamment la transmission veau à veau et la quantification de l'excrétion par les animaux en fonction de leur statut. Les différentes étapes de l'infection considérées dans chacun des modèles sont récapitulées dans le tableau 4.2.

Si tous les modèles supposent une progression des stades d'infection vers l'apparition des signes cliniques (correspondant à un aggravement de l'état de santé) avec l'âge sans retour possible, les durées de séjour au sein des états et les transitions entre états varient entre les modèles

Par ailleurs, certaines études indiquent que l'âge et la dose lors de l'infection sont des facteurs déterminants de l'évolution de la maladie et de l'apparition des signes cliniques (Rankin, 1961 ; Whitlock et Buergelt, 1996 ; Kostoulas et al., 2010). Groenendaal et al. (2002) sont les seuls à avoir introduit une influence de l'âge à l'infection sur la vitesse de progression entre les états de santé. Cependant, il existe encore trop peu d'informations disponibles dans la littérature sur les facteurs qui influencent le cours de l'infection, et leur inclusion dans les modèles doit se faire avec précaution et être éventuellement accompagnée par une analyse de propagation d'incertitude.

4.1.3 Sensibilité des animaux

Dans les modèles, la plupart des auteurs supposent que l'âge est un facteur influençant la sensibilité vis-à-vis de *Map* et définissent un âge maximal possible pour l'infection allant de 6 mois à 1 an. Les bovins non infectés arrivés à la limite d'âge fixée sont alors supposés résistants pour le restant de leur vie. Certains modèles supposent que les adultes peuvent s'infecter, en considérant une probabilité d'infection beaucoup plus faible (événement rare) après le dépassement de l'âge seuil (Humphry et al., 2006; Massaro et al., 2013; Magombedze et al., 2013; Robins et al., 2015). En plus de la notion d'âge seuil, la sensibilité est parfois considérée décroissante avec l'âge, linéairement ou exponentiellement (Groenendaal et al., 2002; Humphry et al., 2006; Kudahl et al., 2007).

Les variations génétiques des hôtes peuvent également jouer un rôle dans la sensibilité à l'infection (Koets et al., 2000; Mortensen et al., 2004; Gonda et al., 2006, 2007). Un seul modèle prenant en compte cette caractéristique (van Hulzen et al., 2014) a été publié.

4.1.4 Voies de transmissions

Bien que les voies de transmission possibles au sein d'une exploitation soient généralement considérées comme bien connues, les mécanismes d'infection modélisés varient entre les modèles publiés. Ainsi, le nombre de voies de transmission prises en compte varie entre une et cinq parmi les suivantes : la transmission *in utero* ; la transmission indirecte par ingestion de colos-

Table 4.2 – Les différents stades d'infection considérés dans les modèles de propagation intra-troupeau de *Map*. Les points indiquent la présence de l'état de santé, plusieurs points pour le même état correspondant à plusieurs sous-compartiments.

Référence	<i>S</i>	<i>T</i>	<i>L</i>	<i>I_s</i>	<i>I_c</i>	<i>R</i>
Collins and Morgan (1991)	•		•		•	•
Groenendaal et al. (2002)	•		•	••	•	•
van Roermund and Weber (2002) & Van Roermund et al. (2005)	•		•	••	•	•
Pouillot et al. (2004)	•		•	•	•	•
Humphry et al. (2006)	•		•	•	•	•
Kudahl et al. (2007)	•		•	•	•	•
Mitchell et al. (2008) & Lu et al. (2008)	•	•	•	••		•
Mitchell et al. (2008) & Lu et al. (2010)	•	•	•	••		•
Marcé et al. (2011a)	•	•	•	•	•	•
Cho et al. (2011)	•	•	•	•	•	•
Massaro et al. (2013)	•		•	••		
Magombedze et al. (2013)	•		•	•	•	
van Huizen et al. (2014)	•	•	•	•	•	•
Robins et al. (2015)	•		•	••		

trum (durant la première semaine de vie) et/ou de lait contaminé ; et la transmission indirecte par ingestion de matières fécales contaminées, par contact ou présentes soit dans l'environnement local des animaux (contamination par les animaux excréteurs du même lot) soit dans l'environnement général de l'exploitation (contamination par tous les animaux excréteurs du troupeau). Certains modèles considèrent également un risque de contamination externe via une introduction possible, par achat par exemple, d'animaux infectés (Collins and Morgan, 1991; Groenendaal et al., 2002; Robins et al., 2015). Le tableau 4.3 récapitule les voies de transmission considérées dans chacun des modèles.

L'excrétion a lieu à plusieurs stades de l'infection (T , I_s et I_c) et les quantités de bactéries excrétées diffèrent entre les états de santé des animaux, ainsi qu'entre animaux au même stade, influençant la probabilité d'infection par voie horizontale. Une hétérogénéité d'excrétion a été considérée entre stades (Humphry et al., 2006; Marcé et al., 2011a), ainsi qu'au sein des stades (Marcé et al., 2011a). La probabilité d'infection par transmission verticale est également affectée par l'état de santé de la mère. Ainsi, les mères dans un stade avancé (I_c) ont une probabilité plus importante de transmettre l'infection à leur descendance (Marcé et al., 2011a).

4.1.5 Différents types de troupeaux et différentes pratiques d'élevage

La manière dont sont répartis les animaux au sein d'une exploitation constitue un des facteurs majeurs influençant la transmission de *Map* au sein d'un troupeau (Marcé et al., 2011b). Les veaux et les adultes ont généralement des contacts beaucoup plus fréquents dans une exploitation allaitante que dans une exploitation laitière. Dans le cas d'un troupeau allaitant, les veaux sont généralement élevés dans le même environnement que leur mère, alors que dans un troupeau laitier la séparation des veaux et des adultes se produit généralement quelques heures (ou jours) après la naissance. Ainsi, en raison de la sensibilité plus prononcée des jeunes veaux, la gestion pratiquée en élevage allaitant devrait avoir une forte influence sur la transmission.

Les taux de renouvellement des vaches pratiqués dans les troupeaux allaitants (15% à 25%) ont tendance à augmenter la durée de présence des vaches dans les exploitations par rapport aux troupeaux laitiers où les taux de renouvellement sont généralement plus élevés (20% à 40%). En conséquence, les vaches allaitantes ont une probabilité plus grande d'atteindre un stade infectieux avancé et de contribuer de façon importante à la propagation de *Map*. Cependant, la propagation de l'agent pathogène au sein des troupeaux allaitants a été relativement peu étudiée (Pouillot et al., 2004; Humphry et al., 2006), dû notamment au fait qu'il existe très peu de données concernant ce type d'élevage en lien avec *Map* (notamment concernant la sensibilité des animaux, les niveaux d'excrétion, etc). Les études existantes ne permettent pas de comparer

Table 4.3 – Les différentes voies de transmission considérées dans les modèles de propagation de *Map* intra-troupeau. Les points indiquent la présence de la voie de transmission.

Référence	<i>in utero</i>	Lait & Colostrum	Ingestion par contacts	Ingestion via l'env. local	Ingestion via l'env. global	Risque externe
Collins and Morgan (1991)			•			•
Groenendaal et al. (2002)	•	•	•			•
van Roermond and Weber (2002) & Van Roermond et al. (2005)	•	•	•			
Pouillot et al. (2004)			•			
Humphry et al. (2006)	•	•		•		
Kudahl et al. (2007)	•	•	•			
Mitchell et al. (2008) & Lu et al. (2008)	•		•			
Mitchell et al. (2008) & Lu et al. (2010)	•		•			
Marcé et al. (2011a)	•	•		•	•	
Cho et al. (2011)	•	•	•			
Massaro et al. (2013)	•	•	•			
Magombedze et al. (2013)		•	•		•	
van Hulzen et al. (2014)	•				•	
Robins et al. (2015)	•	•	•			•

l'impact de la différence de structure de contact entre les différents types de troupeaux sur la dynamique infectieuse.

Hormis son rôle dans les processus d'infection, l'âge est également une caractéristique majeure de la structuration des troupeaux. En effet, les animaux sont souvent regroupés par âge et/ou stade de production. Par conséquent, les contacts entre les animaux ne sont pas homogènes au sein d'un troupeau. La pression bactérienne dans les environnements des différents lots est également influencée par la répartition des animaux, ainsi que par leurs caractéristiques d'excrétion. La stratification en différents groupes d'âge est prise en compte de manière plus ou moins fine dans la plupart des modèles les plus récents (Mitchell et al., 2008; Lu et al., 2010; Marcé et al., 2011a; Cho et al., 2011; Robins et al., 2015). En revanche, une représentation explicite de l'environnement avec la présence de la bactérie n'est considérée que dans trois modèles : Humphry et al. (2006), Marcé et al. (2011a) et van Hulzen et al. (2014) (modèle basé sur le précédent).

La prise en compte de la dynamique de la charge bactérienne dans l'environnement s'avère être une façon adéquate pour représenter la contribution des individus à la transmission de l'infection, ainsi que pour évaluer l'efficacité des mesures de contrôle basées sur l'hygiène.

La taille du troupeau a parfois été citée comme un paramètre influençant la dynamique épidémique. Groenendaal et al. (2002) et Pouillot et al. (2004) ont mis en évidence qu'une augmentation de la taille du troupeau entraînait une augmentation de la vitesse de propagation et du niveau de prévalence atteint à l'équilibre. Au contraire, Collins and Morgan (1991) ont mis en évidence qu'une agmentation de la taille induisait une diminution de la prévalence. Ces tendances opposées pourraient être expliquées par des fonctions de transmission différentes qui ont été utilisées. Dans une étude plus récente (Marcé et al., 2011b), il a été montré que la taille du troupeau n'a pas d'impact sur la dynamique épidémique. En effet, les ventes, les réformes et les achats peuvent influencer la propagation de l'agent pathogène de deux façons contrastées. D'une part, si le taux de réforme est élevé, il sera nécessaire d'augmenter le taux de renouvellement en achetant des animaux pour maintenir une taille de troupeau constante, ce qui aura pour effet l'augmentation du risque d'introduction d'animaux infectés. D'autre part, si le taux de réforme est faible, les animaux infectés non détectés pourront rester plus longtemps dans le troupeau et contribuer davantage à la contamination de l'environnement. Une prise en compte plus fine de ces variations spécifiques de conduite pourrait se faire dans le cas d'un modèle inter-troupeaux. Parmi les modèles existants, il est considéré soit que les exploitations ont un fonctionnement fermé, soit qu'elles échangent des animaux (achats et/ou

ventes), la deuxième option étant la plus réaliste. Dans le cas où ces échanges d'animaux peuvent impliquer des individus infectés, ces derniers contribuant au maintien de l'infection dans le troupeau (Collins and Morgan, 1991; Groenendaal et al., 2002; Kudahl et al., 2007).

4.1.6 Les questions auxquelles la modélisation à permis de répondre

De façon générale, les modèles développés ont été utilisés pour identifier les principaux mécanismes liés à la transmission de l'agent pathogène dans un troupeau. Ainsi, la modélisation a permis d'explorer l'hypothèse d'une transmission indirecte via l'environnement (Humphry et al., 2006), l'excrétion transitoire chez les jeunes animaux (Mitchell et al., 2008), ou d'évaluer la contribution relative des différentes voies de transmission possibles (Marcé et al., 2011a). Il apparaît que la prise en compte de la survie de la bactérie dans l'environnement favorise la persistance de l'infection au sein du troupeau. Les voies de transmission *in utero* et indirecte due à la contamination de l'environnement général de l'exploitation semblent avoir un rôle prépondérant dans la génération de nouvelles infections. Les modèles développés ont souvent été utilisés pour évaluer des stratégies de maîtrise, tel que celles qui seront décrites dans le chapitre 5.

4.2 Le modèle intra-troupeau choisi et adapté

Le modèle de propagation de *Map* dans un troupeau laitier élaboré par Marcé et al. (2011a) est choisi comme point de départ. Ce choix est motivé par le fait qu'il intègre la plupart des connaissances actuelles sur les mécanismes d'infection : une hétérogénéité d'excrétion, un environnement spécifique pour la dynamique de la bactérie, cinq voies de transmission, ainsi qu'une prise en compte explicite de la gestion de la dynamique de population du troupeau. Le modèle ne considère pas d'effet âge/dose sur la pathogénèse, ne prend pas en compte un risque d'infection pour les adultes, et considère un troupeau fermé (pas de risque externe d'introduction d'un animal infecté).

4.2.1 Description du modèle

La propagation de *Map* dans un troupeau bovin laitier est représentée à l'aide d'un modèle stochastique à compartiments en temps discret. Il est issu de la fusion d'un modèle représentant la dynamique de population d'un élevage bovin laitier de façon explicite et d'un modèle épidémiologique de la transmission de *Map*. Le pas de temps est fixé à une semaine, ce qui est satisfaisant au vue de la progression lente des individus à travers les états de santé.

Le troupeau est structuré en cinq groupes d'âge (cf. Figures 4.1 et 4.2) et les animaux sont répartis dans six états de santé : sensible (*S*) avant l'âge d'un an, résistant (*R*) pour les individus de plus d'un an, transitoirement infectieux (*T*) juste après l'infection, infectés de façon latente mais non infectieux (*L*), infectieux subcliniques (*Is*), puis cliniquement affecté et hautement infectieux (*Ic*). Une représentation schématique en est donnée dans la Figure 4.1.

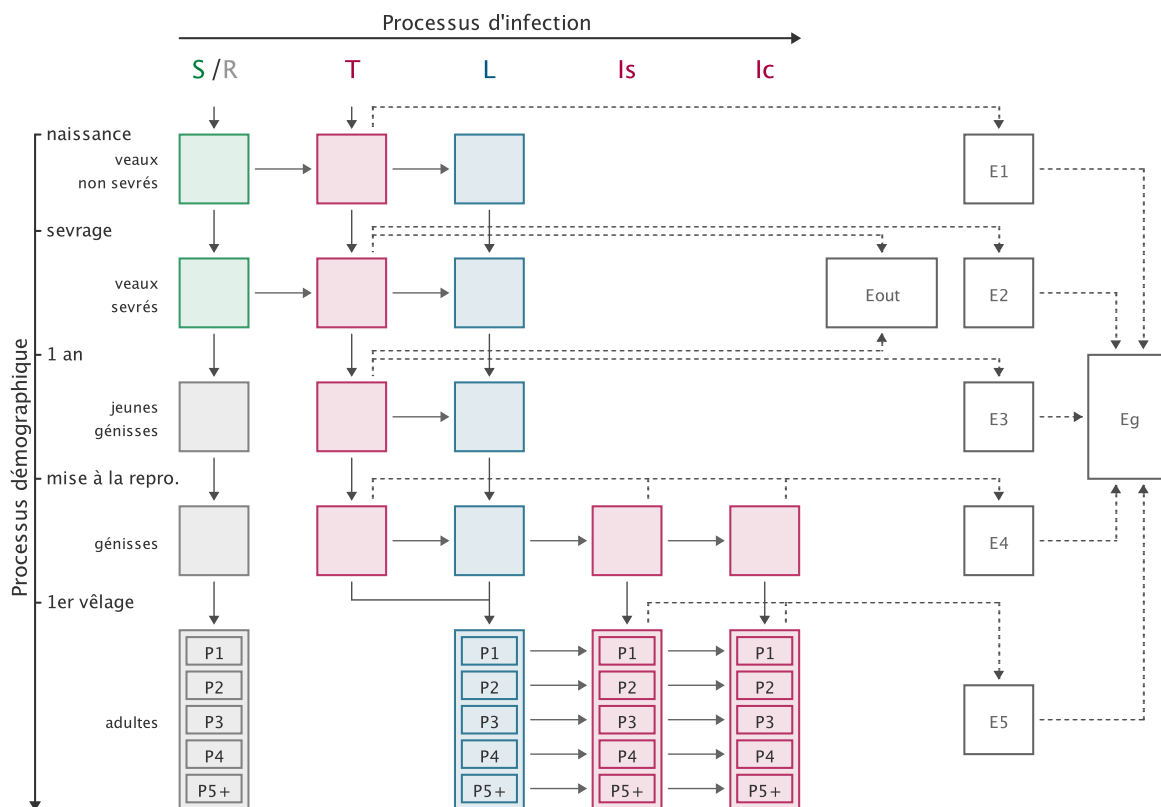


Figure 4.1 – Schéma conceptuel du modèle de propagation de *Map* dans un troupeau bovin laitier. S, sensible ; R, résistant ; T, infecté transitoire ; L, latent ; Is, infecté subclinique et Ic infecté clinique. Ei, environnement intérieur pour le compartiment i, avec i dans 1,...,5 (dépendant de l'âge et de la saison) ; Eg, environnement global de l'exploitation ; Eout, environnement extérieur des veaux au pâturage ; Pj, vaches dans la parité j, avec j dans 1,...,5. Les contributions à la contamination de l'environnement sont représentées par des lignes en pointillés. Les sorties de chaque compartiment (dues à la démographie) ne sont pas représentées.

Le modèle tient compte de la diminution de la sensibilité vis à vis de l'infection avec l'âge (décroissance exponentielle). L'infection des animaux âgés de plus d'un an a été négligée dans le modèle (tous ces animaux sont dans le compartiment *R*), car cela a été observé très rarement sur le terrain, et majoritairement mis en évidence pendant des expériences via l'inoculation par voie orale ou intraveineuse de fortes doses d'agents pathogènes (Hagan, 1938; Windsor and Whittington, 2010).

Une hétérogénéité d'excrétion chez les animaux infectieux est considérée, à la fois entre les états de santé et entre les animaux d'un même état de santé. Après une phase initiale

d'excrétion observée juste après l'infection (état T), l'excrétion est rarement rencontrée avant le premier vêlage (quantités non décelables par les méthodes de détection) (Nielsen and Ersbøll, 2006; Whitlock et al., 2000) et est donc négligée (il est considéré que les animaux n'excrètent pas dans l'état latent, L).

Cinq voies de transmission sont prises en compte : transmission *in utero* et quatre voies de transmission indirecte, liées à la survie de *Map* dans l'environnement. La transmission indirecte peut se produire : (i) par l'ingestion de lait contaminé, (ii) par le colostrum, et (iii-iv) les fèces, ce dernier résultant soit (iii) de l'environnement d'élevage des veaux contaminés par l'excrétion des veaux T , soit (iv) de l'environnement général de l'exploitation principalement contaminé par l'excrétion des adultes, I_s et I_c . Six environnements pouvant être contaminés (E_i) sont représentés, un pour chacun des cinq groupes d'âge et un pour l'environnement général de l'exploitation.

La saisonnalité dans la transmission est prise en compte en considérant qu'une partie de la population est pendant une période en bâtiment et une période à la pâture. L'exposition des jeunes est alors modulée en fonction de leur âge car ils seront exposés à différents environnements : les animaux d'âge supérieur à six mois peuvent avoir accès à la pâture et les autres restent en bâtiment.

Au vu des résultats obtenus par Marcé et al. (2011b), il apparaît que l'élevage des veaux dans des enclos individuels, durant les premières semaines de vie, ne présente quasiment aucun effet sur la propagation de *Map* tant que la séparation avec les adultes n'est pas parfaite. En conséquence, le modèle est simplifié de la façon suivante : les veaux sont supposés être élevés dans des enclos collectifs et sont alors exposés à l'environnement local associé et l'environnement général de l'exploitation depuis leur naissance (la Figure 4.1 intègre déjà cette modification). De plus, cette partie du modèle demandant une gestion au cas par cas des individus était assimilable à une modélisation de type individu-centré. Sa suppression permet de réduire le temps de calcul de façon importante par rapport à la version originale (réduction de 25%).

4.2.2 *Prise en compte de la gestion du troupeau*

Conformément à la pratique dans les troupeaux laitiers, l'année est divisée en deux périodes dans le modèle. La première, de mi-novembre à fin mars, correspond à la période pendant laquelle tous les animaux se trouvent à l'intérieur des bâtiments. La deuxième, d'avril à mi-novembre, correspond à la période de pâturage pendant laquelle une partie des animaux (âgés de plus de 6 mois) se trouvent à la pâture. Cette saisonnalité a une influence sur la localisation des animaux (en bâtiment ou à la pâture) ainsi que sur leur répartition au sein des différents enclos,

(Figure 4.2). En conséquence, les animaux à la pâture ne contribuent plus à la contamination de l'environnement général (bâtiment) mais contribuent à l'infection de leur pâture respective.

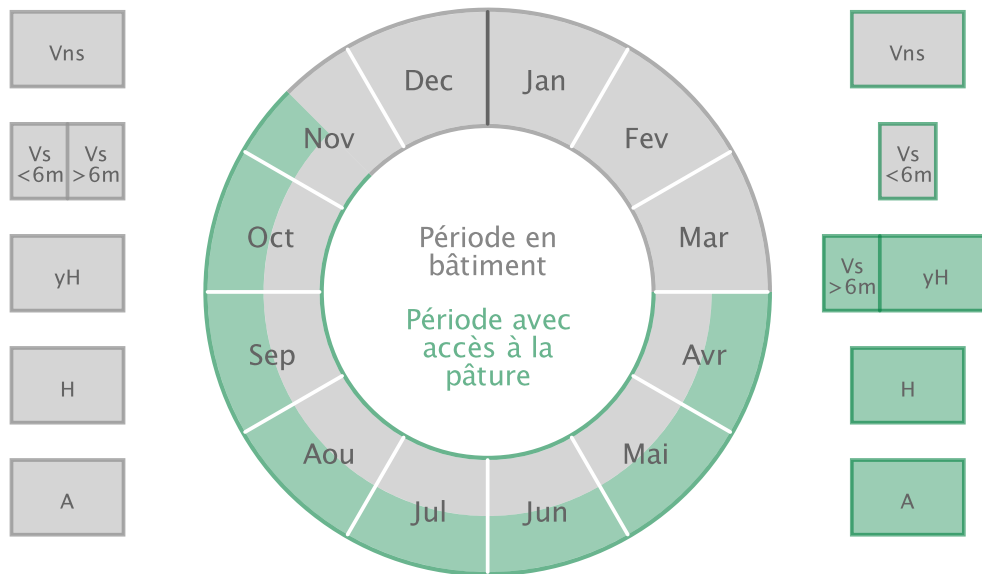


Figure 4.2 – Structure et répartition d'un troupeau dans le temps. Les différents compartiments représentent les lots d'animaux séparés en fonction de l'âge : veaux non sevrés (Vns), veaux sevrés de moins de 6 mois ($Vs < 6m$), veaux sevrés de plus de 6 mois ($Vs > 6m$), jeunes génisses (yH), génisses mises à la reproduction (H) et adultes (A). La couleur correspond à la zone de l'exploitation occupée : grise lorsque les animaux sont en bâtiment, verte à la pâture.

4.2.3 Mise en équations du modèle

La partie suivante correspond à la formalisation du modèle de Marcé et al. (2011a), incluant les modifications exposées ci-dessus. Cette formalisation n'avait pas encore été réalisée explicitement et constitue un prérequis avant le couplage des modèles intra-troupeau dans une perspective d'optimisation.

4.2.3.1 Notations

Dans les équations suivantes, les stades de l'infection sont décrits par les variables d'états $X_{(t,a)}$, représentant le nombre d'animaux dans l'état de santé X ($X \in S, T, L, Is, Ic$) au temps t et d'âge a . L'âge est donné : en semaine jusqu'au premier vêlage (de 1 à cal), avec les étapes intermédiaires w pour l'âge de sevrage, y pour l'âge d'entrée dans le groupe des jeunes génisses, h pour l'âge d'entrée dans le groupe des génisses et u pour l'âge maximal dans le compartiment sensible, puis par parité (P_1 à P_{5+}). Certaines variables peuvent être accompagnées d'un préfixe : un "b" pour les naissances dans l'état de santé X (bX), un "N" pour les animaux transitant vers un autre état de santé (NX), et un "s" pour les sorties (ventes, mortalité et réformes) (sX). Après l'âge au premier vêlage (cal), une notation c (animaux ayant vêlé) ou nc

(animaux n'ayant pas vélé) apparaît en exposant. Elle est utilisée afin de différencier les animaux qui changent de groupe d'âge et ceux qui restent dans le même groupe à chaque pas de temps. $N_{(t,a)}$ correspond au nombre total d'animaux d'âge a au temps t . Les durées moyennes de séjour dans les états de santé sont notées v_X . Les autres termes utilisés sont définis au fur et à mesure de leur introduction et l'ensemble des paramètres sont décrits dans les tableaux 4.4, 4.5 et 4.6.

La mise à jours de variables d'états est d'abord présentée ci-dessous, tout en considérant la structuration par âge de la population. Les flux associés aux transitions entre ces variables sont ensuite définis.

4.2.3.2 Évolution temporelle des variables décrivant les états de santé

Les équations décrivant l'évolution temporelle des variables d'état sont différentes selon l'âge ($a \leq \text{cal}$ et $a \in P_1, \dots, P_{5+}$). le pas de temps est ici la semaine ("1" vaut donc pour une semaine). Le code couleur utilisé correspond à différents types de flux : naissances (**vert**), nouvelles infections (**rouge**), changements d'état d'individus infectés (**orange**) et divers flux de sortie (**bleu**).

Sensibles (S) et Résistants (R)

Avant le premier vêlage :

$$\begin{cases} S_{(t+1,a=1)} = bS_{(t)} - NT_{(t+1,a)} \\ S_{(t+1,a \in [2;52])} = [S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}] - NT_{(t+1,a)} \\ R_{(t+1,53)} = S_{(t,52)} - sS_{(t,52)} \\ R_{(t+1,a \in [54;\text{cal}])} = R_{(t,a-1)} - sR_{(t,a-1)} \end{cases}$$

Par parité :

$$\begin{cases} R_{(t+1,P_1)} = R_{(t,P_1)}^{nc} - sR_{(t,P_1)}^{nc} + R_{(t,\text{cal})} - sR_{(t,\text{cal})} \\ R_{(t+1,P_i \in [P_2;P_4])} = R_{(t,P_i)}^{nc} - sR_{(t,P_i)}^{nc} + R_{(t,P_{i-1})}^c - sR_{(t,P_{i-1})}^c \\ R_{(t+1,P_{5+})} = R_{(t,P_{5+})} - sR_{(t,P_{5+})} + R_{(t,P_4)}^c - sR_{(t,P_4)}^c \end{cases}$$

Afin d'expliciter les dynamiques, détaillons à titre d'exemple une des équations ci-dessous. Par exemple, le nombre d'individus dans l'état de santé S au temps $t + 1$ et d'âge $a \in [2; 52]$, $S_{(t+1,a)}$, est égal au nombre d'individus S au temps t et d'âge $a - 1$, $S_{(t,a-1)}$, moins le nombre d'individus sortant au temps t de la classe d'âge a , $sS_{(t,a-1)}$, moins les nouveaux infectés au temps t et d'âge a , $NT_{(t+1,a)}$.

De le cas des adultes, la transition entre les parités se fait suivant les événements de vêlage. Ainsi, le nombre d'individus dans l'état de santé R au temps $t + 1$ et dans la parité P_3 , $R_{(t+1,P_3)}$, correspond aux individus R dans cette parité n'ayant pas vèlés, $R_{(t,P_3)}^{nc}$, auxquels on retranche les individus réformés au temps t , $sR_{(t,P_3)}^{nc}$, et on ajoute les individus de la parité inférieure (P_2) qui ont vèlé au temps t , $R_{(t,P_2)}^c$, auxquels on retranche les individus réformés, $sR_{(t,P_2)}^c$.

Infecteds transitoires (T)

Avant le premier vêlage :

$$\begin{cases} T_{(t+1,a=1)} = bT_{(t)} + NT_{(t+1,a)} \\ T_{(t+1,a \in [2;52])} = [T_{(t,a-1)} - sT_{(t,a-1)}] - NL_{(t+1,a)} + NT_{(t+1,a)} \\ T_{(t+1,a \in [53;cal])} = [T_{(t,a-1)} - sT_{(t,a-1)}] - NL_{(t+1,a)} \end{cases}$$

À l'âge du premier vêlage (cal), l'ensemble des individus présents dans l'état de santé T passent dans l'état de santé L ($L_{(t,cal)} = L_{(t,cal)} + T_{(t,cal)}$).

Infecteds de manière latente (L)

Avant le premier vêlage :

$$\begin{cases} L_{(t+1,a=2)} = NL_{(t+1,a)} \\ L_{(t+1,a \in [3;h])} = [L_{(t,a-1)} - sL_{(t,a-1)}] + NL_{(t+1,a)} \\ L_{(t+1,a \in [h+1;cal])} = [L_{(t,a-1)} - sL_{(t,a-1)}] - NIS_{(t+1,a)} + NL_{(t+1,a)} \end{cases}$$

Par parité :

$$\begin{cases} L_{(t+1,P_1)} = [L_{(t,P_1)}^{nc} - sL_{(t,P_1)}^{nc} + L_{(t,cal)} - sL_{(t,cal)} + T_{(t,cal)} - sT_{(t,cal)}] - NIS_{(t+1,P_1)} \\ L_{(t+1,P_i \in [P_2;P_4])} = [L_{(t,P_i)}^{nc} - sL_{(t,P_i)}^{nc} + L_{(t,P_{i-1})}^c - sL_{(t,P_{i-1})}^c] - NIS_{(t+1,P_i)} \\ L_{(t+1,P_{5+})} = [L_{(t,P_{5+})} - sL_{(t,P_{5+})} + L_{(t,P_4)}^c - sL_{(t,P_4)}^c] - NIS_{(t+1,P_{5+})} \end{cases}$$

Infecteds subcliniques (Is)

Avant le premier vêlage :

$$\begin{cases} Is_{(t+1,a=h+1)} = NIS_{(t+1,a)} \\ Is_{(t+1,a \in [h+2;cal])} = [Is_{(t,a-1)} - sIs_{(t,a-1)}] - NIC_{(t+1,a)} + NIS_{(t+1,a)} \end{cases}$$

Par parité :

$$\left\{ \begin{array}{l} Is_{(t+1,P_1)} = \left[Is_{(t,P_1)}^{nc} - sIs_{(t,P_1)}^{nc} + Is_{(t,cal)} - sIs_{(t,cal)} \right] - NIs_{(t+1,P_1)} + NIs_{(t+1,P_1)} \\ Is_{(t+1,P_i \in [P_2;P_4])} = \left[Is_{(t,P_i)}^{nc} - sIs_{(t,P_i)}^{nc} + Is_{(t,P_{i-1})}^c - sIs_{(t,P_{i-1})}^c \right] \\ \quad - NIs_{(t+1,P_i)} + NIs_{(t+1,P_i)} \\ Is_{(t+1,P_{5+})} = \left[Is_{(t,P_{5+})} - sIs_{(t,P_{5+})} + Is_{(t,P_4)}^c - sIs_{(t,P_4)}^c \right] - NIs_{(t+1,P_{5+})} + NIs_{(t+1,P_{5+})} \end{array} \right.$$

Infectés cliniques (Ic)

Avant le premier vèlage :

$$\left\{ \begin{array}{l} Ic_{(t+1,a=h+2)} = NIs_{(t+1,a)} \\ Ic_{(t+1,a \in [h+3;cal])} = \left[Ic_{(t,a-1)} - sIc_{(t,a-1)} \right] + NIs_{(t+1,a)} \end{array} \right.$$

Par parité :

$$\left\{ \begin{array}{l} Ic_{(t+1,P_1)} = \left[Ic_{(t,P_1)}^{nc} - sIc_{(t,P_1)}^{nc} + Ic_{(t,cal)} - sIc_{(t,cal)} \right] + NIs_{(t+1,P_1)} \\ Ic_{(t+1,P_i \in [P_2;P_4])} = \left[Ic_{(t,P_i)}^{nc} - sIc_{(t,P_i)}^{nc} + Ic_{(t,P_{i-1})}^c - sIc_{(t,P_{i-1})}^c \right] + NIs_{(t+1,P_i)} \\ Ic_{(t+1,P_{5+})} = \left[Ic_{(t,P_{5+})} - sIc_{(t,P_{5+})} + Ic_{(t,P_4)}^c - sIc_{(t,P_4)}^c \right] + NIs_{(t+1,P_{5+})} \end{array} \right.$$

4.2.3.3 Définition des flux entrants et sortants dans les différents états

La génération de nouveaux flux entrants dans chaque état de santé se fait principalement à l'aide de tirages selon des lois binomiales.

Naissances (bX)

Les naissances sont distribuées dans les états de santé S et T à partir des autres compartiments :

$$bS_{(t)} = bS_{(t)}^R + bS_{(t)}^L + bS_{(t)}^{Is} + bS_{(t)}^{Ic} \quad \text{et} \quad bT_{(t)} = bT_{(t)}^L + bT_{(t)}^{Is} + bT_{(t)}^{Ic},$$

où $bS_{(t)}^X$ et $bT_{(t)}^X$ ($X \in R, L, Is, Ic$) représentent le nombre de naissances au temps t de mère dans l'état de santé X et s'écrivent :

$$\left\{ \begin{array}{l} bS_{(t)}^R \sim Bin \left(R_{(t,cal)} + \sum_{i=1}^{i=5} [R_{(t,P_i)}^c]; 1 - \sigma_B \right) \\ bS_{(t)}^L = nbV_{(t)}^L - bT_{(t)}^L, \quad bT_{(t)}^L \sim Bin \left(nbV_{(t)}^L; p_L \right) \\ bS_{(t)}^{Is} = nbV_{(t)}^{Is} - bT_{(t)}^{Is}, \quad bT_{(t)}^{Is} \sim Bin \left(nbV_{(t)}^{Is}; p_{Is} \right) \\ bS_{(t)}^{Ic} = nbV_{(t)}^{Ic} - bT_{(t)}^{Ic}, \quad bT_{(t)}^{Ic} \sim Bin \left(nbV_{(t)}^{Ic}; p_{Ic} \right) \end{array} \right.$$

Dans les équations ci-dessus, σ_B correspond au taux de mortalité des veaux à la naissances, p_X est la probabilité de transmission *in utero* pour une vache dans l'état de santé X , et $nbV_{(t)}^X$ représente le nombre de veaux vivants, nés au temps t , de mère dans l'état de santé X :

$$\left\{ \begin{array}{l} nbV_{(t)}^L \sim Bin \left(L_{(t,cal)} + T_{(t,cal)} + \sum_{i=1}^{i=5} [L_{(t,P_i)}^c]; 1 - \sigma_B \right) \\ nbV_{(t)}^{Is} \sim Bin \left(Is_{(t,cal)} + \sum_{i=1}^{i=5} [Is_{(t,P_i)}^c]; 1 - \sigma_B \right) \\ nbV_{(t)}^{Ic} \sim Bin \left(Ic_{(t,cal)} + \sum_{i=1}^{i=5} [Ic_{(t,P_i)}^c]; 1 - \sigma_B \right) \end{array} \right.$$

$X_{(t,cal)}$ correspond aux vaches effectuant leur premier vêlage au temps t et $X_{(t,P_i)}^c$ correspond aux vaches vêlant à nouveaux et changeant de parité, dans l'état de santé X .

Transition entre les parités (X^{nc} et X^c)

A chaque pas de temps, le nombre de vaches changeant de parité (celles qui vêlent) est calculé de la façon suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} X_{(t,P_i)} = X_{(t,P_i)}^{nc} + X_{(t,P_i)}^c \\ X_{(t,P_i)}^c \sim Bin \left(X_{(t,P_i)}; \frac{1}{cci} \right) \quad ; \quad \text{où } X = \{R, L, Is, Ic\}, \end{array} \right.$$

avec cci correspondant à l'intervall moyen entre deux vêlage.

Sorties (sX)

La mortalité des veaux durant la première semaine de vie (bS et bT) est considérée à la naissance, elle est décrite dans la section ci-dessus intitulé "*Naissances (bX)*". Pour les âges allant de 1 à cal , les taux de mortalité et de réformes σ_x sont définis par :

- $a \in \{1; 2\} \rightarrow \sigma_x = \sigma_{c1}$
- $a \in [3; w] \rightarrow \sigma_x = \sigma_{c2}$
- $a \in [w + 1; cal] \rightarrow \sigma_x = \sigma_{c3}$

Ensuite, les sorties dues à la mortalité, les réformes et les ventes sont définies suivant l'âge par :

pour $a = 1$:

$$sX_{(t,a)} \sim Bin(X_{(t,a)}; \sigma_x), \quad \text{où } X = \{S, T\},$$

pour $a \in [2; 4]$:

$$\begin{cases} sX_{(t,a)} = \text{vente} + \text{mortalité}, & \text{où } X = \{S, T, L\} \\ \text{vente} \sim Bin(X_{(t,a)}; \sigma_m) \\ \text{mortalité} \sim Bin(X_{(t,a)} - \text{vente}; \sigma_x) \end{cases}$$

pour $a \in [5; cal - 11]$:

$$sX_{(t,a)} \sim Bin(X_{(t,a)}; \sigma_x) \quad ; \quad X = \{S, R, T, L\}$$

pour $a = cal - 10$, on considère une gestion par les génisses amouillantes (gestion sécuritaire, on garde tous les veaux femelles) :

$$\begin{cases} Vaches_{(t)} = \sum_{i=1}^5 R_{(t,P_i)} + \sum_{i=1}^5 L_{(t,P_i)} + \sum_{i=1}^5 IS_{(t,P_i)} + \sum_{i=1}^5 IC_{(t,P_i)} \\ Génisses_{(t)} = \sum_{a=1}^u S_{(t,a)} + \sum_{a=u+1}^{cal} R_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{cal} T_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{cal} L_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{cal} IS_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{cal} IC_{(t,a)} \end{cases}$$

Si le nombre de génisses, $Génisses_{(t)}$, est supérieur à K_g ou que le nombre de vaches, $Vaches_{(t)}$, est supérieur à K_v , on considère la vente de génisses :

$$\begin{cases} sX_{(t,a)} = \text{vente} + \text{mortalité} \quad ; \quad X = \{R, T, L, IS, IC\} \\ \text{vente} \sim Bin(X_{(t,a)}; \exp(-\sigma_h \cdot (Vaches_{(t)}/K_v)^6) \cdot ((Génisses_{(t)}/K_g)^6)) \\ \text{mortalité} \sim Bin(X_{(t,a)} - \text{vente}; \sigma_x) \end{cases}$$

où K_v est la capacité de l'exploitation en nombre de vaches (voir Tableau 4.4) et $K_g = \sigma_P * K_v * (cal - h)$ est la capacité de l'exploitation en nombre de génisses.

Sinon, on ne considère pas la vente de génisses :

$$sX_{(t,a)} \sim Bin(X_{(t,a)}; \sigma_x)$$

pour $a \in [cal - 9; cal]$:

$$sX_{(t,a)} = Bin(X_{(t,a)}; \sigma_x)$$

pour $a \in [P_1; P_{5+}]$:

$$\begin{cases} sX_{(t,P_i)}^x \sim \text{Bin} \left(X_{(t,P_i)}^x; \sigma_{P_i} \right), & \text{où } X = \{R, L, Is\}, \\ sIc_{(t,P_i)}^x \sim \text{Bin} \left(Ic_{(t,P_i)}^x; \frac{1}{v_{Ic}} \right) \end{cases}$$

où v_{Ic} correspond au temps de séjour moyen passé dans l'état de santé Ic .

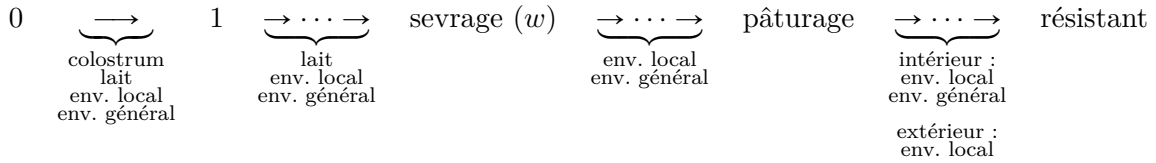
Nouvelles infections T ($S \rightarrow T : \mathbf{nT}$, hormis la transmission in-utero)

L'ensemble des nouvelles infections pour les animaux d'âge a est défini comme ceci :

$$\mathbf{nT}_{(t+1,a)} = \mathit{inf}_{(t+1,a)}^c + \mathit{inf}_{(t+1,a)}^m + \mathit{inf}_{(t+1,a)}^l + \mathit{inf}_{(t+1,a)}^g$$

Les exposants de la variable inf correspondent aux différentes voies de transmission indirectes possibles, respectivement par le colostrum (c), par le lait (m), par l'environnement local (l) et par l'environnement général (g). Les nouvelles infections ayant lieu via la transmission *in utero* sont prises en compte lors des naissances.

En fonction de l'âge, les différentes voies de transmissions possibles sont :



Transmission par le colostrum

Il est considéré que les veaux boivent le colostrum provenant de leur mère pendant les trois premiers jours avant de boire du lait :

$$\mathit{inf}_{(t+1,a=1)}^c = \sum_1^{bS_{(t)}^{Is}} \left[\text{Bern} \left(1 - \exp \left(-\frac{\beta_l q_c^{Is}}{\alpha} \right) \right) \right] + \sum_1^{bS_{(t)}^{Ic}} \left[\text{Bern} \left(1 - \exp \left(-\frac{\beta_l q_c^{Ic}}{\alpha} \right) \right) \right].$$

q_c^{Is} et q_c^{Ic} correspondent à la quantité de bactéries excrétées par une vache dans le colostrum en fonction de son état de santé (Bern désigne ci-après un tirage selon une variable de Bernoulli) :

$$\begin{cases} q_c^{Is} \sim \text{Bern}(sh_{Is}) \times \left[3 \times b \left(Ex_{Is}^{col. dir.} + Ex_{Is}^{col. indir.} \right) \right] \\ q_c^{Ic} \sim \text{Bern}(sh_{Ic}) \times \left[3 \times b \left(Ex_{Ic}^{col. dir.} + Ex_{Ic}^{col. indir.} \right) \right], \end{cases}$$

avec

$$\left\{ \begin{array}{l} Ex_{Is}^{col. dir.} \sim 10^5 Beta(8; 8) \\ Ex_{Ic}^{col. dir.} \sim 10^5 Beta(8; 8) \\ Ex_{Is}^{col. indir.} \sim 1 + 10^3 Beta(1; 25) \\ Ex_{Ic}^{col. indir.} \sim 10^{(3+10)} Beta(50; 200) \end{array} \right.$$

Les tirages selon les lois *Beta* ont été calibrés sur des données, voir Tableau 4.6.

Transmission par le lait

En fonction de l'âge a , on considère :

$$\left\{ \begin{array}{l} a = 1 : \quad inf_{(t+1,a)}^m \sim Bin \left(bS; 1 - exp \left(-\frac{\beta_l q_l \frac{4}{7}}{\alpha} \right) \right), \\ a \in [2; w] : \quad inf_{(t+1,a)}^m \sim Bin \left([S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}]; \left[1 - exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \cdot \frac{\beta_l q_l}{\alpha} \right) \right] \right), \end{array} \right.$$

avec q_l la quantité de bactéries présentes dans le lait :

$$q_l = \frac{7 \times d \times (Q_{Is(t)}^{milk} + Q_{Ic(t)}^{milk})}{MilkTot_{(t)}},$$

où $Q_{Is(t)}^{milk}$ et $Q_{Ic(t)}^{milk}$ représentent les quantités de bactéries excrétées dans le lait par l'ensemble des vaches Is et Ic , et $MilkTot_{(t)}$ la quantité totale de lait produit et d la quantité de lait bu par jour par un veau :

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_{Is(t)}^{milk} = 7 \times \varepsilon \times g_{Is} \times \left(\sum_1^{nbExcr_{(t)}^{Is}} Ex_{Is}^{lait dir.} + \sum_1^{nbLac_{(t)}^{Is}} Ex_{Is}^{lait indir.} \right), \\ Q_{Ic(t)}^{milk} = 7 \times \varepsilon \times g_{Ic} \times \left(\sum_1^{nbExcr_{(t)}^{Ic}} Ex_{Ic}^{lait dir.} + \sum_1^{nbLac_{(t)}^{Ic}} Ex_{Ic}^{lait indir.} \right), \\ MilkTot_{(t)} = 7 \times \varepsilon \times (nbLac_{(t)}^R + g_L \cdot nbLac_{(t)}^L + g_{Is} \cdot nbLac_{(t)}^{Is} + g_{Ic} \cdot nbLac_{(t)}^{Ic}), \end{array} \right.$$

avec

$$\left\{ \begin{array}{l} Ex_{Is}^{lait dir.} \sim 10^5 Beta(8; 8) \\ Ex_{Ic}^{lait dir.} \sim 10^5 Beta(8; 8) \\ Ex_{Is}^{lait indir.} \sim 1 + 10^3 Beta(1; 25) \\ Ex_{Ic}^{lait indir.} \sim 10^{(3+10)} Beta(50; 200) \end{array} \right.$$

et $nbExcr_{(t)}^X$ le nombre de vaches excréant la bactérie dans le lait et $nbLac_{(t)}^X$ le nombre de vaches en lactation, dans l'état de santé X au temps t :

$$\left\{ \begin{array}{l} nbExcr_{(t)}^{Is} \sim Bin \left(nbLac_{(t)}^{Is}; sh_{Is} \right), \\ nbExcr_{(t)}^{Ic} \sim Bin \left(nbLac_{(t)}^{Ic}; sh_{Ic} \right), \\ nbLac_{(t)}^R \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} R_{(t,P_i)}, prop \right), \\ nbLac_{(t)}^L \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} L_{(t,P_i)}, prop \right), \\ nbLac_{(t)}^{Is} \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} Is_{(t,P_i)}, prop \right), \\ nbLac_{(t)}^{Ic} \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} Ic_{(t,P_i)}, prop \right). \end{array} \right.$$

Le paramètre $prop$ correspond à la proportion de vaches en lactation, considérée homogène pour chaque parité et état de santé (Tableau 4.4).

Transmission locale (en enclos collectif, $a \in [1; u]$)

$$inf_{(t+1,a)}^l \sim Bin \left(S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}; p_{inf(t+1,a)}^i \right),$$

où $p_{inf(t+1,a)}^i$ correspond à la probabilité d'infection liée à l'environnement i pour un animal d'âge a au temps t :

pendant la période en bâtiment :

$$p_{inf(t+1,a)}^i = 1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \frac{\beta_c E_{(t+1)}^i}{\alpha N_{(t+1)}^i} \right),$$

et pendant la période de pâturage, en fonction de l'âge :

$$\left\{ \begin{array}{l} a \in [1; 26] : \quad p_{inf(t+1,a)}^i = 1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \frac{\beta_c E_{(t+1)}^i}{\alpha N_{(t+1)}^i} \right), \\ a \in [27; u] : \quad p_{inf(t+1,a)}^i = 1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \frac{\beta_o E_{(t+1)}^i}{\alpha N_{(t+1)}^i} \right). \end{array} \right.$$

$N_{(t+1)}^i$ représente le nombre total d'animaux présents dans l'environnement i , tous les états de santé confondus, et E^i représente la quantité de bactéries dans l'environnement, avec i correspondant à la zone considérée.

Transmission globale

Cette voie de transmission est active jusqu'à l'âge autorisant la sortie du bâtiment au cours de la période de pâturage (26 semaines - six mois), et jusqu'à la limite d'âge pour la sensibilité (u) pendant la période en bâtiment :

$$inf_{(t+1,a)}^g \sim Bin \left(S_{(t,a)} - sS_{(t,a)}; p_{inf(t+1,a)}^g \right),$$

où $p_{inf(t+1,a)}^g$ correspond à la probabilité d'infection lié à l'environnement général pour un animal d'âge a au temps t

$$p_{inf(t+1,a)}^g = 1 - exp \left(-exp[-\gamma(a-1)] \cdot \frac{\beta_g E_{(t+1)}^g}{\alpha N_{(t+1)}^g} \right), \quad \text{avec} \quad E_{(t+1)}^g = \sum_{i=1}^{i=5} E_{(t+1)}^{INTi}$$

et où E^{INTi} représente la quantité de bactéries présentes dans l'environnement, où $INTi$ correspond aux différentes zones spécifiques.

Nouveaux infectés latents ($T \rightarrow L : \mathbf{NL}$)

Pour $a < cal$:

$$NL_{(t+1,a \in [2; cal-1])} \sim Bin \left(T_{(t,a)} - sT_{(t,a)}; \frac{1}{v_T} \right).$$

Après l'âge au premier vêlage (cal), l'état de santé T est vidé car l'âge limite de sensibilité est atteint.

Nouveaux infectés subcliniques ($L \rightarrow Is : \mathbf{NI}s$)

Pour les génisses :

$$NI_{s(t+1,a \in [h+1; cal])} \sim Bin \left(L_{(t,a)} - sL_{(t,a)}; \frac{1}{v_L} \right).$$

Pour les vaches :

$$NI_{s(t+1,P_i)} \sim Bin \left(n; \frac{1}{v_L} \right),$$

avec, en fonction de l'âge :

$$\begin{cases} P_1 : n = \left[L_{(t,P_1)}^{nc} - sL_{(t,P_1)}^{nc} + L_{(t,cal)} - sL_{(t,cal)} + T_{(t,cal)} - sT_{(t,cal)} \right] \\ [P_2; P_4] : n = \left[L_{(t,P_i)}^{nc} - sL_{(t,P_i)}^{nc} + L_{(t,P_{i-1})}^c - sL_{(t,P_{i-1})}^c \right] \\ P_{5+} : n = \left[L_{(t,P_{5+})} - sL_{(t,P_{5+})} + L_{(t,P_4)}^c - sL_{(t,P_4)}^c \right] \end{cases}$$

Nouveaux infectés cliniques ($I_s \rightarrow I_c : nIc$)

Pour les génisses :

$$nIc_{(t+1, a \in [h+1; cal])} \sim Bin \left(I_{s(t, a)} - sI_{s(t, a)}; \frac{1}{v_{I_s}} \right).$$

Pour les vaches :

$$nIc_{(t+1, P_i)} \sim Bin \left(n; \frac{1}{v_{I_s}} \right),$$

avec, en fonction de l'âge :

$$\begin{cases} P_1 : n = [I_{s(t, P_1)}^{nc} - sI_{s(t, P_1)}^{nc} + I_{s(t, cal)} - sI_{s(t, cal)}] \\ [P_2; P_4] : n = [I_{s(t, P_i)}^{nc} - sI_{s(t, P_i)}^{nc} + I_{s(t, P_{i-1})}^c - sI_{s(t, P_{i-1})}^c] \\ P_{5+} : n = [I_{s(t, P_{5+})} - sI_{s(t, P_{5+})} + I_{s(t, P_4)}^c - sI_{s(t, P_4)}^c] \end{cases}$$

Nouveaux résistants ($S \rightarrow R$)

A l'âge maximal de sensibilité (u) la transition entre le compartiment S (sensible) et le compartiment R (résistant) se fait de façon déterministe.

Dynamique bactérienne dans les différents compartiments de l'environnement (E)

La composition des compartiments en fonction de la saison est la suivante :

$$\begin{aligned} \text{Pâturage : } a &= \overbrace{1 \dots \dots \dots w}^{\text{INT1}} \overbrace{\dots \dots \dots 26}^{\text{INT2}} \overbrace{\dots \dots \dots h}^{\text{EXT1+EXT2}} \overbrace{\dots \dots \dots cal}^{\text{EXT3}} \\ \text{Bâtiments : } a &= \overbrace{1 \dots \dots \dots w}^{\text{INT1}} \overbrace{\dots \dots \dots y}^{\text{INT2}} \overbrace{\dots \dots \dots h}^{\text{INT3}} \overbrace{\dots \dots \dots cal}^{\text{INT4}} \end{aligned}$$

La dynamique des bactéries dans les différents compartiments (E) s'écrit de la façon suivante :

$$E_{(t+1)}^{\text{INT1}} = E_{(t)}^{\text{INT1}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TNS}}.$$

Si l'enclos est vide, on a

$$E_{(t+1)}^{\text{INT1}} = E_{(t+1)}^{\text{INT1}} \cdot (1 - \mu_{cp}),$$

où Q représente la quantité de bactéries excrétées.

Durant la période de pâturage, on a :

$$\left\{ \begin{array}{l} E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{Ts1}} \\ E_{(t+1)}^{\{\text{INT3}, \text{INT4}, \text{INT5}\}} = E_{(t)}^{\text{INT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT1}} = E_{(t)}^{\text{EXT1}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{Ts2}} \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT2}} = E_{(t)}^{\text{EXT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TY}} \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT3}} = E_{(t)}^{\text{EXT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TH}} + Q_{(t)}^{\text{ISH}} + Q_{(t)}^{\text{ICH}} \end{array} \right.$$

Dans le cas où l'enclos serait vide ($\sum_{a=w+1}^{a=26} SR_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=26} T_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=26} L_{t,a} = 0$), alors un nettoyage a lieu : $E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t+1)}^{\text{INT2}} (1 - \mu_{cp})$.

Durant la période en bâtiment, on a des dynamiques similaires :

$$\left\{ \begin{array}{l} E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{Ts1}} + Q_{(t)}^{\text{Ts2}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT3}} = E_{(t)}^{\text{INT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TY}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT4}} = E_{(t)}^{\text{INT4}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TH}} + Q_{(t)}^{\text{ISH}} + Q_{(t)}^{\text{ICH}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT5}} = E_{(t)}^{\text{INT5}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{IS}} + Q_{(t)}^{\text{IC}} \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT1}} = 0, \quad E_{(t+1)}^{\text{EXT2}} = 0, \quad E_{(t+1)}^{\text{EXT3}} = 0 \end{array} \right.$$

Dans le cas où l'enclos serait vide ($\sum_{a=w+1}^{a=52} SR_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=52} T_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=52} L_{t,a} = 0$), alors un nettoyage a lieu : $E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t+1)}^{\text{INT2}} (1 - \mu_{cp})$.

Les quantités de bactéries excrétées sont définies, en fonction de l'état de santé, de l'âge et de la présence d'animaux excréteurs par :

veaux non sevrés T :

$$Q_{(t)}^{\text{TNS}} = \sum_{a=1}^{a=w} \left[7 f_1 \sum_{T_{(t,a)}} Ex_T^{faeces} \right];$$

veaux sevrés T, sans accès à la pâture :

$$Q_{(t)}^{\text{Ts1}} = \sum_{a=w+1}^{a=26} \left[7 f_2 \sum_{T_{(t,a)}} Ex_T^{faeces} \right];$$

veaux sevrés T, avec accès à la pâture :

$$Q_{(t)}^{\text{Ts2}} = \sum_{a=27}^{a=y} \left[7 f_2 \sum_{T_{(t,a)}} Ex_T^{faeces} \right];$$

jeunes génisses T :

$$Q_{(t)}^{TY} = \sum_{a=y+1}^{a=h} \left[7 f_Y \sum^{T(t,a)} Ex_T^{faeces} \right];$$

génisses T :

$$Q_{(t)}^{TH} = \sum_{a=h+1}^{a=cal} \left[7 f_A \sum^{T(t,a)} Ex_T^{faeces} \right];$$

génisses Is :

$$\text{Si } \sum_{a=h+1}^{a=cal} (Is_{(t,a)}) > 0, \text{ alors } Q_{(t)}^{ISH} = \sum_{a=h+1}^{a=cal} \left[7 f_A Ex_{Is}^{faeces} \right];$$

$$\text{Sinon } Q_{(t)}^{ISH} = 0;$$

vaches Is :

$$\text{Si } \sum_{i=1}^{i=5} (Is_{(t,P_i)}) > 0, \text{ alors } Q_{(t)}^{IS} = \sum_{i=1}^{i=5} \left[7 f_A Ex_{Is}^{faeces} \right],$$

$$\text{Sinon } Q_{(t)}^{IS} = 0;$$

génisses Ic :

$$\text{Si } \sum_{a=h+1}^{a=cal} (Ic_{(t,a)}) > 0, \text{ alors } Q_{(t)}^{ICH} = \sum_{a=h+1}^{a=cal} \left[7 f_A Ex_{Ic}^{faeces} \right],$$

$$\text{Sinon } Q_{(t)}^{ICH} = 0;$$

vaches Ic :

$$\text{Si } \sum_{i=1}^{i=5} (Ic_{(t,P_i)}) > 0, \text{ alors } Q_{(t)}^{IC} = \sum_{i=1}^{i=5} \left[7 f_A Ex_{Ic}^{faeces} \right],$$

$$\text{Sinon } Q_{(t)}^{IC} = 0.$$

avec

$$\begin{cases} Ex_T^{faeces} \sim 10^6 \text{ Beta}(8.8; 19) \\ Ex_{Is}^{faeces} \sim 10^{(4+10 \times \sum^{Is(t,P_i)})} \text{ Beta}(2.65; 17) \\ Ex_{Ic}^{faeces} \sim 10^{(8+10 \times \sum^{Ic(t,a)})} \text{ Beta}(2; 17). \end{cases}$$

4.2.4 Les paramètres

Les valeurs des paramètres utilisées dans les équations précédentes sont définies d'après la littérature et l'avis d'experts. Les paramètres concernant la dynamique de population et de conduite du troupeau sont données dans le tableau 4.4, ceux relatifs à la transmission de l'infection et à l'évolution entre les états de santé dans le tableau 4.5, et les paramètres concernant les quantités de bactéries excrétées dans les différents environnements dans le tableau 4.6.

Table 4.4 – Paramètres concernant la gestion du troupeau et la dynamique démographique utilisés dans le modèle de propagation de *Map* au sein d'un troupeau bovin laitier.

Notation	Valeur	Signification	Source
σ_B	0.07	Taux de mortalité des veaux à la naissances	*, (Rio, 1999)
σ_m	0.206	Taux de sortie des veaux mâles, semaines 2 à 4 (<i>semaine</i> ⁻¹)	
σ_{c1}	0.015	Taux de mortalité des veaux femelles, semaines 1 et 2 (<i>semaine</i> ⁻¹)	(Rio, 1999)
σ_{c2}	0.0035	Taux de mortalité des veaux femelles, semaines 3 au sevrage (<i>semaine</i> ⁻¹)	(Jégou et al., 2006)
σ_{c3}	0.00019	Taux de mortalité des génisses du sevrage au premier vêlage (<i>semaine</i> ⁻¹)	†
σ_h	0.011	Taux de ventes des génisses amouillantes 10 semaines avant 1 ^{er} vêlage (<i>semaine</i> ⁻¹)	†
σ_{Pi}	0.27,0.25,0.31,0.31,0.62	Taux de réforme annuelle des vaches en parité 1, 2, 3, 4 et ≥ 5 respectivement	*, (Beaudeau, 1999)
σ_P	0.355	Taux de réforme annuelle moyen des vaches	
w	10	Âge au sevrage (semaines)	(Marcé et al., 2010b)
y	52	Âge à l'entrée dans le groupe des jeunes génisses (semaines)	
h	91	Âge lors de la première insémination artificielle (semaines)	*
cal	130	Âge au premier vêlage (semaines)	*, †
cci	56.3	Intervalle inter-vêlage (semaines)	*, †
b	5	Quantité de colostrum bu par les veaux (L/jour pendant 3 jours)	†
d	7	Quantité de lait bu par les veaux après 3 jours (L/jour/veau)	†
$prop$	0.85	Proportion de vaches en lactation	*
ε	25	Quantité de lait ou de colostrum produit (L/jour/vache)	*
f_1	0.5	Quantité de feaces produits par un veau non sevré (kg/jour)	†
f_2	5.5	Quantité de feaces produits par un veau sevré (kg/jour)	†
f_Y	10	Quantité de feaces produits par une génisse (kg/jour)	†
f_A	30	Quantité de feaces par vache (kg/jour)	†
$Graz$	[14 – 26]	Période de pâturage (1 étant la première semaine de l'année)	†
K_v	110	Nombre de vaches au-dessus duquel le taux vente des génisses augmente	-

* Données statistiques agricoles

† Avis d'experts

Table 4.5 – Paramètres concernant l'infection par *Map* et sa transmission utilisés dans le modèle de propagation de *Map* au sein d'un troupeau bovin laitier.

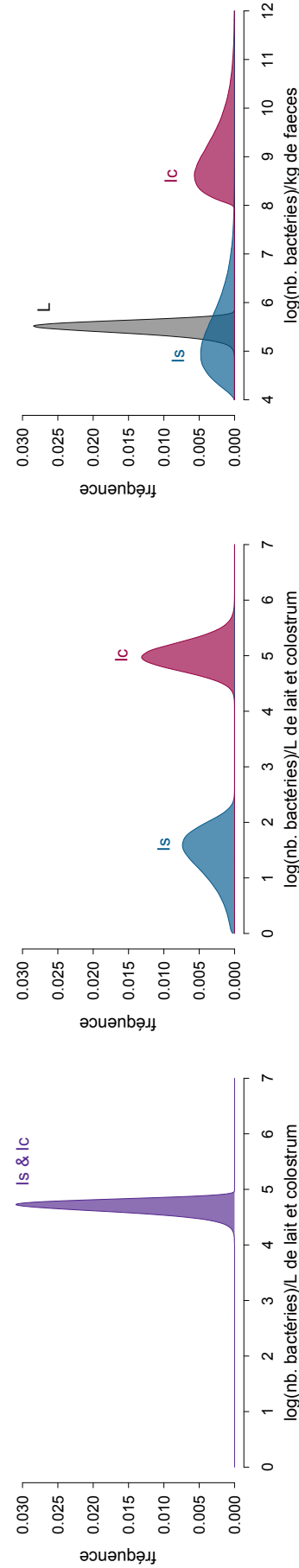
Notation	Valeur	Signification	Source
p_X		Probabilité de transmission <i>in utero</i> pour une vache dans l'état de santé X	(Benedictus et al., 2008; Whittington and Windsor, 2009)
	$p_L = 0.149$	$X =$ infecté latent (L)	
	$p_{Is} = 0.149$	$X =$ infecté subclinique (Is)	
	$p_{Ic} = 0.65$	$X =$ infecté clinique (Ic)	
u	52	Âge maximal dans le compartiment sensibles (semaines)	(Hagan, 1938; ?)
γ	0.1	Coefficient de décroissance exponentielle de la sensibilité : $exp(-\gamma(age - 1))$	(Windsor and Whittington, 2010)
v_X		Durée moyenne passée dans l'état de santé X (semaines)	
	$v_T = 26$	$X =$ infecté transitoire (T)	(van Roermund et al., 2007)
	$v_L = 52$	$X =$ infecté latent (L)	(Nielsen and Ersbøll, 2006; Nielsen, 2008)
	$v_{Is} = 104$	$X =$ infecté subclinique (Is)	(Matthews, 1947)
	$v_{Ic} = 26$	$X =$ infecté clinique (Ic)	†
sh_X		Probabilité d'excrétion dans le colostrum ou le lait pour une vache dans l'état de santé X	(Sweeney et al., 1992; Streeter et al., 1995)
	$sh_L = 0$	$X =$ infecté latent (L)	
	$sh_{Is} = 0.4$	$X =$ infecté subclinique (Is)	
	$sh_{Ic} = 0.9$	$X =$ infecté clinique (Ic)	
α	10^6	Dose infectieuse	(Begg and Whittington, 2008)
β_l	$5 \times 10^{-4} \times 7$	Taux de transmission si une dose infectieuse est présente dans le lait ou le colostrum (par semaine)	‡
β_c	$5 \times 10^{-5} \times 7$	Taux de transmission si une dose infectieuse est présente dans l'environnement local (par semaine)	(van Roermund et al., 2007)
β_g	$9.5 \times 10^{-7} \times 7$	Taux de transmission si une dose infectieuse est présente dans l'environnement général (par semaine)	(van Roermund et al., 2007)
β_o	$5 \times 10^{-6} \times 7$	Taux de transmission si une dose infectieuse est présente dans l'environnement du pâturage (par semaine)	‡
g_X		Diminution de la production de lait pour les animaux dans l'état de santé X (par semaine)	(Nielsen et al., 2006)
	$g_L = 1 - 0.08$	$X =$ infecté latent (L)	
	$g_{Is} = 1 - 0.11$	$X =$ infecté subclinique (Is)	
	$g_{Ic} = 1 - 0.25$	$X =$ infecté clinique (Ic)	
μ_k		Taux de mortalité des bactéries dans l'environnement k	(Jørgensen, 1977; Whittington et al., 2004)
	$\mu_g^{int} = 0.4$	tous les environnements (par semaine)	
	$\mu_g^{ext} = 1/14$	tous les environnements (par semaine)	
	$\mu_{cp} = 0.17$	enclos collectifs	

† Avis d'experts

‡ Valeurs supposées

Table 4.6 – Résumé des données publiées et des distributions modélisant les quantités de bactérie (*Map*) excrétées, en fonction de l'état de santé (*X*) et de la voie de transmission dans le modèle de propagation de *Map* au sein d'un troupeau bovin laitier.

Voie de transmission (<i>r</i>)	Etat de santé (<i>X</i>)	Valeur dans la littérature			Modèle
		Valeur minimale	Valeur maximale	Valeur moyenne	$F(\mathbf{X}, \mathbf{r})$
Excrétion directe de <i>Map</i> dans le lait et le colostrum (nb. bactéries/L)	Infecté subclinique (<i>I_s</i>)	2.2×10^4	8.8×10^4	5×10^4	$10^5 \times \text{Beta}(8; 8)$
	Infecté clinique (<i>I_c</i>)	-	-	5×10^4	$10^5 \times \text{Beta}(8; 8)$
Excrétion indirecte de <i>Map</i> dans le lait et le colostrum (contamination faecale) (nb. bactéries/L)	Infecté subclinique (<i>I_s</i>)	0	2×10^{10}	40	$1 + 10^3 \times \text{Beta}(1; 25)$ (Magnusson et al., 2006; Vis-sers et al., 2006)
	Infecté clinique (<i>I_c</i>)	700	2×10^{10}	14×10^4	$10^{(3+10 \times \text{Beta}(50; 200))}$ (Magnusson et al., 2006; Vis-sers et al., 2006)
Excrétion de <i>Map</i> dans les faeces (nb. bactéries/kg)	Infecté transitoire (<i>T</i>)	6×10^4	6.3×10^5	3×10^5	$10^6 \times \text{Beta}(8; 8; 19)$ (van Roermond et al., 2007)
	Infecté subclinique (<i>I_s</i>)	10^4	10^{15}	2.6×10^6	$10^{(4+10 \times \text{Beta}(2.65; 17))}$ (Rossiter and Burhans, 1996)
	Infecté clinique (<i>I_c</i>)	10^8	10^{15}	10^{10}	$10^{(8+10 \times \text{Beta}(2; 17))}$ (Whittington et al., 2000; Jørgensen, 1982)



(a) Excrétion directe de *Map* dans le lait et le colostrum (b) Excrétion indirecte de *Map* dans le lait et le colostrum (c) Excrétion de *Map* dans les faeces

Figure 4.3 – Distributions des quantités de bactéries (*Map*) excrétées par litre de lait et de colostrum ou par kg de matières fécales, par les animaux infectés transitoires (*T*), infectés subcliniques (*I_s*) et infectés cliniques (*I_c*) utilisés dans le modèle de propagation de *Map* au sein d'un troupeau bovin laitier.

4.2.5 Amélioration des performances calculatoires

Cette étape représente un point clef pour la réalisation des objectifs de ce travail, les temps de calculs représentant un facteur limitant important pour modéliser la propagation d'un agent pathogène à une échelle régionale. En effet, il s'agira de modéliser des dynamiques démographiques et épidémiques couplées de plusieurs milliers de troupeaux. Il est donc nécessaire de mettre au point des modèles performants d'un point de vu informatique.

La version originale du modèle (Marcé et al., 2011a) sur laquelle s'appuie le modèle intra-troupeau présenté ici avait été implémentée sous Scilab. Le modèle étant stochastique, la réalisation d'un minimum de 400 répétitions est nécessaire pour garantir la stabilité des moyennes des sorties du modèle. Dans la version originale du modèle, les temps de simulation étaient de l'ordre de 2 heures. Dans l'optique de modéliser plusieurs milliers d'exploitations, cet ordre de grandeur n'est pas pertinent car cela signifierait plusieurs années de calculs. Outre les temps de calcul, la mémoire requise afin d'exécuter le programme décrivant le modèle par rapport à celle disponible sur une machine conventionnelle représente un autre verrou.

Ainsi, l'implémentation du modèle a été repensée et complètement recodée dans un autre langage de programmation. Le choix s'est porté sur le C++, ce qui a permis d'obtenir des temps de calcul pour un troupeau avoisinant la dizaine de secondes, sur le même type de machine. De plus, afin de pouvoir multiplier les scénarios et rendre possible un grand nombre d'analyses, l'optimisation supplémentaire de l'implémentation du modèle a reposé sur l'utilisation de techniques de calcul parallèle et de cluster de calcul.

4.3 Intégration d'un effet âge/dose dans la littérature

4.3.1 Effet âge/dose sur la probabilité d'infection

Une réponse dépendante de la dose ou de l'âge de l'hôte à l'infection est courante pour de nombreux agents pathogènes, y compris *Map* (Windsor and Whittington, 2010). Des études concernant d'autres agents pathogènes ont déjà mis en évidence l'impact potentiel de changements dans la pathogenèse dus à l'âge lors de l'exposition résultant en un changement dans la dynamique de transmission de l'infection dans la population (Medema et al., 1996; French et al., 2002).

Certains aspects, tel que l'effet de la dose d'agents pathogènes ingérée sur la probabilité d'infection sont assez bien documentés dans la littérature (van Roermund et al., 2007). Cette caractéristique est déjà prise en compte dans notre modèle. Comme indiqué dans la partie

précédente, ici la probabilité d'être infecté dépend de la quantité de bactéries présentes dans l'environnement et donc susceptibles d'être ingérées.

Dans la littérature, un effet de l'âge sur l'acquisition d'une résistance à l'infection (qui augmente avec le vieillissement) (Hagan, 1938; Windsor and Whittington, 2010) est également évoqué. L'âge est également pris en compte dans le modèle étudié ici par le calcul de la probabilité d'être infecté, via l'acquisition d'une immunité chez les adultes et une décroissance exponentielle de la sensibilité avec l'âge.

4.3.2 Effet âge/dose sur la pathogénèse dans la littérature

Dans le cas de la paratuberculose (Larsen AB et al., 1975; Rankin, 1959), il a été observé que des veaux artificiellement infectés avec des doses élevées de bactéries étaient devenus infectieux plus rapidement par rapport aux veaux infectés avec de faibles doses. Cependant, la relation entre la dose inoculée et la progression de l'infection n'a été que rarement quantifiée et cet aspect reste relativement peu étudié, en partie lié au peu de données existantes sur le sujet.

Deux méta-analyses ont permis de mieux caractériser cet effet. Dans la première, Begg and Whittington (2008) reprennent des études concernant les bovins et d'autres espèces. Ils suggèrent un effet de la dose sur l'évolution de la maladie : plus la dose reçue est importante, plus l'évolution de la maladie vers l'apparition des signes cliniques est rapide. Ces études n'apportent pas de précision sur les durées des différentes phases de la maladie. Dans la deuxième méta-analyse focalisée sur les bovins, Mitchell et al. (2012) mettent en évidence un effet de la dose ingérée et de l'âge à l'infection, et suggèrent qu'il existe des différences de durées passées dans les différents compartiments suivant l'âge et la dose (chacune discrétisée en trois intervalles). Les tendances observées sont les suivantes : plus l'animal est vieux, plus le risque de s'infecter diminue ; plus l'animal est jeune à l'infection, plus la durée passée dans le stade infectieux transitoire (T) est grande et plus la durée passée dans le stade latent (L) est courte ; et enfin, plus la dose ingérée est importante, plus la durée passée dans le stade infectieux transitoire (T) est grande.

Ainsi, l'effet principal qui en ressort est que plus un animal est infecté jeune, plus rapide sera la progression dans les différents stades de la maladie. L'effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse apparaît mieux caractérisé que celui de la dose, pour lequel l'effet constaté serait négligeable.

4.3.3 Implémentation dans le modèle d'un effet de l'âge lors de l'infection

Concernant l'effet âge, la décroissance de la sensibilité mise en avant dans la méta-analyse est déjà prise en compte dans le modèle. En revanche, l'effet de l'âge sur l'évolution de la maladie est pris en compte dans un seul modèle concernant la paratuberculose (Groenendaal et al., 2002), par l'intermédiaire de distributions de probabilité triangulaires. Le modèle utilisé est de type individu-centré, et c'est la durée passée dans l'état d'infection subclinique qui est modulée en fonction de l'âge à l'infection. Les valeurs de paramètres choisies sont données à dire d'experts et sont difficilement réutilisables dans le cas du modèle considéré ici.

Dans le but d'étudier une possible influence d'un effet de l'âge à l'infection sur la dynamique de transmission au sein d'un troupeau, une nouvelle version du modèle a été implémentée, considérant deux possibilités : infection avant vs. après un âge seuil (même approche que celle utilisée dans la méta-analyse de Mitchell et al. (2012)). Les compartiments T et L sont alors subdivisés chacun en deux sous compartiments parallèles permettant de considérer une durée de séjour différente selon l'âge auquel s'infectent les animaux (Figure 4.4). Les animaux infectés avant l'âge seuil se retrouveront dans le compartiment $T1$ et auront une durée de séjour dans ce compartiment qui sera plus courte que celles des animaux infectés après l'âge seuil ($1/\epsilon_1 > 1/\epsilon_2$). Les durées de séjour dans les compartiments L seront également affectées, induisant une durée de séjour plus importante pour les animaux infectés avant l'âge seuil ($1/\delta_1 > 1/\delta_2$). Ensuite, les animaux infectés subcliniques se retrouvent dans un même compartiment (I_s), faisant l'hypothèse que la durée dans ce stade n'est plus significativement influencée par l'âge à l'infection.

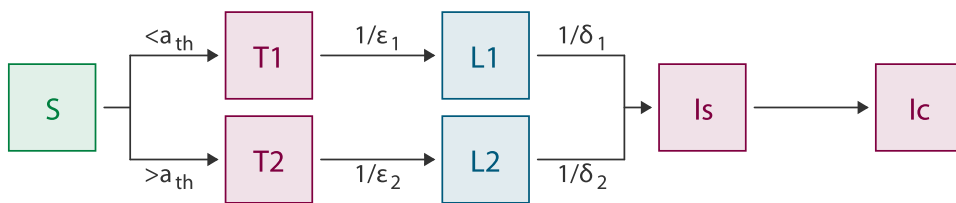


Figure 4.4 – Implémentation d'un effet âge sur la pathogénèse : a_{th} , âge seuil ; ϵ_i , δ_i : durées moyennes passées dans les états de santé T_i , L_i , respectivement, $i \in \{1, 2\}$. Hypothèse : $\epsilon_1 > \epsilon_2$, $\delta_1 < \delta_2$ et $\epsilon_1 + \delta_1 \leq \epsilon_2 + \delta_2$.

L'âge seuil est fixé à 3 mois (13 semaines) (Mitchell et al., 2012). Concernant les valeurs des différentes durées passées dans les états de santé, elles sont décrites dans le tableau 4.7.

Table 4.7 – Valeurs des paramètres (en semaines) utilisées dans l'analyse de l'effet âge.

Scénarios	$1/\epsilon_1$	$1/\epsilon_2$	$1 : \delta_1$	$1/\delta_2$
ref.	26	26	52	52
T - faible	30	20	52	52
T - modérée	35	15	52	52
T - forte	40	10	52	52
L - faible	26	26	39	65
L - modérée	26	26	26	78
L - forte	26	26	13	91

4.3.4 Simulations d'un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse

Trois sorties d'intérêt ont été explorées visuellement : la persistance au cours du temps, l'évolution de la prévalence des différentes catégories d'animaux infectés, et les contributions relatives des différentes voies de transmission.

La différence de temps de séjour moyen passé dans T_1 et T_2 semble ne pas avoir d'influence sur la dynamique épidémique (résultats non montrés ici), tandis que la différence de temps de séjour moyen passé dans L_1 et L_2 semble avoir une influence modérée sur la prévalence (Figure 4.5a) et l'incidence (Figure 4.5b). Ces résultats sont en accord avec ceux de Mitchell et al. (2012).

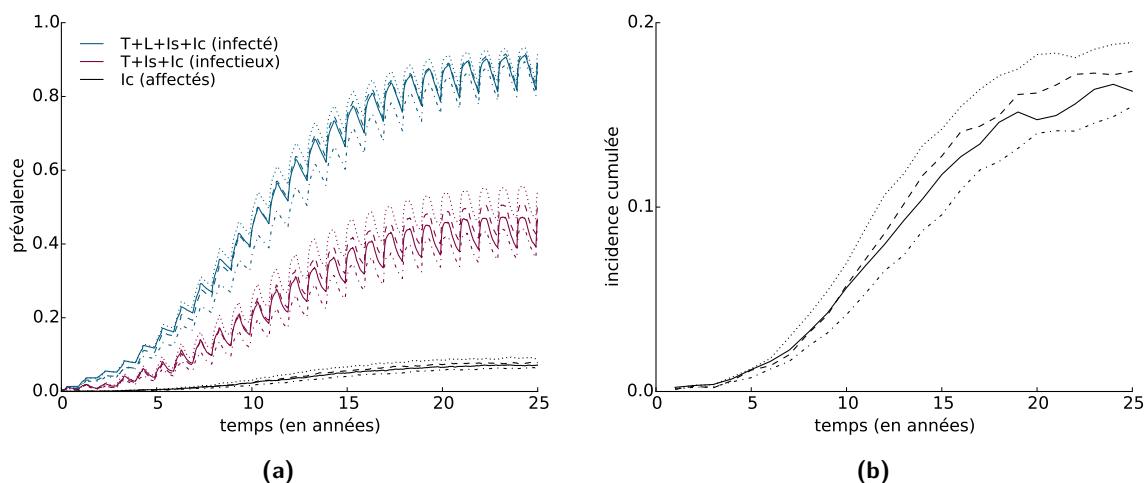


Figure 4.5 – Prévalence moyenne (a) et incidence annuelle cumulée moyenne (b) au cours du temps, pour les troupeaux infectés de façon persistante, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge exprimée à travers les différences de durées dans l'état L ($|\delta_1 - \delta_2|$) : pas de dépendance (ligne mixte pointillée-tirée), faible (ligne continue), modérée (ligne tiretée), forte (ligne pointillée).

Les contributions relatives des voies de transmission (Marcé et al., 2011a) semblent ne pas être affectées par l'effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse (pour les deux durées de séjour, que ce soit dans T ou L). Le colostrum, le lait et l'environnement local représentent toujours des

voies de transmission avec un rôle mineur dans la dynamique d'infection (Figure 4.6, résultats pour les durées passées dans L).

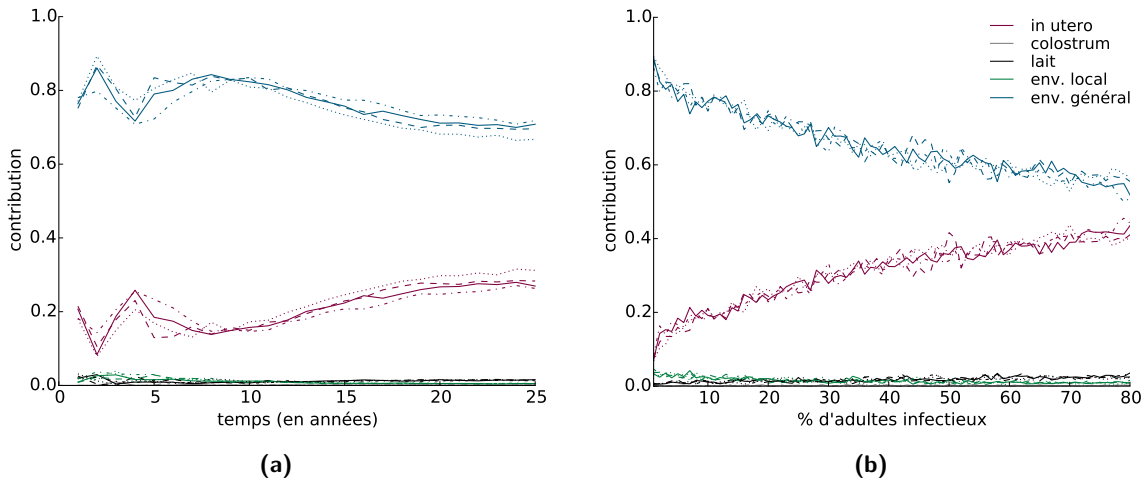


Figure 4.6 – Contribution relative moyenne des cinq voies de transmission de *Map* dans les troupeaux infectés de manière persistante, (a) au cours du temps et (b) en fonction du niveau de prévalence en adultes excréteurs, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge exprimée à travers les différences de durées dans l'état L ($|\delta_1 - \delta_2|$) : pas de dépendance (ligne mixte pointillée-tirée), faible (ligne simple), modérée (ligne tiretée), forte (ligne pointillée).

Dans le cas où les temps de séjour moyens dans T_1 , T_2 , L_1 et L_2 varient simultanément, il semble également qu'il n'y ait pas d'influence sur la dynamique épidémique (résultats non montrés ici). De plus, les résultats suggèrent que l'âge seuil, ainsi que les différences de temps de séjour moyens en T ou L ont une influence très limitée sur la persistance de l'infection (Figure 4.7). Les variations obtenues restent très proches de la référence.

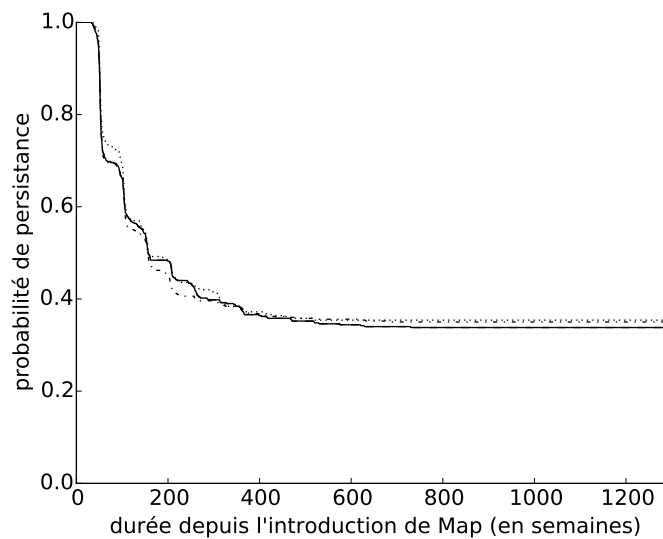


Figure 4.7 – Persistance de l'infection au cours du temps, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge exprimée à travers les différences de durées dans l'état L ($|\delta_1 - \delta_2|$) : pas de dépendance (ligne mixte pointillée-tirée), faible (ligne simple), modérée (ligne tiretée), forte (ligne pointillée).

4.4 Discussion

Dans l'objectif de décrire et d'étudier la propagation et la maîtrise de *Map* à une échelle régionale, le modèle intra-troupeau représente la brique élémentaire pour construire un modèle épidémique en métapopulation. La dynamique intra-troupeau ne peut pas être négligée dans le cas d'une maladie chronique endémique, présentant de fortes variabilités de prévalence entre troupeaux et au sein d'un même troupeau au cours du temps.

Plus que d'élaborer un nouveau modèle, il semblait préférable de reprendre un modèle existant, qui avait déjà fait ses preuves, et de l'adapter aux objectifs envisagés. Le modèle choisi (Marcé et al., 2011a) intègre la plupart des connaissances biologiques les plus récentes. Bien qu'il soit largement reconnu que la transmission de *Map* se fasse indirectement par l'ingestion de matières fécales contaminées, ce modèle est l'un des rares à considérer une excrétion et une survie de l'agent pathogène dans l'environnement de façon explicite. Cependant, bien que le modèle de Marcé et al. (2011a) soit déjà complexe, certains processus, plus ou moins bien décrits dans la littérature et pouvant avoir une influence sur la dynamique d'infection ont été négligés (infection des adultes, effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse). La complexité du modèle offre l'avantage de pouvoir considérer une variété de mécanismes concernant la dynamique d'infection. Cela rend également possible l'implémentation et l'évaluation d'une multitude de mesures de gestion différentes et ciblées (Marcé et al., 2011b). Un modèle de type individu-centré aurait permis de représenter de façon encore plus détaillée la dynamique de l'infection et de laisser la possibilité d'agir sur chaque individu de façon ciblée. Cependant, ce type de modèle est généralement moins efficace d'un point de vue informatique.

Le modèle décrit un troupeau avec un fonctionnement fermé. Ce type de pratique n'est pas vraiment réaliste, la majeure partie des exploitations pratiquant l'achat et la vente d'animaux. La paratuberculose étant majoritairement véhiculée entre les exploitations par les échanges d'animaux, il existe un risque d'introduction externe non négligeable qui pourrait avoir un effet sur la persistance de l'infection au sein d'un troupeau. De plus, la dynamique d'infection pourrait également être influencée par la dynamique démographique. Une politique de renouvellement plus ou moins forte peut entraîner des conséquences difficiles à prédire. En effet, plus le taux de renouvellement est important, plus la probabilité d'éliminer les individus infectieux est grande, mais dans le même temps le risque d'introduire un animal infecté, via un achat, augmente.

Un effet de l'âge sur la sensibilité des animaux a également été intégré dans le modèle. Ce phénomène est bien documenté qualitativement et quantitativement, et inclus dans la plupart

des modèles de propagation de *Map*. L'infection des adultes a été mise en évidence par des études d'infection expérimentale (McKenna et al., 2006; Windsor and Whittington, 2010), mais ne reflète pas la situation sur le terrain et peut donc être négligée sans entraîner une incertitude significative. Certaines études récentes ont mis évidence l'existence d'un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse. Nous avons examiné si la prise en compte de ce phénomène pouvait avoir des conséquences sur les prédictions du modèle.

Le modèle a été utilisé pour tester différents scénarios concernant les durées de séjour dans les états de santé T et L . Nos résultats suggèrent une influence très limitée de cet effet âge sur la dynamique d'infection. Les tendances observées sont très proches et pas assez discriminantes pour valider ou réfuter les scénarios testés. Dans le modèle, comme c'est le cas sur le terrain, il est considéré que les animaux acquièrent une immunité avec l'âge, représentée par une décroissance exponentielle de la sensibilité. Ainsi, la majorité des animaux s'infectent tôt dans leur vie, mais la structure du modèle ne les autorisent pas d'atteindre le statut subclinique (Ic) avant le stade génisse. Dans le cas où ce statut pourrait être atteint plus tôt, un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse pourrait être détectable, cependant les stades avancés de la maladie (Is et Ic) ne sont observés que très rarement chez les animaux de moins de deux ans. Il est donc peu probable que les transitions entre états de santé soient accélérées d'une manière aussi importante en fonction de l'âge à l'infection. Compte tenu des résultats, l'incorporation de l'effet âge ne semble pas avoir un impact sur la dynamique infectieuse et n'est donc pas retenue pour la suite.

Un modèle ne doit pas être plus complexe que nécessaire, notamment parce que cela est souvent lié directement aux performances computationnelles. Deux aspects ont été envisagés pour simplifier le modèle. Le premier concernait la gestion spécifique et individuelle des veaux durant les premières semaines de vie, aspect qui a été négligé par la suite, car sans impact sur les prédictions du modèle. La deuxième simplification envisageable concernait les différentes voies de transmission. Bien que le retrait de voies contribuant de façon mineure à la dynamique d'infection (lait, colostrum, environnement local) n'ait eu aucun effet sur la dynamique d'infection, il a été décidé de les conserver dans le modèle. En effet, d'une part, le gain en vitesse d'exécution dans ce cas était négligeable par rapport au point précédent, et, d'autre part, ces voies d'infection, bien qu'ayant un rôle mineur à ce stade, pourraient jouer un rôle plus important dans la persistance de l'infection ou à plus faible prévalence, en particulier lors de l'implémentation de stratégies de maîtrise.

Du point de vue des performances computationnelles, le choix du langage et des techniques de programmation utilisés a constitué l'élément avec le plus fort impact. Les verrous identifiés ont alors pu être levés par l'emploi d'un langage de bas niveau, des techniques de calcul avancées et d'importantes ressources informatiques, rendant le modèle approprié pour les simulations intensives menées dans cette thèse.

5

Propagation de *Map* à une échelle régionale

5.1 Introduction à la propagation de *Map* entre troupeaux

5.1.1 *Propagation de Map en métapopulation - (courte) revue de la littérature*

Peu d'étude se sont intéressées à la propagation de *Map* au sein d'une métapopulation de troupeaux, notamment du fait de la complexité de ce système biologique et de la difficulté à l'observer. Les seules études publiées à cette échelle (Ezanno et al., 2005; Carslake et al., 2011) utilisent une approche de modélisation et considèrent un système biologique simplifié.

Bien que n'ayant pas construit un modèle en métapopulation, van Roermund and Weber (2002) ont étudié la transmission inter-troupeaux de *Map* en définissant un taux de transmission inter-troupeaux, R_h . Ce taux correspond au nombre de troupeaux pouvant être infectés par un seul troupeau infecté pendant une période de temps définie (une année), en fonction du nombre d'animaux vendus et de la proportion d'animaux infectés au sein du troupeau source.

Ezanno et al. (2005) explorent la question de la durabilité d'un programme de certification et de surveillance dans un contexte de détection partielle des troupeaux infectés. Le modèle élaboré ne prend pas en compte de dynamique intra-troupeau, résumée par une prévalence hétérogène entre les troupeaux. Les auteurs considèrent le statut des troupeaux vis-à-vis de l'infection et de la détection. Les contacts entre troupeaux sont définis par un taux d'achat d'animaux par an, constant entre les troupeaux.

Carslake et al. (2011) s'intéressent à l'évolution de la prévalence de la paratuberculose, ainsi qu'à celle d'autres maladies enzootiques des bovins dans une métapopulation et aux conséquences en matière de gestion de ces maladies. Leur modèle utilise les mouvements d'animaux et les processus démographiques tels qu'observés dans les troupeaux au Royaume-Uni et considère une dynamique d'infection intra-troupeau largement simplifiée, suffisante compte tenu de

l'objectif, mais pas pour analyser de manière fine les mécanismes de la propagation de *Map*, ni pour évaluer un large panel de mesures de maîtrise.

Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a examiné la propagation de *Map* au sein d'une métapopulation en tenant compte d'une dynamique d'infection intra-troupeau plus réaliste, notamment la transmission indirecte de *Map* via l'environnement et de la structure des contacts existants entre les exploitations. Du fait du caractère chronique de la maladie, et afin de modéliser de façon réaliste la propagation de *Map* au sein d'une métapopulation, il apparaît essentiel de tenir compte de façon précise des dynamiques démographique et épidémique intra-troupeau, ainsi que de la dynamique inter-troupeaux via les mouvements d'animaux, en intégrant au mieux les caractéristiques des animaux échangés.

5.1.2 *Facteurs influençant la propagation d'un agent pathogène entre exploitations bovines*

Au sein du paysage agricole actuel, le système de production des animaux d'élevage constitue naturellement une métapopulation structurée, où chaque troupeau est une sous-population. La structure de contacts entre troupeaux est majoritairement due au commerce d'animaux. Les éleveurs s'échangent régulièrement des animaux (achats, ventes, prêts), par exemple dans le cadre du renouvellement d'une partie du troupeau, ou pour maximiser la productivité de leurs exploitations.

Les réseaux de contacts définis par ces échanges d'animaux sont des réseaux dynamiques. Cette caractéristique temporelle sous-jacente, induisant des changements dans la structure des contacts, est importante à prendre en compte car l'ordre chronologique des contacts influence la propagation des agents pathogènes. L'analyse de ces réseaux a montré qu'une faible proportion des liens entre les exploitations se trouvait préservée au cours du temps (Dutta et al., 2014), les rendant difficilement prévisibles. De ce fait, ainsi que dû à la nature stochastique de la transmission, l'étude par simulation apparaît comme une approche appropriée pour l'étude de la propagation d'un agent pathogène sur le réseau de contacts des bovins.

Par ailleurs, chaque troupeau possède ses propres caractéristiques démographiques, pouvant influencer le risque d'acquérir une maladie infectieuse, la gravité et la durée de l'épidémie, ainsi que le risque de transmettre l'agent pathogène aux autres troupeaux. L'ensemble des mécanismes précis induisant des différences entre troupeaux vis-à-vis d'une infection ne sont pas totalement connus. Les facteurs tels que la taille du troupeau (Brooks-Pollock and Keeling, 2009), les pratiques de renouvellement (Stahl et al., 2008), la structure de l'élevage (Ezanno

et al., 2008; Marcé et al., 2011b), les pratiques de biosécurité (Flaten et al., 2005), et la localisation géographique (Ersbøll et al., 2010) sont considérés comme importants. Dans ce contexte, la dynamique de la transmission intra-troupeau doit être prise en compte et peut être soit décrite à travers des modèles compartimentaux simples (Liu et al., 2007; Courcoul and Ezanno, 2010) soit via des modèles plus complexes de type individus-centrés, soit encore en utilisant directement des données réelles pour représenter les fluctuations démographiques (Keeling et al., 2010; Carslake et al., 2011). Certaines études considèrent un degré de précision encore plus grand, en décrivant également les patrons de contacts existant dans les troupeaux, chaque population étant subdivisée en différents groupes de productions) (Turner et al., 2008; Duncan et al., 2012).

Pour des maladies endémiques, et notamment des maladies chroniques telles que la paratuberculose, tenir compte des caractéristiques individuelles des hôtes s'avère nécessaire. Ces caractéristiques, telles que l'âge ou l'état de santé, peuvent influencer la probabilité de transmission de l'infection. Ainsi, dans le cas de la paratuberculose, les quantités de bactéries excrétées diffèrent suivant l'âge et l'état de santé de l'animal (Nielsen and Ersbøll, 2006; van Roermund et al., 2007), influençant directement la contribution des animaux aux différentes voies d'infection. Les contacts entre animaux au sein d'une exploitation sont également souvent influencés par l'âge des individus (Marcé et al., 2010b). Enfin, la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage varient en fonction des caractéristiques démographiques des animaux (âge, stade d'infection) (Nielsen and Toft, 2008). L'intensité des flux d'animaux entre troupeaux n'est donc pas le seul facteur à considérer à une échelle régionale, le type d'animaux échangés ayant aussi son importance.

5.1.3 Le réseau d'échanges commerciaux de bovins en Bretagne

En France, une base de données d'identification des bovins français (BDNI) recense exhaustivement l'histoire de vie de tous les bovins, de leur naissance à leur mort. Pour chaque animal, les renseignements extraits de la base de données sont : le code du pays d'origine et le numéro d'identification national, la race, la date et l'identifiant de l'exploitation de naissance, le sexe, ainsi que les identifiants de toutes les exploitations par lesquelles il est passé au cours de sa vie, la cause et la date d'entrée dans chaque exploitation (i.e. naissance, achat, prêt), la cause et la date de sortie de chaque exploitation (i.e. vente, réforme, mort). Ces données représentent des informations sur la détention des animaux et ne décrivent pas directement leurs déplacements entre les exploitations suite au commerce. Afin de construire le réseau de contacts sous-jacent à ces données, une étape de traitement de ces informations est nécessaire permettant d'établir les liens entre exploitations.

Dans le réseau obtenu, les exploitations représentent les noeuds et leurs relations commerciales définissent les liens. Ce réseau est orienté (le commerce n'est pas symétrique), pondéré (le nombre d'animaux échangés varie selon les liens) et variable dans le temps (les échanges d'animaux se produisent à des moments précis).

Différents types d'exploitation coexistent, chacune ayant des activités plus ou moins spécialisées. La majeure partie des exploitations sont de type laitier, allaitant ou mixte. Les échanges entre les différents types ne sont pas homogènes. Les volumes et les types d'animaux échangés sont différents (Figure 5.1a). On observe des ventes massives de mâles depuis les exploitations laitières vers les exploitations spécialisées dans l'engraissement de veaux destinés à la boucherie (VCF), et des échanges importants de femelles entre exploitations laitières et/ou mixtes. On constate également que les exploitations allaitantes achètent principalement des mâles dans les exploitations laitières, mais vendent très peu d'animaux aux exploitations laitières. Les échanges entre exploitations laitières et allaitantes se font donc essentiellement dans un sens (Figure 5.1b).

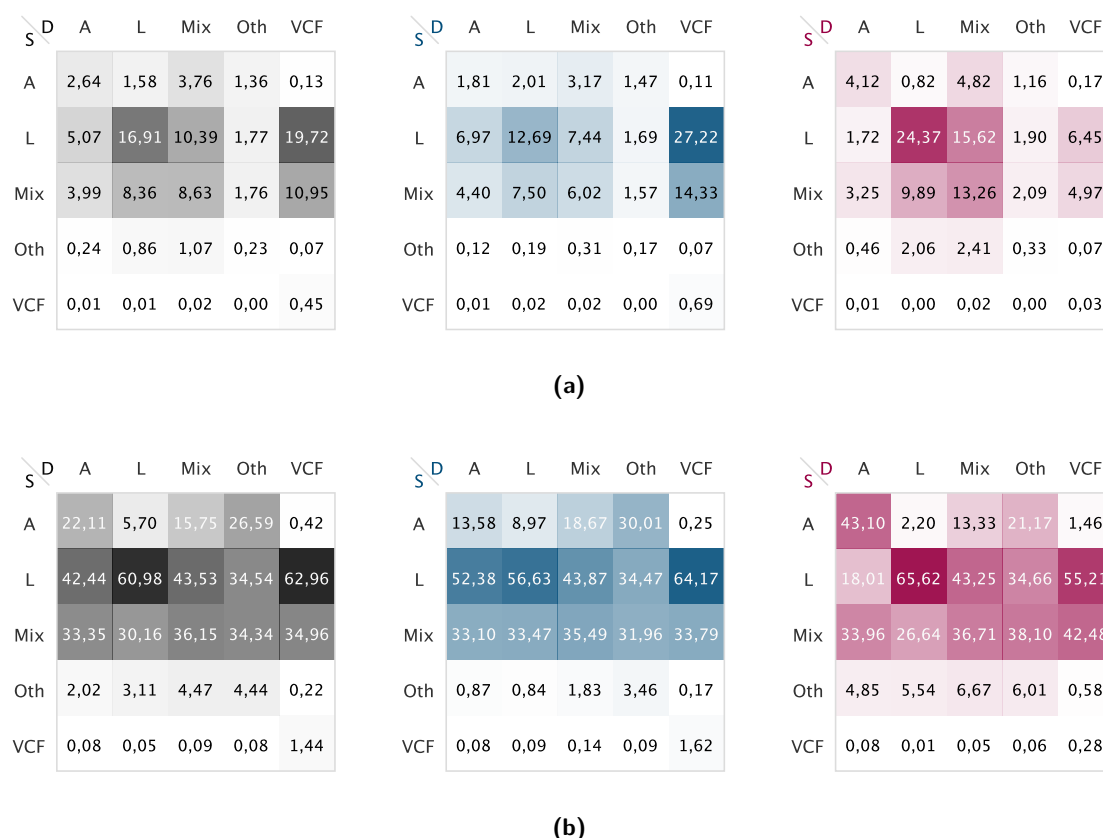
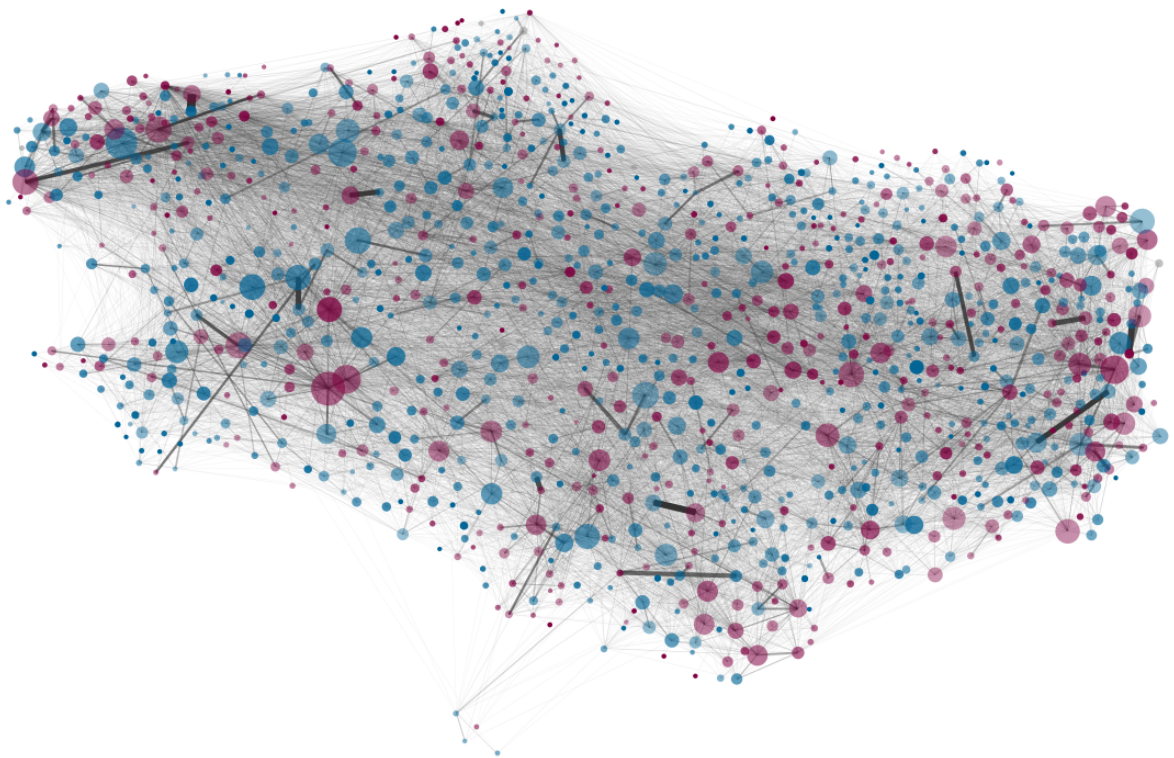


Figure 5.1 – Les échanges d'animaux entre les différents types d'exploitations (a) en proportion par rapport à l'ensemble du volume échangé et (b) en proportion d'animaux achetés par un type d'exploitations donné par rapport à tous les types d'exploitations, pour tous les animaux (noir), des mâles (bleu) et des femelles (rouge). Avec les sources en ligne et les destinations en colonne : A - allaitant, L - laitier, Mix - mixte, Oth - autres et VCF - veaux destinés à la boucherie. Les nombres sont donnés en % et l'intensité de couleur varie en fonction de la valeur de la case.

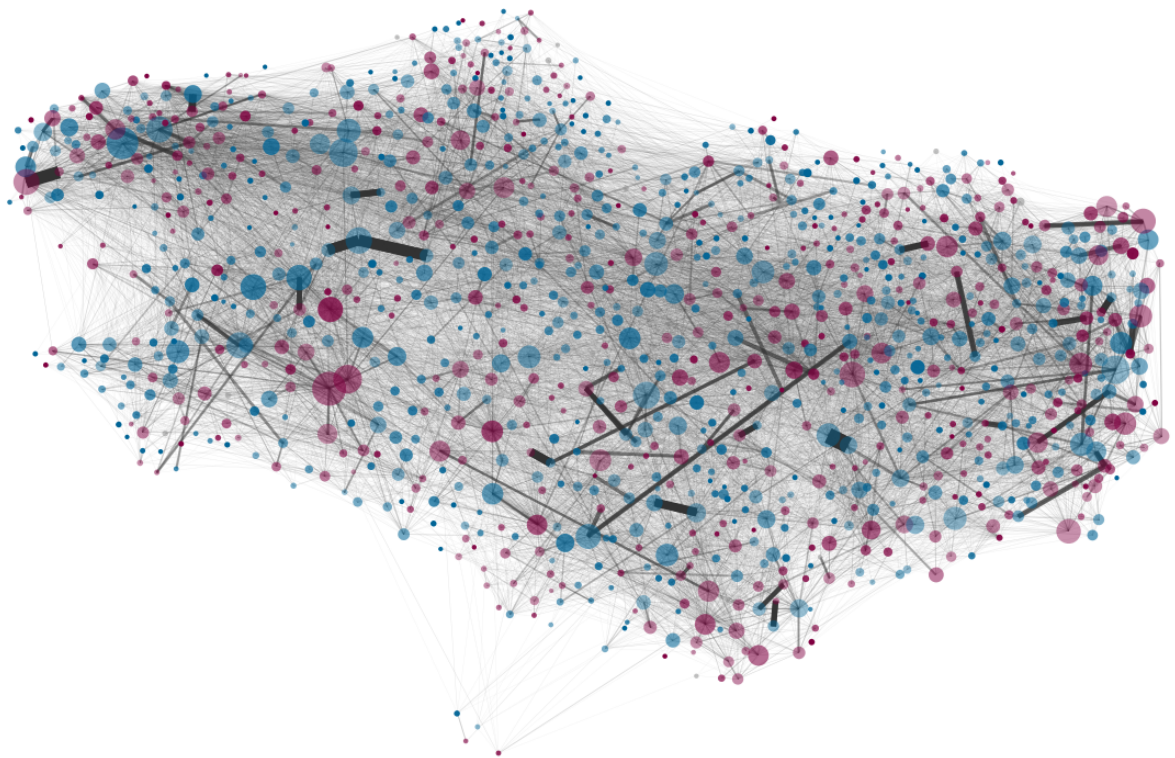
Dans cette étude le réseaux est réduit à une partie des exploitations (noeuds) et des échanges (liens). Les exploitations ont été sélectionnées en fonction de leur type et de la taille, seulement celles ayant plus de 15 femelles laitières étant incluses dans le réseau. Ces exploitations sont supposées être des exploitations professionnelles de production laitière. En France, les troupeaux de bovins laitiers sont principalement composés de femelles, l'élevage étant basé sur la pratique d'inséminations artificielles. Par conséquent, seuls les mouvements de femelles de race laitière ou croisée sont pris en compte dans le réseau, en négligeant les activités d'engraissement qui sont le plus souvent menées dans un bâtiment ou une zone différente de l'exploitation. La métapopulation résultant est constituée de 12 857 exploitations, qui ont tendance à avoir un comportement (sur toute la période d'étude) plutôt de vendeurs (au moins un animal vendu ; 72,7%) que d'acheteurs (au moins un animal acheté ; 26,2%). Le réseau est composé de 919 304 échanges d'animaux au cours de la période observée (2005-2013), parmi lesquels 223 968 mouvements individuels (24.4%) ont lieu entre des exploitations de la métapopulation, les autres étant avec des exploitations en dehors de la métapopulation. Au sein de ce réseaux, 29.6% des exploitations n'achètent aucun animal (correspondant aux caractéristiques sélectionnées) au cours de la période observées, et sont par conséquent non atteignables.

La figure 5.2 propose une représentation du réseau utilisée à différentes périodes, au cours des années 2005 à 2013. Elle illustre la variabilité existant dans le temps, les liens et les poids associés variant suivant la période sélectionnée. Ces différentes représentations peuvent suggérer une augmentation des échanges entre exploitations, mais il est à noter que seuls les mouvements entre exploitations laitières de la Bretagne sont représentés (les mouvements depuis ou vers l'extérieur ne sont pas représentés dans un souci de lisibilité). Il est possible que cette tendance à la hausse, en désaccord apparent avec une certaine baisse de l'intensité des échanges au fil du temps (Dutta et al., 2014) , soit biaisée, du fait de la restriction à un certain type de troupeaux et aux mouvements intra-régionaux. Ce que l'on observe indique une intensification des mouvements entre exploitations situées en Bretagne par rapport aux échanges avec les exploitations non laitières et/ou situées à l'extérieur de la région. Des informations supplémentaires concernant la description du réseau sont données dans l'article ci-après.

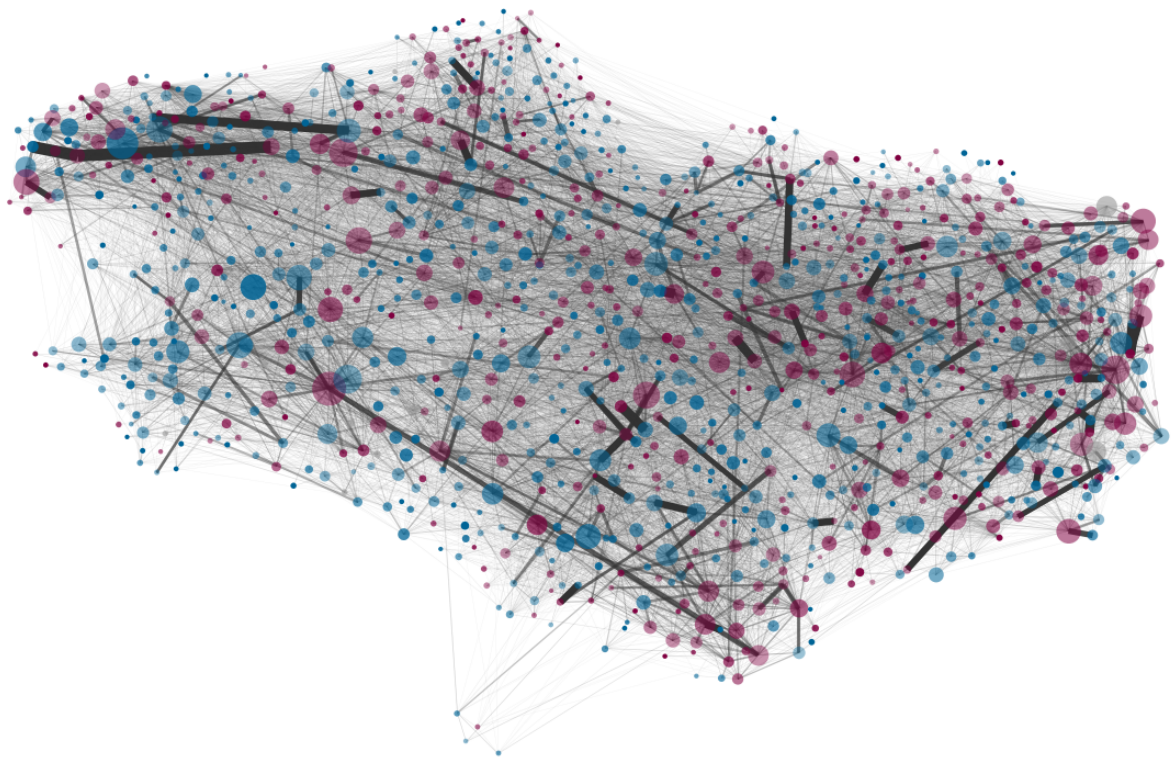


(a)

Figure 5.2 – Représentation du réseau de contacts entre exploitations laitières en Bretagne pour différentes période de temps, (a) 2005-2007, (b) 2008-2010 et (c) 2011-2013. Le diagramme représente les données relatives aux mouvements d'animaux regroupés spatialement et temporellement à l'échelle de la commune. La taille des points correspond au nombre d'animaux présents dans chaque commune (représentée sur la carte à leur localisation géographique), et leur couleur correspond à la polarité (bleu si "plutôt vendeur" et rouge si "plutôt acheteur"). Les lignes représentent les mouvements d'animaux entre les communes (l'orientation est négligée), et leur épaisseur est proportionnelle au nombre d'animaux échangés. Les mouvements en provenance de et vers l'extérieur de la métapopulation ne sont pas représentés.



(b)



(c)

5.2 Modélisation de la propagation de la paratuberculose entre des exploitations laitières à une échelle régionale

Résumé de l'article en français

Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (*Map*) est l'agent causal de la paratuberculose, une maladie induisant des conséquences économiques importantes pour les éleveurs de bovins laitiers à travers le monde. La propagation de *Map* entre les exploitations est principalement due aux échanges commerciaux d'animaux. Localement, la taille et la gestion des troupeaux sont pressenties comme des facteurs pouvant influencer la dynamique de l'infection. Afin d'apporter une meilleure compréhension de la propagation de *Map* entre les exploitations de bovins laitiers à l'échelle régionale, nous décrivons le premier modèle spatio-temporel considérant simultanément la dynamique de population, la dynamique d'infection et la transmission locale indirecte dans les exploitations laitières, et la transmission entre les exploitations via le commerce d'animaux. Ce modèle est appliqué à la Bretagne, une région française caractérisée par une forte densité en bovins laitiers, sur la base de données concernant le commerce d'animaux, la taille des troupeaux et leurs gestion (naissances, morts, renouvellement et réformes) entre 2005 et 2013 pour 12 857 exploitations laitières. Dans tous les scénarios simulés, l'infection par *Map* persiste fortement à l'échelle de la métapopulation. Les caractéristiques des troupeaux initialement infectés impactent la propagation de *Map* à l'échelle régionale. Les caractéristiques des exploitations vis-à-vis du réseau influence leur capacité à contaminer les exploitations indemnes de maladies. À l'échelle du troupeau, nous avons mis en évidence un effet contreintuitif du nombre d'animaux achetés : lorsque celui-ci est grand, il conduit à une forte probabilité d'introduction d'un animal infecté, mais également à une faible persistance. Cet effet est réduit lorsque la prévalence en troupeaux initialement infectés augmente. Les implications de ces résultats pour la situation actuelle enzootique sont que le risque d'infection devient rapidement élevée pour les exploitations qui achètent plus de trois animaux par an. Même dans les régions avec une faible proportion de troupeaux infectés, la propagation de *Map* ne s'arrêtera pas spontanément sans l'application de stratégies de maîtrise efficaces.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Modelling of paratuberculosis spread between dairy cattle farms at a regional scale

Gaël Beaunée^{1,2*}, Elisabeta Vergu¹ and Pauline Ezanno²

Abstract

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* (*Map*) causes Johne's disease, with large economic consequences for dairy cattle producers worldwide. *Map* spread between farms is mainly due to animal movements. Locally, herd size and management are expected to influence infection dynamics. To provide a better understanding of *Map* spread between dairy cattle farms at a regional scale, we describe the first spatio-temporal model accounting simultaneously for population and infection dynamics and indirect local transmission within dairy farms, and between-farm transmission through animal trade. This model is applied to Brittany, a French region characterized by a high density of dairy cattle, based on data on animal trade, herd size and farm management (birth, death, renewal, and culling) from 2005 to 2013 for 12 857 dairy farms. In all simulated scenarios, *Map* infection highly persisted at the metapopulation scale. The characteristics of initially infected farms strongly impacted the regional *Map* spread. Network-related features of incident farms influenced their ability to contaminate disease-free farms. At the herd level, we highlighted a balanced effect of the number of animals purchased: when large, it led to a high probability of farm infection but to a low persistence. This effect was reduced when prevalence in initially infected farms increased. Implications of our findings in the current enzootic situation are that the risk of infection quickly becomes high for farms buying more than three animals per year. Even in regions with a low proportion of infected farms, *Map* spread will not fade out spontaneously without the use of effective control strategies.

Introduction

Understanding how the contact structure between individuals or populations affects the spread and persistence of infectious human and animal diseases is of great importance for better controlling their spread [1,2]. Pathogens can propagate among populations of hosts through various transmission routes. Movements of infected hosts represent a major pathway [3]. Indeed, these movements directly affect the epidemiological status of destination populations. Moreover, they can relate distant populations influencing disease spread at a large scale [4].

In Europe, due to regulation following the bovine spongiform encephalopathy crisis, national databases have been set up with the objective to exhaustively trace cattle movements between farms. Such data were largely investigated using methodological tools from network analysis [5-9]. In particular, their temporal variability has been shown to be

a key determinant in the assessment of their vulnerability to infection emergence and propagation [5,10]. As information on animal movements between farms is now available over several years in many countries [11,12], it can be used as underlying structure of pathogen spread between cattle farms, when investigating regional dynamics [13].

Paratuberculosis, or Johne's disease, is considered as mainly introduced into farms by purchasing infected stock [14]. This slow progressive disease observed worldwide [15,16] is due to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*). It is one of the most important enzootic infectious diseases in dairy cattle with a large economic impact for producers due to decreased milk production, premature culling, reduced slaughter value, low fertility, and increased animal replacement rate [17,18]. Infection usually occurs in the first year of life [19], newborns being the most susceptible animals. Transmission occurs in utero [20] and through the ingestion of *Map* via contaminated colostrum, milk or faeces [21]. The progression of animals through the different *Map* infection states is a complex continuous process with intermittence in shedding and a late onset of clinical signs. Because of the low sensitivity of diagnostic

* Correspondence: gael.beaunee@gmail.com

¹INRA, UR1404 Unité Mathématiques et Informatique Appliquées du Génome à l'Environnement (MaIAGE), F-78352 Jouy-en-Josas Cedex, France

²INRA, LUNAM Université, Oniris, UMR1300 BioEpAR, CS40706, F-44307 Nantes, France



tests currently available, especially for the early stages of the disease, *Map* spread at a regional scale cannot be easily observed and remains poorly understood. Hence, it is not straightforward to evaluate and compare the efficiency of control measures through field studies, which are, besides, long and expensive. In this context, modelling provides relevant and complementary insights for the study of paratuberculosis progression at a regional scale.

For slowly progressive diseases, such as paratuberculosis, local patterns of infection spread vary over time and are often heterogeneous among populations. Hence, infection dynamics within populations need to be accounted for when exploring the transmission of such diseases at a metapopulation scale (e.g. for tuberculosis in cattle [13]). Moreover, livestock populations are managed by farmers, leading to a short life expectancy of animals, a large renewal rate, and a well-characterized within-herd structure of contacts. Herd size and farm management also vary among farms. Since all of these factors largely impact pathogen spread within and between populations, they also should be considered to adequately represent and better understand pathogen spread through multi-level approaches, from local to regional scales.

Several models of *Map* spread within a cattle farm have been proposed (most of them reviewed in [22]) to test various hypotheses on transmission pathways [23,24], to investigate economic consequences of the disease [25-27], and to compare control strategies at the farm level [28-30]. It has been shown that the two main transmission routes within a farm are the indirect transmission through the farm environment contaminated by infectious adults and the vertical in utero transmission. [31] Moreover, the large influence of the farm management on *Map* spread has been evidenced [30]. At a regional scale, fewer approaches have been proposed for paratuberculosis [32,33], none accounting for the within-farm indirect *Map* transmission in relation with farm management.

To better understand the main features of *Map* spread at a regional scale in a metapopulation of dairy cattle, we developed a multi-scale modelling framework. *Map* epidemiological models defined at the farm scale are coupled through animal trade movements. Farm management is also considered. The model is generic, but in this study it was calibrated to be in agreement with farming systems and herd demography as observed in Brittany, a region in Northwestern France. Three main features were explored through intensive simulations. We evaluated the influence of the characteristics of initially infected farms on the regional *Map* spread and persistence over almost a decade. We characterized farm profiles at risk to receive or transmit the disease. We also studied the within-farm infection dynamics, namely the probability of extinction and the prevalence, in the context of a pathogen circulating between connected populations (i.e. a metapopulation).

Materials and methods

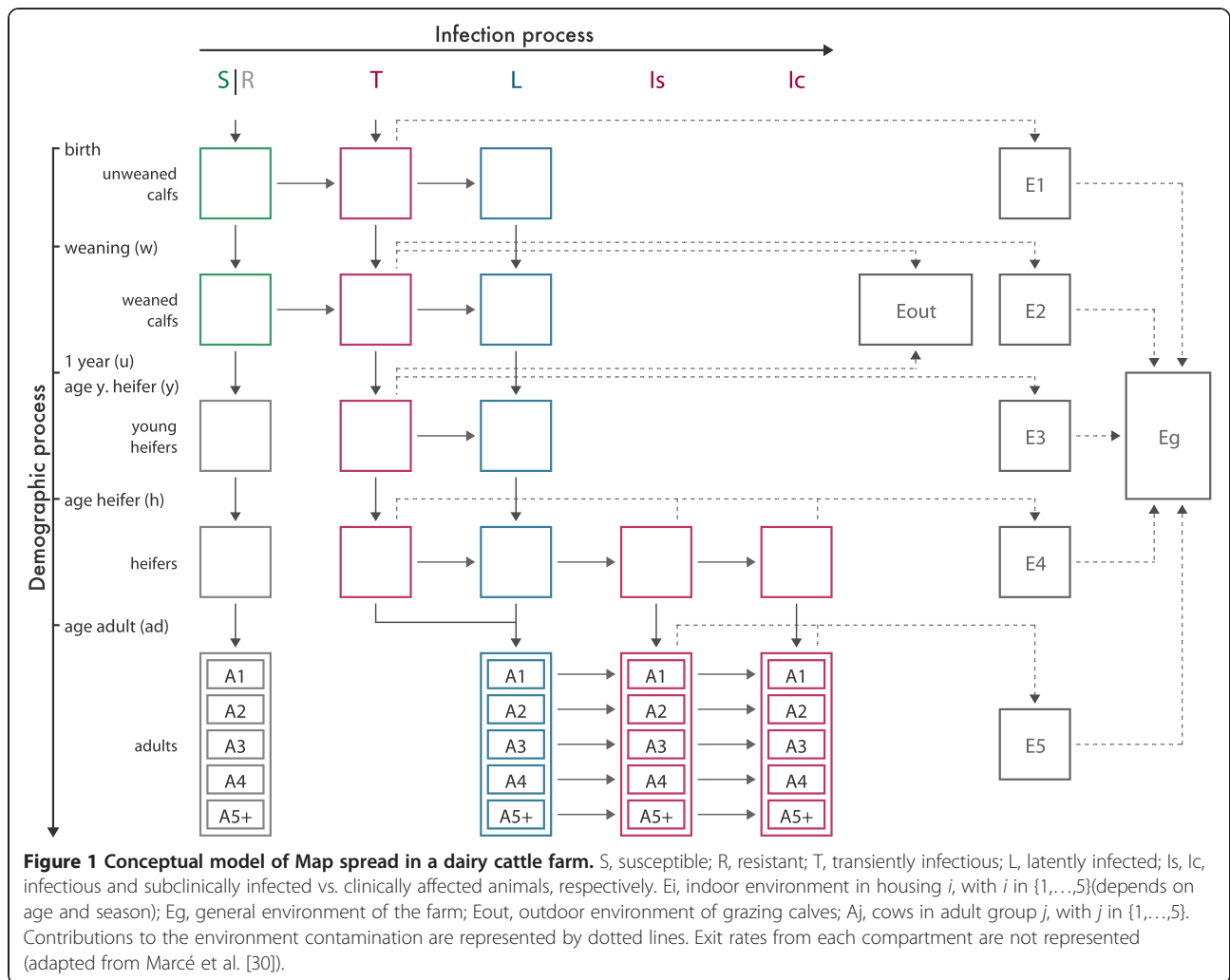
Modeling *Map* spread at a regional scale

The regional discrete-time model of *Map* spread consists in coupling numerous (one per farm) stochastic within-farm epidemiological models through cattle trade movements. Connected dairy farms located in a given region are characterized by their size and population dynamics in relation with their management (births, deaths, culling, and renewal processes). For both animal movements and farming management, real observed data are plugged into the model.

Within-farm model of *Map* spread

We adapted the model of *Map* spread within a structured dairy cattle farm described by Marcé et al. [30,31], as it includes most of the current knowledge on the mechanisms involved in this infection.

The model and its assumptions are described in details in [31]. In brief, this model is a stochastic compartmental model in discrete time (with a time step of one week) that jointly describes population and infection dynamics. Since *Map*-infected individuals exhibit slow progression through health states, the fixed time-step of one week, smaller than the average time interval between two events, was satisfactory. The herd is structured into five age groups and animals are distributed into six infection states (Figure 1): susceptible (S) before 1 year of age, resistant (R) at older ages, transiently infectious (T) just after the infection, latently infected but not infectious (L), infectious without symptoms (I_S), clinically affected and highly infectious (I_C). The model accounts for the decrease in susceptibility to infection with age (exponential decay). Infection of animals older than one year of age was neglected in the model (all these animals are in R compartment), since it is very rare in the field [19,34] and has been observed mostly during experiments with oral or intravenous inoculation of large doses of pathogen. The model also accounts for the heterogeneity in shedding among infectious animals, both between infection states and between animals in the same state. After an initial phase of shedding observed just after infection (state T), shedding barely can be observed before the first calving [35,36] and therefore is neglected (animals do not shed in state L). Five transmission routes are taken into account: in utero transmission and four indirect transmission pathways, since *Map* is able to survive in the environment. Indirect transmission can occur through the ingestion of contaminated milk, colostrum, and faeces, the latter arising either from the calf farming environment contaminated by shedding calves, or from the general farm environment contaminated by shedding adults. Six contaminated farm environments (E_i) are modelled, one per age group and one for the general farm environment. The diagram flow of the model is represented in Figure 1.



Starting from this model, we made some simplifications and adaptations. First, the analysis of the model revealed that raising calves in individual pens during a few weeks hardly had any effect on *Map* spread as long as the separation from adults was not perfect [30]. The within-farm model is simplified accordingly, calves being assumed to be managed in collective pens and to be exposed to the associated environment since birth. Moreover, calf-to-calf transmission was identified as a minor route of transmission [31]. As male calves are generally sold a few weeks after birth, they are no longer considered. Second, in [31] herd size was kept stable by the sale of heifers and culling of cows using density-dependent processes. We modified the model so that animal movements (following purchase and sale) are deterministically incorporated from data on animal trade. Birth events also are plugged deterministically from data. Mortality and culling rates are still stochastic processes but with parameters calibrated from observed data, specifically for each farm.

In addition to all the simplifications mentioned above, the new version of the model, recoded in C++, is computationally much more efficient and modular, which renders it optimal for incorporation into a larger metapopulation model. All the variables and equations describing the within-farm dynamics are detailed in Additional file 1, section A.

Regional model of Map spread accounting for between-farm animal movements

In the regional model, date of movements, origin and destination farms, and age of traded animals are recorded in the database and hence deterministically implemented. The health state of every traded animal is randomly selected according to the prevalence of infection in the source farm at the time of movement. Every animal can be selected for a movement, except those with clinical signs (*Ic*). The health state $X_{i \rightarrow j}^{a,k}$ of an animal k among $N_{i \rightarrow j}^a$ animals of age a moving from farm i to farm j is drawn from a multinomial distribution.

This writes as: $X_{i \rightarrow j}^{a,k} \sim \text{Multinomial}(1, [p_i^{a,S/R}, p_i^{a,T}, p_i^{a,L}, p_i^{a,Is}])$, with $\sum_{Z \in \{S/R, T, L, Is\}} p_i^{a,Z} = 1$ for all a, i and j , where $p_i^{a,Z}$ represents the proportion of animals of age a , in health state Z , in farm i . These proportions are specifically calculated at the time of movement occurrence (for reasons of simplifications, time is omitted in the equation above).

In the unlikely case where there is no animal of the right age in the model as observed in the data, an animal is selected in the closest age group. In the case data specifies that an animal is purchased from outside Brittany, its health state is determined again using the previous equation, but the probabilities $p_i^{a,Z}$ are calculated on the whole metapopulation considered, at the time of movement and for the corresponding age. The underlying assumption is that the risk of introduction of an infected animal is the same from outside as from within the metapopulation.

Animal trade data and network representation

Information on animal movements was extracted from the French cattle identification database (FCID), for the period from 2005 to 2013 (nine years). This database records the life history of all cattle animals from birth to death, including movements between holdings (i.e. farms, markets, and assembling centres). For each animal, the information concerns its country code and national identification number, breed, date and farm of birth, sex, as well as all the holdings to which it belonged during its life time, the cause and date of entry into each holding (birth, purchase), the cause and date of exit from each holding (death, sale). Based on this information, we built the trade network formed by cattle movements among holdings, underlying the metapopulation contact structure. As the time spent by animals in markets and assembling centres is rather short (less than one day in markets and less than several days in assembly centres) and thus expected not to give rise to new infections, we rebuilt the trade network by replacing indirect farm-to-farm connections (passing through markets and assembling centres) by direct farm-to-farm connections. Hence, in the resulting network, farms represent the nodes and their trade relationships define the links. This network is directed (trade is not symmetric), weighted (the number of animals exchanged varies among pairs of farms) and time-varying (animal transactions occur at specific times).

Network attributes of a given node can inform on the node contribution, relatively to other nodes, regarding the ability of pathogens to invade and keep spreading and the epidemic burden following this invasion (both at local and metapopulations levels). Two key characteristics of node connectivity are used: degree and strength. The in-degree (out-degree) of a node is defined as the number of incoming (outgoing) links. The in-strength is defined as the number of animals purchased (incoming movements) from other nodes, whereas the out-strength is the number of animals sold (outgoing movements) to

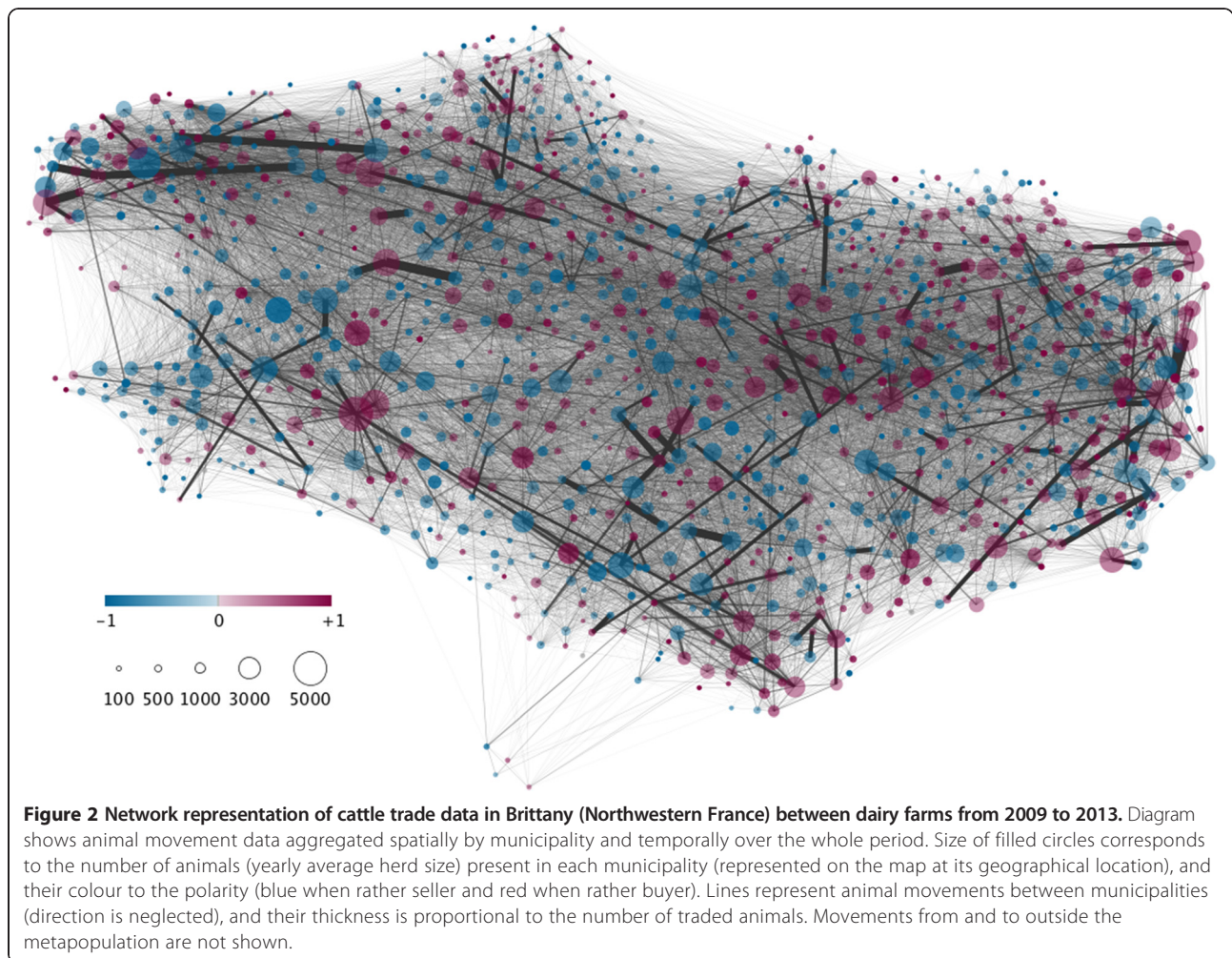
other nodes. From these attributes, the polarity of each node can be defined as the difference between its in-strength and out-strength over their sum (Moslonka-Lefebvre M, Gilligan C, Monod H, Belloc C, Ezanno P, Filipe J, Vergu E: Market analyses of livestock trade networks to inform the prevention of joint economic and epidemiological risk, submitted). By construction, this indicator takes its values between -1 and 1. Nodes with negative polarity less than -0.25 were labelled as “rather sellers”, whereas those with positive polarity greater than 0.25 as “rather buyers”, and those with polarity between -0.25 and 0.25 as “wholesalers”.

We focused our study on dairy cattle farms located in Brittany, in Northwestern France. This region is characterized by a high density of dairy cattle (85% of cows are dairy cows) [37]. Farms were selected according to their type and size, only those having more than 15 dairy females being included in the network. Such farms are assumed to be professional ones with a dairy production unit. French dairy cattle herds are mainly composed of females, breeding being based on artificial inseminations. Therefore, only movements of females of dairy or crossed breed are considered in the network, neglecting fattening activities that are most often conducted in a different building or area of the farm. The resulting metapopulation is made of 12 857 farms, which tend to be rather sellers (72.7%) than buyers (26.2%). The network (Figure 2, aggregated over 2009–2013 for illustration) is composed of 919 304 animal movements over the observed period (2005–2013), among which 223 968 movements are between farms in the metapopulation, the others being from and to external holdings. The in- and out-degree distributions are highly right skewed, the majority of farms making relatively few contacts over the period considered (see Additional file 2). The exchanged animals are mainly young ones (39.5% before weaning) and lactating cows (37.4% older than 2.5 years of age).

Parameter values, simulated scenarios, model outputs and simulations analysis

Model parameterisation

Parameter values of the within-farm model related to epidemic dynamics are identical to those presented in [31] (reported in the Additional file 1, section C). Parameters related to population dynamics, such as herd size and culling rates are calibrated on data, specifically for each farm of the metapopulation (see Additional file 1, section B, for distributions of these parameters). The agreement between observed and predicted herd size over the 9-year period was considered acceptable if there was at most 20% of gap between average predictions and observations for at least seven years among nine. Animal movements between farms completely match observed trade exchanges between farms (data described above).



Simulated scenarios

To assess the impact of the initial contamination severity at both metapopulation and farm levels, several scenarios were simulated by varying three criteria related to the initial conditions. We tested two values for the proportion of initially infected farms (1 and 10%) and four average levels (and related distributions) for the initial within-herd prevalence of infection within infected farms (A: very low, B: low, C: medium, D: high). These latter distributions were obtained by simulating the infection dynamics in isolated primarily infected farms during 1, 4, 7, and 10 years previous to any connection in the metapopulation. To evaluate how farms' characteristics impact *Map* regional spread, primarily infected farms were chosen using three different options: (1) uniform random choice among farms selling at least one animal to another farm of the metapopulation during the period considered; (2) random choice weighted by farm out-degree, farms with large out-degree being preferentially selected; (3) random choice weighted by farm out-strength, farms with large out-strength being preferentially selected. For options 2 (respectively 3), farms

were selected according to a discrete distribution where each farm i (among n) has the following probability of being chosen: $P(i|w_1, w_2, \dots, w_n) = \frac{w_i}{\sum_{k=1}^n w_k}$, ($1 \leq i \leq n$), where w_i is the out-degrees (respectively out-strength) of farm i .

Combining these three criteria led to 24 scenarios ($2 \times 4 \times 3$). Outputs were calculated based on 1000 runs per scenario, over the period 2005–2013.

Model outputs

The model behaviour was analysed using two kinds of outputs, specifically calculated for each scenario tested. First, we analysed *Map* spread at the metapopulation scale. For each scenario, we evaluated the probability of *Map* persistence in the metapopulation, defined at a given time point as the proportion of runs for which *Map* was still present in the metapopulation (in at least one farm). Then, among replications showing a persistent infection at the end of the simulated period, we evaluated the median and the empirical confidence interval based on percentiles (percentile 10 – percentile 90) of

the proportion of infected farms in the metapopulation over time. Second, we investigated *Map* spread at the farm scale. We defined the probability for a farm of acquiring infection as the proportion of runs for which it has been infected at least once over the period. We counted the number of initially *Map*-free farms that have been infected per incident farm (i.e. tertiary cases caused by initially *Map*-free farms that have been infected, becoming secondary cases). This latter output enabled us to identify which farms were the most at-risk of spreading *Map* in the initial stage of the regional disease spread apart from prevalent farms (i.e. initial cases). We defined the probability of *Map* persistence in incident farms after a 5-year period as the ratio between the number of incident farms constantly infected during the 5 years after their infection set up and the total number of incident farms. A farm that has been infected, where infection has fade out, and that has been infected again was counted twice as an incident farm. We investigated the distribution of the within-herd prevalence of infection 5 years after the time of individual infection in the subpopulation of already infected farms. These two latter outputs were appropriate to assess, for a given farm, the impact on the within-farm infection dynamics of having connections with other farms in a region where *Map* propagates, compared to being isolated.

Simulations analysis

Variations in farm-level outputs were analysed with respect to the number of infected animals purchased and the farm characteristics. Farm-related outputs investigated were: prevalence in infected animals, infection duration, probability of infection and probability of persistence. Herd size and farm characteristics related to the connectivity on the network, such as in- and out-degrees, in- and out-strengths, and polarity were the characteristics considered. Distributions of these characteristics in different subpopulations were compared using chi-square tests. In order to identify determinants of the probability of infection of *Map*-free farms, general linear models including first one explanatory variable among herd size, degree (in and out), strength (in and out) and polarity, and then all variables, were tested. We used Akaike information criterion (AIC) and adjusted McFadden's pseudo R^2 to evidence the best model. Analyses were performed using the glm function (with binomial link and logit transformation) and BaylorEdPsych package (for model selection criteria) of R-software [38].

Results

Preliminary explorations of disease-free population dynamics showed a good agreement between simulated and observed data. Demographic trends were adequately reproduced for 99% of the farms according to the empirical criterion defined, comparing observed and predicted

herd sizes over time. The model was able to track changes in herd size in most of the cases (see Additional file 3).

Irrespective of the proportion of farms initially infected, their prevalence, and their centrality in the animal trade network, no spontaneous extinction was predicted at the metapopulation scale over the nine years of simulation. In particular, even in the case where only 1% of the farms were weakly initially infected (scenario A), the probability of persistence of the infection in the metapopulation was equal to 1.

On the contrary, the speed and amplitude of *Map* spread between the farms of the metapopulation were largely affected by the proportion of initially infected farms and the level of infection in these farms (Figures 3 and 4). As expected, the larger was the proportion of farms initially infected and the greater their within-herd prevalence, the more numerous were the newly infected farms. In the case 1% of the farms were infected prior to *Map* propagation into the metapopulation and regardless of the way they were sampled, the number of incident farms was increased by 0.2% (ratio of 1.2) to 9% (ratio of 10) in 9 years, when increasing the level of within-herd prevalence (Figure 3). However, for a given sampling procedure of the initially infected farms, this relationship was not simply linear. Starting with 10% of the farms initially infected, the same increasing trend was observed but with much steeper slopes (e.g. the fraction of infected farms can increase from 10% to more than 40% in the worst case scenario, red lines in Figure 4). Regardless of the features of initial infection, the prevalence of infected farms at the regional level did not reach a steady-state but was still increasing after 9 years. Interestingly, when starting with 1% of the farms initially infected at the lowest level of within-herd prevalence (scenario A at lowest risk of *Map* regional spread and persistence, black curves in Figure 3), the number of infected farms decreased during 3 years prior to growing up. This is related to the occurrence of more local extinctions than of newly infected farms. In addition, the sampling scheme of initially infected farms also affected *Map* spread. Specifically, a selection of primarily infected farms favouring those with high out-degree or out-strength provided very similar results, and led to a faster spread and a larger number of infected farms than a uniform random selection.

We evidenced a large influence of farm characteristics on the probability of farm acquiring infection (Table 1), the best explanatory variable (based on both model selection criteria used) being the farm in-strength (number of animal purchased), especially after a logarithmic transformation (Figure 5A). Furthermore, the effect of the number of incoming animal movements on the probability of farm infection varied with the proportion of initially infected farms and their intra-herd prevalence of infection (Figure 5B). For high levels of initial infection, the probability of acquiring

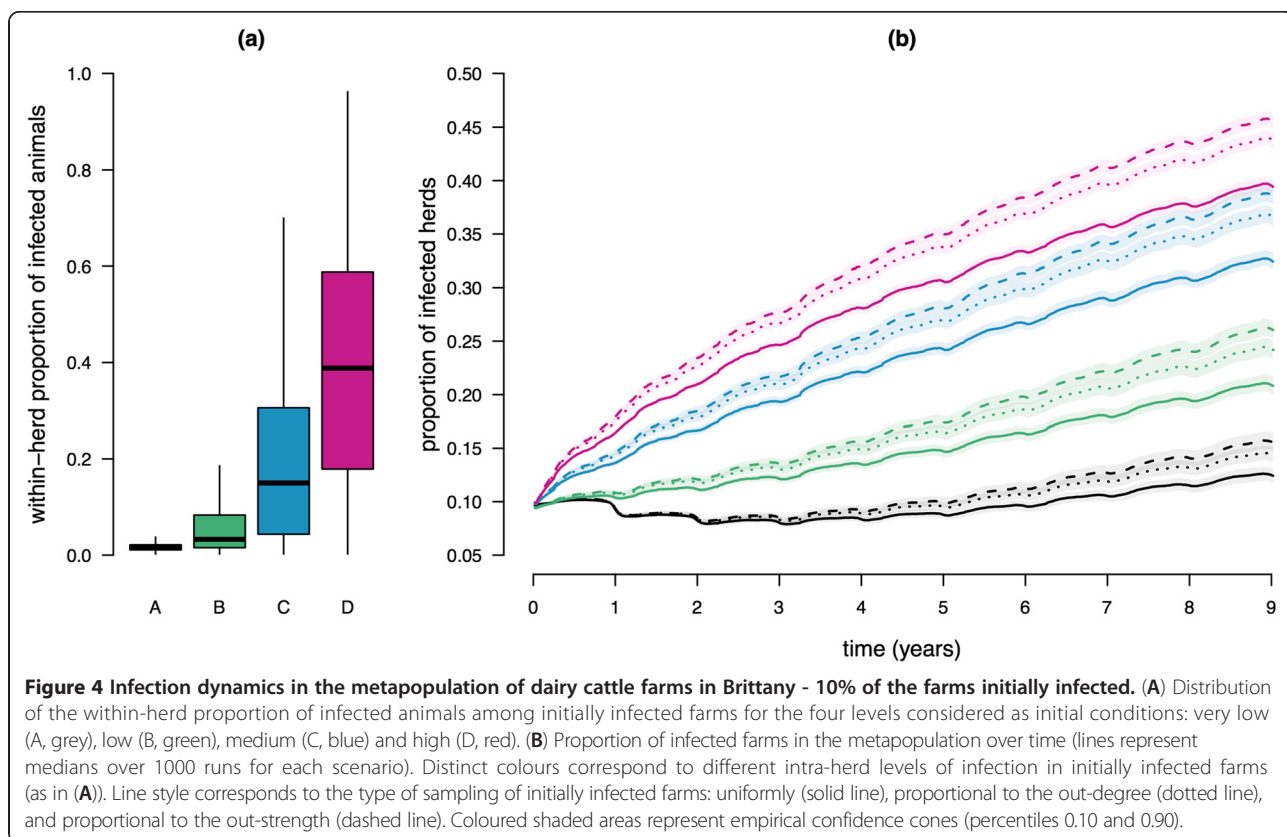
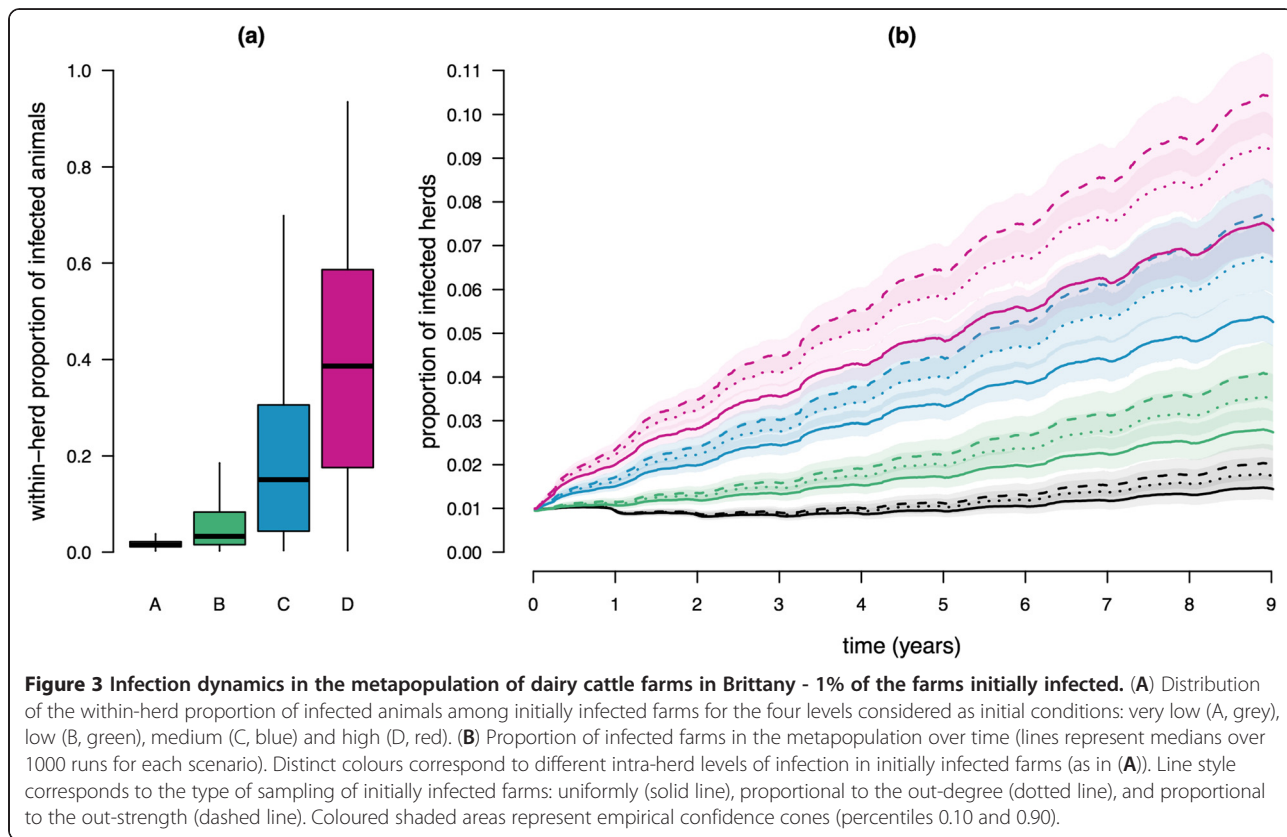


Table 1. Results of the general linear regression for the probability of acquiring infection for *Map*-free farms

Explanatory variable included in the model	AIC ^a	McFadden's adjusted R ²
Out-degree	815 747	0.026
Size	808 385	0.035
Out-strength	752 264	0.11
In-degree	544 260	0.37
Polarity	536 490	0.38
In-strength	306 029	0.67
All	212 280	0.79
Log(In-strength)	130 056	0.90

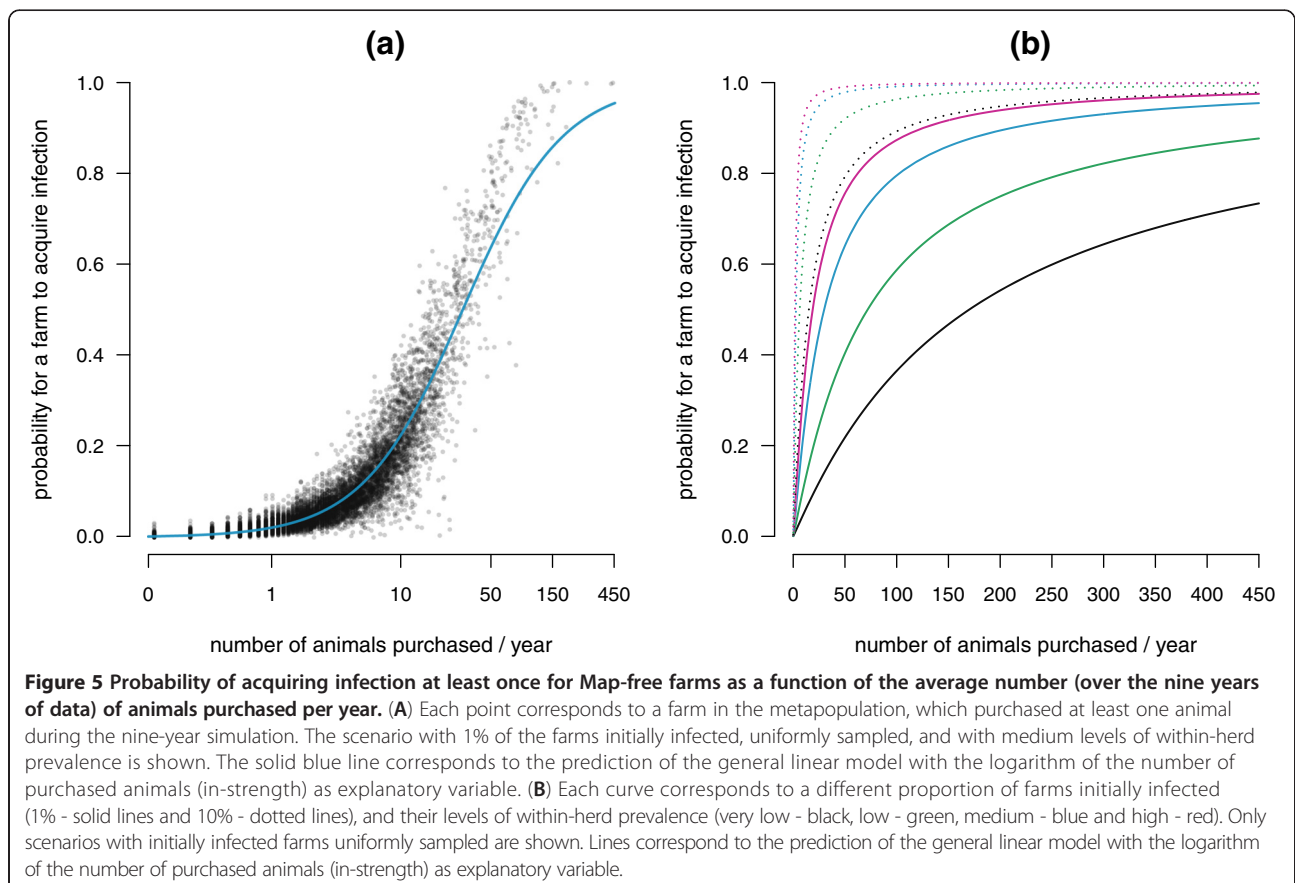
^aThe best model corresponds to the smallest AIC and the largest McFadden's adjusted R². All the *p*-values associated to variables in all models are < 0.05.

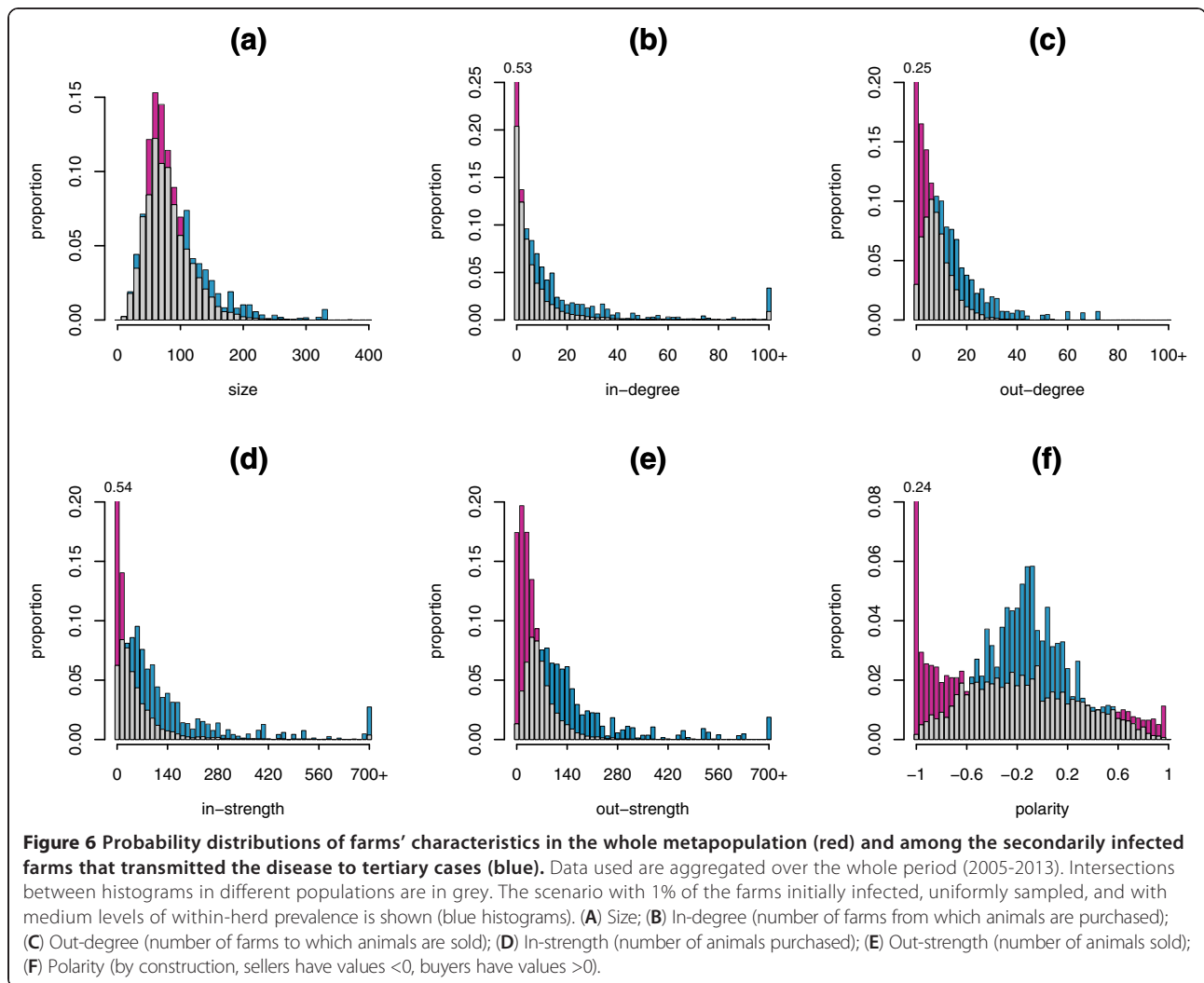
infection for *Map*-free farms was close to 1 if the number of animals introduced into the farm was larger than 25 animals per year. Also, starting from 10% of the farms initially infected at a medium level of within-herd prevalence, the probability of farm infection for an average of 4 animals purchased per year was higher than 0.5. At the opposite, when only 1% of the farms were initially weakly infected, the probability of acquiring infection for disease-free farms

steadily increased with the number of animals purchased and never reached 1 in nine years of regional pathogen spread.

The occurrence of new tertiary infections at the farm level caused by incident farms (secondary cases) was influenced by the characteristics of incident farms. Distributions of herd size, in and out-degree, in and out-strength, and polarity among incident farms generating tertiary cases were significantly different ($p < 2.2e-16$) from distributions of these same characteristics within the whole set of farms (Figure 6). Incident farms with herd size larger than 110 animals, with more than 8 outgoing connections and more than 70 animals sold, and with a polarity between -0.6 and 0.25 (rather seller behaviour) were more likely to transmit the disease. In particular for polarity, more than 50% of the infective incident farms behave like wholesalers. They correspond to farms with both a high risk to acquire infection and a high propensity to spread the pathogen when infected.

As expected, the probability of persistence of *Map* infection five years after the infection onset at the farm scale highly increased with the number of infected animals introduced during the infection duration (Figure 7A). A single *Map* introduction led to the same probability as observed in the case of an isolated farm. A second





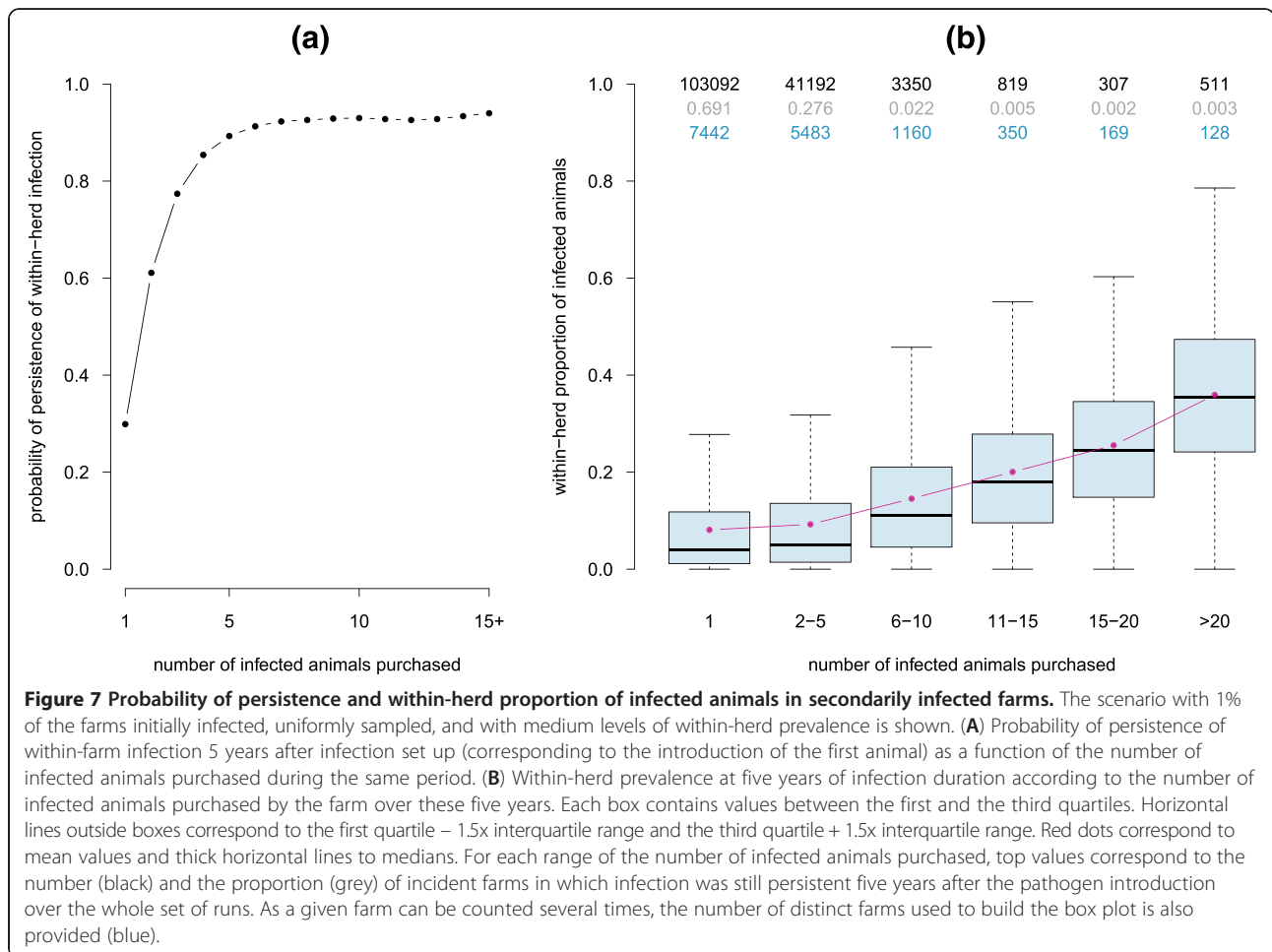
introduction of the pathogen was predicted to more than double the probability of persistence. For more than five *Map* introductions in nine years, the probability of persistence was around 90%. In addition, the within-farm infection burden also was influenced by the number of infected animals introduced during the period of infection (Figure 7B). The within-herd prevalence of infection five years after farm infection in farms introducing a single infected animal was very similar to the prevalence predicted in an isolated farm. In farms receiving more than one infected animal, the prevalence reached increased with the number of infected animals introduced. However, this effect was mitigated when increasing the severity of the initial state (with respect to the proportion of farms infected and their within-herd prevalence) prior to pathogen spread at the metapopulation scale (data not shown). No effect of other farm characteristics on the within-herd prevalence was shown.

More unexpectedly, for 1% of initially infected farms at moderate levels, the probability of persistence at the

farm scale decreased when the in-strength increased, whereas this impact was less pronounced for the other characteristics, especially for herd size and out-strength (Figure 8). Farms with a large number of incoming animal movements, and therefore with a high probability of being infected, showed a very low risk of persistent infection. This trend was not present for a scenario starting with 10% of initially infected farms with high levels of within-farm infection. For this scenario, the probability of persistence of within-farm infections either increased when size or network-related characteristics of farms increased, or stood relatively stable with respect to these characteristics.

Discussion

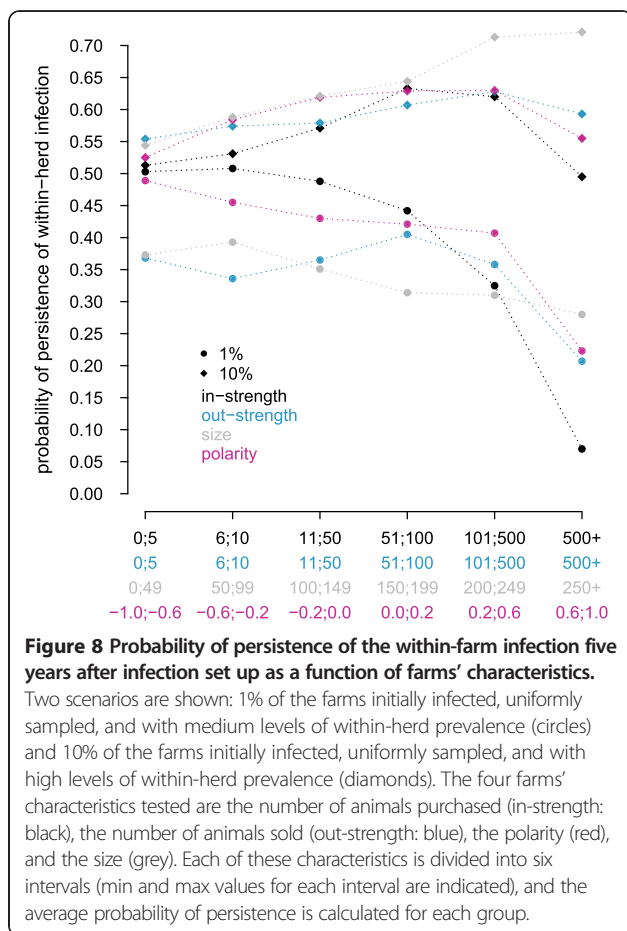
We presented here the first multi-scale spatio-temporal model to predict *Map* spread in a metapopulation of dairy cattle farms. This model couples within-farm dynamics through observed between-farm animal trade movements.



Compared to the few published models of *Map* spread at a regional scale [32,33], this model is original as it simultaneously accounts for stochastic demographic and infection dynamics within dairy farms, indirect local transmission, and data on animal trade, herd size, and farm management. This level of detail is required to accurately represent *Map* spread. Indeed, paratuberculosis is a slow progressive disease with chronic infection and whose prevalence of infection is expected to largely vary among infected farms as well as over the course of infection in a given farm [31]. Due to the fidelity of the model in representing mechanisms governing *Map* spread, the intensive simulations performed in this study as well as their analysis help to provide a better understanding of the within and between-farm infection dynamics.

Cattle movements are modelled explicitly based on real trade data, which allows us for accounting for the time-varying nature of such a network. In Europe, most national cattle identification databases are well documented, movements being recorded daily. The analysis of the FCID showed that connections between nodes vary among years, a very small proportion of the links

being preserved over time [5]. Moreover, the number of farms decreases due to farm merging. The available data also allows us to reproduce the demographic trends over the considered period, specifically for each farm. Indeed, herd size and farm management (especially the renewal of adults, culling, and trade) can be highly variable among years. Our model is data-driven, which can be viewed as a strength or as a limitation. On the one hand, this enables us to provide a realistic representation of interacting farms at a regional scale, and therefore to more precisely identify the mechanisms involved in the spread of pathogens and the main drivers for their subsequent control. On the other hand, it constrains the simulation period to the range of observed data. This limitation could be overcome if it was possible to generate network dynamics for unobserved time horizons. Therefore, there is an urgent need for predictive models of animal trade movements in order to not only represent past and current situations, but also carry on long-term predictions. The availability of predicted animal trade movements, incorporated into regional models of pathogen spread, would also provide a valuable hand in assessing control measures based on movement



regulations, for example by accounting for farm epidemiological statuses, one of the major options to prevent *Map* introduction in *Map*-free farms.

The model is based on two main simplifying assumptions. First, we assumed that farmers having both dairy and beef production units or having a fattening activity manage the animals related to different activities in separate buildings. Therefore, *Map* transmission between units is expected to be low and negligible. Consequently, we accounted only for dairy and cross-bred females in the model. Movements of beef animals and of males were not represented. Second, as no data was available at the time of the study on *Map* prevalence (proportion of infected farms or infected animals), we assumed that the risk of purchasing an infected animal from outside the metapopulation considered was the same as the risk within the metapopulation. In the absence of control measures in or outside the modelled area, assuming such a homogeneous risk is relevant. However, such an assumption should be relaxed to account for a spatial heterogeneity in *Map* prevalence, especially if control measures implemented in the region considered and outside this region are not the same.

According to our model predictions, *Map* infection is highly persistent over time at a regional scale, regardless of the initial prevalence of infection. The number of new infections of farms is sufficient to avoid local extinctions. Hence, even for regions with a low proportion of infected farms, *Map* spread will not fade out spontaneously, without the use of effective control strategies. This is consistent with the observed situation in the considered region, Brittany (in Northwestern France), characterized by a high density of dairy cattle, where bovine paratuberculosis is known as endemic [39]. Similar patterns are observed in a large number of other regions in the world [15]. Theoretical work carried out on the persistence of infectious diseases in a metapopulation mainly concerned curable diseases. In those contexts, the probability of extinction of the infection has been shown to be highly related to the rate of animal movements [40,41]. For chronic diseases such as paratuberculosis, extinction will not occur at a regional scale without human interventions, and this even for low movement rates among populations.

Our model predictions support very high proportions of infected farms, showing a continuous increase in the number of infected farms over a nine-year period, irrespective of the proportion of initially infected farms and their intra-herd prevalence of infection. This is in agreement with current knowledge, the prevalence of *Map* infection being assumed to be higher than 50% and still increasing in most countries with a significant dairy industry [14]. The screening of bovine paratuberculosis in the field is rendered very difficult due to the long incubation period and to the low sensitivity of available diagnostic tests currently used in routine [42]. Therefore, the true prevalence of infection remains mostly unknown. Our model provides valuable indications on *Map* spread at a regional scale and its possible drivers. We can expect that, without any control measures, *Map* infection will spread to all reachable farms, i.e. all those purchasing animals even occasionally. The probability of being infected at least once during a period is related to the number of animals purchased over that period. Considering the most probable levels of infection in a region with a high density of dairy farms [14,16], we can derive from our model predictions that farms buying a minimum of 3 animals per year have a risk of acquiring infection during a period of 9 years greater than 0.5.

Incoming and outgoing movements to and from a farm localized in a metapopulation are expected to modify pathogen spread in that farm compared to pathogen spread in an isolated farm. As expected, reintroducing *Map* infected animals in infected farms led to a faster spread and a greater persistence at the farm level. Moreover, the probability of *Map* reintroduction increased with the number of incoming movements. However,

infection persistence may decrease with an increase in the number of animals exchanged. This clearly evidences the interaction between population dynamics and infection dynamics. At low prevalence of infection in the metapopulation, the risk of purchasing infected animals is low. A high turnover (to keep constant the herd size) within farms associated with a large purchasing rate increase the probability of removing infected animals and therefore decrease persistence. On the contrary, when the prevalence is high, persistence is no longer affected by the within-herd turnover. The worst situation then consists in farms with a high number of incoming movements but a low turnover. This can occur for farms that enlarge their livestock through purchases, an increasingly widespread behaviour.

While the drivers of *Map* spread at a regional scale are not expected to vary with its speed, the simulated propagation is probably much faster than the one in the field at the emergence of paratuberculosis in Western France. Indeed, much fewer trade exchanges occurred between farms during the last century, whereas farms were more numerous [37]. The increase in animal trade movements and farm merging could have led to a significant increase in *Map* spread. However, accurate data on animal trade corresponding to the early stages of *Map* invasion would be necessary to validate these hypotheses.

Our model has enabled a better understanding of *Map* spread at a regional scale, as related to herd population dynamics and time-varying trade patterns between farms. This model can be used to predict *Map* spread in any dairy farming region, as long as data on herd demography, farm management, and animal movements is available. In the absence of current knowledge on the exact epidemiological situation in the field, this model is a valuable tool for evaluating and prioritizing combined control measures for various within-herd and regional levels of infection.

Additional files

Additional file 1: The within-herd model of *Map* spread. This file contains equations of the within-herd dynamics and definition and values of parameters.

Additional file 2: Network characteristics. This file contains graphs representing distributions of herd size and of characteristics of the network describing cattle trade data for Brittany over the period 2005-2013.

Additional file 3: Population dynamics calibration. This file contains graphs on population dynamics (data versus simulation).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

All authors were involved in the study design and all aspects of the work. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was carried out with the financial support of the French Research Agency (ANR), Program Investments for the Future, project ANR-10-BINF-07

(MIHMES), and the European Union through the European fund for the regional development (FEDER) of Pays-de-la-Loire. We thank the DGA1 and GDS Bretagne for providing the data.

Received: 31 March 2015 Accepted: 19 August 2015

Published online: 25 September 2015

References

- Keeling MJ, Eames KTD (2005) Networks and epidemic models. *J R Soc Interface* 2:295–307
- Volkova VV, Howey R, Savill NJ, Woolhouse MEJ (2010) Potential for transmission of infections in networks of cattle farms. *Epidemics* 2:116–122
- Danon L, Ford AP, House T, Jewell CP, Keeling MJ, Roberts GO, Ross JV, Vernon MC (2011) Networks and the epidemiology of infectious disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2011:284909
- Buhenker MG, Tildesley MJ, Lindström T, Grear DA, Portacci K, Miller RS, Lombard JE, Werkman M, Keeling MJ, Wennergren U, Webb CT (2014) The impact of movements and animal density on continental scale cattle disease outbreaks in the United States. *PLoS One* 9:e91724
- Dutta BL, Ezanno P, Vergu E (2014) Characteristics of the spatio-temporal network of cattle movements in France over a 5-year period. *Prev Vet Med* 117:79–94
- Dubé C, Ribble C, Kelton D, McNab B (2009) A review of network analysis terminology and its application to foot-and-mouth disease modelling and policy development. *Transbound Emerg Dis* 56:73–85
- Kao RR, Danon L, Green DM, Kiss IZ (2006) Demographic structure and pathogen dynamics on the network of livestock movements in Great Britain. *Proc Biol Sci* 273:1999–2007
- Nöremark M, Håkansson N, Lewerin SS, Lindberg A, Jonsson A (2011) Network analysis of cattle and pig movements in Sweden: measures relevant for disease control and risk based surveillance. *Prev Vet Med* 99:78–90
- Rautureau S, Dufour B, Durand B (2010) Vulnerability of animal trade networks to the spread of infectious diseases: a methodological approach applied to evaluation and emergency control strategies in cattle, France, 2005. *Transbound Emerg Dis* 58:110–120
- Bajardi P, Barrat A, Natale F, Savini L, Colizza V (2011) Dynamical patterns of cattle trade movements. *PLoS One* 6:e19869
- Vernon MC (2011) Demographics of cattle movements in the United Kingdom. *BMC Vet Res* 7:31
- Mweu MM, Fournié G, Halasa T, Toft N, Nielsen SS (2013) Temporal characterisation of the network of Danish cattle movements and its implication for disease control: 2000–2009. *Prev Vet Med* 110:379–387
- Brooks-Pollock E, Roberts GO, Keeling MJ (2014) A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature* 511:228–231
- Behr MA, Collins DM (2010) Paratuberculosis: Organism, Disease, Control. CABI, Oxfordshire
- Nielsen SS, Toft N (2009) A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe. *Prev Vet Med* 88:1–14
- Guicharnaud M (2009) Description de la prevalence de la paratuberculose chez les bovins laitiers dans le monde : revue et analyse. Ecole Nationale Veterinaire de Nantes, Nantes
- Ott SL, Wells SJ, Wagner BA (1999) Herd-level economic losses associated with John's disease on US dairy operations. *Prev Vet Med* 40:179–192
- Lombard JE, Garry FB, McCluskey BJ, Wagner BA (2005) Risk of removal and effects on milk production associated with paratuberculosis status in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc* 227:1975–1981
- Windsor PA, Whittington RJ (2010) Evidence for age susceptibility of cattle to John's disease. *Vet J* 184:37–44
- Whittington RJ, Windsor PA (2009) In utero infection of cattle with *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: a critical review and meta-analysis. *Vet J* 179:60–69
- van Roermund HJW, Bakker D, Willemsen PTJ, de Jong MCM (2007) Horizontal transmission of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in cattle in an experimental setting: calves can transmit the infection to other calves. *Vet Microbiol* 122:270–279
- Marcé C, Ezanno P, Weber MF, Seegers H, Pfeiffer DU, Fourichon C (2010) Invited review: Modeling within-herd transmission of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in dairy cattle: a review. *J Dairy Sci* 93:4455–4470
- Humphrey RW, Stott AW, Adams C, Gunn GJ (2006) A model of the relationship between the epidemiology of John's disease and the environment in suckler-beef herds. *Vet J* 172:432–445

24. Benedictus A, Mitchell RM, Linde-Widmann M, Sweeney R, Fyock T, Schukken YH, Whitlock RH (2008) Transmission parameters of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infections in a dairy herd going through a control program. *Prev Vet Med* 83:215–227
25. Cho J, Tauer LW, Schukken YH, Gómez MI, Smith RL, Lu Z, Grohn YT (2012) Economic analysis of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis vaccines in dairy herds. *J Dairy Sci* 95:1855–1872
26. Pouillot R, Dufour B, Durand B (2004) A deterministic and stochastic simulation model for intra-herd paratuberculosis transmission. *Vet Res* 35:53–68
27. van Roermund HJW, van Vos AM, de Jong MCM (2002) Within-herd transmission of paratuberculosis and the possible role of infectious calves. In *Proceedings of the Seventh International Colloquium on Paratuberculosis*, Bilbao, Spain, June 11–14, pp. 368–370
28. Lu Z, Schukken YH, Smith RL, Grohn YT (2010) Stochastic simulations of a multi-group compartmental model for Johne's disease on US dairy herds with test-based culling intervention. *J Theor Biol* 264:1190–1201
29. Lu Z, Schukken YH, Smith RL, Grohn YT (2013) Using vaccination to prevent the invasion of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in dairy herds: A stochastic simulation study. *Prev Vet Med* 110:335–345
30. Marcé C, Ezanno P, Seegers H, Pfeiffer DU, Fourichon C (2011) Within-herd contact structure and transmission of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in a persistently infected dairy cattle herd. *Prev Vet Med* 100:116–125
31. Marcé C, Ezanno P, Seegers H, Pfeiffer DU, Fourichon C (2011) Predicting fadeout versus persistence of paratuberculosis in a dairy cattle herd for management and control purposes: a modelling study. *Vet Res* 42:36
32. Ezanno P, van Schaik G, Weber MF, Heesterbeek JAP (2005) A modeling study on the sustainability of a certification-and-monitoring program for paratuberculosis in cattle. *Vet Res* 36:811–826
33. Carlslake D, Grant W, Green LE, Cave J, Greaves J, Keeling M, McEldowney J, Weldegebriel H, Medley GF (2011) Endemic cattle diseases: comparative epidemiology and governance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366:1975–1986
34. Hagan WA (1938) Age as a factor in susceptibility to Johne's Disease. *Cornell Vet* 28:34–40
35. Nielsen SS, Ersbøll AK (2006) Age at occurrence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in naturally infected dairy cows. *J Dairy Sci* 89:4557–4566
36. Whitlock RH, Wells SJ, Sweeney RW, Van Tiem J (2000) ELISA and fecal culture for paratuberculosis (Johne's disease): sensitivity and specificity of each method. *Vet Microbiol* 77:387–398
37. French cattle census datas. [<http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/recensements-agricoles/>]. Accessed 26 August 2015.
38. R-software. [<http://www.r-project.org/>]. Accessed 26 August 2015
39. Grandjean M (2013) Etude longitudinale des profils d'excretion de *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis existants chez des bovins en troupeaux laitiers infectés. Ecole Nationale Veterinaire de Nantes, Nantes
40. Jesse M, Ezanno P, Davis S, Heesterbeek JAP (2008) A fully coupled, mechanistic model for infectious disease dynamics in a metapopulation: movement and epidemic duration. *J Theor Biol* 254:331–338
41. Hagenaars TJ, Donnelly CA, Ferguson NM (2004) Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases. *J Theor Biol* 229:349–359
42. Nielsen SS, Toft N (2008) Ante mortem diagnosis of paratuberculosis: a review of accuracies of ELISA, interferon- γ assay and faecal culture techniques. *Vet Microbiol* 129:217–235
43. Marcé C, Guatteo R, Bareille N, Fourichon C (2010) Dairy calf housing systems across Europe and risk for calf infectious diseases. *Animal* 4:1588–1596
44. Whitlock RH, Buerge C (1996) Preclinical and clinical manifestations of paratuberculosis (including pathology). *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 12:345–356
45. Nielsen SS (2008) Transitions in diagnostic tests used for detection of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infections in cattle. *Vet Microbiol* 132:274–282
46. Matthews HT (1947) On Johne's disease. *Vet Rec* 59:397–401
47. Streeter RN, Hoffsis GF, Bechnielsen S, Shulaw WP, Rings M (1995) Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from colostrum and milk of subclinically infected cows. *Am J Vet Res* 56:1322–1324
48. Sweeney RW, Whitlock RH, Rosenberger AE (1992) *Mycobacterium paratuberculosis* isolated from fetuses of infected cows not manifesting signs of the disease. *Am J Vet Res* 53:477–480
49. Begg DJ, Whittington RJ (2008) Experimental animal infection models for Johne's disease, an infectious enteropathy caused by *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Vet J* 176:129–145
50. Nielsen SS, Enevoldsen C, Toft N (2006) Milk production losses associated with bovine paratuberculosis diagnosed from repeated testing. In *Proceedings of the 11th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, Cairns, Australia, pp. 619–621
51. Jørgensen JB (1977) Survival of *Mycobacterium paratuberculosis* in slurry. *Nord Vet Med* 29:267–270
52. Whittington RJ, Marshall DJ, Nicholls PJ, Marsh IB, Reddacliff LA (2004) Survival and Dormancy of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in the Environment. *Appl Environ Microbiol* 70:2989–3004
53. Giese SB, Ahrens P (2000) Detection of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in milk from clinically affected cows by PCR and culture. *Vet Microbiol* 77:291–297
54. Magnusson M, Christiansson A, Svensson B, Kolstrup C (2006) Effect of different premilking manual teat-cleaning methods on bacterial spores in milk. *J Dairy Sci* 89:3866–3875
55. Vissers MM, Driehuis F, Te Giffel MC, De Jong P, Lankveld JM (2006) Improving farm management by modeling the contamination of farm tank milk with butyric acid bacteria. *J Dairy Sci* 89:850–858
56. Rossiter CA, Burhans WS (1996) Farm-specific approach to paratuberculosis (Johne's disease) control. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 12:383–415
57. Whittington RJ, Reddacliff LA, Marsh I, McAllister S, Saunders V (2000) Temporal patterns and quantification of excretion of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in sheep with Johne's disease. *Aust Vet J* 78:34–37
58. Jørgensen JB (1982) An improved medium for culture of *Mycobacterium paratuberculosis* from bovine feces. *Acta Vet Scand* 23:325–335

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Modelling of paratuberculosis spread between dairy cattle farms at a regional scale

Additional files

Gael Beaunée^{1,2}, Elisabeta Vergu¹ and Pauline Ezanno²

¹ INRA, UR1404 MaIAGE, F78352 Jouy-en-Josas, France

² INRA, Oniris, LUNAM Université, UMR1300 BioEpaR, CS40706, F-44307, Nantes, France

Corresponding author: gael.beaunee@jouy.inra.fr

Additional file 1

The within-herd model of Map spread

A Equations for the within-herd dynamic

The description of the within-herd model we used corresponds to an update of the model described in [31], which we formalized here for the first time. The modifications we introduced are mainly related to flows corresponding to births and exits, in order to take into account population dynamics specifically for each herds.

Specifically, births are plugged into the model based on data and male calves are no longer considered. In addition, the density dependence of exit rates has been removed. The population dynamics is now stabilized through specific exit rates for each herd, the purchase and sale of animals being defined by the data on cattle movements. Information in the database used (FCID, see section entitled "Animal trade data and network representation" in the main manuscript) does not allow us to calculate mortality and culling rates per parity (it is not possible to obtain the number of calvings per animal from the information available). Therefore, mortality and culling rates are calculated by age group for adults (1, 2, 3, 4 and 5+ correspond to the number of years following the entry into the adult stage).

The set of parameters used are described in Additional files 2 and 3.

Notations

In the following equations, $X_{(t,a)}$ is the number of animals in health state X at time t and age a . Age is given in weeks until the entry in the adult stage (from 1 to ad , with intermediary stages w for weaning age, y for young heifers age, h for heifers age and u for maximal age in the susceptible compartments), then by age group (A_1 to A_{5+}). Some variables can have a prefix: " b " for births in health states X (bX), " N " for animals transiting between two health states (NX) and " s " for exits (mortality and culling) (sX). After entering the adult stage, flows corresponding to aging are noted using a superscript ng , whereas those remaining in the same age group are noted using a superscript sg . $N_{(t,a)}$ is the number of animals of age a at time t . Average duration in health states are noted by v_X . The remaining terms used are defined when introduced.

Equations for the updating of variables describing health states

In this section we introduce the equations for the updating of variables corresponding to the health states, for a given herd i . Connexions between herds are possible by adding a term representing animal movements in the equations below.

Susceptible (S) and Resistant (R)

$$S_{(t+1,a=1)} = bS - NT_{(t+1,a)}$$

$$S_{(t+1,a \in [2;52])} = [S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}] - NT_{(t+1,a)}$$

$$R_{(t+1,a=53)} = S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}$$

$$R_{(t+1,a \in [54;ad])} = R_{(t,a-1)} - sR_{(t,a-1)}$$

–

$$R_{(t+1,a=A_1)} = R_{(t,A_1)}^{sg} - sR_{(t,A_1)}^{sg} + R_{(t,ad)} - sR_{(t,ad)}$$

$$R_{(t+1,A_i \in [A_2;A_4])} = R_{(t,A_i)}^{sg} - sR_{(t,A_i)}^{sg} + R_{(t,A_{i-1})}^{ng} - sR_{(t,A_{i-1})}^{ng}$$

$$R_{(t+1,a=A_{5+})} = R_{(t,A_i)} - sR_{(t,A_i)} + R_{(t,A_{i-1})}^{ng} - sR_{(t,A_{i-1})}^{ng}$$

Transiently infected (T)

$$T_{(t+1,a=1)} = bT + NT_{(t+1,a)}$$

$$T_{(t+1,a \in [2;52])} = [T_{(t,a-1)} - sT_{(t,a-1)}] - NL_{(t+1,a)} + NT_{(t+1,a)}$$

$$T_{(t+1,a \in [53;ad])} = [T_{(t,a-1)} - sT_{(t,a-1)}] - NL_{(t+1,a)}$$

Latently infected (L)

$$L_{(t+1,a=2)} = NL_{(t+1,a)}$$

$$L_{(t+1,a \in [3;h])} = [L_{(t,a-1)} - sL_{(t,a-1)}] + NL_{(t+1,a)}$$

$$L_{(t+1,a \in [h+1;ad])} = [L_{(t,a-1)} - sL_{(t,a-1)}] - NIs_{(t+1,a)} + NL_{(t+1,a)}$$

–

$$L_{(t+1,A_1)} = [L_{(t,A_1)}^{sg} - sL_{(t,A_1)}^{sg} + L_{(t,ad)} - sL_{(t,ad)} + T_{(t,ad)} - sT_{(t,ad)}] - NIs_{(t+1,A_1)}$$

$$L_{(t+1,A_i \in [A_2;A_4])} = [L_{(t,A_i)}^{sg} - sL_{(t,A_i)}^{sg} + L_{(t,A_{i-1})}^{ng} - sL_{(t,A_{i-1})}^{ng}] - NIs_{(t+1,A_i)}$$

$$L_{(t+1,A_{5+})} = [L_{(t,A_{5+})} - sL_{(t,A_{5+})} + L_{(t,A_4)}^{ng} - sL_{(t,A_4)}^{ng}] - NIs_{(t+1,A_{5+})}$$

Subclinically infected (Is)

$$Is_{(t+1,a=h+1)} = NIs_{(t+1,a)}$$

$$Is_{(t+1,a \in [h+2;ad])} = [Is_{(t,a-1)} - sIs_{(t,a-1)}] - NIs_{(t+1,a)} + NIs_{(t+1,a)}$$

–

$$Is_{(t+1,A_1)} = [Is_{(t,A_1)}^{sg} - sIs_{(t,A_1)}^{sg} + Is_{(t,ad)} - sIs_{(t,ad)}] - NIs_{(t+1,A_1)} + NIs_{(t+1,A_1)}$$

$$Is_{(t+1,A_i \in [A_2;A_4])} = [Is_{(t,A_i)}^{sg} - sIs_{(t,A_i)}^{sg} + Is_{(t,A_{i-1})}^{ng} - sIs_{(t,A_{i-1})}^{ng}] - NIs_{(t+1,A_i)} + NIs_{(t+1,A_i)}$$

$$Is_{(t+1,A_{5+})} = [Is_{(t,A_{5+})} - sIs_{(t,A_{5+})} + Is_{(t,A_4)}^{ng} - sIs_{(t,A_4)}^{ng}] - NIs_{(t+1,A_{5+})} + NIs_{(t+1,A_{5+})}$$

Clinically infected (Ic)

$$Ic_{(t+1,a=h+2)} = NIc_{(t+1,a)}$$

$$Ic_{(t+1,a \in [h+3;ad])} = [Ic_{(t,a-1)} - sIc_{(t,a-1)}] + NIc_{(t+1,a)}$$

—

$$Ic_{(t+1,A_1)} = [Ic_{(t,A_1)}^{sg} - sIc_{(t,A_1)}^{sg} + Ic_{(t,ad)} - sIc_{(t,ad)}] + NIc_{(t+1,A_1)}$$

$$Ic_{(t+1,A_i \in [A_2;A_4])} = [Ic_{(t,A_i)}^{sg} - sIc_{(t,A_i)}^{sg} + Ic_{(t,A_{i-1})}^{ng} - sIc_{(t,A_{i-1})}^{ng}] + NIc_{(t+1,A_i)}$$

$$Ic_{(t+1,A_{5+})} = [Ic_{(t,A_{5+})} - sIc_{(t,A_{5+})} + Ic_{(t,A_4)}^{ng} - sIc_{(t,A_4)}^{ng}] + NIc_{(t+1,A_{5+})}$$

Equations describing flows

Births (bX)

At each time step t , births are plugged into the model from data. This corresponds to the total number of births of dairy females, and is noted by $Births(t)$.

These births are then distributed into S and T states

$$bS_{(t)} = bS_{(t)}^R + bS_{(t)}^L + bS_{(t)}^{Is} + bS_{(t)}^{Ic} \quad \text{and} \quad bT_{(t)} = bT_{(t)}^L + bT_{(t)}^{Is} + bT_{(t)}^{Ic},$$

where

$$bS_{(t)}^R = nbC_{(t)}^R$$

$$bS_{(t)}^L = nbC_{(t)}^L - bT_{(t)}^L, \quad bT_{(t)}^L \sim Bin(nbC_{(t)}^L; p_L)$$

$$bS_{(t)}^{Is} = nbC_{(t)}^{Is} - bT_{(t)}^{Is}, \quad bT_{(t)}^{Is} \sim Bin(nbC_{(t)}^{Is}; p_{Is})$$

$$bS_{(t)}^{Ic} = nbC_{(t)}^{Ic} - bT_{(t)}^{Ic}, \quad bT_{(t)}^{Ic} \sim Bin(nbC_{(t)}^{Ic}; p_{Ic})$$

In equations above, $nbC_{(t)}^X$ is the number of female calves alive born at time t . It is obtained from $nbV_{(t)}^X$, the number of female calves born at time t , from cows in the health state X :

$$nbC_{(t)}^X \sim Bin(nbV_{(t)}^X; 1 - \sigma_B), \text{ where}$$

$$nbV_{(t)}^X = nbV_{(t,ad)}^X + \sum_{i=1}^{i=5} nbV_{(t,A_i)}^X, \text{ and}$$

$$nbV_{(t,a)}^X \sim Multinomial(nbV_{(t,a)}, p_{(t,a)}), \text{ where}$$

$$p_{(t,a)} = \left(\frac{R_{(t,a)}}{N_{(t,a)}}, \frac{L_{(t,a)}}{N_{(t,a)}}, \frac{Is_{(t,a)}}{N_{(t,a)}}, \frac{Ic_{(t,a)}}{N_{(t,a)}} \right) \text{ with } N_{(t,a)} = \sum_{X \in (R,L,Is,Ic)} X_{(t,a)}, \text{ for } a \in \{ad, A_{i \in \{1,2,3,4,5\}}\}.$$

Irrespective to the health state, the number of births per age group, $nbV_{(t,a)}$, is given by:

$$nbV_{(t,a)} \sim Multinomial \left(Births(t), p_{(t,a)} \right), \text{ where}$$

$$p_{(t,a)} = \left(\frac{K_{(t,ad)}}{K_{(t)}}, \frac{K_{(t,A_1)}}{K_{(t)}}, \frac{K_{(t,A_2)}}{K_{(t)}}, \frac{K_{(t,A_3)}}{K_{(t)}}, \frac{K_{(t,A_4)}}{K_{(t)}}, \frac{K_{(t,A_5)}}{K_{(t)}} \right) \text{ with } K_{(t)} = \sum_{a \in \{ad, A_i \in \{1,2,3,4,5\}\}} K_{t,a}$$

and

$$K_{(t,ad)} = \min \left(\sum_{i=1}^{i=5} N_{(t,A_i)} \times \sigma_{A(i)}; N_{(t,ad)} \right),$$

$$K_{(t,A_i)} = N_{(t,A_i)} \times (1 - \sigma_{A(i)}).$$

We note that at the age of moving in the adult group (ad), all the animals in the health state T enter the health state L ($L_{(t,ad)} = L_{(t,ad)} + T_{(t,ad)}$).

Change in age group (X^x)

$$X_{(t,A_i)} = X_{(t,A_i)}^{sg} + X_{(t,A_i)}^{ng}$$

$$X_{(t,A_i)}^{ng} \sim Bin \left(X_{(t,A_i)}; \frac{1}{\tau_{aa}} \right), \text{ where } X = \{R, L, Is, Ic\},$$

and τ_{aa} is the average time spent in each of age group A_1 to A_4 .

Exits (sX)

The mortality of calves during the first week of life is applied at birth and defined above in the section concerning births.

From age 1 to ad , mortality and culling rates σ_x are defined as:

- $a \in \{1; 2\} \rightarrow \sigma_x = \sigma_{c1}$
- $a \in \{3; w\} \rightarrow \sigma_x = \sigma_{c2}$
- $a \in \{w + 1; ad\} \rightarrow \sigma_x = \sigma_{c3}$

Then, exits following death and culling write as:

for $a \in \{1; ad\}$:

$$sX_{(t,a)} \sim Bin \left(X_{(t,a)}; \sigma_x \right), \text{ where } X = \{S, R, T, L, Is, Ic\},$$

and for $a \in \{A_1; A_{5+}\}$:

$$sX_{(t,A_i)}^x \sim Bin \left(X_{(t,A_i)}^x; \sigma_{Ai} \right), \text{ where } X = \{R, L, Is\},$$

$$sIc_{(t,A_i)}^x \sim Bin \left(Ic_{(t,A_i)}^x; \frac{1}{v_{Ic}} \right), \text{ where } v_{Ic} \text{ is the mean time spent in}$$

the health state Ic .

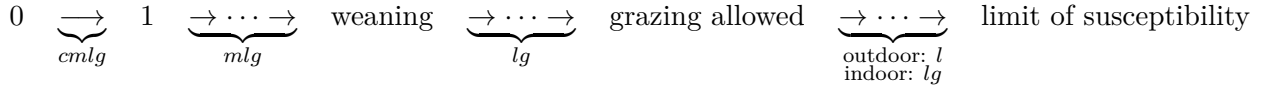
New infections ($S \rightarrow T$, except for *in-utero* transmission)

We have:

$$NT_{(t+1,a)} = inf_{(t+1,a)}^c + inf_{(t+1,a)}^m + inf_{(t+1,a)}^l + inf_{(t+1,a)}^g$$

Superscripts correspond to different possible routes of transmission, respectively colostrum (c), milk (m), local environment (l) and global environment (g). New infections by *in-utero* transmission are accounted for through births.

By age, the possible routes of infection are:



Transmission through colostrum

It is considered that calves drink colostrum from their mothers during the first three days before drinking milk:

$$inf_{(t+1,a=1)}^c = \sum_1^{bS_{(t)}^{Is}} \left[\text{Bern} \left(1 - \exp \left(-\frac{\beta_l q_c^{Is}}{\alpha} \right) \right) \right] + \sum_1^{bS_{(t)}^{Ic}} \left[\text{Bern} \left(1 - \exp \left(-\frac{\beta_l q_c^{Ic}}{\alpha} \right) \right) \right],$$

with

$$q_c^{Is} \sim \text{Bern}(sh_{Is}) \times \left[3 \times b \left(10^5 \cdot \text{Beta}(8; 8) + 1 + 10^3 \cdot \text{Beta}(1; 25) \right) \right],$$

$$q_c^{Ic} \sim \text{Bern}(sh_{Ic}) \times \left[3 \times b \left(10^5 \cdot \text{Beta}(8; 8) + 10^{(3+10 \cdot \text{Beta}(50; 200))} \right) \right].$$

Transmission through milk

Regarding the age, we have:

$$a = 1 : \quad inf_{(t+1,a)}^m \sim \text{Bin} \left(bS; 1 - \exp \left(-\frac{\beta_l q_l \frac{4}{7}}{\alpha} \right) \right),$$

$$a \in \{2; w\} : \quad inf_{(t+1,a)}^m \sim \text{Bin} \left([S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}]; \left[1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \cdot \frac{\beta_l q_l}{\alpha} \right) \right] \right),$$

with

$$q_l = \frac{7 \times d \times (Q_{Is(t)}^{milk} + Q_{Ic(t)}^{milk})}{\text{MilkTot}_{(t)}}$$

where

$$Q_{I_s(t)}^{milk} = 7 \times \varepsilon \times g_{I_s} \times \left(\sum_1^{nbExcr_{(t)}^{I_s}} (10^5 \cdot Beta(8; 8)) + \sum_1^{nbLac_{(t)}^{I_s}} (1 + 10^3 \cdot Beta(1; 25)) \right),$$

$$Q_{I_c(t)}^{milk} = 7 \times \varepsilon \times g_{I_c} \times \left(\sum_1^{nbExcr_{(t)}^{I_c}} (10^5 \cdot Beta(8; 8)) + \sum_1^{nbLac_{(t)}^{I_c}} 10^{(3+10 \cdot Beta(50; 200))} \right),$$

$$MilkTot_{(t)} = 7 \times \varepsilon \times \left(nbLac_{(t)}^R + g_L \cdot nbLac_{(t)}^L + g_{I_s} \cdot nbLac_{(t)}^{I_s} + g_{I_c} \cdot nbLac_{(t)}^{I_c} \right).$$

with

$$nbExcr_{(t)}^{I_s} \sim Bin \left(nbLac_{(t)}^{I_s}; sh_{I_s} \right),$$

$$nbExcr_{(t)}^{I_c} \sim Bin \left(nbLac_{(t)}^{I_c}; sh_{I_c} \right),$$

$$nbLac_{(t)}^R \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} R_{(t,A_i)}, prop \right),$$

$$nbLac_{(t)}^L \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} L_{(t,A_i)}, prop \right),$$

$$nbLac_{(t)}^{I_s} \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} Is_{(t,A_i)}, prop \right),$$

$$nbLac_{(t)}^{I_c} \sim Bin \left(\sum_{i=1}^{i=5} Ic_{(t,A_i)}, prop \right).$$

Local transmission (in collective pens, $a \in [1; u]$)

$$inf_{(t+1,a)}^l \sim Bin \left(S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}; p_{inf(t+1,a)}^i \right),$$

where

during housing period:

$$p_{inf(t+1,a)}^i = 1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \cdot \frac{\beta_c E_{(t+1)}^i}{\alpha N_{(t+1)}^i} \right), \text{ and}$$

during grazing period, regarding the age,

$$a \in [1; 26] : p_{inf(t+1,a)}^i = 1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \cdot \frac{\beta_c E_{(t+1)}^i}{\alpha N_{(t+1)}^i} \right),$$

$$a \in [27; u] : p_{inf(t+1,a)}^i = 1 - \exp \left(-e^{(-\gamma(a-1))} \cdot \frac{\beta_o E_{(t+1)}^i}{\alpha N_{(t+1)}^i} \right).$$

$N_{(t+1)}^i$ is the total number of animals in environment i , across all health states, and E^i represents the quantity of bacteria in the environment, with i corresponding to the specific area.

Global transmission

This occurs up to the age allowing to go to the pasture (26 weeks - 6 months) during the grazing period, and up to the age limit for sensitivity (u) during the housing period:

$$inf_{(t+1,a)}^g \sim Bin \left(S_{(t,a)} - sS_{(t,a)}; p_{inf_{(t+1,a)}^g} \right),$$

where

$$p_{inf_{(t+1,a)}^g} = 1 - \exp \left(-\exp[-h(a-1)] \cdot \frac{\beta_g E_{(t+1)}^g}{\alpha N_{(t+1)}^g} \right), \quad \text{with} \quad E_{(t+1)}^g = \sum_{i=1}^{i=5} E_{(t+1)}^{INTi}$$

E^{INTi} represents the quantity of bacteria in the environment where INT i corresponds to a specific area (see the section below about the dynamics of bacteria in the environments).

New latently infected ($T \rightarrow L$)

For $a < ad$:

$$NL_{(t+1,a \in [2;ad-1])} \sim Bin \left(T_{(t,a)} - sT_{(t,a)}; \frac{1}{v_T} \right).$$

After age ad , there are no more animals in T state.

New subclinically infected ($L \rightarrow Is$)

For heifers:

$$NIS_{(t+1,a \in [h+1;ad])} \sim Bin \left(L_{(t,a)} - sL_{(t,a)}; \frac{1}{v_L} \right).$$

For cows:

$$NIS_{(t+1,A_i)} \sim Bin \left(n; \frac{1}{v_L} \right),$$

with, regarding the age,

$$\begin{aligned} A_1 \rightarrow n &= \left[L_{(t,A_1)}^{sg} - sL_{(t,A_1)}^{sg} + L_{(t,ad)} - sL_{(t,ad)} + T_{(t,ad)} - sT_{(t,ad)} \right], \\ \{A_2; A_4\} \rightarrow n &= \left[L_{(t,A_i)}^{sg} - sL_{(t,A_i)}^{sg} + L_{(t,A_{i-1})}^{ng} - sL_{(t,A_{i-1})}^{ng} \right], \\ A_{5+} \rightarrow n &= \left[L_{(t,A_{5+})} - sL_{(t,A_{5+})} + L_{(t,A_4)}^{ng} - sL_{(t,A_4)}^{ng} \right]. \end{aligned}$$

New clinically infected ($\mathbf{I_s} \rightarrow \mathbf{I_c}$)

For heifers:

$$NIc_{(t+1, a \in [h+1; ad])} \sim Bin \left(Is_{(t, a)} - sIs_{(t, a)}; \frac{1}{v_{Is}} \right).$$

For cows:

$$NIc_{(t+1, A_i)} \sim Bin \left(n; \frac{1}{v_{Is}} \right),$$

with

$$\begin{aligned} A_1 \rightarrow n &= \left[Is_{(t, A_1)}^{sg} - sIs_{(t, A_1)}^{sg} + Is_{(t, ad)} - sIs_{(t, ad)} \right], \\ \{A_2; A_4\} \rightarrow n &= \left[Is_{(t, A_i)}^{sg} - sIs_{(t, A_i)}^{sg} + Is_{(t, A_{i-1})}^{ng} - sIs_{(t, A_{i-1})}^{ng} \right], \\ A_{5+} \rightarrow n &= \left[Is_{(t, A_{5+})} - sIs_{(t, A_{5+})} + Is_{(t, A_4)}^{ng} - sIs_{(t, A_4)}^{ng} \right]. \end{aligned}$$

New resistant ($\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{R}$)

At age u , the transition from compartment S to compartment R is done in a deterministic way.

Dynamics of bacteria in the environments (\mathbf{E})

The composition of the environments according to the season is the following:

$$\begin{aligned} \text{Grazing : } a &= \overbrace{1 \dots \dots \dots w}^{\text{INT1}} \overbrace{\dots \dots \dots 26}^{\text{INT2}} \overbrace{\dots \dots \dots h}^{\text{EXT1+EXT2}} \overbrace{\dots \dots \dots ad}^{\text{EXT3}} \\ \text{Housing : } a &= \overbrace{1 \dots \dots \dots w}^{\text{INT1}} \overbrace{\dots \dots \dots y}^{\text{INT2}} \overbrace{\dots \dots \dots h}^{\text{INT3}} \overbrace{\dots \dots \dots ad}^{\text{INT4}} \end{aligned}$$

Dynamics of bacteria in the environments (E) are defined below:

$E_{(t+1)}^{\text{INT1}} = E_{(t)}^{\text{INT1}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TNS}}$. If pens are empty, it becomes $E_{(t+1)}^{\text{INT1}} = E_{(t+1)}^{\text{INT1}} \cdot (1 - \mu_{cp})$, where Q represents the quantity of bacteria shed.

During grazing period, we have:

$$\begin{aligned}
E_{(t+1)}^{\text{INT2}} &= E_{(t)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{Ts1}} \\
\text{If } \sum_{a=w+1}^{a=26} SR_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=26} T_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=26} L_{t,a} &= 0 \text{ then } E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t+1)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_{cp}) \\
E_{(t+1)}^{\text{INT3}} &= E_{(t)}^{\text{INT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\
E_{(t+1)}^{\text{INT4}} &= E_{(t)}^{\text{INT4}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\
E_{(t+1)}^{\text{INT5}} &= E_{(t)}^{\text{INT5}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\
E_{(t+1)}^{\text{EXT1}} &= E_{(t)}^{\text{EXT1}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{Ts2}} \\
E_{(t+1)}^{\text{EXT2}} &= E_{(t)}^{\text{EXT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TY}} \\
E_{(t+1)}^{\text{EXT3}} &= E_{(t)}^{\text{EXT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TH}} + Q_{(t)}^{\text{ISH}} + Q_{(t)}^{\text{ICH}}.
\end{aligned}$$

During housing period, we have:

$$\begin{aligned}
E_{(t+1)}^{\text{INT2}} &= E_{(t)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{Ts1}} + Q_{(t)}^{\text{Ts2}} \\
\text{If } \sum_{a=w+1}^{a=52} SR_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=52} T_{t,a} + \sum_{a=w+1}^{a=52} L_{t,a} &= 0 \text{ then } E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t+1)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_{cp}) \\
E_{(t+1)}^{\text{INT3}} &= E_{(t)}^{\text{INT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TY}} \\
E_{(t+1)}^{\text{INT4}} &= E_{(t)}^{\text{INT4}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TH}} + Q_{(t)}^{\text{ISH}} + Q_{(t)}^{\text{ICH}} \\
E_{(t+1)}^{\text{INT5}} &= E_{(t)}^{\text{INT5}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{IS}} + Q_{(t)}^{\text{IC}} \\
E_{(t+1)}^{\text{EXT1}} &= 0, \quad E_{(t+1)}^{\text{EXT2}} = 0, \quad E_{(t+1)}^{\text{EXT3}} = 0.
\end{aligned}$$

Shed quantities of bacteria are defined, regarding the health states and the age, by:

unweaned calves T:

$$Q_{(t)}^{\text{TNS}} = \sum_{a=1}^{a=w} \left[7 \cdot f_1 \cdot 10^6 \cdot \sum_{a=1}^{T_{(t,a)}} \text{Beta}(8.8; 19) \right],$$

weaned calves T, without access to grazing:

$$Q_{(t)}^{\text{Ts1}} = \sum_{a=w+1}^{a=26} \left[7 \cdot f_2 \cdot 10^6 \cdot \sum_{a=w+1}^{T_{(t,a)}} \text{Beta}(8.8; 19) \right],$$

weaned calves T, with access to grazing:

$$Q_{(t)}^{\text{Ts2}} = \sum_{a=27}^{a=y} \left[7 \cdot f_2 \cdot 10^6 \cdot \sum_{a=27}^{T_{(t,a)}} \text{Beta}(8.8; 19) \right],$$

young heifers T:

$$Q_{(t)}^{\text{TY}} = \sum_{a=y+1}^{a=h} \left[7 \cdot f_Y \cdot 10^6 \cdot \sum_{a=y+1}^{T_{(t,a)}} \text{Beta}(8.8; 19) \right],$$

heifers T:

$$Q_{(t)}^{\text{TH}} = \sum_{a=h+1}^{a=ad} \left[7.f_A \cdot 10^6 \cdot \sum^{T_{(t,a)}} \text{Beta}(8.8; 19) \right],$$

heifers Is:

$$\text{if } \sum_{a=h+1}^{a=ad} (I_{S(t,a)}) > 0 : Q_{(t)}^{\text{ISH}} = \sum_{a=h+1}^{a=ad} \left[7.f_A \cdot 10^{(4+10 \times \sum^{I_{S(t,a)}} \text{Beta}(2.65; 17))} \right] \quad \text{else } Q_{(t)}^{\text{ISH}} = 0,$$

cows Is:

$$\text{if } \sum_{i=1}^{i=5} (I_{S(t,A_i)}) > 0 : Q_{(t)}^{\text{IS}} = \sum_{i=1}^{i=5} \left[7.f_A \cdot 10^{(4+10 \times \sum^{I_{S(t,A_i)}} \text{Beta}(2.65; 17))} \right] \quad \text{else } Q_{(t)}^{\text{IS}} = 0,$$

heifers Ic:

$$\text{if } \sum_{a=h+1}^{a=ad} (I_{C(t,a)}) > 0 : Q_{(t)}^{\text{ICH}} = \sum_{a=h+1}^{a=ad} \left[7.f_A \cdot 10^{(8+10 \times \sum^{I_{C(t,a)}} \text{Beta}(2; 17))} \right] \quad \text{else } Q_{(t)}^{\text{ICH}} = 0,$$

cows Ic:

$$\text{if } \sum_{i=1}^{i=5} (I_{C(t,A_i)}) > 0 : Q_{(t)}^{\text{IC}} = \sum_{i=1}^{i=5} \left[7.f_A \cdot 10^{(8+10 \times \sum^{I_{C(t,A_i)}} \text{Beta}(2; 17))} \right] \quad \text{else } Q_{(t)}^{\text{IC}} = 0.$$

B Parameters related to population dynamics

Parameters notation, values and definition are provided in table below. Part of parameters related to population dynamics are specific to each herd, and their values are calibrated from the data (FCID, see table and figure below).

Death rate at birth

Death rate at birth is based on the ratio between the number of animals which died on the day of their birth and the number of animals born during the year:

$$\text{Death rate at birth} = \frac{\text{number of animals died on the day of their birth during the year}}{\text{number of all births during the year}}$$

Death and culling rates

The calculation of death and culling rates is based on the ratio between the number of animals leaving the herd because of self-consumption (SC), culling (C) or death (D), during the year, and the number of presence days of all animals during the same period:

$$\text{Death and culling rates} = \frac{\text{number of animals leaving the herd because of SC, C or D}}{\text{number of presence days of all animals}}$$

This calculation concerns only the females of dairy or mixed breeds, and is made for different age groups used in the within-herd model: young calves (1 to 2 weeks), unweaned calves (3 weeks to weaning = 10 weeks), weaned calves + young heifers + heifers (11 to 130 weeks), and cows by age group (1, 2, 3, 4 and 5+).

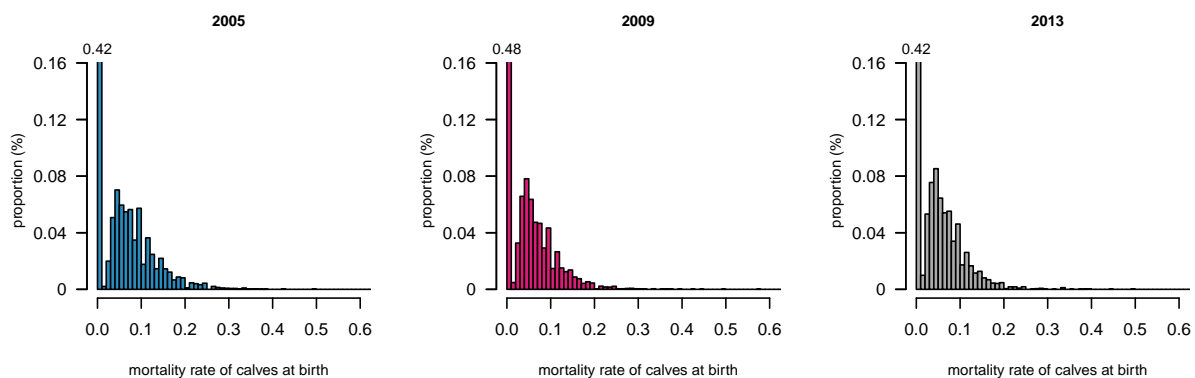
Parameters for management and population dynamics used in the *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (*Map*) infection dynamics model within a structured dairy herd.

Notation	Value	Definition	Source
σ_B	fig. below	Mortality rate of calves at birth	*
σ_{c1}	fig. below	Death rate of female calves, weeks 1 and 2	*
σ_{c2}	fig. below	Death rate of female calves, weeks 3 to weaning	*
σ_{c3}	fig. below	Death rate of heifers from weaning to entry in adult group	*
σ_{Ai}	fig. below	Culling rate of cows in adult group i : 1, 2, 3, 4 and above 5	*
w	10	Weaning age (weeks)	[43]
y	52	Age when entering the young heifer group (weeks)	
h	91	Age when entering the heifer group (weeks)	†
ad	130	Age when entering the adult group (weeks)	†
τ_{aa}	52	Mean time spent in adult age groups 1 to 4 (weeks)	
b	5	Quantity of colostrum fed to calves (L/day for 3 days)	‡
d	7	Quantity of milk fed to calves after 3 days (L/day/calf)	‡
$prop$	0.85	Proportion of lactating cows	†
ε	25	Quantity of milk or colostrum produced (L/day/cow)	†
f_1	0.5	Quantity of faeces produced by a non-weaned calf (kg/day)	‡
f_2	5.5	Quantity of faeces produced by a weaned calf (kg/day)	‡
f_Y	10	Quantity of faeces produced by a heifer (kg/day)	‡
f_A	30	Quantity of faeces produced by a cow (kg/day)	‡
$Graz$	[14 – 26]	Grazing period (1 being the first week of the year)	‡

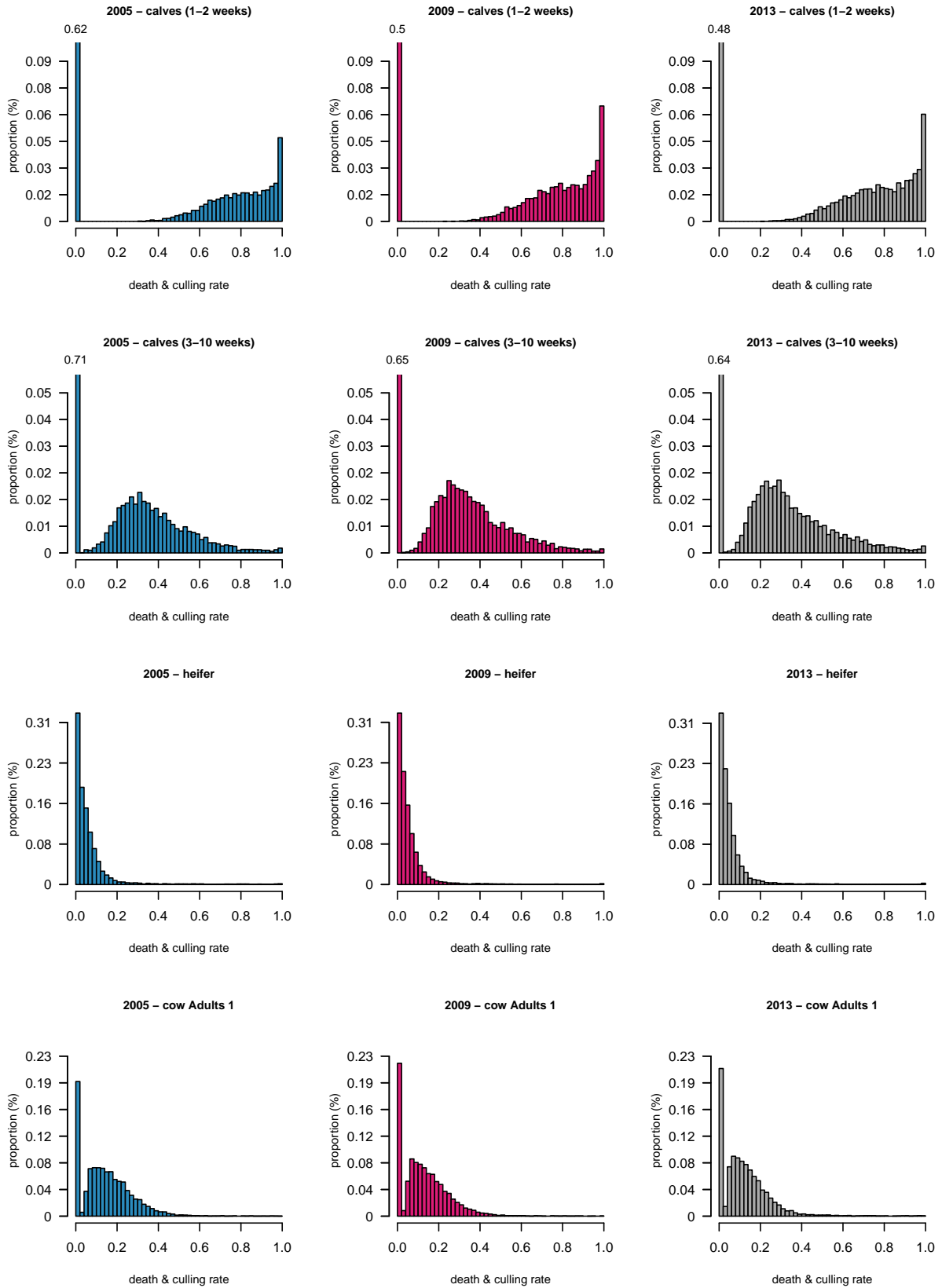
* Calibrated on data, herd specific.

† Agricultural statistics.

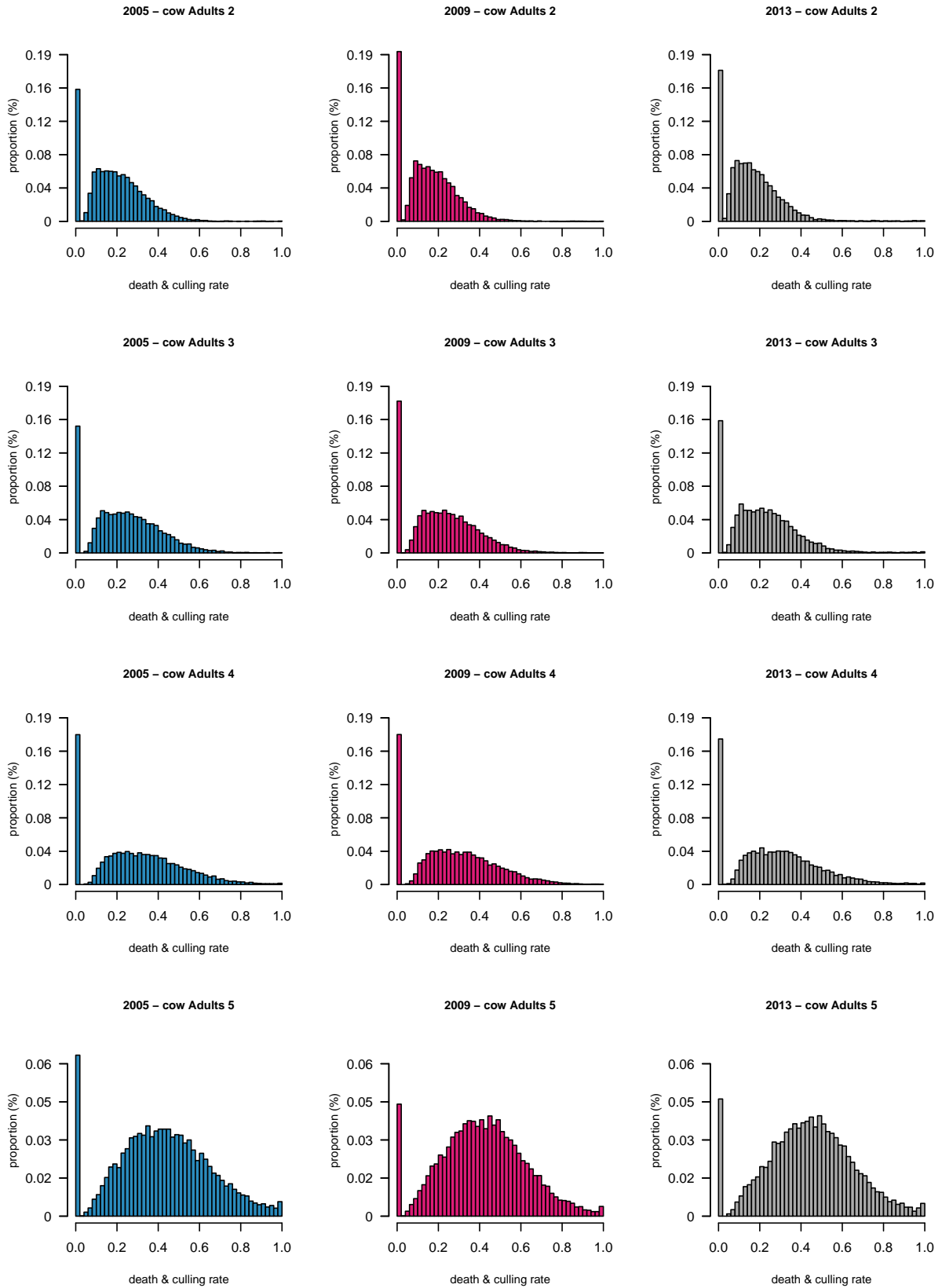
‡ Based on expert opinion.



Distributions of the demographic parameters for years 2005, 2009 and 2013, as calibrated from data: distributions of the mortality rates of calves at birth (σ_B).



Distributions of the demographic parameters for years 2005, 2009 and 2013, as calibrated from data: distributions of death and culling rates per age group (σ_{c1} , σ_{c2} , σ_{c3} and σ_{A1}).



Distributions of the demographic parameters for years 2005, 2009 and 2013, as calibrated from data: distributions of death and culling rates per age group (σ_{A2} , σ_{A3} , σ_{A4} and σ_{A5+}).

C Parameters related to infection dynamics

Parameters for infection and transmission used in the *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (*Map*) infection dynamics model within a structured dairy herd (reproduced from [26] - table 2).

Notation	Value	Definition	Source
p_X	$p_L = 0.149$	Probability of <i>in utero</i> transmission for cow in health state X $X =$ latently infected (L)	[20, 24]
	$p_{I_s} = 0.149$	$X =$ subclinically infected (Is)	
	$p_{I_c} = 0.65$	$X =$ clinically affected (Ic)	
u	52	Maximal age in the susceptible compartment (weeks)	[34, 44]
γ	0.1	Susceptibility follows an exponential decrease : $exp(-\gamma(\text{age} - 1))$	[19]
v_X		Mean time spent in health state X (weeks)	
	$v_T = 26$	$X =$ transiently infectious (T)	[21]
	$v_L = 52$	$X =$ latently infected (L)	[35, 45]
	$v_{I_s} = 104$	$X =$ subclinically infected (Is)	[46]
sh_X	$v_{I_c} = 26$	$X =$ clinically affected (Ic)	†
		Probability of shedding in colostrum or milk for a cow in health state X	[47, 48]
	$sh_L = 0$	$X =$ latently infected (L)	
	$sh_{I_s} = 0.4$	$X =$ subclinically infected (Is)	
	$sh_{I_c} = 0.9$	$X =$ clinically affected (Ic)	
α	10^6	<i>Map</i> infectious dose	[49]
β_l	$5 \times 10^{-4} \times 7$	Transmission rate if ingestion of an infectious dose (per week)	‡
β_c	$5 \times 10^{-5} \times 7$	Transmission rate if one infectious dose is present in the local environment (per week)	[21]
β_g	$9.5 \times 10^{-7} \times 7$	Transmission rate if one infectious dose is present in the global environment (per week)	[21]
β_o	$5 \times 10^{-6} \times 7$	Transmission rate if one infectious dose is present in the pasture (per week)	‡
g_X		Decrease in milk production for cattle in health state X (per week)	[50]
	$g_L = 1 - 0.08$	$X =$ latently infected (L)	
	$g_{I_s} = 1 - 0.11$	$X =$ subclinically infected (Is)	
	$g_{I_c} = 1 - 0.25$	$X =$ clinically affected (Ic)	
μ_k		Removal rate of <i>Map</i> from environment k	[51, 52]
	$\mu_g^{int} = 0.4$	all the environments (per week)	
	$\mu_g^{ext} = 1/14$	all the environments (per week)	
	$\mu_{cp} = 0.17$	collective pens (when empty)	

† Expert opinions.

‡ Parameters' values are assumed.

Summary of published data and assumed distributions of the quantities of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) shed, depending on the health state (X) and the route of transmission (*r*) in the *Map* infection dynamics model within a structured dairy herd (reproduced from [26] - table 3).

Route of transmission (<i>r</i>)	Health state (X)			Literature		Assumed distributions
	Minimal value	Maximal value	Mean value	Source		
Map direct shedding in milk and colostrum (Map/L)	Subclinically infected	2.2×10^4	8.8×10^4	5×10^4	[48]	$10^5 \times \text{Beta}(8; 8)$
	Clinically affected	-	-	5×10^4	[53]	$10^5 \times \text{Beta}(8; 8)$
Map indirect shedding in milk and colostrum (faecal contamination) (Map/L)	Subclinically infected	0	2×10^{10}	40	[54, 55]	$1 + 10^3 \times \text{Beta}(1; 25)$
	Clinically affected	700	2×10^{10}	14×10^4	[54, 55]	$10^{(3+10 \times \text{Beta}(50; 200))}$
Map shedding in faeces (Map/kg)	Transiently infectious	6×10^4	6.3×10^5	3×10^5	[21]	$10^6 \times \text{Beta}(8.8; 19)$
	Subclinically infected	10^4	10^{15}	2.6×10^6	[56]	$10^{(4+10 \times \text{Beta}(2.65; 17))}$
	Clinically affected	10^8	10^{15}	10^{10}	[57, 58]	$10^{(8+10 \times \text{Beta}(2; 17))}$

Additional file 2

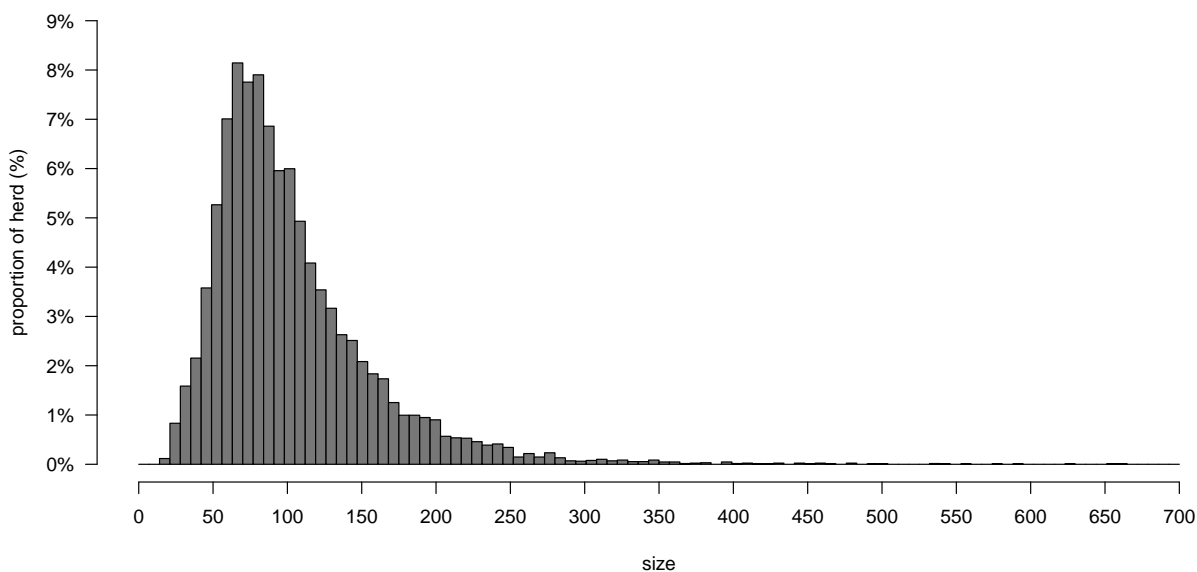
Network characteristics

This section comprises graphs representing distributions of herd size and of characteristics of the network describing cattle trade data (FCID) for Brittany and the period 2005-2013.

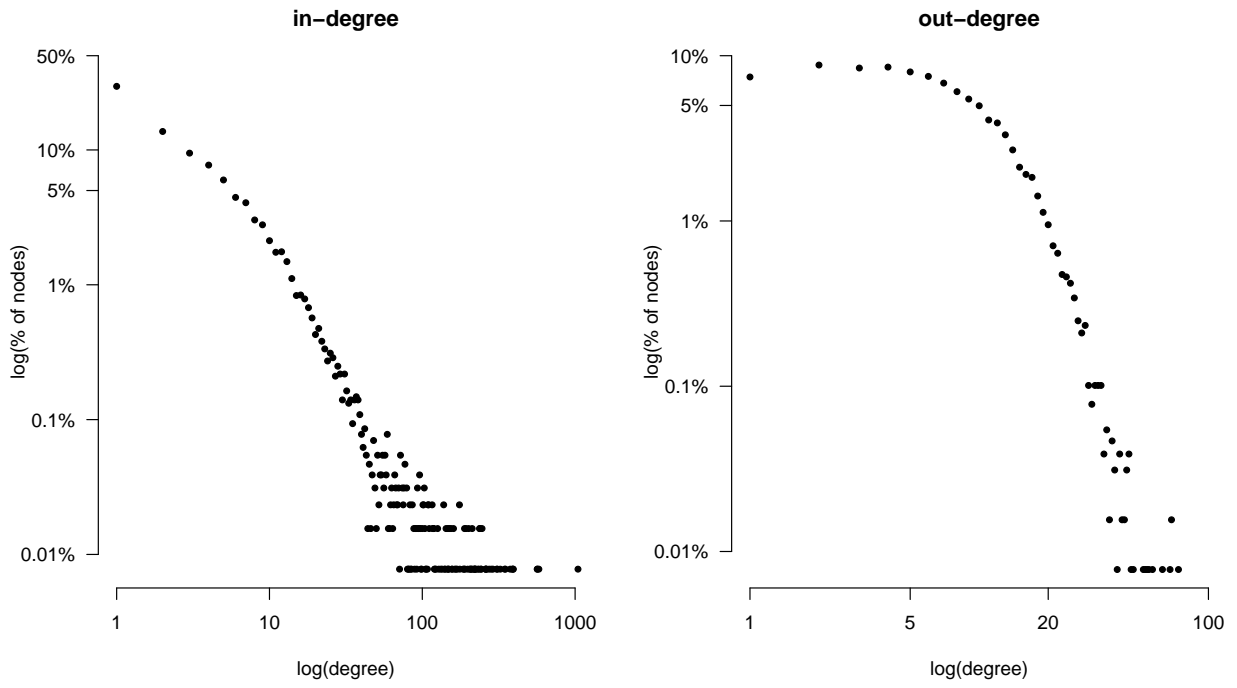
Node degree measures how many direct contacts a farm has with others in the network. In directed networks, degree can be partitioned into in-degree and out-degree representing the number of potential sources and destinations for disease transmission, respectively.

Node strength measures the number of unit exchange (animals sent and received): out-strength corresponding to outgoing movements and in-strength corresponding to incoming movements.

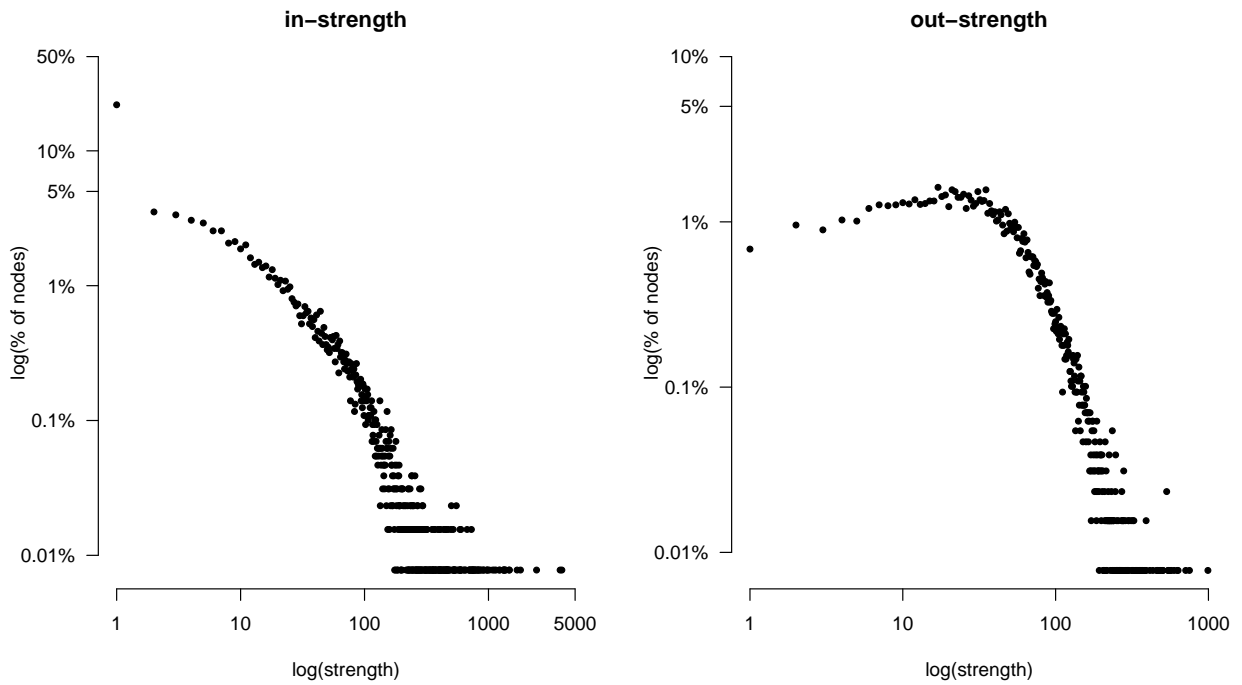
Polarity represents the ratio between the difference of in and out strengths over their sum. It accounts for the trade behaviors: farms are rather sellers or rather buyers or both at equivalent levels, (as defined in Moslonka-Lefebvre M, Gilligan C, Monod H, Belloc C, Ezanno P, Filipe J, Vergu E: Market analyses of livestock trade networks to inform the prevention of joint economic and epidemiological risk, submitted).



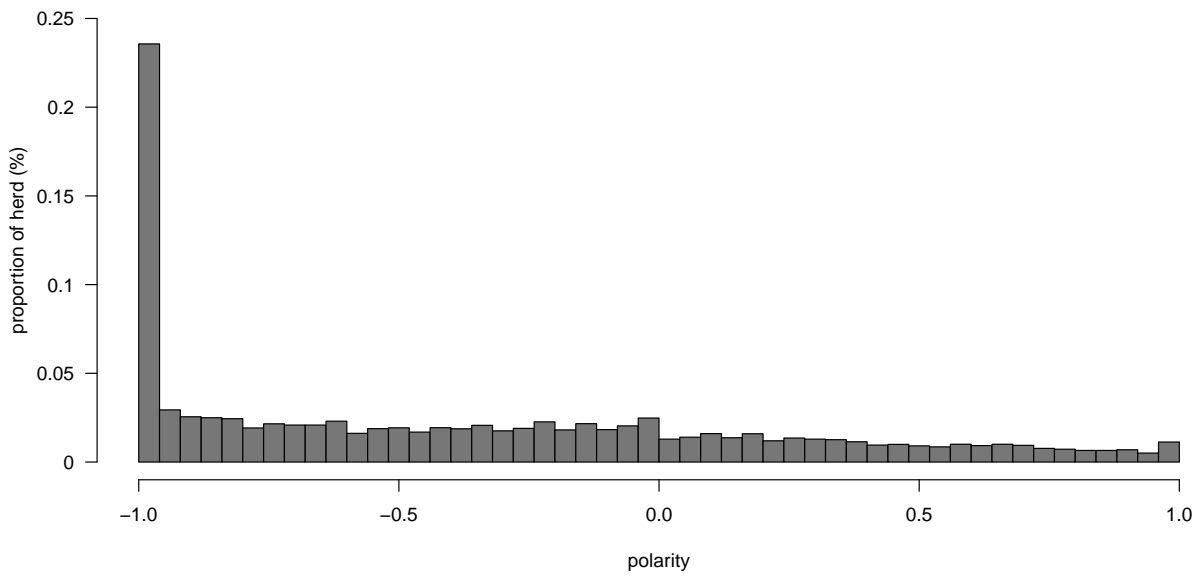
Distributions of the herd sizes of farms in the metapopulation.



Distributions of the in- (left) and out-degrees (right).



Distributions of the in- (left) and out-strengths (right) taking into account all movements.



Distributions of the polarity of farms in the metapopulation.

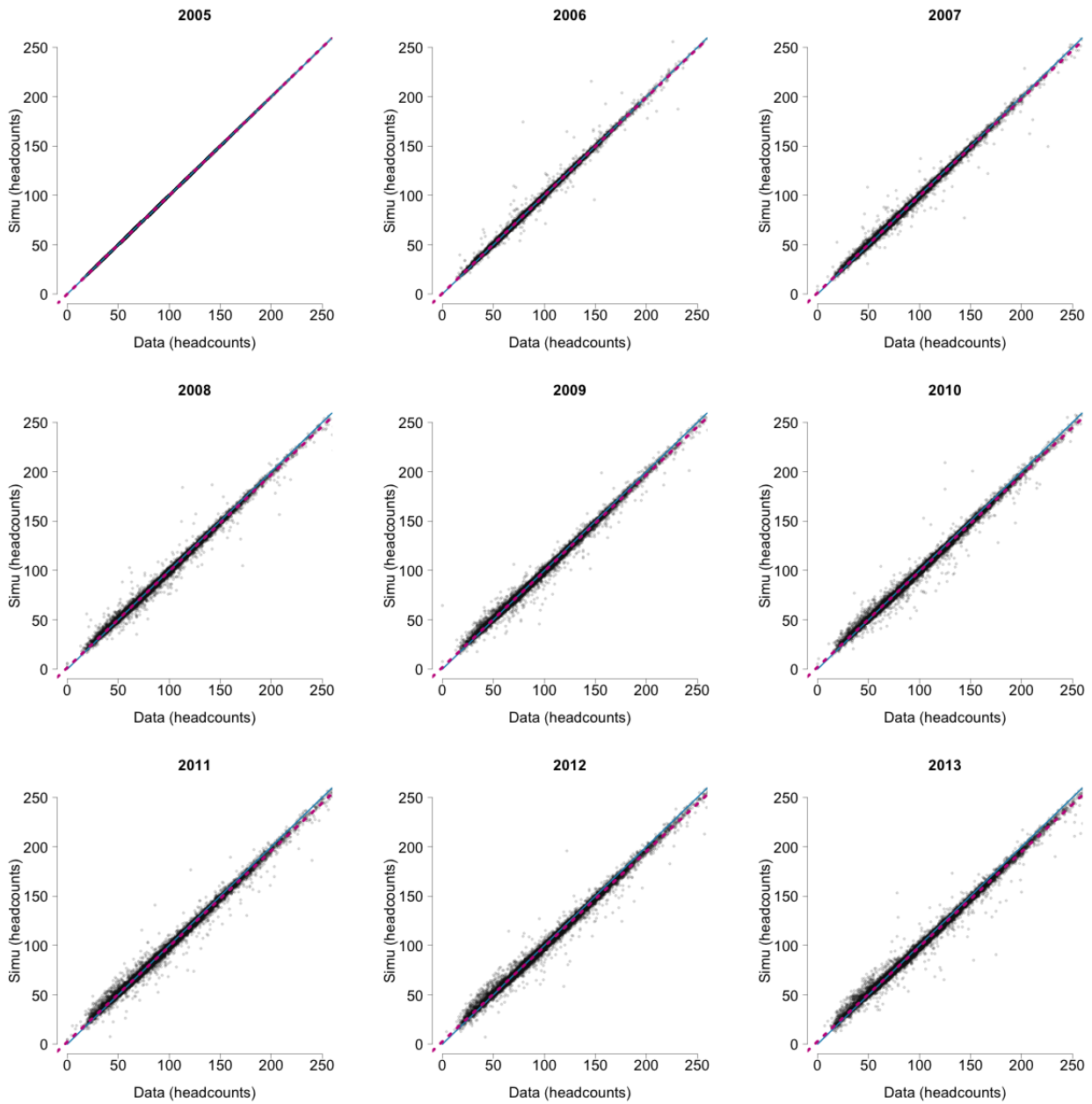
Additional file 3

Population dynamics calibration

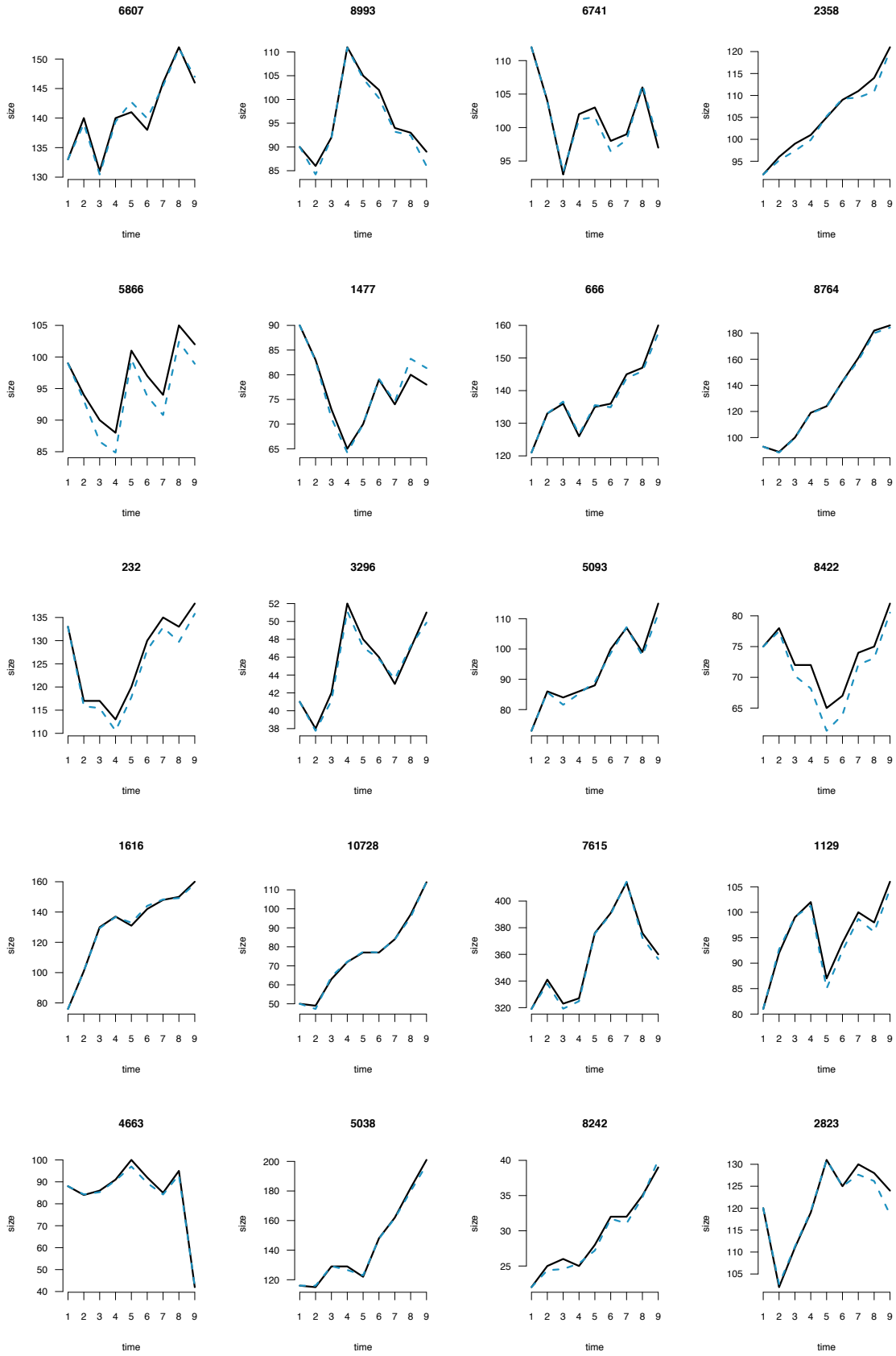
Population dynamics were simulated using herd size and management calibrated on data (explained in additional file 2) and animal movements between herds completely matched observed trade exchanges between herds.

The agreement between observed and predicted herd size over the 9-year period was considered acceptable if there was at most 20% of gap between average predictions and observations on at least seven years among nine.

Preliminary explorations of disease-free population dynamics showed a good agreement between simulated and observed data. Demographic trends were adequately reproduced for 99% of the farms, the model was able to track changes in farm size in most of the cases.



Scatter plot of the population size per year: simulation vs data. Each point corresponds to a herd. Red lines correspond to bisectors, blue lines correspond to simple linear regressions.



Dynamics of herd size for several herds. Black lines correspond to the data and dashed blue lines correspond to simulated trajectories.

6

Maîtrise de la paratuberculose bovine : évaluation de scénarios de gestion

6.1 La maîtrise de la paratuberculose sur le terrain et en modélisation

6.1.1 Les enjeux de la maîtrise des maladies enzootiques non réglementées en élevage

La maîtrise d'une maladie nécessite souvent de combiner plusieurs mesures visant à réduire la persistance, la prévalence ou l'incidence de l'infection dans une population et de limiter le risque de propagation à d'autres populations. Elle peut dans certains cas viser à réduire la fréquence de l'infection à un niveau biologiquement ou économiquement acceptable par les éleveurs ou dans d'autres cas à éliminer totalement l'infection (éradication) de la population ou d'une zone donnée, nécessitant généralement une action concertée à l'échelle d'un territoire.

Dans le cas où il n'y a pas de traitement disponible, les approches actuelles de lutte contre les maladies endémiques impliquent généralement une combinaison de (1) la réduction du nombre de contacts potentiellement infectieux entre les troupeaux afin d'éviter l'introduction de nouveaux pathogènes (i.e. par des interventions ciblant les échanges d'animaux), (2) la réduction de la probabilité de transmission de la maladie au sein des exploitations (i.e. par la mise en place de mesures de biosécurité interne), (3) une diminution du nombre d'individus infectés (i.e. par des campagnes de tests suivies de réformes des individus positifs), et (4) par une protection des individus non infectés (e.g. par la vaccination).

Une des mesures de biosécurité la plus largement recommandée afin de se prémunir contre l'introduction d'un pathogène est de maintenir un troupeau fermé. Dans les situations fréquentes où cela n'est pas réalisable, il est conseillé de suivre de bonnes pratiques en exigeant que tous les bovins achetés proviennent de troupeaux certifiés indemnes de maladies ou une mise en quarantaine accompagnée d'un test après l'achat (Moore et al., 2008; Mee et al.,

2012). Bien que ces mesures soient généralement efficaces pour prévenir la transmission intertroupeaux (Chi et al., 2002b), relativement peu d'agriculteurs les adoptent en pratique, dû à un manque d'installations appropriées pour isoler les bovins, une faible perception du risque d'introduction de maladies, et les coûts associés aux tests, notamment lorsqu'un grand nombre d'animaux sont achetés auprès de sources multiples (Meuwissen et al., 2001; Flaten et al., 2005).

6.1.2 *Aperçu des programmes existants pour la maîtrise de la paratuberculose*

Les données concernant la propagation de *Map* permettent difficilement d'estimer le niveau de prévalence réel en individus et troupeaux infectés. Cependant, il est certain que la prévalence et l'impact de la paratuberculose sont importants. Toutes les études par modélisation prédisent une augmentation de la prevalence, qu'elle soit exprimée en animaux ou en troupeaux infectés, si des mesures de gestion ne sont pas appliquées.

Dans le cas de la paratuberculose bovine, plusieurs pays européens ont essayé pendant plusieurs années d'éliminer l'infection sur la base de programmes de lutte organisés principalement à l'aide de mesures de biosécurité interne et de campagne de "dépistage-élimination". Ces derniers ne sont actuellement pas suffisamment efficaces pour éliminer la maladie des exploitations (Kennedy et Benedictus, 2001) et sont très coûteux. Les programmes sont maintenant orientés vers la maîtrise et non l'éradication du pathogène. Ces mesures vont concerner une meilleure gestion des troupeaux, une amélioration de l'hygiène au sein des exploitations, et des actions sur les échanges d'animaux. L'efficacité de ces mesures varient probablement en fonction des caractéristiques des troupeaux, et leur efficacité sur le terrain reste très difficile à évaluer.

Certains pays comme l'Australie, l'Autriche, le Canada, la République Tchèque, le Danemark, l'Italie, le Japon, la Norvège, les Pays-Bas, la Suède et les États-Unis ont mis en oeuvre des programmes de contrôle dans les troupeaux infectés (Benedictus et al., 2000; Kennedy and Allworth, 2000; Nielsen, 2007; Ferrouillet et al., 2009). Des programmes de certification (troupeaux non infectés) sont également mis en oeuvre dans plusieurs pays tels que le Danemark, le Canada, la France, l'Italie, les Pays-Bas ou les États-Unis (Kalis et al., 2004; Behr and Collins, 2010; Krogh et al., 2012). Cependant, ces programmes sont principalement volontaires et les types d'animaux ciblés diffèrent selon le pays. En France comme en Espagne, de tels programmes existent seulement au niveau régional. Ci-dessous sont résumés quelques exemples de programmes mis en place dans certains pays.

Allemagne : Il n'existe actuellement pas de programme national pour la maîtrise de la paratuberculose en Allemagne. Cependant, les lignes directrices pour sa maîtrise ont

été émises par le gouvernement en 2005 et constituent la base pour les programmes de contrôle volontaires engagés dans de nombreuses régions. L'accent est mis sur l'identification des troupeaux infectés et l'élimination des animaux excréteurs, complétée par des mesures d'hygiène. Les troupeaux considérés exempts de l'infection sont autorisés à acheter des animaux seulement dans d'autres troupeaux du même statut. Les coûts découlant des mesures de gestion sont supportés par l'éleveur, mais un soutien financier peut être obtenu grâce à des programmes d'assurance maladies. (Behr and Collins, 2010)

Autriche : Le pays dispose d'un programme de maîtrise imposé pour la paratuberculose, en vigueur depuis 2006. Le programme est axé sur les animaux présentant des signes cliniques, par une surveillance des animaux de boucherie et des animaux morts et des inspections cliniques régulières des troupeaux par les vétérinaires. Après dépistage, les animaux testés positifs doivent être abattus dans les 3 jours. Des mesures de gestion et d'hygiène sont également recommandées pour les troupeaux infectés. Le gouvernement couvre le coût des dépistages et fournit une compensation dans le cas de la réformes des animaux malades. (Khol et al., 2009)

Belgique : Un programme volontaire sur la paratuberculose chez les bovins laitiers a été créé en Belgique, motivé par la santé et le bien-être animal, des raisons économiques (protection de l'exportation), ainsi que par l'application du principe de précaution en raison de possible risques pour la santé publique. Le programme est géré par l'industrie laitière, en collaboration avec les organisations paysannes et les services de santé animale. Il s'appuie sur des tests annuels (ELISA) de tous les animaux âgés de plus de 30 mois. Les animaux testés positifs doivent être réformés dans les 6 mois après le résultat du test (Behr and Collins, 2010; Nielsen, 2009).

Espagne : Il n'y a pas de programme national officiel pour le contrôle de la paratuberculose en Espagne, mais dans certaines régions il existe des initiatives visant à réduire la prévalence et les pertes associées à l'infection par *Map*. Il est conseillé aux éleveurs de réformer les animaux positifs, mais la décision reste à leur seule appréciation. Des programmes expérimentaux impliquant des campagnes de "dépistage-élimination" et de vaccination ont également été testés sur quelques troupeaux. L'efficacité et/ou les contraintes liées à ces mesures ne permettent pas pour l'instant des les envisager à une plus large échelle. (Juste, 2012; Behr and Collins, 2010; Nielsen, 2009)

France : Au niveau national, il existe un programme de certification des troupeaux, permettant aux éleveurs qui le souhaitent d'accéder à une appellation de troupeaux indemne de la maladie. Différents programmes existent également dans quelques régions, ils sont

tous à participation volontaire et encadrés par les GDS (Groupement de Défense Sanitaire). Par exemple, en Bretagne, principale région laitière, des actions sont menées afin d'encourager les éleveurs à réformer les individus malades présentant des signes cliniques dans un délai relativement court. Un plan de maîtrise visant à tester l'ensemble des génisses mises à la reproduction, suivi ensuite de tests annuels, avec une compensation financière pour la réforme des animaux détectés positifs, est également mis en place. Et de manière générale, des mesures visant à réduire la transmission de *Map* (e.g. amélioration de l'hygiène, gestion des veaux) sont proposées aux éleveurs (Coursaget, 2009).

Luxembourg : Un programme de contrôle de la paratuberculose a été développé, consistant en l'attribution de différents statuts aux troupeaux sur la base de résultats de tests ELISA sur les animaux âgés de plus de 24 mois. Les statuts sont attribués en fonction du pourcentage d'animaux testés positifs dans un troupeau. Des recommandations de gestion sont faites aux éleveurs en fonction du statut de leur troupeau, allant de la gestion en troupeau fermé à la restriction sur les mouvements, et passant par des mesures sanitaires avec des degrés d'obligation d'application différents. (Behr and Collins, 2010)

Pour une description plus détaillée des programmes mis en place en Europe, au États-Unis et en Australie, il est possible de se reporter à l'ouvrage de Behr and Collins (2010) et à l'article de revue de Nielsen (2009). Dans les pays ne mettant pas en oeuvre de programmes de maîtrise, les raisons varient : la maladie est signalée comme n'étant pas une priorité dans le pays (pour des questions économiques), le diagnostic est considéré comme trop difficile et pas assez fiable, ou la paratuberculose n'est pas considérée comme un problème (Nielsen, 2009). Dans le cas des maladies non-réglées, l'adhésion aux programmes de maîtrise est principalement volontaire dans la plupart des pays . Ainsi, les éleveurs ont le pouvoir de choisir la mise en place ou non de mesures de maîtrise dans leurs exploitations, ainsi que la manière de l'implémentation, essentiellement concernant les types de mesures à considérer.

Lorsque les programmes de maîtrise ont été mis en place, l'application des mesures recommandées a souvent été rapportée avec une observance assez faible (Wraight, 2000; Muskens et al., 2003; Ridge et al., 2005; Coursaget, 2009; Taisne, 2009). Les contraintes techniques et matérielles, le manque de connaissances ainsi que la perception de la maladie par les éleveurs ont été identifiés comme des déterminants de l'observance (Coursaget, 2009; Taisne, 2009). Des critères objectifs pour l'évaluation de l'efficacité des programmes de maîtrise font défaut et les résultats des programmes mis en place ne peuvent pas être obtenus dans un court laps de temps (du fait que la maladie présente une évolution lente et silencieuse), ce qui peut être

décourageant pour les éleveurs. En outre, selon le programme de maîtrise adopté, le coût de la mise en oeuvre peut être élevé, présenter des contraintes (i.e. lors de campagnes de tests suivies de réformes des animaux, le nombre d'animaux concernés et la fréquence des réformes peuvent ne pas être économiquement viables pour l'éleveur).

6.1.3 Apport de la modélisation dans l'étude de la maîtrise de la paratuberculose

La plupart des modèles développés pour représenter la propagation de *Map* ont été utilisés pour évaluer l'efficacité potentielle des mesures de maîtrise. Une grande majorité d'entre eux se sont focalisés sur l'échelle intra-troupeau.

Une mesure particulièrement étudiée est le "dépistage-élimination". Les modèles ont été utilisés pour évaluer l'efficacité de ce type de stratégies, notamment lorsque les tests diagnostiques sont peu sensibles (Collins and Morgan, 1991, 1992; Groenendaal and Galligan, 2003; Dufour et al., 2004; Weber et al., 2004; Kudahl et al., 2007, 2008; Lu et al., 2008, 2010).

Certains modèles ont également permis d'évaluer l'influence de mesures de maîtrise avec des actions se focalisant sur le blocage de certaines voies de transmission (par exemple, une amélioration de l'hygiène, une meilleure gestion de l'alimentation des veaux : lait et colostrum) (Groenendaal et al., 2002; Kudahl et al., 2007; Lu et al., 2010). Cependant, la plupart de ces modèles ne possèdent pas un niveau de précision assez élevé permettant d'évaluer l'effet des mesures de gestion pouvant être implémentées au cas par cas.

Le modèle de Marcé et al. (2011b), en plus de permettre l'évaluation séparée de différentes mesures, est également utilisé pour étudier l'impact de la structure de contact sur la transmission de *Map*. Ceci est rendu possible grâce à une représentation explicite de la structuration du troupeau. Ainsi, il est mis en avant que la gestion des veaux a un impact non négligeable sur la maîtrise de la paratuberculose.

L'étude de Ezanno et al. (2005) est la seule à avoir investigué l'implémentation de stratégies de maîtrise à l'échelle d'une métapopulation. Il s'agissait d'étudier l'impact et la durabilité d'un programme de surveillance et de certification des troupeaux. De nombreux travaux ont également porté sur l'évaluation de programmes de maîtrise incluant la vaccination (Lu et al., 2013b,a; Cho et al., 2012). Bien que l'utilisation de la vaccination pour la maîtrise de la paratuberculose semble fournir des résultats encourageants, elle reste peu utilisée car controversée, du fait de l'interférence existante avec les programmes de maîtrise de la tuberculose (Bastida and Juste, 2011; Garcia and Shalloo, 2015).

6.2 Maîtrise de la paratuberculose bovine à une échelle régionale : vers un outil de modélisation d'aide à la décision

Résumé de l'article en français

La maladie de Johne's (ou paratuberculose) est une infection enzootique des bovins, introduite dans les troupeaux préférentiellement par le commerce d'animaux infectés. Elle a des conséquences économiques importantes sur la production laitière, dû aux pertes de production et à l'abattage précoce des bovins infectés. Cette maladie chronique est caractérisée par une période d'incubation longue et les tests diagnostiques utilisés en routine ont une sensibilité faible. L'observation de l'infection sur le terrain est difficile, alors qu'il existe un besoin pour l'évaluation des stratégies de maîtrise. Notre objectif est de fournir un cadre de modélisation pour évaluer l'efficacité des stratégies de contrôle régionales, combinant des mesures de biosécurité internes (abattage précoce, mesures d'hygiène, gestion des veaux, dépistage-élimination) et le dépistage des animaux échangés, pour contrôler la propagation de *Map* dans une métapopulation de troupeaux de bovins laitiers. Nous avons développé des outils de modélisation mécaniste multi-échelle intégrant des données, basés sur des dynamiques stochastiques démographique et d'infection intra-troupeau couplées par les mouvements commerciaux d'animaux. Les 12 857 troupeaux bovins laitiers de Bretagne (France) ayant plus de 15 vaches ont été modélisés et leurs taille et taux démographiques, ainsi que les échanges d'animaux, ont été calibrés à partir des données sur la période 2005-2013. Le modèle a été utilisé pour explorer un large panel de mesures de contrôle, utilisées seules ou en combinaison. L'efficacité de ces mesures a été évaluée sur des variables telles que la prévalence et la probabilité d'extinction au niveau de la métapopulation et le niveau moyen d'infection intra-troupeau. De plus, nous avons proposé un score empirique permettant de hiérarchiser l'effort nécessaire pour implémenter les mesures de contrôle. Les résultats indiquent clairement que l'extinction ne peut être atteinte à moyen terme avec les stratégies disponibles actuellement. Cependant, nous avons identifié des combinaisons de mesures de maîtrise avec des niveaux d'implémentation et des taux de couverture permettant le contrôle de la propagation de *Map*. Notre étude souligne les difficultés liées au contrôle de la paratuberculose dans une région endémique, dues à des tests de dépistage peu performants et à des mouvements d'animaux fréquents. Notre modèle pose les bases pour des outils flexibles et efficaces pour aider les décideurs en santé animale à définir des stratégies de contrôle pertinentes au niveau régional, prenant en compte le réseau de contact et les caractéristiques des exploitations.

Controlling bovine paratuberculosis at a regional scale: towards a decision modeling tool

Gael Beaunée, Elisabeta Vergu, Alain Joly and Pauline Ezanno

Abstract

Johne's disease (or paratuberculosis) is a worldwide enzootic disease of cattle, mainly introduced into farms by purchasing infected animals. It has a large economic impact for dairy producers due to production losses and early culling of cows. This chronic disease is characterized by a long incubation period and diagnostic tests used in routine are poorly sensitive. Observing the disease spread in the field is hardly possible, whereas there is a need for evaluating control strategies. Our objective was to provide a modelling framework to compare the effectiveness of regional control strategies, coupling internal biosecurity measures (early culling, hygiene improvement, calf management, test-and-cull) and testing of traded animals, to control *Map* spread in a metapopulation of dairy cattle herds. We developed data-driven multiscale mechanistic modelling tools, based on stochastic within-herd population and infection dynamics, coupled through between-herd animal trade movements. We modeled all of the 12,857 dairy herds located in Brittany (France) having more than 15 dairy females, based on data from 2005 to 2013, used to calibrate herd sizes and demographic rates and to define trade events. The model was used to explore a large panel of control measures (alone or in combination). Their efficacy was assessed on model outputs such as the prevalence and probability of extinction at the metapopulation level and the average level of intra-herd infection. In addition, we proposed a scoring for the effort required to implement control measures and prioritized control strategies based on their epidemiological efficacy. Our results clearly indicate that eradication cannot be achieved on the mid term using available control measures. However, we identified relevant combinations of measures that achieved to control *Map* spread with realistic levels of implementation and herd coverages. Our study highlights the challenge of controlling *Map* spread in an endemically infected region as related to the poor test characteristics and frequent trade movements. Our model lays the foundations for a flexible and efficient tool to help collective animal health managers in defining relevant control strategies at a regional scale, accounting for regional specificities in terms of contact network and farms' characteristics.

Introduction

Endemic livestock diseases induce large financial losses in animal husbandry, and affect animal welfare and trade (Chi et al., 2002a; Tiwari et al., 2007; Garcia and Shalloo, 2015). Most of them are unregulated and their management relies on farmers' decisions (Carslake et al., 2011). These diseases, also, are distinguishable from epidemic diseases with notifiable outbreaks such as foot-and-mouth (Ferguson et al., 2001) or bluetongue (Elbers et al., 2009), because they are a constant problem that has affected agriculture for decades, and therefore may impact the sustainability of vulnerable farming systems (Bennett, 2003). While outbreaks of regulated diseases give rise to the implementation of drastic measures at large (national) scale (Tildesley et al., 2009), endemic diseases draw little political attention, and have been accepted by policymakers as being part of the current farming activities (Carslake et al., 2011). However, these diseases hurt farm income due to a loss of productivity (e.g. lower milk and meat yield), and through a loss of valuable stocks due to premature death and culling (Stott et al., 2010; Garcia and Shalloo, 2015). Substantial costs also are related to treatment and prevention, whenever they are feasible (Chi et al., 2002a; Garcia and Shalloo, 2015). The direct risks for human health are difficult to quantify. In addition to zoonotic risks, these diseases may induce collateral risks for public health because antibiotics dispensed in some cases to cure them potentially contribute to the spread of antibiotic resistance (Woolhouse et al., 2015).

Cattle herds are not isolated populations, and there are many opportunities for pathogens to spread between them. Movements of livestock, connecting farms regardless to the geographical distance, represent one of the major routes by which many infectious pathogens propagate at a large scale (Bajardi et al., 2012; Buhnerkempe et al., 2014). In a metapopulation of cattle herds, in addition to animal trade, the diversity of cattle farming systems (e.g. herd size, renewal rate, structure) and of contacts among farms in a region (in terms of frequency, type of animals) also influences disease spread. In recent years, the number of databases concerning the traceability of livestock has increased substantially in European countries (Natale et al., 2009; Martínez-López et al., 2009; Rautureau et al., 2010; Vernon, 2011; Nöremark et al., 2011; Mweu et al., 2013). Information in these databases can be described by networks, where farms represent nodes and trade relationships define links. Such networks were investigated using methodological tools from social network analysis (Kao et al., 2006; Dubé et al., 2009; Rautureau et al., 2010; Bajardi et al., 2011; Dutta et al., 2014) to assess their vulnerability with respect to the spread of pathogens.

Paratuberculosis, or Johne's disease, is a worldwide enzootic disease of ruminants that is considered to be mainly introduced into farms by purchasing infected stock (Behr and Collins, 2010). This chronic inflammatory bowel disease is caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*), and has been shown to be able to infect a large variety of wild and domestic species (Stevenson et al., 2009; Greig et al., 1999; Beard et al., 2001; Anderson et al., 2007; Álvarez et al., 2005; Corn et al., 2005; Behr and Collins, 2010). Infection by *Map* usually occurs in the first year of life (Windsor and Whittington, 2010). Newborns are the most susceptible animals, and an increase with age in the resistance to infection has been observed (?). Transmission can occur vertically (in utero transmission) (Whittington and Windsor, 2009) or horizontally (ingestion of the bacterium via colostrum, milk, or faeces contaminated by *Map*) (van Roermund et al., 2007). Paratuberculosis is a slow progressive disease, and the progression of individual animals through different *Map* infection states is a complex continuous process alternating excreting and non excreting stages and lately leading to clinical signs (Nielsen and Ersbøll, 2006; Mitchell et al., 2015a). As one of the most important infectious diseases in dairy cattle, paratuberculosis has a large economic impact for producers due to decreased milk production, premature culling, reduced slaughter value, low fertility, and an increased animal replacement rate (Ott et al., 1999; Lombard et al., 2005; Garcia and Shalloo, 2015).

Controlling the spread of a disease usually requires specific measures to reduce its persistence, the prevalence of infection, and the incidence of new cases in a population. Depending on the aim pursued, the control is considered achieved when the infection rate is reduced below a biologically or economically acceptable level, or when the infection is completely eliminated from a target population or area. No treatment is available for paratuberculosis. Moreover, vaccination barely can be used in France as its use causes interference with the tuberculosis diagnostic and is therefore subject to case by case authorization according to strict rules.

To control *Map* spread at a regional scale, various measures can be implemented, related to external biosecurity (such as the control of movements of infected animals between herds) and internal biosecurity (such as reducing the exposure to the pathogen of susceptible animals in infected herds). To limit the between-herd spread of *Map* through animal trade, diagnostic tests at purchase can be performed. However, these tests have low sensitivities, especially in the early stages of the disease (Nielsen and Toft, 2008). Internal biosecurity measures can be used to decrease within-herd exposure (Collins et al., 2010; Marcé et al., 2011b), based on culling of affected animals, hygiene improvement, and calf management. The effect of these measures is likely to vary depending on herd characteristics, and estimating their effectiveness in the field remains a challenge.

Control programs of paratuberculosis have been implemented in numerous countries (Nielsen, 2009; Kennedy and Allworth, 2000; Ferrouillet et al., 2009). However, the implementation of recommended measures was often reported with a fairly low compliance (Wraight, 2000; Muskens et al., 2003; Ridge et al., 2005; Coursaget, 2009; Taisne, 2009; Nielsen et al., 2010). Adherence to control programs of unregulated diseases is mostly voluntary. Farmers have the authority to choose to implement or not some or all of the advised control measures in their farms. The technical and material constraints, the lack of knowledge, and the farmers risk perception of the disease were identified as influencing this lack of implementation of the recommended measures (Coursaget, 2009; Taisne, 2009). For paratuberculosis, the definition of objective criteria for assessing the effectiveness of control programs is lacking. Moreover, results of programs implemented cannot be obtained on the short run because the disease has a slow and silent evolution, which can be discouraging for farmers. In addition, the cost of measure implementation can be high: during a test-and-cull campaign, the frequency and intensity of culling may not be economically feasible for farmers (Tozer and Heinrichs, 2001; Groenendaal and Galligan, 2003).

To better control the spread of paratuberculosis at a regional scale, there is need for identifying combinations of measures to be implemented in targeted herds to optimize the expected efficiency. Indeed, each measure taken alone is expected to be insufficient to control *Map* spread. In addition, very high levels of implementation, that cannot be reached in the field, would be needed. Because *Map* infection occurs mainly in young stock and is characterised by a long latency period before the onset of clinical signs, because of the low sensitivity of diagnostic tests in the early stages of the disease, and because of the large panel of measures that can be considered, field studies cannot be used to compare mixed control strategies combining different types of measures with various coverages. In this context, modelling appears to be the most relevant approach, allowing for a reasonable amount of time and cost to explore all possible control strategies, therefore providing crucial information, complementary to experiments and field studies.

Our objective was to compare the effectiveness of control strategies, used alone or in combination, to control *Map* spread in a metapopulation of dairy cattle herds, using our modelling framework proposed recently (Beaunée et al., 2015c). In this framework, a mechanistic multi-scale metapopulation model fully couples the within-herd population and infection dynamics of each farm of the metapopulation through animal movements based on observed data. Control measures were included in the model and their impact assessed through intensive computing simulations, which were analyzed using clustering techniques. Here, a modelling framework is useful not only to answer "what if" question, but also "what for" issues, i.e. determining what is

required for achieving specific control objectives in terms of eradication, reduction of prevalence below a given threshold, reduction in the occurrence of new cases.

Materials and methods

Animal trade data and contact network

We used animal trade data extracted from the French cattle identification database for a 9-year period, from 2005 to 2013, in Brittany (North Western France). This database records the life history of every animal from birth to death, including movements between holdings (i.e. farms, markets, and assembling centers). Based on this information, a directed (trade relationships are polarised), weighted (the number of animals sold or bought is variable amongst pairs of herds) and time-varying (trade relationships change over time) contact network was built, with herds as nodes and their trade relationships as links. The information on slaughterhouses and exports was not included, as they act only as sinks and do not play any role in the between-farm spread of *Map*. As the duration of presence of the animals on markets and assembling centres is rather short, this presence is expected not to be related to new infections. Therefore, the network was rebuilt to consider farm-to-farm movements only, neglecting time period spent by animals in other types of holding.

We focus on dairy cattle farms located in Brittany, which is a major region for dairy cattle production, characterized by a high density of dairy cattle (85% of cows are dairy cows) (Figure 6.1). Farms were selected according to their type and size, only those having more than 15 dairy females being included in the network. Such farms are assumed to be professional ones with a dairy production unit. French dairy cattle herds are mainly composed of females, breeding being based on artificial inseminations. Therefore, only movements of females of dairy or crossed breed were considered in the network, neglecting fattening activities that are most often conducted in a different building or area of the farm. The resulting metapopulation was made of 12,857 farms, and composed of 919,304 animal movements over the observed period, among which 223,968 movements (24.4%) were between farms in the metapopulation, the others being from (28.8%) and to (48.8%) external holdings.

Within-herd model of Map spread

The within-herd *Map* spread model is an updated version of the model introduced by Marcé et al. (2011a,b) and is fully described in Beaunée et al. (2015c). In brief, this model is a stochastic compartmental model in discrete time (one-week time step) representing *Map* spread within a structured dairy cattle herd. It both considers the herd population dynamics, animals

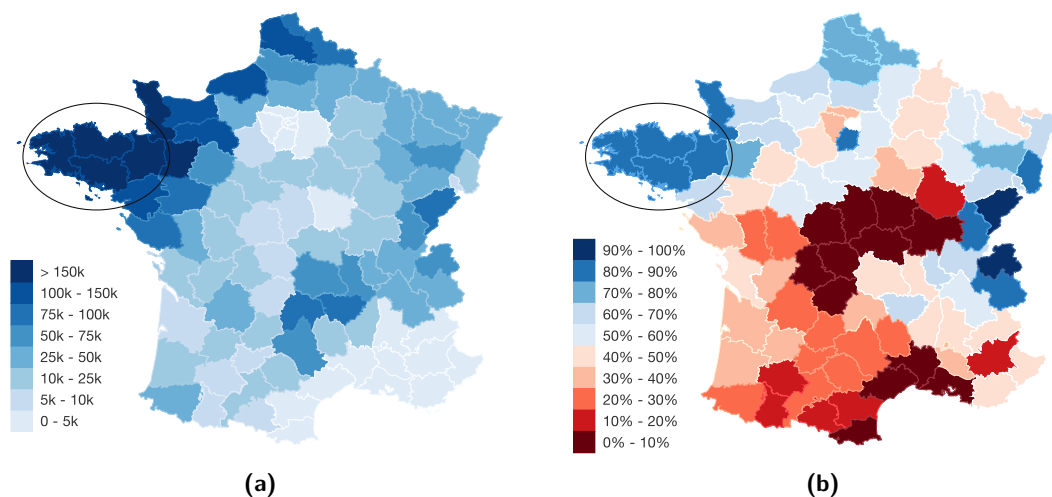


Figure 6.1 – Distribution of cattle in France: (a) number of dairy cattle, (b) proportion of dairy cows among cattle. Black circles show the Brittany region (French cattle census datas (2010) : <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/recensements-agricoles/>).

being distributed in age groups, and *Map* infection dynamics in each group. This model includes most of the available knowledge on the infection, and was therefore selected as the constitutive block at the farm scale. Compared to Marcé’s model (Marcé et al., 2011a,b), the within-herd population dynamic has been modified to represent real demographic trends. Incoming flows of animals are deterministically incorporated from data on trade movement and births. Outgoing flows of animals are either based on data (trade movements) or are generated according to stochastic processes with parameters calibrated from observed data, specifically for each herd (mortality and culling rates).

Animals are distributed into six mutually exclusive infection states: susceptible (S) to the infection before 1 year of age; resistant (R) at older ages; young transiently shedders after infection (T), potentially giving rise to calf-to-calf indirect transmission due to the local contamination of calf environment; latently infected and not infectious (L); subclinically infected and infectious, without symptoms (I_s); clinically affected and highly infectious (I_c). Animals in states T , I_s and I_c shed *Map* in their faeces, and thus contaminate farm environments. *Map* is able to survive in the environment. Therefore, different farm environments (E_i) are taken into account (one per age group and one for the whole environment of the farm). In the model, *Map* transmission occurs through five routes: (1) vertically from the infected dam to the foetus (in utero transmission), (2-3) horizontally through the ingestion of contaminated colostrum or contaminated milk, and (4-5) through indirect contacts with a contaminated local environment (contaminated by shedding calves) or with the general environment of the farm (contaminated by all shedders). The shedding level is known to be highly heterogeneous among infected animals according to their infection state, as well as over time for a given infected animal in a

given state. This is accounted for in the model. Latently infected animals barely are detected as shedders in the field, thus their shedding is neglected here. Adult infection is possible (Hagan, 1938; Windsor and Whittington, 2010) but is very rare, thus was neglected also.

Between-herd model of Map spread

The regional model is a multiscale metapopulation model, with within-herd dynamics coupled through the observed movements of animals (Beaunée et al., 2015c). Animal movements are plugged from data, corresponding to a deterministic component of the model, whereas the assignment of the health statuses of moving animals is stochastically implemented. Therefore, date, origin, destination, and age of animals moving are implemented deterministically. For each movement, the health status of the moved animal is randomly selected according to the prevalence of infection in the source herd. Animals with clinical signs (I_c) are not allowed to move. All the remaining health statuses are concerned by animal movements. To assign a health status (X) to each animal in age a moving from herd i to herd j , a multinomial distribution is used with probabilities defined by the proportion of animals in each health state (except I_c) in age group a and herd i . For animals purchased from outside Brittany, the health status is determined according to the mean prevalence of infection in the same age group in the entire simulated metapopulation, assuming that the external prevalence varies in the same way as the internal one.

Control strategies implemented and assessed through simulations

Current approaches to fight paratuberculosis involve a combination of measures aiming at reducing (1) the number of potentially infectious contacts between herds to prevent infection of free herds and reintroduction of *Map* in already infected herds (i.e. action targeting animal trade movements); (2) the probability of *Map* transmission within farms (i.e. the implementation of internal biosecurity measures), (3) the number of infected individuals (i.e. using test-and-cull measures). We considered five measures: test of traded cattle, early culling of I_c , hygiene improvement, calf management, and test-and-cull. Each of these measures is defined in detail thereafter.

Sensitivity and specificity of diagnostic test values used were based on values found in the literature (Nielsen and Toft, 2008). Two sets of values (Table 6.1) corresponding to two different scenarios were used. Test 1 (the most frequently used) and Test 2 correspond to tests with low and moderate efficacies, respectively.

Table 6.1 – Sensitivity (Se) and specificity (Sp) of diagnostic tests (values used for simulations) per health state of tested animals.

Test	Se for T	Se for L	Se for I_s	Se for I_c	Sp
Test 1	0.15	0.07	0.75	0.80	0.95
Test 2	0.50	0.25	0.80	0.85	0.99

Test of animals sold or purchased

To prevent the introduction of infected animals in a herd, traded animals have been tested using different targeting conditions (TC) for applying these tests (Tables 6.2 and 6.4):

TC1 incoming movements only, in targeted herds randomly chosen;

TC2 outgoing movements only, from targeted herds randomly chosen;

TC3 incoming and outgoing movements to and from targeted herds randomly chosen;

TC4 outgoing movements only, from all herds having at least one I_c at the date of the movement;

TC5 outgoing movements only, from all herds that have recorded at least two I_c in the past;

TC6 incoming movements only, in all herds showing an average number of incoming movements per year higher than a given threshold;

TC7 outgoing movements only, from all herds showing an average number of outgoing movements per year higher than a given threshold.

Early culling of clinically affected animals

We consider a quicker removal of clinically affected animals (I_c), reducing the mean time spent by these animals in the farm after the onset of clinical signs (reference value = 26 weeks; tested values in Table 6.3 and 6.4). This measure aims at limiting the influence of animals contributing the most to the environmental contamination.

Hygiene improvement

Hygiene improvement consists in two actions. First, Map removal from milk and colostrum can be performed in the field by the use of substitutes or pasteurisation. To mimick this action in the model, the two transmission routes concerned were blocked. Second, decrease of Map abundance in the environment can be achieved through cleaning of all farm environments. We mimicked this action in the model by increasing the removal rate of the bacteria from the different environments (reference value of the removal rate = 0.4; tested values in Table 6.3 and 6.4).

Calf management

A better separation between calf and adult environments could reduce calf exposure to shedding adults. To mimick this measure, we reduced the transmission route related to the general environment of the farm (reference value for the reduction factor = 1.0, corresponding to no reduction of contacts; tested values in Table 6.3 and 6.4).

Test-and-cull

In addition to the culling of I_c , the detection of clinical signs may lead to the implementation of regular test-and-cull in infected herds. We considered the application of test-and-cull applied on average 6 months after the onset of the first I_c , and then once per year. All animals older than two year of age were tested. To ensure the sustainability and the performance of his herd, a farmer may decide not to cull all of the detected animals. Therefore, the proportion of animals detected as positive and removed was varied (Table 6.2 and 6.4), as well as the sensitivity and specificity of the test used (Table 6.1). Animals removed were be then replaced by animals of the same age with a health state chosen according to the whole prevalence in the metapopulation in the corresponding age group.

Conditions for simulation and key model outputs

The parameter values of the within-farm model related to the infection dynamics are identical to those presented in Beaunée et al. (2015c) (see Additional file 1, section B in Beaunée et al., 2015c). Parameters related to the population dynamics, such as herd size and culling rates, are calibrated on data for each farm of the metapopulation (see Additional file 1, section B in (Beaunée et al., 2015c), for distributions of these parameters). Animal movements between farms completely match the observed trade exchanges between farms.

Initially, 30% of the farms were considered as infected, which corresponds to the expected current herd prevalence in Brittany, as well as in France as a whole (Guicharnaud, 2009). Initially infected farms were randomly selected, according to a uniform discrete distribution. The level of intra-herd prevalence at the start of the simulation was randomly defined for each infected herd, based on preliminary simulations of the intra-herd infection dynamics varying from 1 to 10 years after Map introduction in these primary-case herds.

To assess the impact of control measures on Map regional spread, scenarios were simulated with one or more measures implemented, considering several levels of intensity or condition for applying, and also several proportions of farms implementing each measure (the coverage). First, measures were considered alone, resulting in 98 scenarios (Tables 6.2 and 6.3). Then,

measures were taken in combination, all of the possible combinations of intensity and coverage described in Table 6.4 being considered, resulting in 19,110 scenarios of control strategies (after removal of redundant scenarios). For each scenario, results were obtained from 50 repetitions over 9 years. For scenarios based on more than one measure, the intensity level and the coverage used are slightly different from scenarios considering measures alone. This is aimed to dismiss unlikely implementation levels and keep potentially achievable levels.

The model outputs on which interventions efficacy was assessed were means (over 50 runs, except for the last output) of (i) the proportion of infected herds in the metapopulation after 9 years, (ii) the prevalence of infection within infected herds after 9 years, (iii) the slope of the proportion of infected herds between years 6 and 9, and (iv) the probability of purchasing at least one infected animal during the nine-year period. This latter output corresponds, for a given herd, to the ratio between the number of repetitions during which there was at least one infected animal purchased over all the repetitions. It is therefore directly related to the probability to get infected. It was calculated based on 1000 runs, and therefore only for a few representative scenarios, mainly because of the considerable amount of time required for its computation.

Table 6.2 – Characteristics of the control measures assessed alone, involving a diagnostic test.

Measure	Targeting condition	% of targeted farms	Id of scenarios based on Test 1	Id of scenarios based on Test 2
Test of traded cattle	TC1	25% - 50% - 85%	1 - 2 - 3	20 - 21 - 22
	TC2	25% - 50% - 85%	4 - 5 - 6	23 - 24 - 25
	TC3	25% - 50% - 85%	7 - 8 - 9	26 - 27 - 28
	TC4	100%	10	29
	TC5	100%	11	30
	TC6 with threshold 1,3,5,10	100%	12 - 13 - 14 - 15	31 - 32 - 33 - 34
	TC7 with threshold 4,6,8,12	100%	16 - 17 - 18 - 19	35 - 36 - 37 - 38
Measure	% of animals culled	% of targeted farms	Id of scenarios based on Test 1	Id of scenarios based on Test 2
Test-and-cull	50%	10% - 25% - 50%	1 - 2 - 3	11 - 12 - 13
		75% - 100%	4 - 5	14 - 15
	100%	10% - 25% - 50%	6 - 7 - 8	16 - 17 - 18
		75% - 100%	9 - 10	19 - 20

Table 6.3 – Characteristics of the control measures assessed alone, not involving a diagnostic test.

Measure	Delay before culling (weeks)	% of targeted farms	Id
Culling of I_c	18 - 13 - 9	25%	1- 2 - 3
		50%	4 - 5 - 6
		75%	7 - 8 - 9
		100%	10 - 11 - 12
Measure	Removal rate of bacteria from the environment	% of targeted farms	Id
Hygiene	0.6 - 0.8 - 1.0	25%	1- 2 - 3
		50%	4 - 5 - 6
		75%	7 - 8 - 9
		100%	10 - 11 - 12
Measure	Reduction factor applied to the calf-to-adult indirect contact	% of targeted farms	Id
Calf management	75% - 50% - 25% - 0%	25%	1- 2 - 3 - 4
		50%	5 - 6 - 7 - 8
		75%	9 - 10 - 11 - 12
		100%	13 - 14 - 15 - 16

Analyses of simulated scenarios

Clustering analysis and characterization of the different clusters

To highlight and characterize groups of scenarios exhibiting similarity, a clustering approach and exploratory data analyses were used. Practical implementation was performed in the R-software (R Core Team, 2015). First, to determine the number of clusters to extract, a hierarchical clustering, based on the minimum intra-cluster variance method jointly on the model outputs (i) to (iii) described in the previous section, was performed using the *hclust* function. Then, the K-means clustering method (*kmeans* function) was used on standardized simulated data to partition them in groups. It was completed by the study of the within-group sum of squares with respect to the number of clusters extracted to confirm the appropriate number of clusters. An exploratory stratified analysis was performed using *catdes* function of package *FactoMineR*. Considering each cluster as a category of a categorical variable, the analysis was done for each level of the control measures. In particular, the levels of the predictor variables (here the levels and coverages of control measures) were ranked with respect to their distribution within each cluster. Scenarios nearest to the center of gravity of each cluster were used as reference scenarios for studying the mean probability of purchasing at least one infected animal during the nine-year period.

Using a score to prioritize scenarios

An empirical score associated to each scenario has been used to characterize the effectiveness of the scenario with respect to the effort required to implement associated control measures.

Table 6.4 – Description of the levels used for each measure, in the study of strategies combining several measures, and the effort level associated as defined by expert's opinion.

Measure	Intensity	Coverage	Effort (score level) Test 1 / Test 2
Test of traded cattle	TC1	50%	12 / 16
	TC4	100%	6 / 8
	TC6	10	3 / 6
Culling of I_c	18	25%	2
	18	50%	4
	18	85%	8
	13	25%	4
	13	50%	8
	13	85%	16
Hygiene improvement	0.6	25%	2
	0.6	50%	4
	0.6	85%	8
	0.8	25%	4
	0.8	50%	8
	0.8	85%	16
Calf management	0.5	25%	2
	0.5	50%	4
	0.5	85%	8
	0.25	25%	4
	0.25	50%	8
	0.25	85%	16
	0.1	25%	8
	0.1	50%	16
	0.1	85%	24
Test-and-cull	50%	25%	4 / 6
	50%	50%	8 / 12
	100%	25%	8 / 12
	100%	50%	12 / 16

This score was based on the empirical quantification of the effort required for a measure, where the weight associated to each measure depends on the level of intensity and coverage used (Table 6.4). The final score of a given scenario has been calculated as the sum of the values associated to each of the measures implemented for this scenario, according to their respective intensity and coverage. This scenario-dependent score can be weighted by the number of measures implemented, in order to normalize it. The number of points attributed to each measure was defined thanks to expert's opinion (A. Joly, co-author of this paper, animal health manager from GDS Bretagne, involved in *Map* control). To define appropriate intervals for classes of scores (low, medium, etc), we used a clustering approach based on the K-means method, in order to find the optimal cutting values.

Results

Measures considered alone

Compared to the reference scenario, testing animals at purchase reduced the speed of *Map* spread, but did not decrease the proportion of infected herds in the metapopulation below the initial level of infection (Fig. 6.2, grey boxes). The effectiveness was higher for strategies based on the most accurate test (scenarios 20 to 38). To obtain the same level of effectiveness, testing only animals purchased from herds having clinically affected animals in the present or in the past (scenarios 10, 11, 29 and 30) required 2 to 3 times less tests than the other scenarios, regardless of test sensitivity.

Increasing the culling rate of clinically affected animals, as well as improving hygiene by increasing the bacteria removal in farms every week (Fig. 6.2, blue and green boxes, respectively), had a greater impact on the reduction of the mean proportion of infected herds than tests at purchase. However, for both measures, none of the levels allowed to reduce the mean prevalence within infected herds below the initial level, even in the case of a cleaning process performed every week and achieving to remove 100% of the bacteria present in the environment in all of the farms. The use of a substitute or pasteurisation of milk and colostrum barely had any effect.

Test-and-cull (Fig. 6.2, orange boxes) had a limited effect when removing only 50% of the animals having a positive test result (scenarios 1 to 5 and 11 to 15). There is only a limited effect of the test used, results obtained with Test 2 (scenarios 11 to 20) being slightly better than with Test 1 (scenarios 1 to 10). Removing all the detected animals performed better (scenarios 6 to 10 and 16 to 20), but still remain insufficient to reach back the initial situation.

Decreasing the calf-to-adults indirect transmission (Fig. 6.2, purple boxes) largely reduced *Map* spread and resulted in the best effectiveness. However, a complete separation of calves from adults (no exposure at all), applied in a large proportion of farms, was needed to achieve a decrease in herd prevalence below the initial situation (scenarios 12 and 16).

Combination of control measures

Combining control measures allowed to reach most objectives in terms of targeted reduction of the proportion of infected herds and of the within-herd prevalence. Among examined scenarios, 36% enabled to decrease the proportion of infected herds below the initial herd prevalence. However, regardless the intensity levels and coverages used, even in the case they

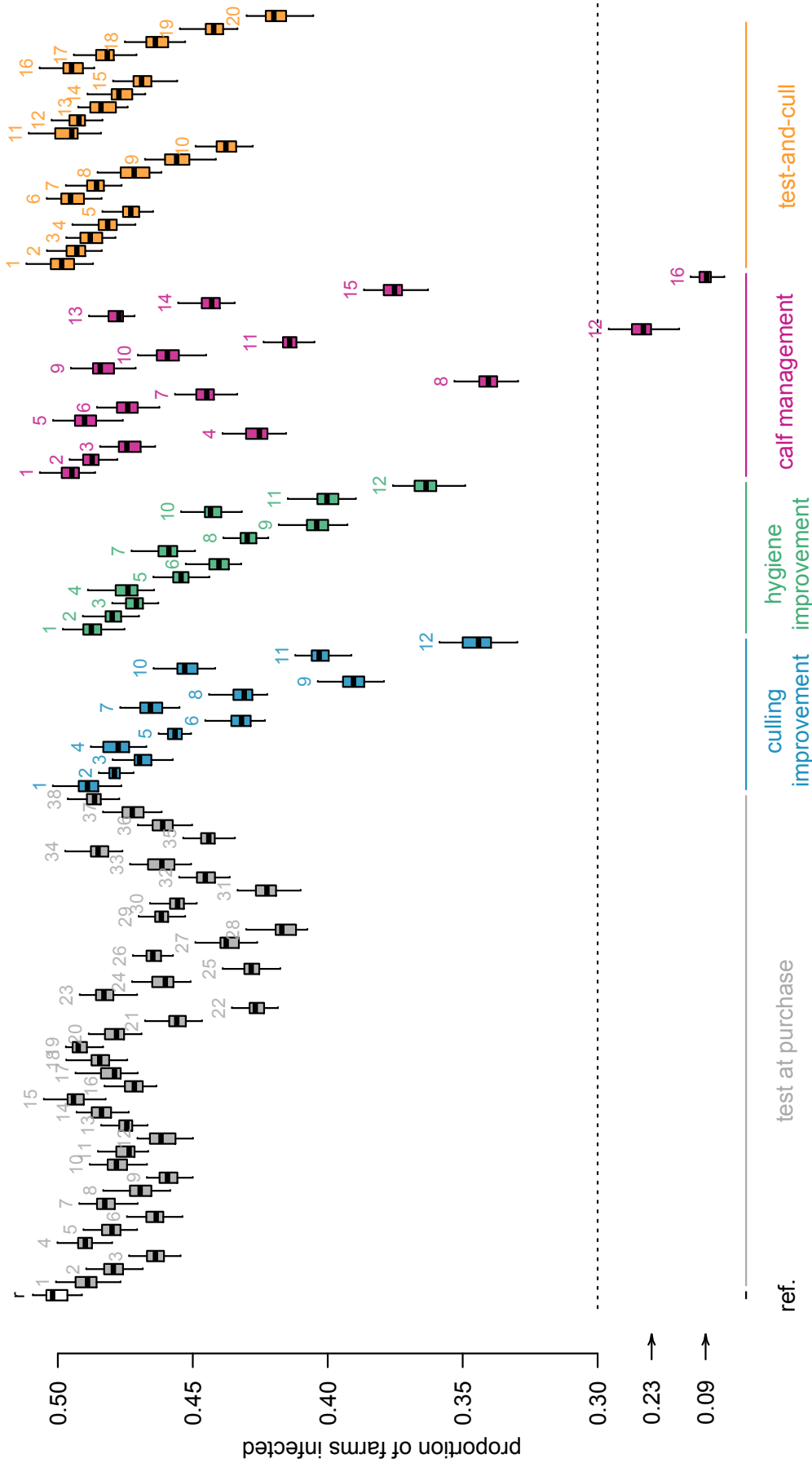


Figure 6.2 – Proportion of herds infected after nine year of simulation in an endemic context, according to the measure implemented (type, level, proportion of farms implementing the measure). Each box contains values between the first and third quartiles. Vertical lines outside boxes correspond, respectively, to the first quartile – 1.5x interquartile range, and the third quartile + 1.5x interquartile range. Horizontal lines correspond to medians. The horizontal dotted line corresponds to the proportion of herds initially infected. Numbers above each box refer to the scenario id per type of measures, as referenced in Tables 6.2 and 6.3.

were combined at their highest values, eradication was never reached. *Map* persisted in the metapopulation in all the repetitions of all the scenarios.

Among scenarios that allowed to reach herd prevalence below the initial one (Figure 6.3), 0% of scenarios involved only 1 measures, 4% 2 measures, 12% 3 measures, 31% 4 measures, and 53% 5 measures. However, a decrease in the proportion of infected herds was induced in 51% of the scenarios during the last three years, even for a moderate level of implementation of each measure, corresponding to 3% of scenarios with 1 measures, 8% with 2 measures, 22% with 3 measures, 47% with 4 measures, and 68% with 5 measures.

When looking at the different levels of implementation (intensity and coverage) for each measure separately, regardless of the level of other measures, we observed a slight structuring effect of calf management, test at purchase, and test-and-cull (Supplementary material, Figures 6.8 to 6.13). As expected, the efficacy of measure increased with intensity and coverage, as well as using Test 2 compared to Test 1.

Clustering analysis

The clustering analysis highlighted six groups (Figure 6.4), the first three (*A*, *B*, *C*) rather including scenarios with an increasing proportion of infected herds, whereas the last three (*D*, *E*, *F*) rather include scenarios with a decreasing proportion of infected herds during the last three years. Each cluster was characterized by the level of measures of their constituting scenarios. From cluster *A* (scenarios with the smallest efficacy) to cluster *F* (scenarios with the best efficacy), an increase in the proportion of scenarios with 4 or 5 measures was observed.

The analysis of the contributions of the different measures to distinguish clusters shows that all of the measures have a significant role (when comparing the distribution of measure modalities between clusters, the p-values of the chi-squared test were all below 0.01). The analysis of cluster characteristics in terms of measures intensity and coverage highlighted the following key trends. On the one hand, clusters *A* and *B* were characterized by an over-representation of measure modalities with low (or none) intensity and / or low coverage, and an under-representation of modalities with high intensity and / or coverage. On the other hand, clusters *E* and *F* both were characterized by an over-representation of strong measures modalities (high intensity and coverage, or one of the two high and the other moderate). Cluster *D* was characterized by a combination of modalities at high and moderate levels. Clusters *D*, *E*, *F* were characterized by an under-representation of low modalities and the lack of some measures. Cluster *C* was characterized by an over-representation of intermediate modalities, and an under-representation of both high modalities and the lack of some measures. Moreover, this cluster is also less clearly

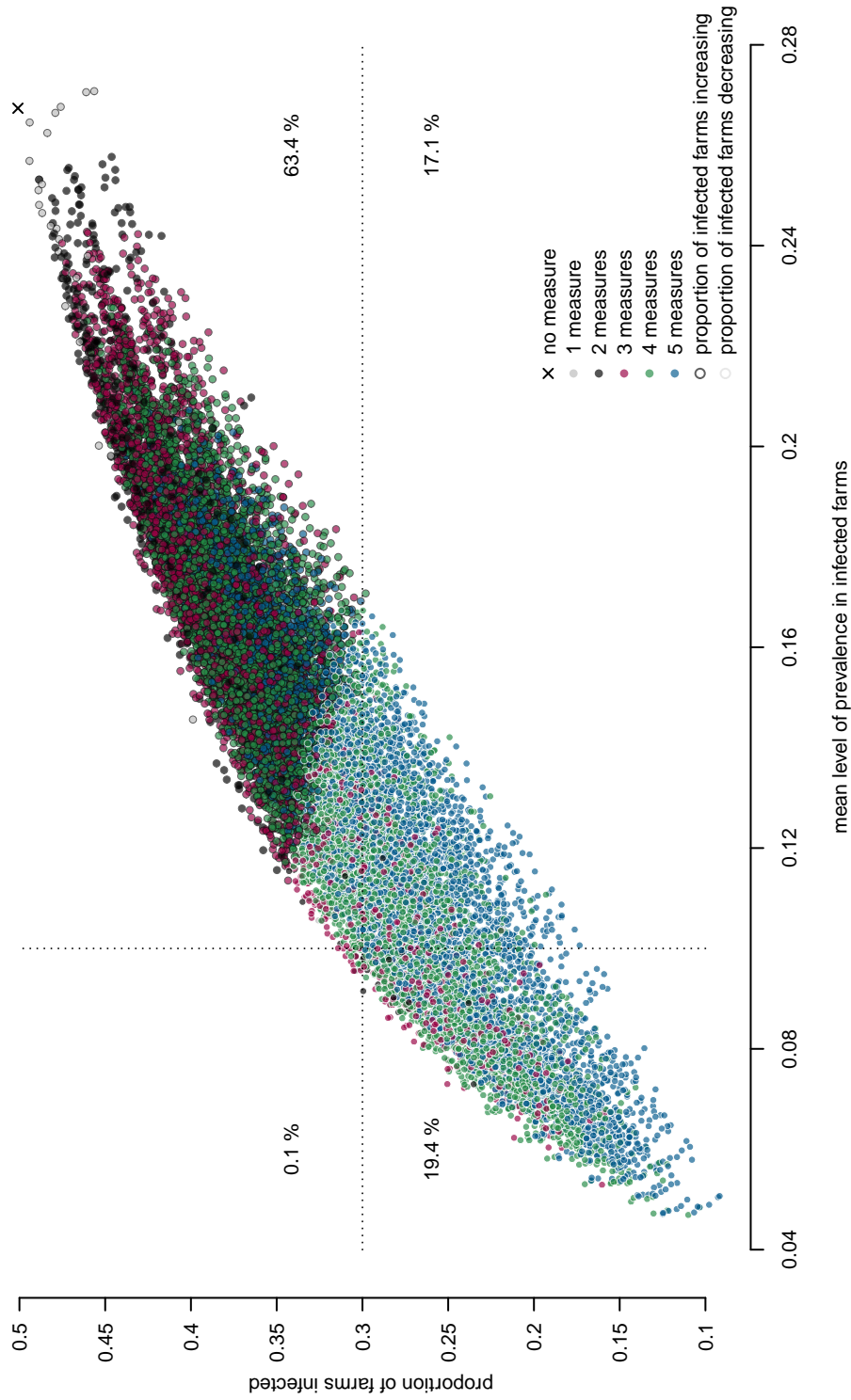


Figure 6.3 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the number of measures implemented (see legend). Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years: black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

characterized by specific modalities than the other clusters. Moreover, a lack of test at purchase was only over-represented in clusters *A* and *B*. These two clusters seem to be characterized by an over-representation of Test 1, whereas cluster *D*, *E*, and *F* seemed to be characterized by an over-representation of Test 2.

Cluster *F* did not include any scenario without improved calf management, and only 9% of the scenarios without calf management improvement were included in clusters *D* and *E*. Similarly, only 24% and 28% of scenarios, without hygiene improvement and without a faster culling of *Ic*, respectively, were included in one of the clusters *D*, *E*, and *F*. Therefore, the three measures, calf management, hygiene improvement, and a faster culling of *Ic* seemed to be the most crucial whereas test-based measures seemed to be of secondary importance.

Scoring of scenarios

The use of a scoring system of scenarios based on the total effort required to implement associated measures highlighted that an objective of slowing and even decreasing the proportion of infected herds in the metapopulation was reachable in practice with a moderate to high level of implementation, extreme scores were not necessary (Figure 6.5 and 6.6). The unweighted score provided a regular relationship between the epidemic efficacy of scenarios and the total effort required, while the weighted score (accounting for the number of measures) highlighted more interpenetration between the different groups (Figure 6.6). Indeed, a strategy consisting in a single measure with a high level of intensity and / or high coverage could get a higher score than a strategy consisting in two measures at moderate levels.

The probability for a herd to purchase at least one infected animal during the nine-year period, can be largely reduced by the use of internal and external biosecurity measures (Figure 6.7). These results represent hypothetical scenarios; therefore, to avoid any inappropriate use of these results, holdings were not represented at their geographical position (see figure caption) to keep the simulated data sufficiently anonymous.

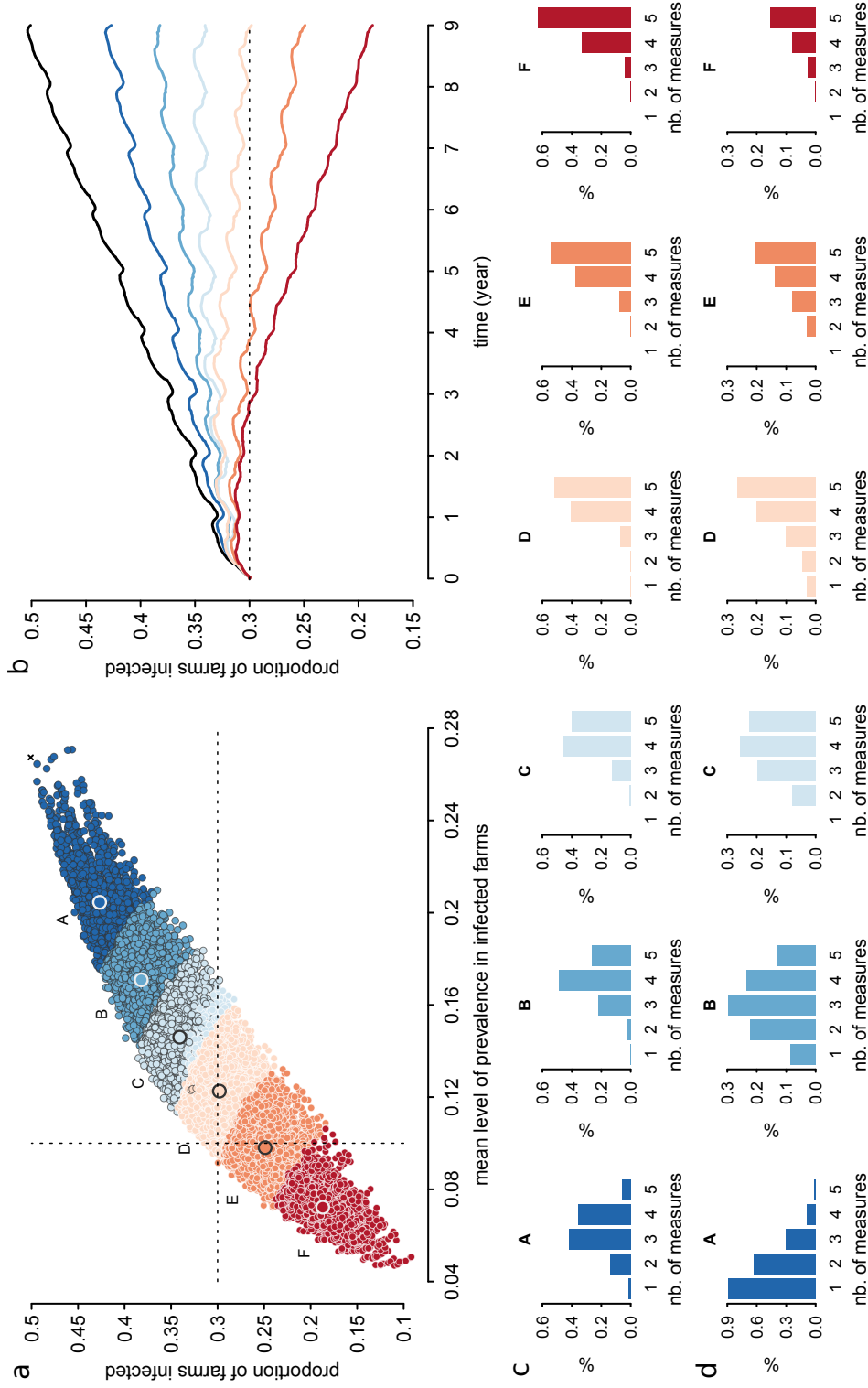


Figure 6.4 – Clustering analysis. (a) Mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario with colors corresponding to groups (A to F) obtained by clustering analysis. Dotted lines corresponds to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years: black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Bigger particles correspond to the nearest scenarios to the gravity center of each cluster. (b) Mean proportion of infected herds over time for scenarios corresponding to the gravity center of each cluster in (a) (colours are the same as in (a)). (c) Distribution of the number of measures per scenario within each cluster (identified by its letter and color). (d) Proportion of scenarios with a given number of measures over clusters (i.e. among scenarios combining y measures, $x_i\%$ are in cluster $i = 1..6$, $\sum_j x_j = 1$).

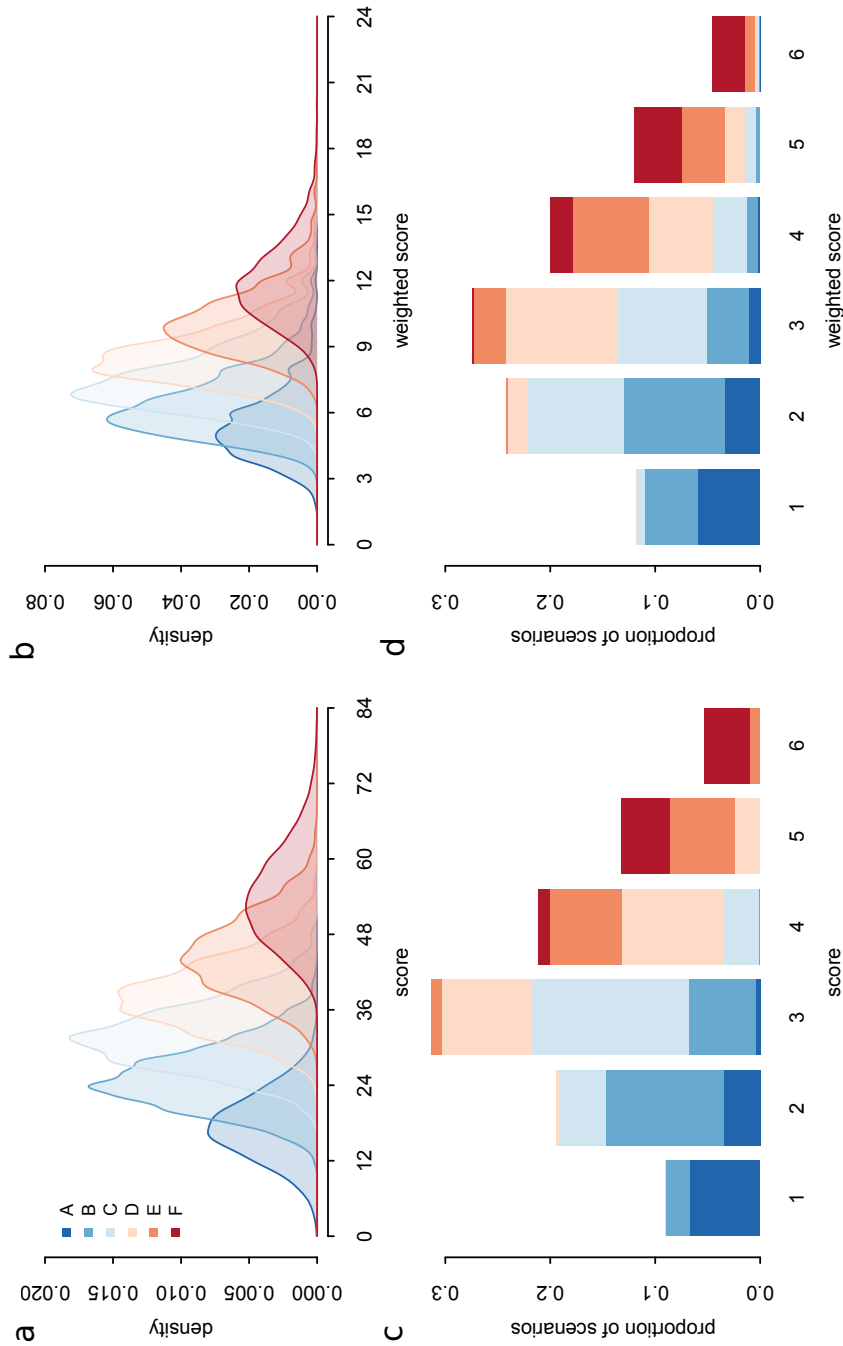


Figure 6.5 – Distribution of the unweighted (a) and weighted (b) scores within each cluster (A to F with the same colors as in Figure 6.4), and distribution of scenarios depending on the cluster they belong to, considering the unweighted (c) and weighted (d) scores, according to the score cluster (determined by a clustering analysis on the score)

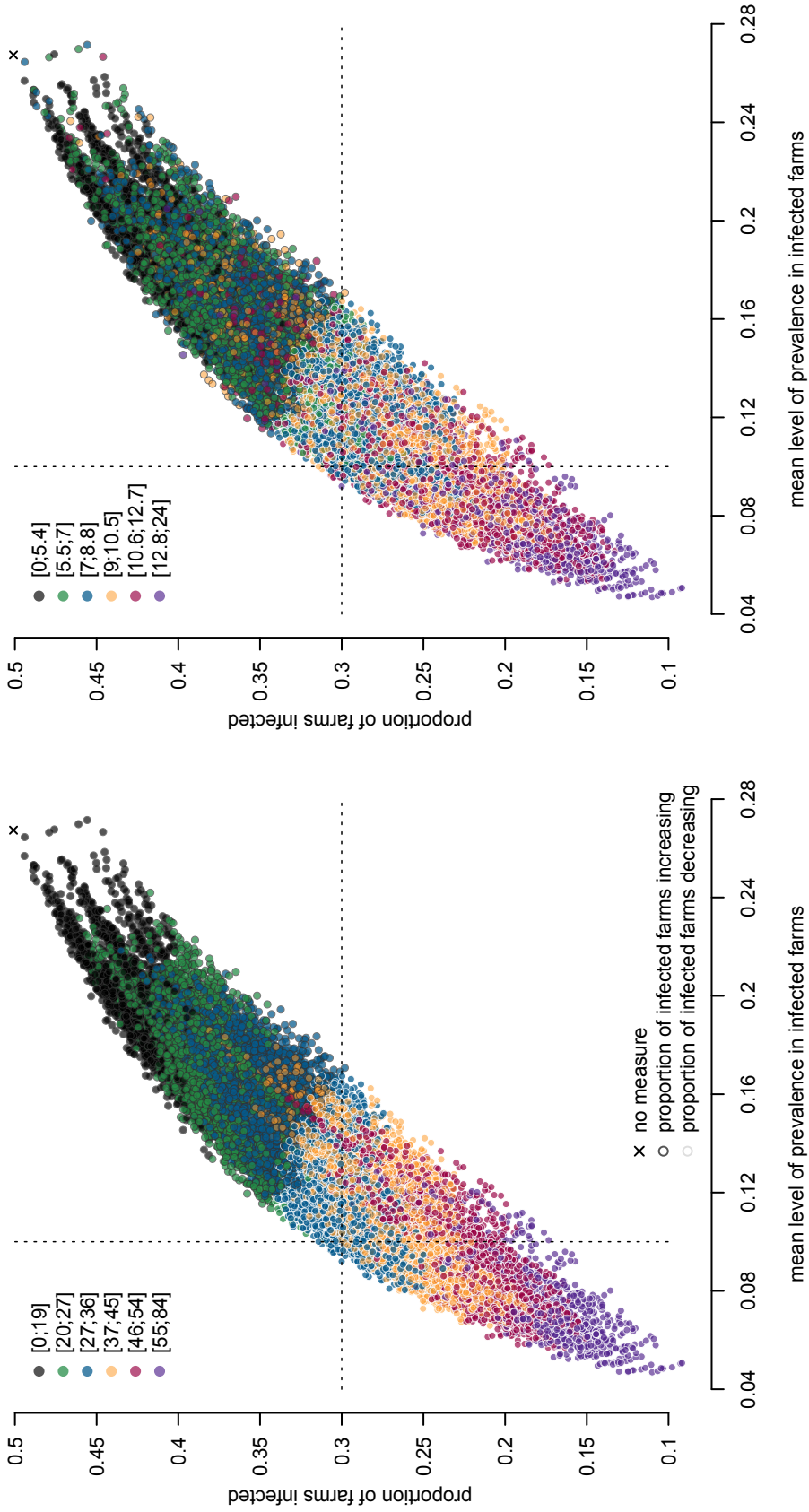
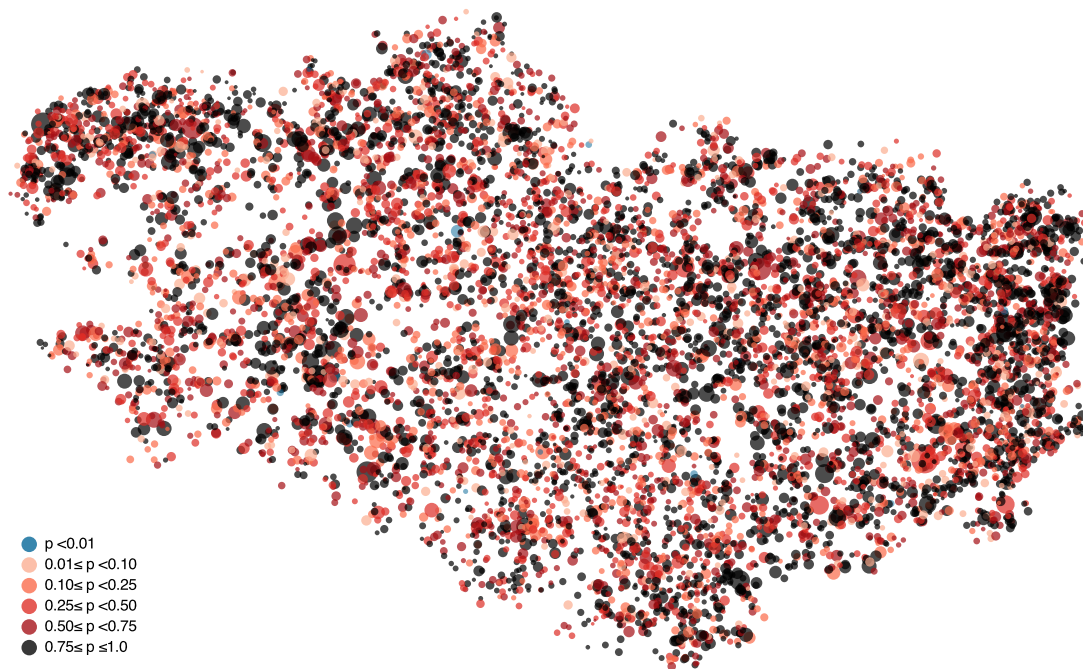
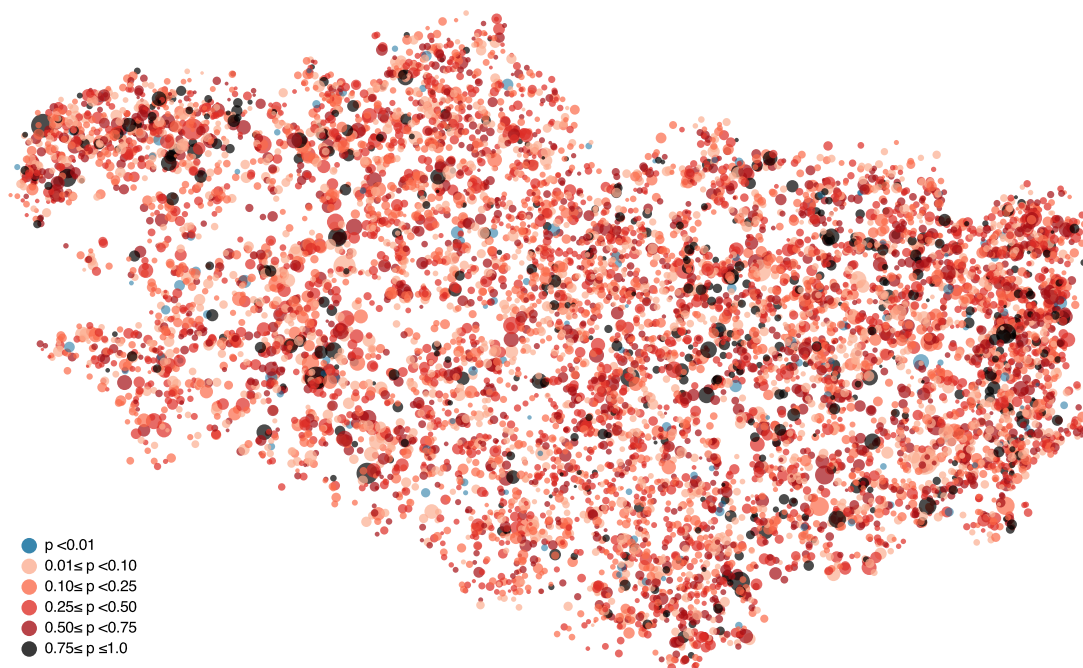


Figure 6.6 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the total effort required, given by: (a) unweighted scores, (b) weighted scores. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines corresponds to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years: black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines.



(a)



(b)

Figure 6.7 – Probability to purchase at least one infected animal during the nine year period of simulation in an endemic context. Farms are not represented at their geographical position but randomly distributed in a circular area around the center of the municipality they belong to and whose radius is proportional to the number of herds present in the municipality. (a) Scenario with no measure implemented and (b) the closest scenario to the gravity center of cluster F. Size of points correspond to herd size, and color corresponds to the probability p to purchase at least one infected animal. Holdings that never purchased an animal during the 9 years period are not represented.

Discussion

Using an original multiscale modelling framework, we prioritized a large panel of control strategies based on their epidemiological efficacy and identified relevant combinations of measures that achieved to control *Map* spread in a metapopulation of dairy cattle herds with realistic levels of implementation and herd coverages. We used a metapopulation model proposed recently (Beaunée et al., 2015c) which fully couples the within-herd population and infection dynamics of each farm of the metapopulation through animal movements based on observed data. Intensive simulations performed for this study showed that combining at least two control measures at plausible levels leads to slowing down the progression of the pathogen and sometimes to decrease the amount of infected herds. Our results clearly highlight the practical added-value provided by our modelling tool to evaluate any specific strategy of control at a regional scale, making the challenge of controlling paratuberculosis achievable.

The original modelling approach developed in this study mimicked demographic and epidemiological processes in detail, allowing the evaluation of a large variety of control strategies targeting different components of the transmission process. Until now, for paratuberculosis, such regional strategies combining control measures concerning animal trade and internal biosecurity had not been evaluated. Our study highlights the possibilities and limits of control strategies based on substantive measures, test-and-cull campaign, and tests at purchase. Similar modelling approaches have been proposed for other diseases (e.g. bovine tuberculosis in Brooks-Pollock et al. (2014)). The key advantage of our approach is the incorporation of a detailed population and infection dynamics, which allows to assess a large panel of realistic control measures, but also increases the amount of time required for simulations.

As many major diseases, paratuberculosis is mainly introduced in herds by purchasing infected stocks. Therefore, in a perspective of controlling the disease spread at a regional scale, it is necessary both to protect herds free of paratuberculosis from a possible contamination through the purchase of infected animals and to reduce the impact of the disease in infected herds. To protect uninfected herds, it is necessary to set up a control of animal movements. One manner to act on movements is to implement tests at purchase. The results obtained by intensive simulations suggested a positive general effect of such measures, but with a limited impact because they only allowed a decrease of the propagation speed. In addition, an immediate result for tests at purchase was assumed, which is not feasible in practice. However, this unrealistic assumption could be overcome by considering that animals enter into a quarantine period from the moment the test is performed until the availability of test results. Our results highlighted

the relevance of this type of large-scale strategies if a test with a sufficient sensitivity was available.

We have shown that reducing the infection prevalence within infected herds was possible thanks to internal biosecurity measures. Previous studies also have highlighted the impact of such measures on *Map* within-herd prevalence (Marcé et al., 2011b). The impact of such measures beyond the herd level was assessed by quantifying it through the herd prevalence within the metapopulation. Indeed, by reducing the within-herd prevalence, the use of these strategies lowered the probability of transmitting the disease through animal trade.

All internal biosecurity measures were not equivalent. The use of substitute or pasteurisation for milk and colostrum had almost no effect, which is consistent with the fact that the contributions of these transmission routes to new cases in infected herds are low (Marcé et al., 2011a). The other measures, when used alone, allowed reducing *Map* spread in the metapopulation, but never achieving a decline in the proportion of infected herds if considered at moderate levels of implementation. A sufficiently high separation of calves from adults environment has been shown as critical to control *Map* spread. This measure directly impacts the transmission path associated with the general environment, which has been shown to be the most important part of the within-herd infection process.

The same efficiency can be achieved either using a reduced number of strong measures or several measures at moderate levels. The second option appears to be easier to implement because high levels, outlined in the first option, are very difficult to implement in the field and usually associated to important costs and constraints and could probably not be maintained long enough in practice to have a significant effect. In the situation where a shared effort is considered, the weighted score allows a better choice, while in the case of choosing a strategy with an effort focused on a limited number of measures (trying to reach the highest level of implementation that is feasible), the unweighted score will allow to optimize the choice of strategies following the objective to achieve. The number of points attributed to each measure was defined thanks to expert's opinion. Therefore, it is a subjective measure of the effort required to implement a panel of measures. Moreover, it is not directly related to the economic cost of the strategy. But it was considered as very helpful to rank and prioritize the scenarios, enabling a practical interpretation and use of our results. This scoring method should then incorporate the economic cost of the implementation of control measures in order to optimize the selection of a control strategy based on these two criteria.

None of the strategies considered has led to the fadeout of *Map* infection over 9 years in the scenario replications, indicating clearly that eradication cannot be achieved on the mid term using available control measures.

Another way, than test of traded exchanged animals, to reduce the risk of purchase of infected animals is to alter the contact network topology by modifying the distribution of trade animal movements over the metapopulation of herds, and promoting purchase in herds having identical or better statuses with respect to *Map* infection. Previous studies have shown that such measures could have a beneficial impact on pathogen spread (Ezanno et al., 2005; Gates et al., 2013; Gates and Woolhouse, 2015). However, such trade regulations require a good knowledge of the epidemiological status of the source herds, which is currently difficult in the case of paratuberculosis currently, partly due to the low test sensitivity and the silent nature of the disease. Therefore, there is currently a need to develop more sensitive detection methods.

A recent study has considered the use of genetic selection of animals having a phenotype more resistant to the infection, to control *Map* spread. This type of control measure is too slow to be actually used (ie. several decades or centuries), but could help to control the disease in the long term.

One of the measures recently implemented in Brittany aims at testing all females when send to breeding, followed by annual test with reforms of individuals tested positive, and financial compensation. This program is very close to the test-and-cull measure implemented here. Based on the results obtained, it is clear that such measure will impact the spread of *Map* and the within herd prevalence, reducing the rate of spread, but will not lead to a decrease in the proportion of herds infected.

Map spread between herds is related to the contact structure established by the trade movements of animals. Therefore, predictions on paratuberculosis control are partly linked to the evolution of livestock movements. The use of data to set the contact network enable us to provide a realistic representation of interaction between herds, but it constrains the simulation period to the range of observed data. This contact network is not accurately predictable for the moment, and results found here are valid for the current situation but might be no longer useful if the contact network was sharply altered. Therefore, possible changes in the contact structure should also be taken into account in order to assess control strategies and consider all options.

Given the current state of the efficacy of diagnostic tests used and available biosecurity measures implemented in dairy cattle herds at a relatively large scale, eradication of paratuberculosis is probably not feasible. However, limiting its spread is possible with a regional

coordination and a strong investment of farmers, these latter adopting management minimizing direct and indirect contacts between young animals and the general environment of the farm. This measure, to be effective, must be combined with good hygiene in the farm and an identification and early culling of clinically affected animals (those excreting the most). This last point raises the question of the management of reforms, the latter being also driven by other selection criteria (genetics, calving ease, production) which should be considered for an effective control involving measures with culling.

Our study lays the foundations towards a decision support tool based on these intensive simulation results to be made available for animal health managers in the field, in Brittany, and to be adapted for other regions with a large dairy industry.

6.2.1 *Additional files*

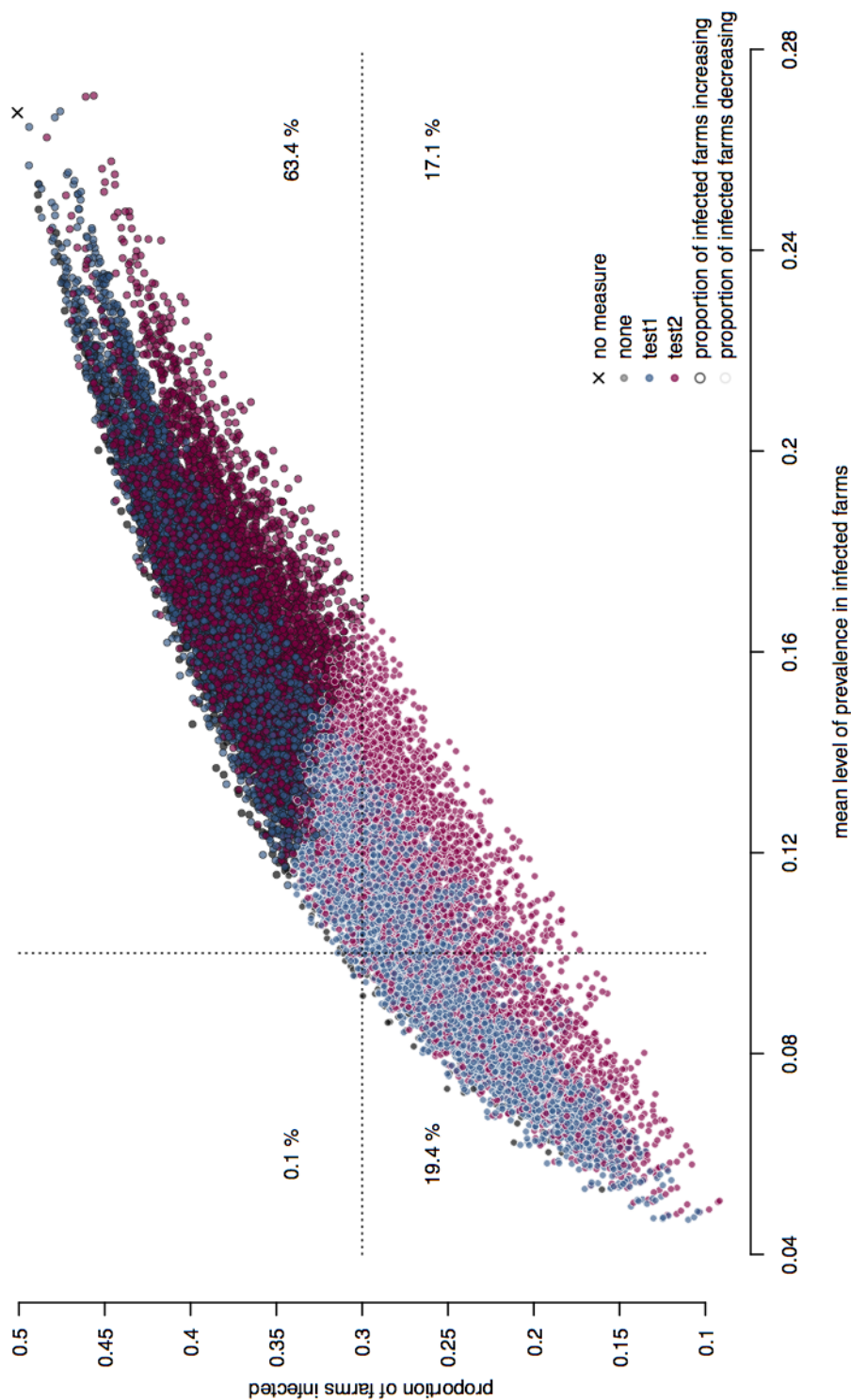


Figure 6.8 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the diagnostic test values implemented. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years : black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

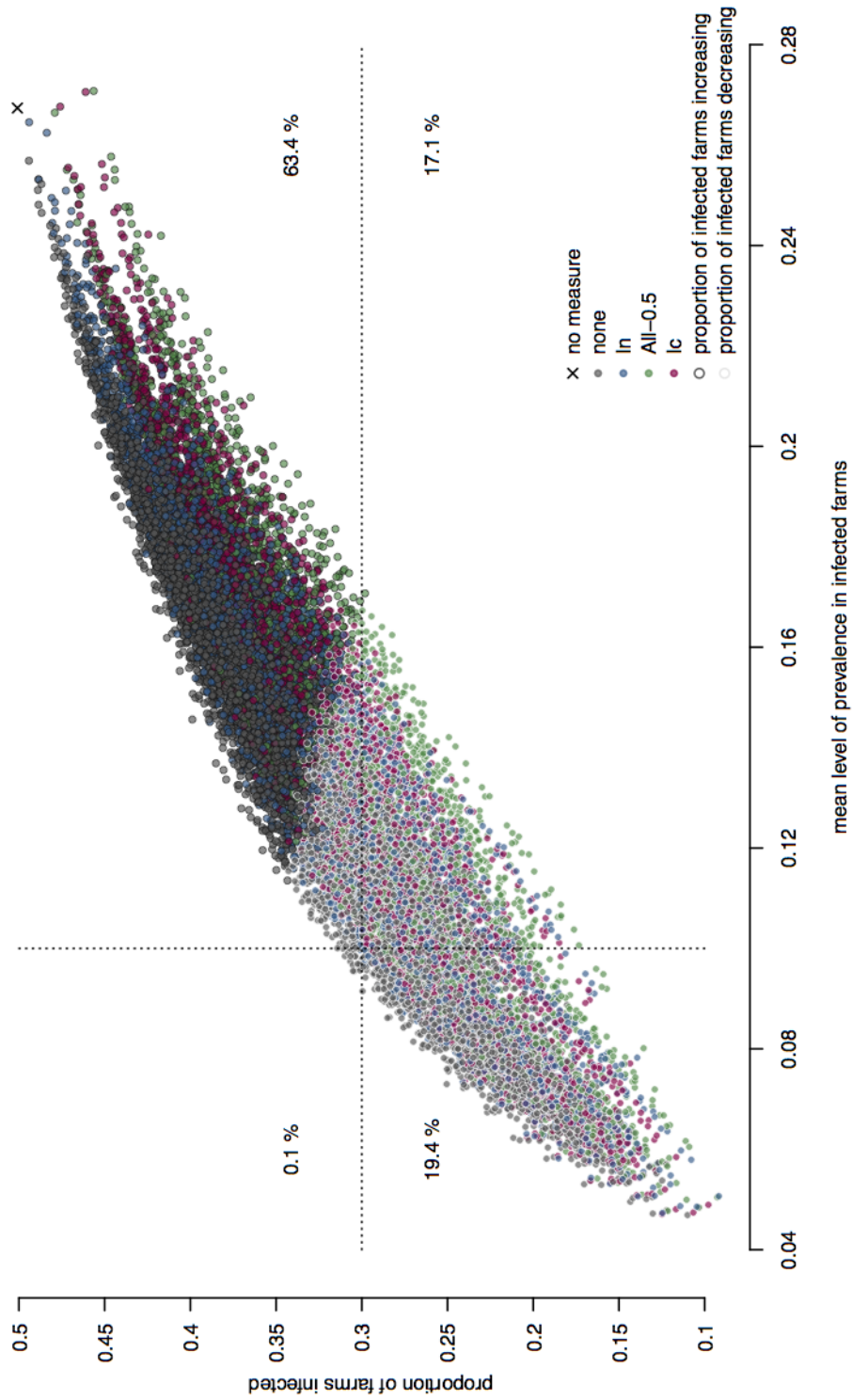


Figure 6.9 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the condition for applying tests of traded animals. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years : black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

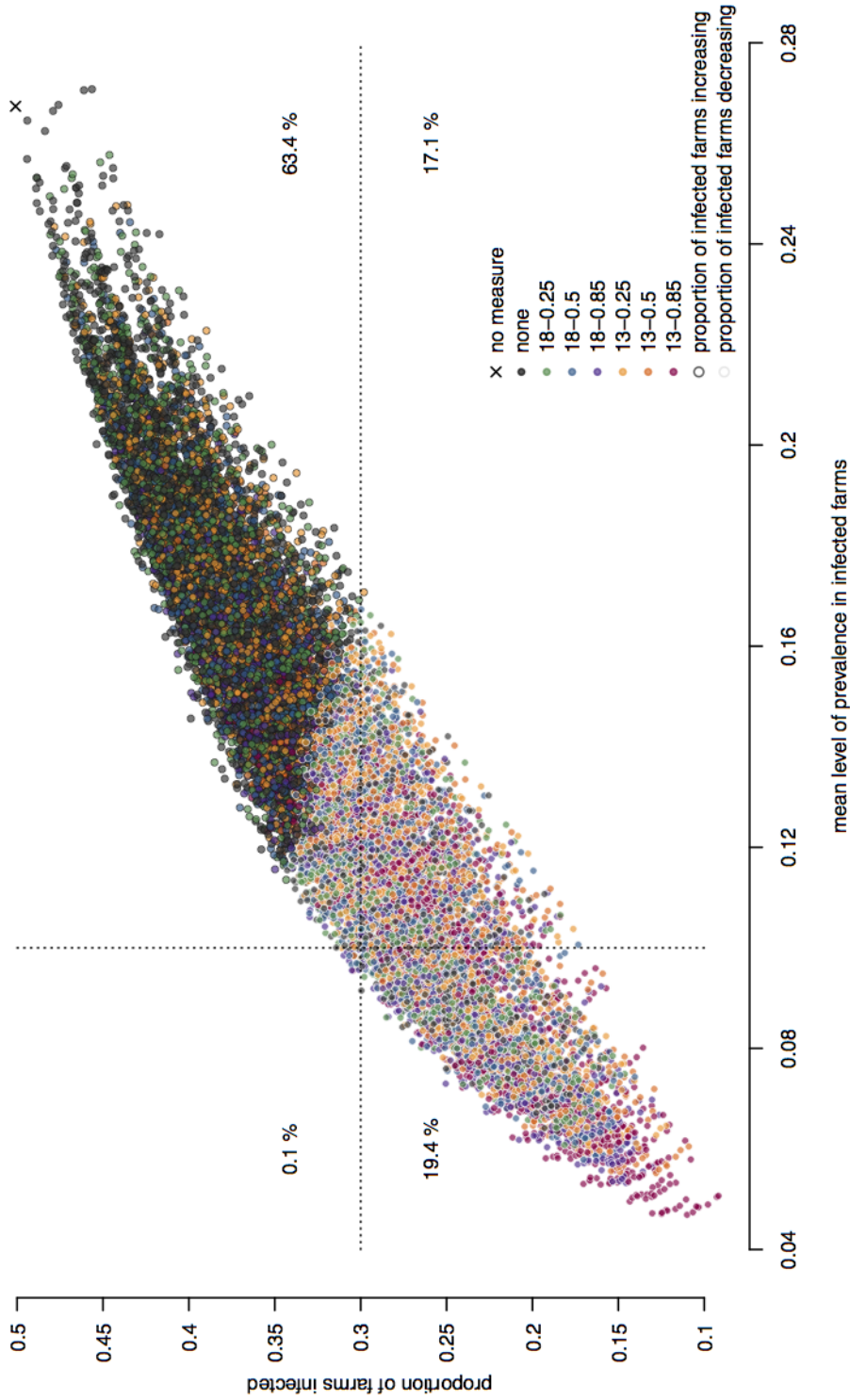


Figure 6.10 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of culling of I_c implemented. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years : black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

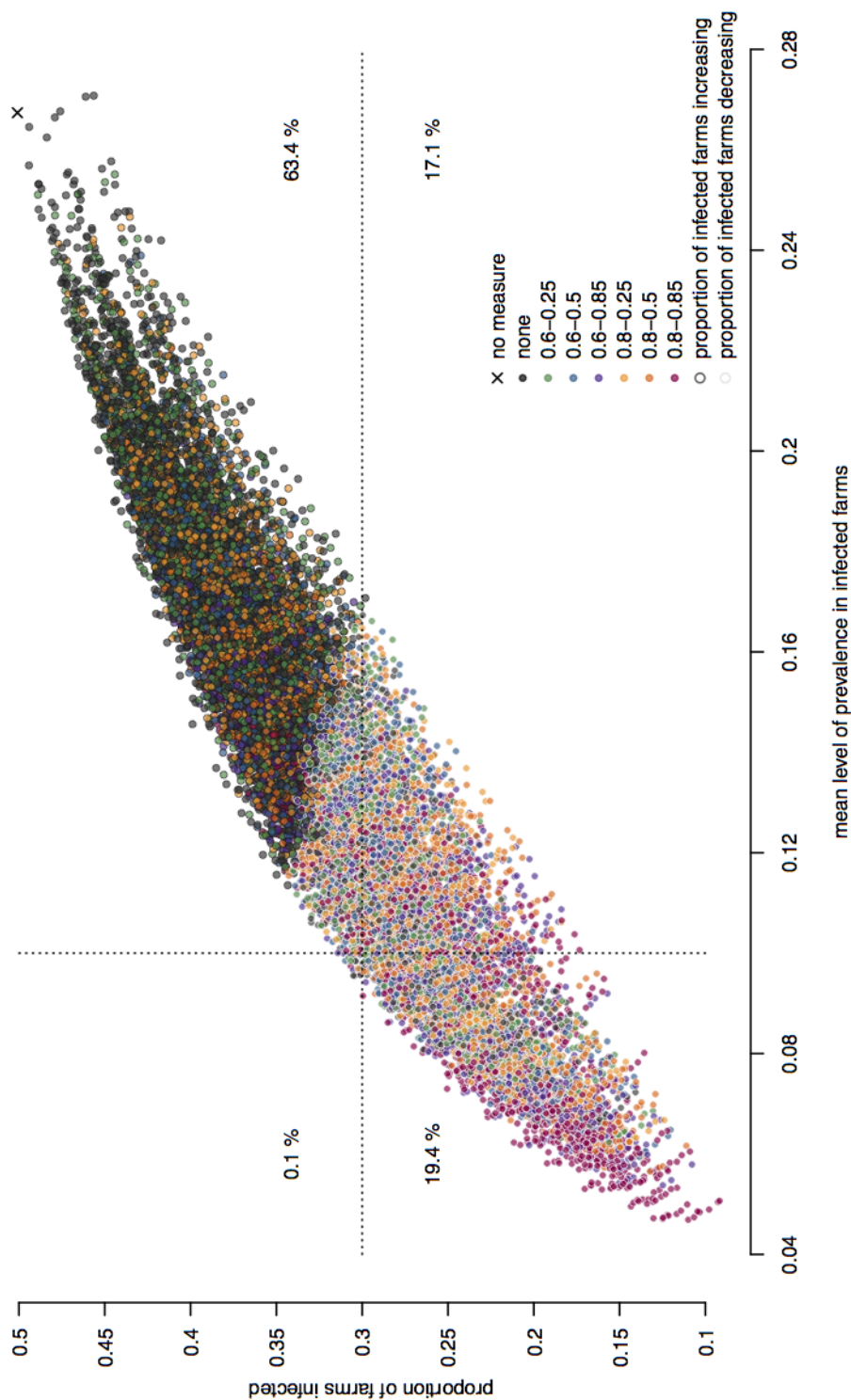


Figure 6.11 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of hygiene improvement implemented. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years : black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

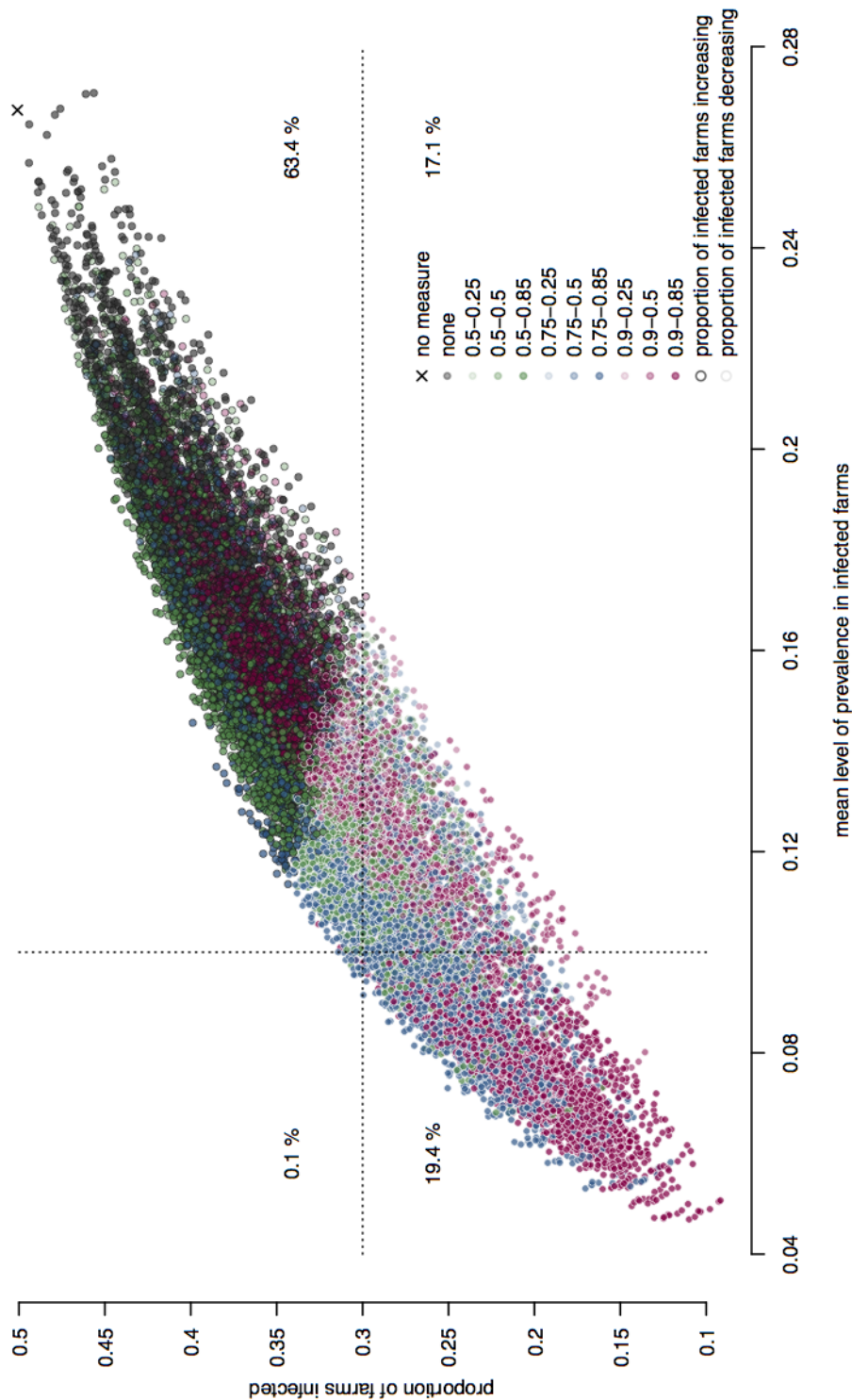


Figure 6.12 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of calf management implemented. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years : black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

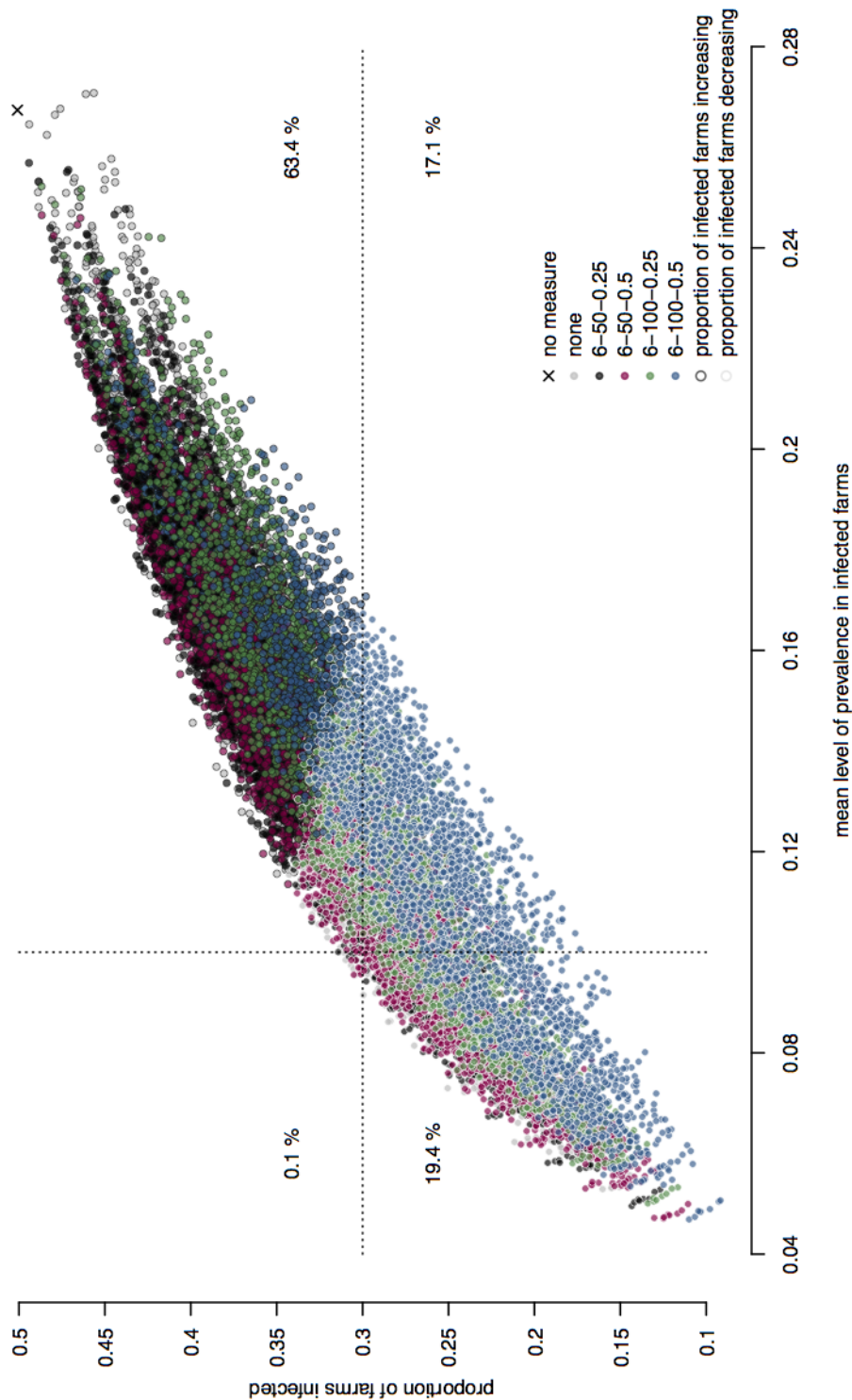
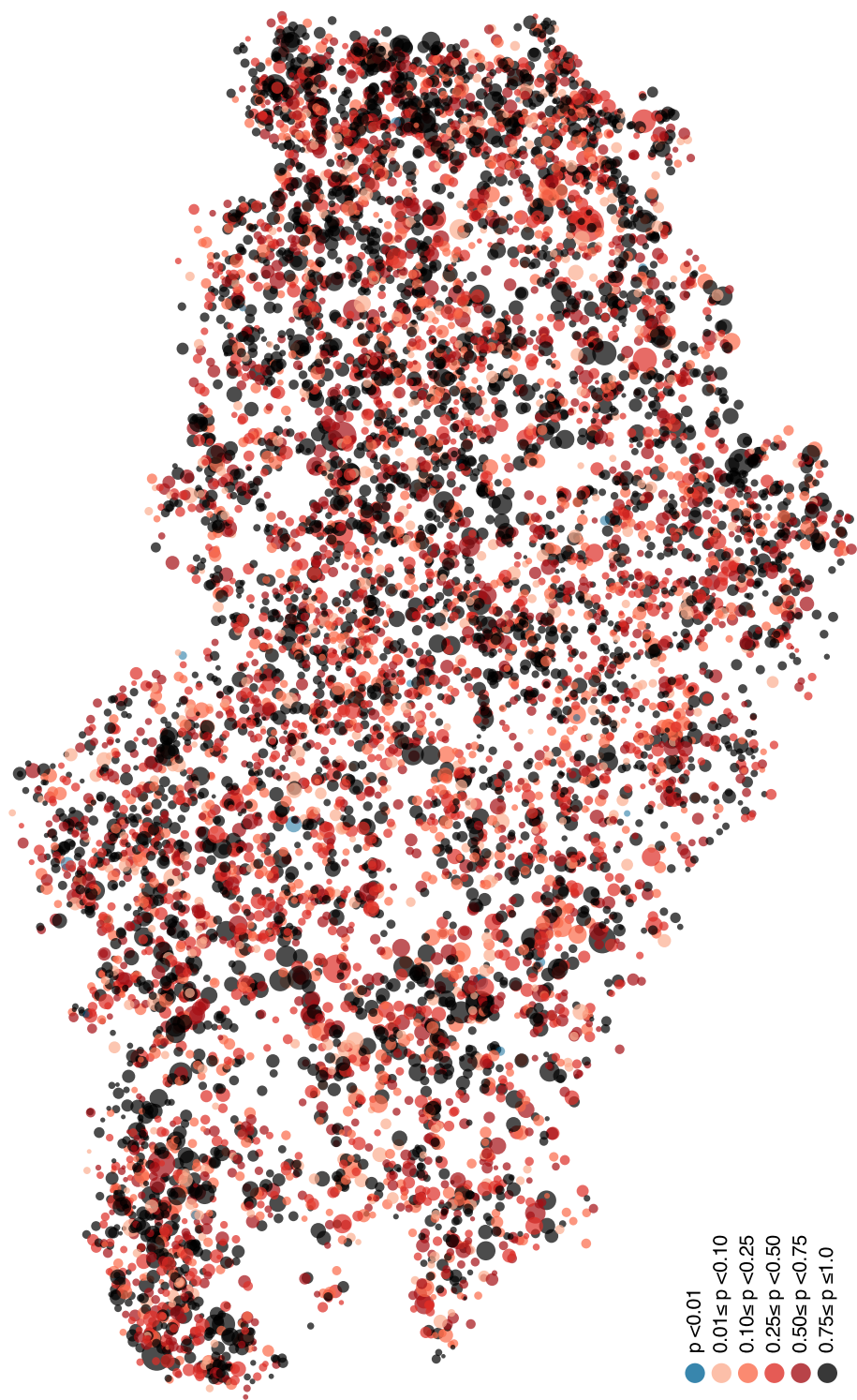
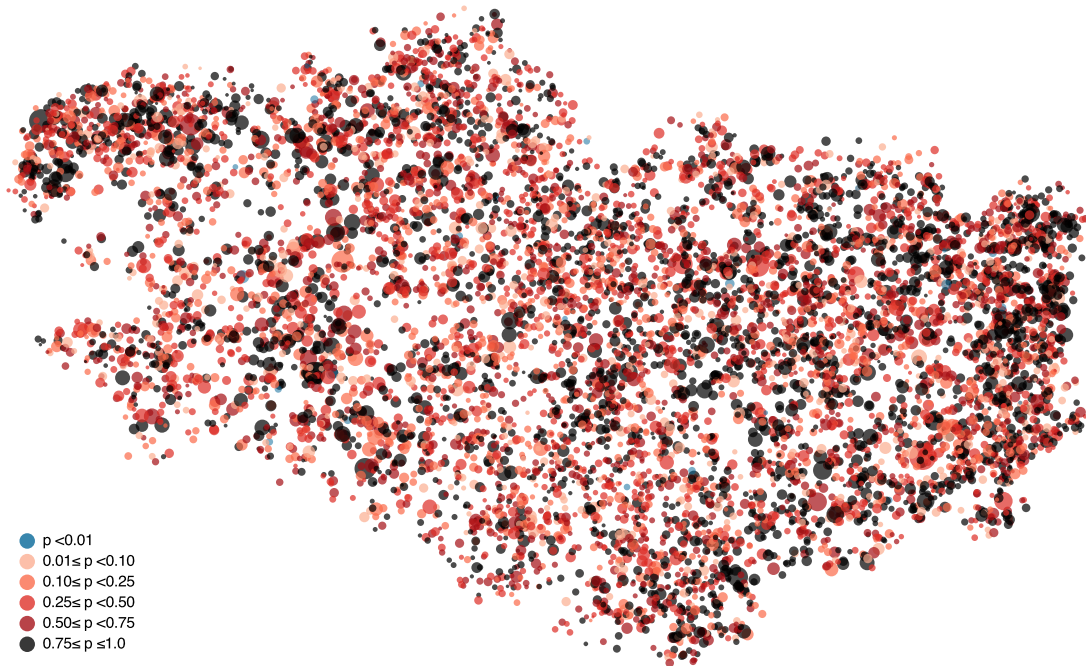


Figure 6.13 – Epidemiological efficacy of simulated control strategies according to the level of test-and-cull implemented. Each particle corresponds to a scenario with its mean proportion of infected herds versus the mean prevalence within infected herds. Dotted lines correspond to the initial levels of both outputs. The color of particle contours corresponds to the trend in the proportion of infected herds over the three last years : black for scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to the proportion of scenarios.

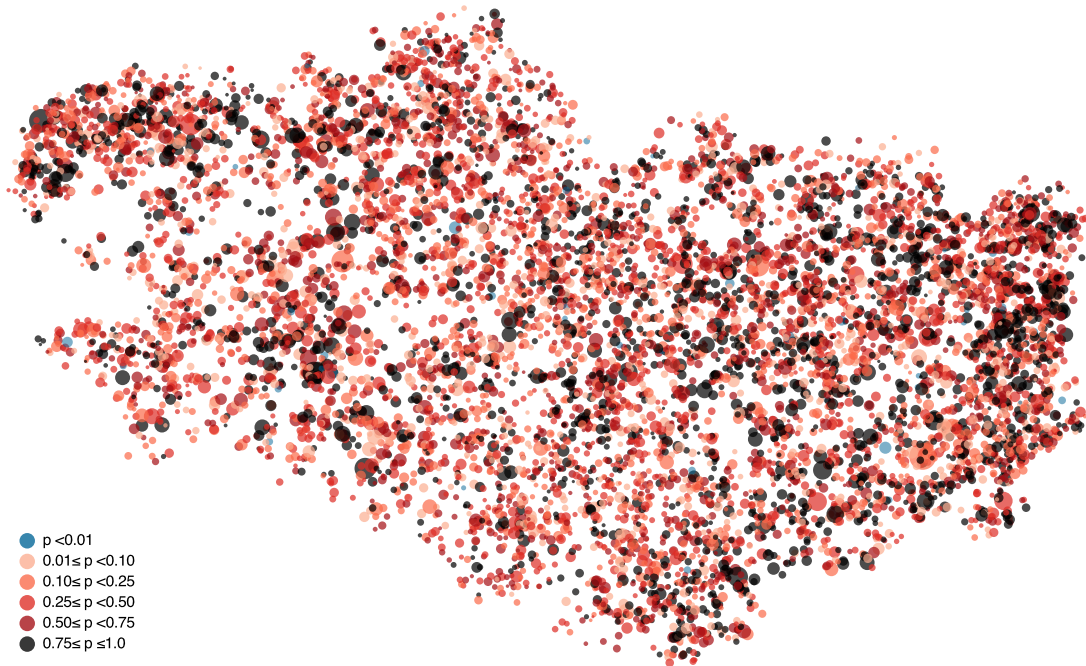


(a)

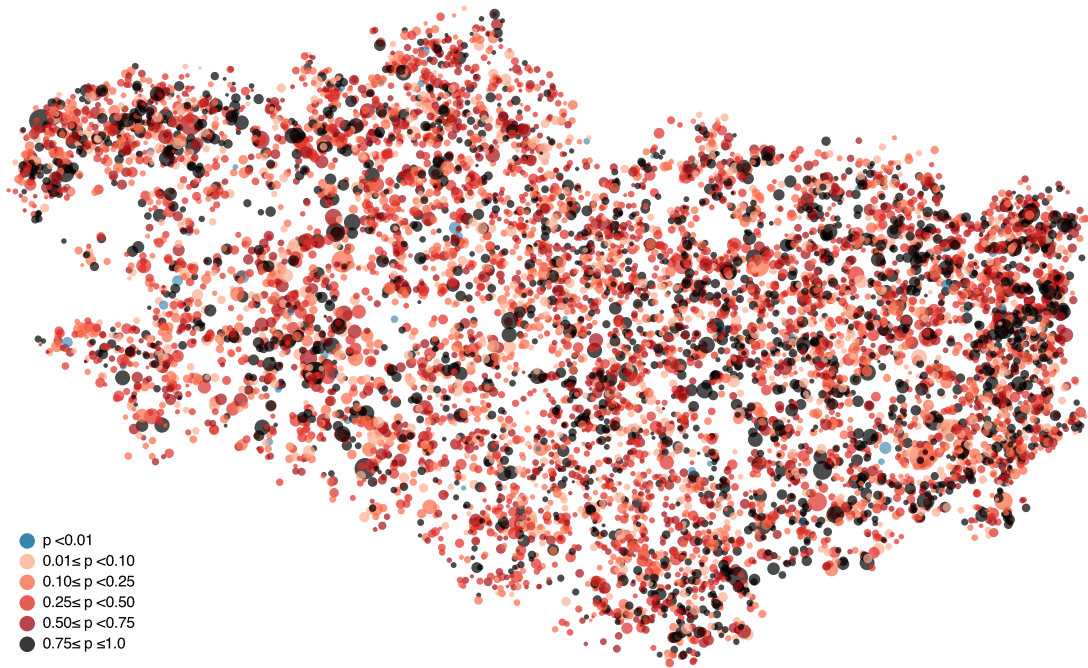
Figure 6.14 – Probability to purchase at least one infected animal during the nine year period of simulation in an endemic context. Farms are not represented at their geographical position but randomly distributed in a circular area around the center of the municipality they belong to and whose radius is proportional to the number of herds present in the municipality. Scenario with no measure implemented and (b) to (g) respectively the closest scenarios to the gravity centers of cluster A to F. Size of points correspond to herd size, and color corresponds to the probability p to purchase at least one infected animal. Holdings that never purchased an animal during the 9 years period are not represented.



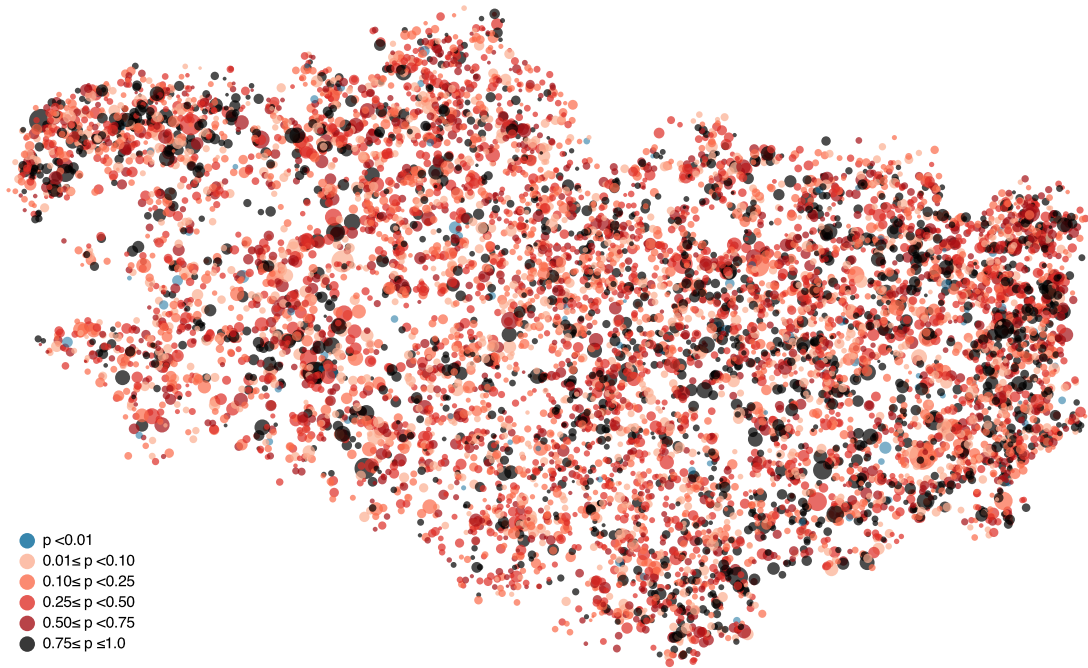
(b)



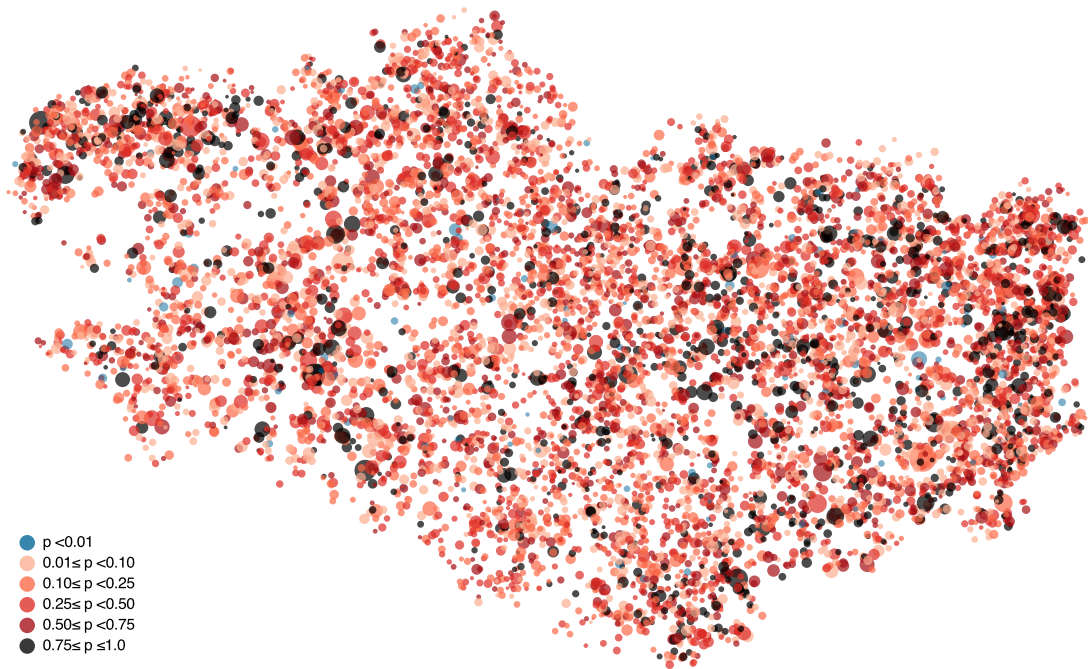
(c)



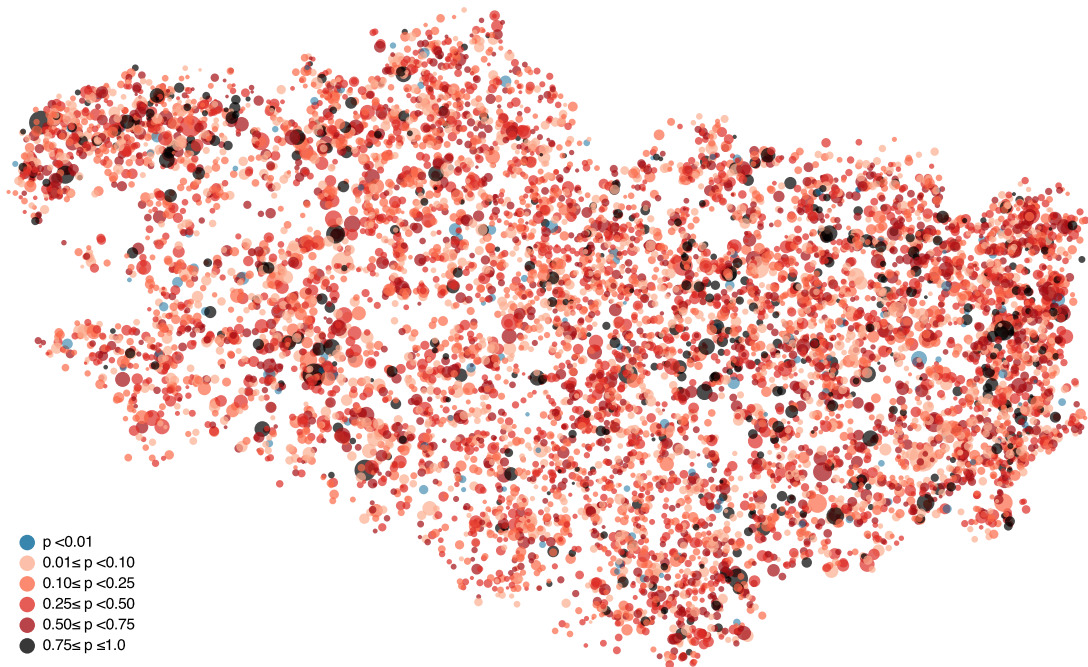
(d)



(e)



(f)



(g)

Table 6.5 – Contributions of the different measures to distinguish cluster A.

Measures : intensity - coverage	% of scenarios with the measure in this cluster	% of scenarios in this cluster with the measure	% of scenarios with the measure	p-value	t-test
CalfManagement=none	39,665	37,120	10,000	0,000	35,913
Hygiene=none	27,729	37,071	14,286	0,000	27,549
Culling=none	25,458	34,035	14,286	0,000	24,139
CalfManagement=0,5-0,25	26,164	24,486	10,000	0,000	20,355
TestAndCull=none	20,496	34,427	17,949	0,000	19,019
Hygiene=0,6-0,25	18,205	24,339	14,286	0,000	12,837
Culling=18-0,25	18,022	24,094	14,286	0,000	12,541
TestSeSp=test1	13,050	59,500	48,718	0,000	10,331
TestSeSp=none	24,694	5,926	2,564	0,000	8,916
CalfManagement=0,75-0,25	16,745	15,671	10,000	0,000	8,503
TestAndCull=6-50-0,25	13,699	26,298	20,513	0,000	6,667
Hygiene=0,8-0,25	13,626	18,217	14,286	0,000	5,215
CalfManagement=0,5-0,5	13,501	12,635	10,000	0,000	4,075
TestAtPurchase=none	12,222	26,396	23,077	0,000	3,717
Culling=13-0,25	12,674	16,944	14,286	0,000	3,561
TestAtPurchase=ln	11,531	27,669	25,641	0,027	2,207
TestAtPurchase=All-0,5	9,776	23,457	25,641	0,016	-2,407
TestAtPurchase=lc	9,367	22,478	25,641	0,000	-3,503
CalfManagement=0,9-0,25	6,855	6,415	10,000	0,000	-6,020
TestAndCull=6-50-0,5	7,219	13,859	20,513	0,000	-8,203
Culling=18-0,85	4,103	5,485	14,286	0,000	-13,322
TestSeSp=test2	7,583	34,574	48,718	0,000	-13,640
Culling=13-0,5	3,700	4,946	14,286	0,000	-14,272
CalfManagement=0,5-0,85	2,145	2,008	10,000	0,000	-14,989
Hygiene=0,8-0,5	3,260	4,358	14,286	0,000	-15,338
CalfManagement=0,75-0,5	1,779	1,665	10,000	0,000	-15,840
Hygiene=0,6-0,85	2,234	2,987	14,286	0,000	-17,985
TestAndCull=6-100-0,5	3,316	6,366	20,513	0,000	-18,731
CalfManagement=0,9-0,85	0,000	0,000	10,000	0,000	-21,212
CalfManagement=0,9-0,5	0,000	0,000	10,000	0,000	-21,212
CalfManagement=0,75-0,85	0,000	0,000	10,000	0,000	-21,212
Culling=13-0,85	0,037	0,049	14,286	0,000	-25,497
Hygiene=0,8-0,85	0,000	0,000	14,286	0,000	-25,730

Table 6.6 – Contributions of the different measures to distinguish cluster B.

Measures : intensity - coverage	% of scenarios with the measure in this cluster	% of scenarios in this cluster with the measure	% of scenarios with the measure	p-value	t-test
CalfManagement=0,75-0,25	33,490	16,680	10,000	0,000	14,564
CalfManagement=0,5-0,25	33,072	16,471	10,000	0,000	14,130
CalfManagement=0,5-0,5	32,601	16,237	10,000	0,000	13,639
CalfManagement=none	31,502	15,689	10,000	0,000	12,491
CalfManagement=0,9-0,25	30,141	15,012	10,000	0,000	11,058
Hygiene=none	27,070	19,260	14,286	0,000	9,546
Hygiene=0,8-0,25	26,630	18,947	14,286	0,000	8,962
TestAndCull=none	25,714	22,987	17,949	0,000	8,880
Culling=none	26,117	18,582	14,286	0,000	8,277
Hygiene=0,6-0,25	26,081	18,556	14,286	0,000	8,228
TestSeSp=test1	22,266	54,027	48,718	0,000	7,358
Culling=18-0,25	25,385	18,061	14,286	0,000	7,295
Culling=13-0,25	24,945	17,748	14,286	0,000	6,704
Culling=18-0,5	24,249	17,253	14,286	0,000	5,762
Hygiene=0,6-0,5	23,919	17,019	14,286	0,000	5,315
TestAndCull=6-50-0,25	23,112	23,612	20,513	0,000	5,251
TestAndCull=6-100-0,25	22,602	23,091	20,513	0,000	4,377
TestSeSp=none	25,306	3,232	2,564	0,004	2,850
TestAtPurchase=none	21,315	24,498	23,077	0,020	2,327
Hygiene=0,8-0,5	18,168	12,927	14,286	0,007	-2,714
Culling=13-0,5	17,912	12,744	14,286	0,002	-3,083
Culling=18-0,85	17,875	12,718	14,286	0,002	-3,136
TestAndCull=6-50-0,5	18,036	18,426	20,513	0,000	-3,613
CalfManagement=0,5-0,85	15,071	7,506	10,000	0,000	-5,934
Hygiene=0,6-0,85	15,641	11,128	14,286	0,000	-6,407
TestSeSp=test2	17,615	42,742	48,718	0,000	-8,297
TestAndCull=6-100-0,5	11,633	11,884	20,513	0,000	-15,548
CalfManagement=0,9-0,5	4,814	2,398	10,000	0,000	-20,060
Culling=13-0,85	4,066	2,893	14,286	0,000	-25,911
Hygiene=0,8-0,85	3,040	2,163	14,286	0,000	-28,070
CalfManagement=0,75-0,85	0,262	0,130	10,000	0,000	-29,117
CalfManagement=0,9-0,85	0,000	0,000	10,000	0,000	-30,021

Table 6.7 – Contributions of the different measures to distinguish cluster C.

Measures : intensity - coverage	% of scenarios with the measure in this cluster	% of scenarios in this cluster with the measure	% of scenarios with the measure	p-value	t-test
CalfManagement=0,9-0,25	34,380	14,915	10,000	0,000	11,892
CalfManagement=0,75-0,5	32,496	14,098	10,000	0,000	9,972
CalfManagement=0,5-0,85	30,560	13,258	10,000	0,000	7,979
CalfManagement=0,5-0,5	28,990	12,577	10,000	0,000	6,346
CalfManagement=0,75-0,25	28,362	12,304	10,000	0,000	5,689
Hygiene=0,8-0,5	26,667	16,527	14,286	0,000	4,779
Culling=18-0,85	25,604	15,868	14,286	0,001	3,389
Culling=13-0,5	25,495	15,800	14,286	0,001	3,245
Hygiene=0,6-0,85	25,238	15,641	14,286	0,004	2,908
Culling=18-0,5	24,652	15,278	14,286	0,033	2,134
CalfManagement=0,5-0,25	24,961	10,829	10,000	0,038	2,076
Hygiene=none	21,099	13,076	14,286	0,008	-2,634
Culling=none	20,586	12,758	14,286	0,001	-3,335
CalfManagement=none	19,676	8,536	10,000	0,000	-3,748
Culling=13-0,85	17,399	10,783	14,286	0,000	-7,775
Hygiene=0,8-0,85	16,813	10,420	14,286	0,000	-8,609
CalfManagement=0,75-0,85	6,698	2,906	10,000	0,000	-20,036
CalfManagement=0,9-0,85	0,000	0,000	10,000	0,000	-32,497

Table 6.8 – Contributions of the different measures to distinguish cluster D.

Measures : intensity - coverage	% of scenarios with the measure in this cluster	% of scenarios in this cluster with the measure	% of scenarios with the measure	p-value	t-test
CalfManagement=0,9-0,5	37,572	18,099	10,000	0,000	17,894
CalfManagement=0,5-0,85	32,339	15,579	10,000	0,000	12,528
Culling=13-0,85	29,194	20,091	14,286	0,000	11,333
Hygiene=0,8-0,85	29,158	20,066	14,286	0,000	11,285
CalfManagement=0,75-0,5	29,880	14,394	10,000	0,000	9,954
CalfManagement=0,75-0,85	28,624	13,789	10,000	0,000	8,625
TestAndCull=6-100-0,5	25,587	25,284	20,513	0,000	8,203
TestSeSp=test2	23,169	54,374	48,718	0,000	8,006
Culling=13-0,5	25,055	17,242	14,286	0,000	5,865
Hygiene=0,6-0,85	24,799	17,066	14,286	0,000	5,521
Culling=18-0,85	24,359	16,763	14,286	0,000	4,930
Hygiene=0,8-0,5	23,956	16,486	14,286	0,000	4,386
TestAndCull=6-50-0,5	22,628	22,359	20,513	0,001	3,212
CalfManagement=0,9-0,25	22,868	11,016	10,000	0,018	2,374
Culling=18-0,5	19,341	13,310	14,286	0,047	-1,983
CalfManagement=0,5-0,5	18,315	8,823	10,000	0,005	-2,808
Culling=13-0,25	18,535	12,755	14,286	0,002	-3,126
TestAndCull=6-50-0,25	18,776	18,553	20,513	0,001	-3,462
TestSeSp=none	14,082	1,739	2,564	0,000	-3,842
Hygiene=0,8-0,25	17,949	12,352	14,286	0,000	-3,963
CalfManagement=0,75-0,25	16,431	7,915	10,000	0,000	-5,035
TestSeSp=test1	18,700	43,887	48,718	0,000	-6,846
Hygiene=0,6-0,25	15,897	10,940	14,286	0,000	-6,943
Culling=18-0,25	15,714	10,814	14,286	0,000	-7,213
TestAndCull=none	15,918	13,764	17,949	0,000	-7,908
CalfManagement=0,5-0,25	12,611	6,075	10,000	0,000	-9,744
Culling=none	13,114	9,024	14,286	0,000	-11,127
Hygiene=none	11,612	7,991	14,286	0,000	-13,467
CalfManagement=none	7,588	3,655	10,000	0,000	-16,513
CalfManagement=0,9-0,85	1,361	0,655	10,000	0,000	-27,001

Table 6.9 – Contributions of the different measures to distinguish cluster E.

Measures : intensity - coverage	% of scenarios with the measure in this cluster	% of scenarios in this cluster with the measure	% of scenarios with the measure	p-value	t-test
CalfManagement=0,75-0,85	44,218	28,586	10,000	0,000	32,111
Hygiene=0,8-0,85	28,755	26,556	14,286	0,000	19,292
Culling=13-0,85	27,949	25,812	14,286	0,000	18,181
CalfManagement=0,9-0,85	29,932	19,350	10,000	0,000	16,958
CalfManagement=0,9-0,5	27,630	17,862	10,000	0,000	14,406
TestAndCull=6-100-0,5	20,944	27,774	20,513	0,000	10,312
TestSeSp=test2	17,401	54,804	48,718	0,000	7,200
Hygiene=0,6-0,85	18,681	17,253	14,286	0,000	4,910
CalfManagement=0,5-0,85	17,425	11,265	10,000	0,014	2,463
TestAndCull=6-50-0,5	16,684	22,124	20,513	0,019	2,345
Hygiene=0,8-0,5	16,886	15,595	14,286	0,028	2,195
TestSeSp=none	10,204	1,691	2,564	0,001	-3,417
TestAndCull=6-50-0,25	13,520	17,930	20,513	0,000	-3,830
Culling=18-0,5	12,967	11,976	14,286	0,000	-3,975
Hygiene=0,8-0,25	12,747	11,773	14,286	0,000	-4,333
Culling=13-0,25	12,418	11,468	14,286	0,000	-4,872
Hygiene=0,6-0,5	11,832	10,927	14,286	0,000	-5,839
Culling=18-0,25	11,795	10,893	14,286	0,000	-5,900
TestSeSp=test1	13,813	43,505	48,718	0,000	-6,175
TestAndCull=none	11,108	12,889	17,949	0,000	-8,062
Culling=none	10,476	9,675	14,286	0,000	-8,122
Hygiene=0,6-0,25	10,366	9,574	14,286	0,000	-8,310
Hygiene=none	9,011	8,322	14,286	0,000	-10,671
CalfManagement=0,5-0,5	6,227	4,026	10,000	0,000	-12,978
CalfManagement=0,9-0,25	5,599	3,620	10,000	0,000	-13,997
CalfManagement=0,75-0,25	4,762	3,078	10,000	0,000	-15,402
CalfManagement=0,5-0,25	3,035	1,962	10,000	0,000	-18,522
CalfManagement=none	1,570	1,015	10,000	0,000	-21,546

Table 6.10 – Contributions of the different measures to distinguish cluster F.

Measures : intensity - coverage	% of scenarios with the measure in this cluster	% of scenarios in this cluster with the measure	% of scenarios with the measure	p-value	t-test
CalfManagement=0,9-0,85	68,707	68,996	10,000	0,000	Inf
Hygiene=0,8-0,85	22,234	31,897	14,286	0,000	20,841
Culling=13-0,85	21,355	30,636	14,286	0,000	19,452
TestAndCull=6-100-0,5	16,531	34,051	20,513	0,000	14,568
CalfManagement=0,75-0,85	20,199	20,284	10,000	0,000	14,263
Hygiene=0,6-0,85	13,407	19,233	14,286	0,000	6,262
TestAndCull=6-50-0,5	12,015	24,750	20,513	0,000	4,728
TestSeSp=test2	10,859	53,127	48,718	0,000	4,053
Culling=18-0,85	11,722	16,816	14,286	0,001	3,261
Culling=13-0,5	11,502	16,500	14,286	0,004	2,862
Hygiene=0,8-0,5	11,062	15,870	14,286	0,039	2,059
TestSeSp=test1	9,388	45,927	48,718	0,010	-2,567
TestAndCull=6-100-0,25	8,546	17,604	20,513	0,001	-3,361
Hygiene=0,6-0,5	8,205	11,771	14,286	0,001	-3,373
Culling=18-0,5	7,985	11,456	14,286	0,000	-3,809
TestSeSp=none	3,673	0,946	2,564	0,000	-5,276
Culling=13-0,25	7,253	10,405	14,286	0,000	-5,285
TestAndCull=6-50-0,25	7,398	15,239	20,513	0,000	-6,191
CalfManagement=0,9-0,5	5,599	5,623	10,000	0,000	-7,179
Hygiene=0,8-0,25	5,861	8,408	14,286	0,000	-8,199
Culling=18-0,25	5,641	8,092	14,286	0,000	-8,674
Hygiene=0,6-0,25	5,458	7,830	14,286	0,000	-9,074
Culling=none	4,249	6,096	14,286	0,000	-11,809
TestAndCull=none	4,636	8,355	17,949	0,000	-12,454
CalfManagement=0,5-0,85	2,459	2,470	10,000	0,000	-13,375
Hygiene=none	3,480	4,992	14,286	0,000	-13,654
CalfManagement=0,75-0,5	1,727	1,734	10,000	0,000	-15,079
CalfManagement=0,5-0,5	0,366	0,368	10,000	0,000	-18,913
CalfManagement=0,75-0,25	0,209	0,210	10,000	0,000	-19,488
CalfManagement=0,9-0,25	0,157	0,158	10,000	0,000	-19,696
CalfManagement=0,5-0,25	0,157	0,158	10,000	0,000	-19,696
CalfManagement=none	0,000	0,000	10,000	0,000	-20,424

7

Apport des données épidémiologiques dans la compréhension de la propagation de *Map*

7.1 Utilisation de données dans les études épidémiologiques concernant *Map*

L'étude de la paratuberculose sur le terrain est rendue difficile par le caractère chronique de la maladie et la faible sensibilité des méthodes de détection. Il existe tout de même de nombreuses études prenant en compte des données. Le type de ces données est variable en fonction des objectifs, mais concerne majoritairement des statuts d'animaux évalués à l'aide de tests diagnostic.

Les travaux publiés concernant la propagation de *Map* utilisant des données peuvent être séparés en deux groupes. D'une part, il s'agit d'études utilisant les données de manière descriptive. Un grand nombre de ces travaux a eu pour but d'évaluer la prévalence en individus infectés au sein des troupeaux ainsi que la prévalence en troupeaux infectés (Guicharnaud, 2009; Nielsen and Toft, 2009; Collins et al., 1994; Okura et al., 2010; Pillars et al., 2009; Muskens et al., 2000; Wolf et al., 2014; Schukken et al., 2015). Afin de mieux comprendre la transmission de *Map* entre animaux, des données concernant le statut des animaux ont permis d'évaluer la contribution de différentes voies de transmission possibles (Van Roermund et al., 2002; Benedictus et al., 2008; Whittington and Windsor, 2009), et des données quantitatives de détection de la bactérie ont servi à quantifier les charges bactériennes excrétées (Whittington et al., 2000) et à investiguer l'existence potentielle de différents profils d'excrétion (Burban, 2011; Grandjean, 2013; Schukken et al., 2015). Des données de génotypage de *Map* couplées a des prélèvements sérologiques sur des animaux ont permis d'étudier la variabilité génétique des hôte vis-à-vis de la susceptibilité à l'infection (Koets et al., 2000; Gonda et al., 2006), ainsi

que la virulence des souches de la bactérie (Schukken et al., 2015). La sensibilité des tests diagnostics a largement été étudiée à travers des prélèvements sérologiques et d'environnements (Nielsen and Toft, 2008), et compte tenu de la faible sensibilité des méthodes de détection, certaines études ont été menées afin de déterminer des stratégies de prélèvement (protocole) efficaces pour estimer le statut des troupeaux (Delbrouck, 2008; Guatteo et al., 2012; Moriceau, 2013). Les données des suivis longitudinaux permettent également d'évaluer l'efficacité de stratégies de maîtrise (Kennedy and Allworth, 2000; Kudahl et al., 2008, 2011; Bastida and Juste, 2011; Espejo et al., 2012). D'autre part, les données peuvent être utilisées pour estimer les valeurs de certains paramètres, mais très peu de travaux rentrent dans cette catégorie. Une utilisation courante vise à valider les prédictions d'un modèle et statuer sur des hypothèses de modélisation (Groenendaal et al., 2002; Marcé et al., 2011a). Magombedze et al. (2013) ont étudié la répartition des animaux au sein des différents états de santé. Les travaux de Mitchell et al. (2012, 2015b) avaient pour but d'estimer les temps de résidence dans les différents états de santé, afin d'améliorer la connaissances de ces paramètres et la précision des prédictions de leur modèle.

Cependant, il n'existe a priori pas de travaux publiés portant sur l'inférence statistique de paramètres tels que le taux de transmission de *Map* à l'échelle d'une métapopulation ou la sensibilité des tests diagnostic utilisés.

7.2 Démarche générale de l'étude et données

7.2.1 Objectif et démarche

Les données d'observation en milieu d'élevage représentent une mine de renseignements aidant à la compréhension des mécanismes régissant la propagation d'un agent pathogène. Ces données sont le reflet de processus faisant intervenir des mécanismes dont les paramètres sont plus ou moins bien connus et potentiellement non observables directement sur le terrain (e.g. taux de transmission lors d'un contact). Leur analyse fournit des informations qui permettent par exemple d'estimer, à l'aide de méthodes d'inférence appropriées, la valeur d'un paramètre, la forme d'une fonction, ou encore de déterminer la contribution relative des mécanismes sous-jacents afin de statuer sur leur prise en compte ou non dans un modèle épidémiologique.

L'objectif de notre étude est d'utiliser l'information présente dans les données épidémiologiques disponibles afin d'apporter des connaissances supplémentaires sur des paramètres incertains jouant un rôle important dans la propagation de *Map*. Cette étude est focalisée sur trois paramètres jouant un rôle majeur à différentes échelles : la probabilité d'introduction d'un ani-

mal infecté par achat, la transmission via l'environnement général dans les troupeaux infectés et la sensibilité du test diagnostic.

La probabilité d'introduction (p) d'un animal infecté lors d'échanges commerciaux se révèle être non pas nécessairement la seule source de contamination possible, mais le principal mécanisme à l'origine de l'introduction de l'infection dans un troupeau (Danon et al., 2011). Dans le modèle, ce paramètre est défini comme égal à la prévalence moyenne en individus infectés au sein de la métapopulation, faisant l'hypothèse que les situations épidémiologiques à l'extérieur et à l'intérieur de la métapopulation sont équivalentes.

La transmission via l'environnement général représente la voie d'infection majeure au sein d'un troupeau infecté. Le taux de transmission (β_g) via l'environnement général est par conséquent un des paramètres les plus importants du modèle. Dans le cas du modèle intra-troupeau développé par Marcé et al. (2011a), la valeur attribuée au paramètre engendrait des prédictions qualitativement en accord avec les données. Cependant, ce modèle représente le cas d'une population fermée et ne prend pas en compte l'introduction d'individus infectés via des échanges commerciaux qui pourrait influencer les contributions des différentes voies d'infection.

Enfin, la sensibilité du test diagnostic utilisé, bien qu'elle ne soit pas directement liée à la propagation de l'agent pathogène, est un paramètre important influençant la précision des observations et intervient aussi dans l'efficacité de certaines mesures de biosécurité (i.e. test à l'achat/vente et campagne de "dépistage-élimination"). Dans le cas de la paratuberculose, sa valeur est souvent considérée comme faible mais reste difficile à estimer de façon précise.

Les données disponibles, décrites ci-après, correspondent majoritairement à des événements de dépistages ponctuels, et fournissent des informations sur le niveau de prévalence observée à une date donnée. Ces données sont utilisées pour essayer d'estimer les paramètres cités précédemment. La démarche choisie consiste dans un premier temps à traiter les données afin d'en extraire l'information utile, à choisir une méthode d'inférence adéquate en fonction des paramètres et des données, puis à la mettre en oeuvre et à analyser les résultats.

7.2.2 Données disponibles à l'échelle de la région Bretagne

Le jeu de données disponibles correspond à l'historique des analyses sérologiques individuelles en Bretagne. Il s'agit principalement d'un suivi longitudinal à long terme pour des exploitations qui ont mis en place des dispositifs de maîtrise.

Un troupeau fait partie du jeu de données dès lors qu'il possède au moins un animal testé. La majorité des prélèvements sont issus de dépistages organisés, soit dans le cadre de la mise en place d'un plan de maîtrise, suite à l'apparition d'un cas clinique ou parfois suite au test positif

d'un animal lors d'une vente, soit dans le cadre du programme de certification ACERSA, qui a pour but de garantir qu'un troupeau est régulièrement contrôlé. S'ajoutent à cela des échantillons provenant de tests ponctuels réalisés à la suite d'une transaction commerciale, dans le but de vérifier l'état de santé de l'animal échangé, ou liés à une suspicion de signes cliniques chez un animal. Le recrutement des troupeaux entrant en plan de maîtrise ou de certification et faisant partie du suivi se fait sur la base du volontariat. Ainsi, chaque année, de nouveaux troupeaux entrent dans le jeu de données. Les troupeaux peuvent également sortir du suivi pour deux raisons principales : soit parce qu'au bout de 5 ans de suivi aucune amélioration n'a été constatée ou parce que les consignes du plan n'ont pas été respectées par l'éleveur ; soit après un dépistage entièrement négatif (cause de sortie du suivi la plus fréquente).

Dans le cadre des dépistages organisés (entrée en plan ou certification), le choix des animaux testés est réalisé suivant les protocoles d'échantillonnage mis en place, et inclut normalement l'ensemble des animaux âgés de plus de 24 mois. En pratique, les animaux considérés sont souvent les vaches ayant vêlé au moins une fois, donc plutôt âgées de 27 mois en moyenne ou plus, mais peuvent également être âgés de moins de 24 mois. Pour chaque troupeau, ces dépistages sont généralement espacés de un à deux ans. Les animaux détectés positifs lors d'un dépistage ne sont généralement plus testés par la suite. Les tests de diagnostic pour la paratuberculose présentent des spécificités très élevées. Par conséquent, l'incertitude liée à un test positif, et donc la probabilité d'obtenir un faux positif, est faible. Dans le cas de tests successifs négatifs, les animaux ne sont généralement pas testés plus de trois fois. Cependant, la paratuberculose étant une infection chronique pouvant mettre plusieurs années à se manifester, et compte tenu de la faible sensibilité des tests, un individu avec un résultat négatif au test plusieurs fois de suite n'est pas nécessairement non infecté.

Ces données concernent à la fois des troupeaux laitiers et des troupeaux allaitants, situés dans un des quatre départements bretons (22 - les Côtes-d'Armor, 29 - le Finistère, 35 - l'Ille-et-Vilaine et 56 - le Morbihan), et s'échelonnent entre 1998 et 2013 (avec 99.5% des données entre 2005 et 2013 ; voir aussi Figure 7.1). La base de données contient 462 475 prélèvements individuels et pour chacun d'entre eux, les informations suivantes sont disponibles : le numéro national d'identification de l'animal (correspondant au même identifiant que celui présent dans la BDNI), la date de naissance, le sexe, le type et la race de l'animal, la date du prélèvement et le type de test diagnostique utilisé, l'identifiant du troupeau d'appartenance au moment du prélèvement, l'interprétation du test diagnostique (positif, négatif ou ininterprétable).

Différents types de test ont été utilisés. La majorité des prélèvements ont été analysés par la méthode ELISA (96.2% - 444 959), le reste étant de la PCR (3.8% - 17 320) et de la culture fécale (CF, <1% - 196). La base comprend 8 179 troupeaux, avec un nombre de prélèvements par troupeau s'étalant de 1 à 1 697. Un peu plus de la moitié des troupeaux (52.8%) a moins de 10 prélèvements et 1 585 troupeaux (19.5%) n'en ont qu'un seul. Parmi les données, 6 778 (1.5%) prélèvements concernent des animaux mâles (au nombre de 5 318) et 455 697 (98.5%) concernent des animaux femelles (au nombre de 300 029).

Table 7.1 – Répartition du nombre de prélèvements par individu, au total et par type de test.

Nombre de prélèvements par individu	Nb. d'individus concernés	Nb. d'individus concernés - ELISA	Nb. d'individus concernés - PCR	Nb. d'individus concernés - CF
1	203 554	209 542	15 830	180
2	66 545	63 159	640	8
3	22 417	20 456	55	
4	7 988	6 873	7	
5	3 142	2 687	1	
6	1 160	796	2	
7	403	245		
8	111	38		
9	25	1		
10	1			
14	1			

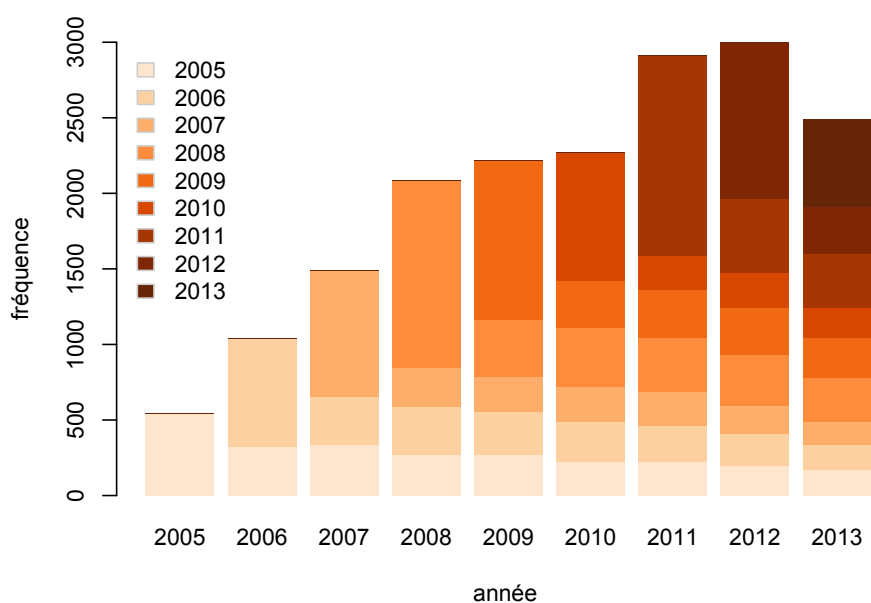


Figure 7.1 – Distribution par année du nombre de troupeaux ayant eu au moins un animal testé dans l'année, stratifiée en fonction de la première année de dépistage.

7.2.3 Traitement et complétion des données

Afin de rendre les données utilisables pour la méthode d'inférence, un traitement préliminaire a été nécessaire. Des prévalences intra-troupeaux pour les animaux femelles âgés de plus de 2 ans ont été calculées, et des conditions d'inclusion des troupeaux dans le jeu de données utilisé pour l'estimation ont été établies. Afin d'obtenir une information la plus précise possible, il est nécessaire que les prévalences soient calculées à partir du maximum d'information disponible. Ici, il est considéré que la précision relative à la prévalence dans un troupeau, à un moment donné, est acceptable lorsqu'il existe des données pour au minimum 30 individus ou 50% des individus de la catégorie d'intérêt (i.e. les animaux femelles de 2 ans et plus). Ainsi, pour considérer un dépistage comme éligible au calcul d'une prévalence, il est essentiel de connaître le nombre et la proportion d'individus prélevés afin de déterminer s'il peut ou non être intégré à l'étude. Cependant, il peut arriver que ces dépistages se déroulent sur des périodes de temps plus ou moins étalées, dû aux contraintes logistiques que ces campagnes de tests représentent, ou qu'un individu ne soit pas testé à la date du dépistage s'il a été testé peu de temps avant. De ce fait, il est possible de négliger certains prélèvements si les données sont utilisées en l'état pour calculer les prévalences observées. Il s'avère alors nécessaire de passer par une étape de reconstruction plus précise de ces données afin d'éviter, dans la mesure du possible, l'omission d'informations utiles.

Le processus de reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux a comporté plusieurs étapes de sélection puis de traitement des données, elles sont résumées ci dessous :

$$D_0 \xrightarrow{\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{S^1}} D_1 \xrightarrow{\underbrace{\hspace{1.5cm}}_E} D_2 \xrightarrow{\underbrace{\hspace{1.5cm}}_{S^2}} D_3$$

Les étapes de sélection intervenant dans le processus de reconstruction sont soumises à des contraintes, liées d'une part à l'utilisation du modèle en métapopulation qui possède ses propres contraintes concernant le type de troupeau pouvant être pris en compte, et d'autre part, à l'information utilisée dans le processus d'estimation. Une première sélection (S^1) des données (D_0) permet d'obtenir un sous-ensemble des données, D_1 , correspondant aux individus susceptibles de contribuer au calcul de la prévalence. La seconde étape (E) consiste à enrichir D_1 en utilisant l'information contenue dans les données, et aboutit à la création d'un nouveau jeu de données, D_2 . Pour finir, une seconde étape de sélection (S^2) permet de passer de D_2 à D_3 , en gardant seulement les troupeaux possédant au moins un dépistage éligible au calcul de la prévalence. Chacune de ces étapes est décrite ci-après.

7.2.3.1 Sélection d'une population d'étude potentielle (S^1)

L'objectif de cette sélection est de prendre en compte seulement les individus d'intérêt (i.e. les catégories d'animaux simulées dans le modèle), et ainsi reconstruire une information en accord avec la structure des populations simulées. Le jeu de données sérologiques disponible regroupe un ensemble de différents types de troupeaux (i.e. principalement laitier ou allaitant) et différents types d'individus (i.e. selon la race, le sexe, etc.). Ces troupeaux et les individus qui les constituent ne correspondent pas tous aux critères des populations considérées dans le modèle en métapopulation. Pour rappel, ce modèle décrit un ensemble d'exploitations laitières en prenant en considération l'hétérogénéité de leurs caractéristiques (i.e. taille, démographie, échanges commerciaux, etc.) en intégrant des données démographiques spécifiques à chaque troupeau. Pour être incluses dans le modèle, les exploitations doivent répondre à certains critères : être une exploitation de type laitier et comporter un minimum de 15 individus femelles de type laitier.

La sélection des données se fait alors sur un ensemble de critères à l'échelle des exploitations et des individus. Ainsi, pour faire partie de la population d'étude, les prélèvements doivent répondre aux critères suivants :

- le prélèvement doit avoir eu lieu entre 2005 et 2013 (pour concorder avec les données de détention d'animaux disponibles) ;
- l'animal doit avoir séjourné dans une des exploitations considérées dans le modèle en métapopulation (i.e. exploitation laitière possédant au minimum 15 individus femelles) ;
- l'animal doit être de type laitier et de sexe femelle (les seuls animaux considérés dans le modèle) ;
- le résultat du test diagnostic doit être *positif* ou *négatif* (on ne prend pas en compte les prélèvements identifiés comme *ininterprétables*)

L'application de ces critères aboutit à la sélection de 5351 troupeaux et 315 722 tests diagnostics pouvant être utilisés.

7.2.3.2 Enrichissement des données sur l'historique sérologique des troupeaux (E)

L'objectif de l'étape d'enrichissement est triple : (1) déterminer quels dépistages peuvent être considérés viables pour le calcul de prévalences observées ; (2) compléter les séries de prélèvements déjà éligibles ; et (3) trouver de nouveaux dépistages éligibles.

L'enrichissement se déroule en trois étapes : (1) le recensement des individus testés, (2) la "projection" des individus ayant eu un test positif, en tenant compte des informations sur les mouvements d'animaux et (3) la complétion des séries éligibles et potentiellement éligibles. Le

processus de reconstruction des données s'appuie sur deux jeux de données différents. D'une part, les données correspondant à l'historique sérologique des troupeaux bretons sont utilisées afin de déterminer le statut des animaux (dépistages positifs ou négatifs). D'autre part, les données de mouvements des bovins sont utilisées afin d'obtenir les informations nécessaires sur la présence ou non des animaux dans les troupeaux à une date donnée.

Une fois que les trois sous-étapes intermédiaires de l'étape d'enrichissement ont été réalisées, il est possible de connaître quels individus sont à prendre en compte pour le calcul de la prévalence à chaque date. Le calcul de la prévalence observée correspond alors à la proportion d'animaux avec un test positif sur l'ensemble des animaux testés à une date donnée.

Les étapes du processus d'enrichissement sont décrites ci-dessous et schématisées dans la Figure 7.2 :

E^1 Le rôle de la première étape, le recensement, est de déterminer le nombre et la proportion d'animaux testés à chaque date. Ce recensement constitue la base de travail pour les étapes suivantes, notamment la complétion (E^3).

E^2 Le but de la deuxième étape, la projection, est de redistribuer la présence des animaux infectés (testés positifs). Dans le protocole utilisé lors des dépistages, si un animal est testé positif, alors il ne sera plus testé par la suite. L'infection par *Map* étant incurable, il n'est pas jugé nécessaire de continuer à le tester. De plus, comme mentionné déjà, la spécificité des tests étant très élevée, il est peu probable d'obtenir de faux positifs.

Ainsi, pour l'ensemble des individus, la projection se fait comme suit : si un animal est testé positif, alors il est comptabilisé dans tous les dépistages des troupeaux dans lesquels il transite, depuis la date de son prélèvement positif, s'il était âgé de deux ans ou plus à la date du prélèvement, ou à partir de la date anniversaire de ses deux ans dans le cas contraire, et ce jusqu'à la fin de sa vie, dans les troupeaux concernés, au moment de la détention de l'animal. Bien que le protocole prévoit qu'à la suite de trois tests négatifs un animal ne soit plus testé, ces animaux ne sont pas "projetés" de la même manière, car la faible sensibilité des tests de dépistage ne permet pas de garantir un statut non infecté.

E^3 La troisième étape correspond à la complétion. Elle a pour but de rassembler les dépistages qui auraient pu survenir sur un interval de temps autour d'une date centrale. Pour chaque troupeau, un ensemble de dates de dépistage candidates à l'éligibilité sont déterminées : ce sont les dates présentant au moins un individu testé (déterminé dans

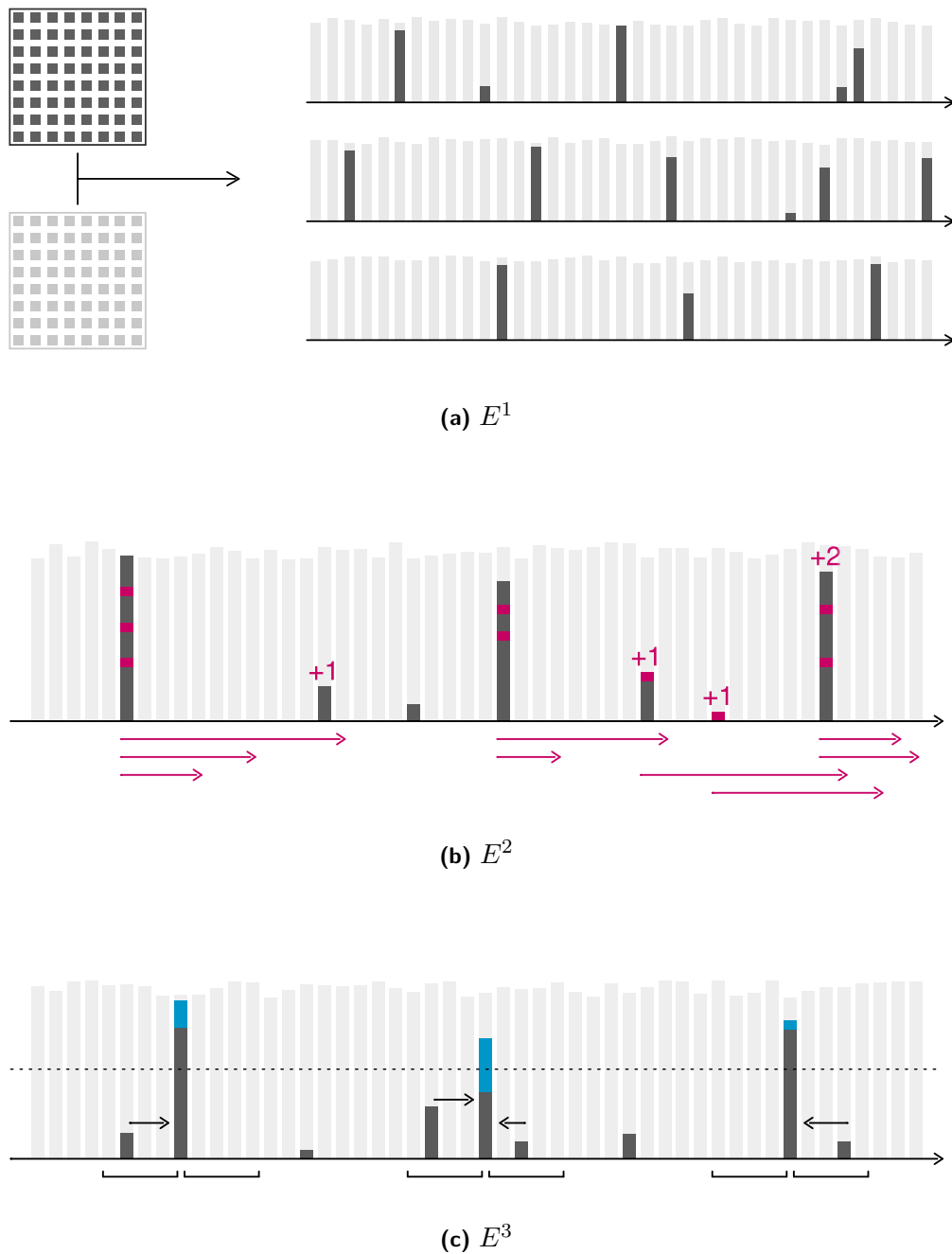


Figure 7.2 – Les étapes de la reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux. Les barres grises correspondent aux données de détention des animaux, les barres noires correspondent aux données épidémiologiques. Chaque barre verticale correspond à un effectif à une date donnée et chaque ligne représente un troupeau. (a) E^1 - recensement des données. (b) E^2 - projection des individus testés positifs. Les flèches rouges représentent la durée sur laquelle un individu détecté positif (portions de barre rouges) peut être projeté et, lorsque cela est possible, le nombre d'individus projetés est indiqué au dessus de la barre. (c) E^3 - complétion des données quel que soit le résultat du test. Les portions de barre bleues correspondent à la complétion d'un dépistage, par les tests ayant eu lieu dans l'intervalle de temps représenté à l'aide des crochets de par et d'autre de chaque dépistage. La ligne horizontale pointillée correspond au nombre seuil d'individus testés pour qu'un dépistage soit éligible à la prise en compte dans la simulation.

l'étape E^1). Ensuite, pour chaque troupeau et chaque date retenue, la complétion se fait comme suit. Si un animal était présent dans le troupeau à la date à compléter mais non testé à cette date, et possède une date de prélèvement dans un intervalle de 4 semaines avant ou après la date à compléter, une complétion potentielle existe. Dans l'éventualité où cette étape donnerait lieu à l'ajout de plusieurs dates proches l'une de l'autre, une sélection est réalisée : sont gardées toutes les dates éligibles avant la complétion, et les autres dates si elles ne sont pas comprises dans l'intervalle de 4 semaines de part et d'autres d'une date éligible avant complétion. Pour les nouvelles dates éligibles, lorsque la complétion a fait ressortir plusieurs dates, une analyse permet de garder seulement les dates avec le nombre d'individus testés le plus élevé, en posant comme contrainte une durée minimale de 4 semaines entre chaque date.

7.2.3.3 Sélection (S^2) et description des données utilisables

La deuxième étape de sélection (S^2) permet d'obtenir le jeu de données final (D_3). Cette étape consiste à ne garder que les troupeaux possédant au moins un dépistage éligible pour la prise en compte dans la simulation. La population d'étude comptabilise alors 2030 troupeaux possédant au moins un dépistage viable pour le calcul de la prévalence (Tableau 7.2), parmi lesquels 986 servent pour l'estimation. Ces derniers correspondent aux troupeaux possédant au moins deux dépistages (Tableaux 7.3 et 7.4) permettant ainsi de définir un état initial et un état final, servant de point de comparaison avec les simulations. Un échantillon des historiques sérologiques reconstruits est présenté dans la Figure 7.3.

Table 7.2 – Distribution du nombre de troupeaux selon la première année de dépistage.

Année du premier dépistage	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
#	136	201	194	205	269	243	287	282	213
%	6.70	9.90	9.56	10.10	13.25	11.97	14.14	13.89	10.49

Table 7.3 – Distribution du nombre de troupeaux selon la dernière année de dépistage lorsqu'elle existe.

Année du dernier dépistage	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
#	0	6	23	22	30	47	110	313	435
%	0.00	0.61	2.33	2.23	3.04	4.77	11.16	31.74	44.12

Table 7.4 – Distribution du nombre de dépistage par troupeau.

Année de dépistage	1	2	3	4	5	6	7	8	9
#	1044	402	200	142	122	66	36	17	1
%	51.43	19.80	9.85	7.00	6.01	3.25	1.77	0.84	0.05

7.3 Choix d'une méthode d'estimation

Souvent, la représentation des systèmes biologiques conduit à des modèles complexes, caractérisés par de nombreuses variables d'états, un grand nombre de paramètres et des non linéarités, rendant difficile ou impossible la spécification d'une fonction de vraisemblance. De plus, les données sont souvent incomplètes et hétérogènes. Dans ce contexte, les méthodes ABC (Approximate Bayesian Computation) constituent un outil puissant pour l'estimation des paramètres.

7.3.1 Bref aperçu des méthodes ABC

7.3.1.1 Principe et grandes étapes

Les méthodes ABC ont été élaborées dans le but d'estimer des paramètres de modèles en déduisant une distribution a posteriori dans le cas où la fonction de vraisemblance serait impossible ou trop difficile à évaluer, et font partie des techniques les plus performantes et les plus utilisées actuellement pour contourner le problème du calcul de la vraisemblance. Dans ces méthodes, l'évaluation de la vraisemblance est remplacée par une procédure basée sur des simulations intensives d'un modèle M et sur l'évaluation de la proximité entre les données ainsi simulées et les données observées (Pritchard et al. 1999; Beaumont et al. 2002).

Notons θ le paramètre à estimer et $\pi(\theta)$ sa distribution a priori. Le but est alors d'approximer la distribution a posteriori $\pi(\theta|x) \propto f(x|\theta)\pi(\theta)$, où $f(x|\theta)$ représente la fonction de vraisemblance des données x . Les différentes étapes successives des méthodes ABC sont décrites ci dessous.

1. On génère aléatoirement une valeur θ^* pour le paramètres θ dans la distribution $\pi(\theta)$,
2. On simule un jeu de données x^* à partir du modèle M décrit par la distribution de probabilité conditionnelle $f(x|\theta^*)$,
3. On compare le jeu de données simulées au jeu de données observées (x_0), à l'aide d'une distance d . Si la distance est inférieure à un seuil donné ϵ , $d(x_0, x^*) \leq \epsilon$, alors on accepte la valeur θ^* . Le seuil de tolérance ϵ correspond au niveau de concordance souhaité entre x_0 et x^* .

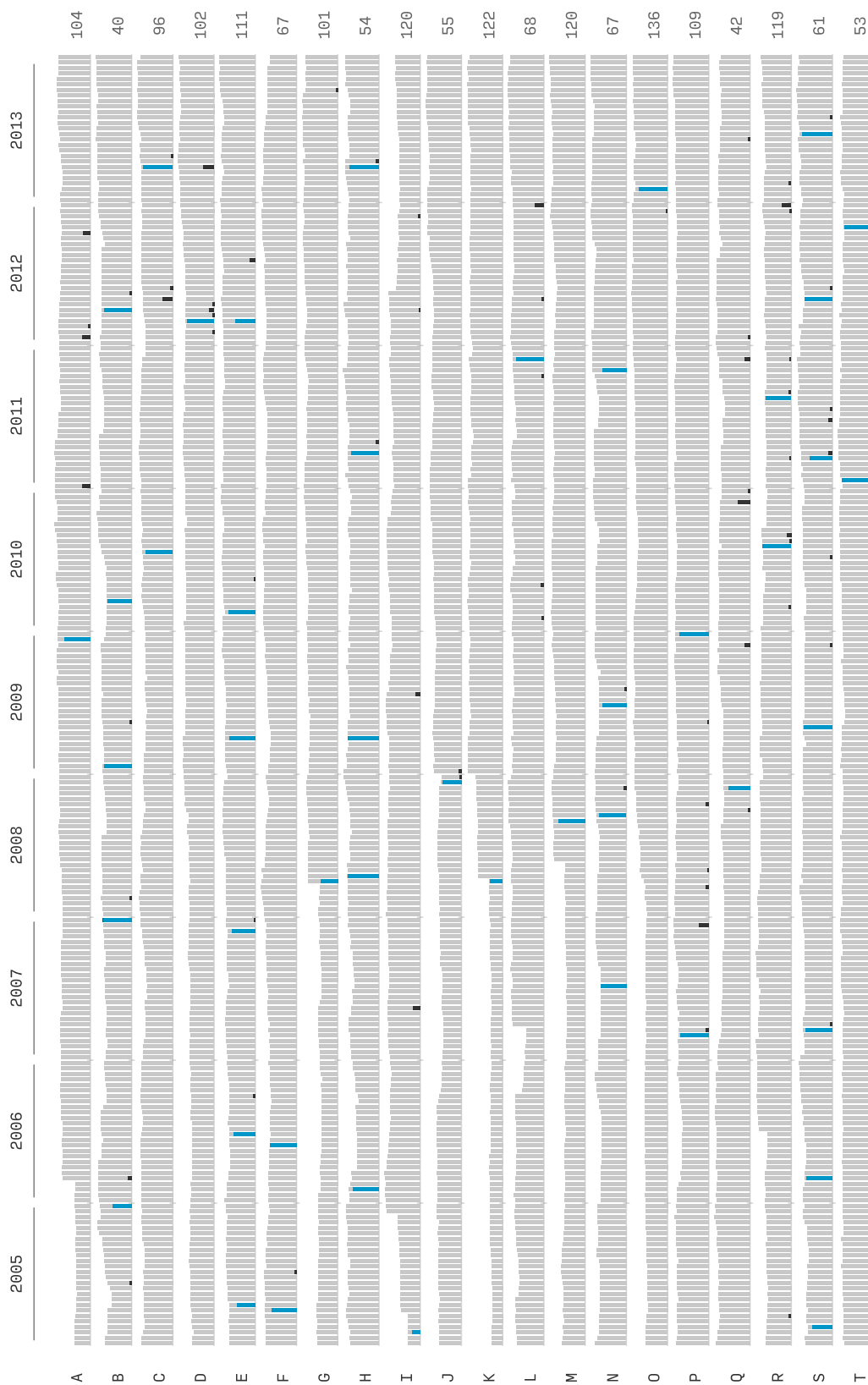


Figure 7.3 – Exemple de trajectoires reconstruites pour quelques troupeaux (en lignes de A à T) du jeu de données D_3 . Les barres grises correspondent aux effectifs par pas de temps des femelles laitières âgées d'au moins deux ans, dont le maximum atteint est indiqué à droite. Les barres noires et bleues correspondent aux nombres de prélèvements, respectivement en dessous et au dessus du seuil fixé pour l'inclusion dans le jeu de données utilisées pour l'estimation.

Ces étapes sont répétées autant de fois que nécessaire (e.g. pour atteindre un nombre prédéfini de valeurs retenues de θ), afin d'obtenir une distribution, $\pi(\theta|d(x_0, x^*) \leq \epsilon)$ à partir des différentes itérations de l'algorithme. Un grand nombre d'itérations est alors nécessaire afin de couvrir au mieux l'espace des paramètres. Si ϵ est suffisamment petit, alors la distribution $\pi(\theta|d(x_0, x^*) \leq \epsilon)$ représente une bonne approximation de la distribution a posteriori $\pi(\theta|x_0)$.

7.3.1.2 Points clés de ce type d'approche

L'utilisation d'une méthode ABC oblige l'utilisateur à faire des choix, dont la (ou les) statistique(s) résumé(s), la distance d , le seuil de tolérance ϵ et les distributions *a priori* des paramètres à estimer.

Une des caractéristique de cette méthode (comme de toutes les approches bayésiennes) est qu'elle intègre les connaissances a priori que l'on peut détenir sur les paramètres. Le choix de la distribution a priori du paramètre est soumis à la prise en compte de connaissances avant l'observation et pourra influencer le déroulement de l'algorithme. On peut bien entendu définir une distribution a priori uniforme pour θ , mais même dans ce cas, cela impliquera toujours la prise en compte d'informations.

La comparaison entre données observées et données simulées est généralement compliquée, la probabilité de générer des données simulées (x^*) qui soient similaires au jeu de données observées (x_0) diminuant quand la dimension des données augmente. Cela conduit à une diminution substantielle de l'efficacité de calcul de l'algorithme ABC exposé ci-dessus. Une approche communément utilisée afin de réduire cette difficulté est de remplacer le jeu de données observées et simulées par une (ou plusieurs) statistique résumées, respectivement $S(x_0)$ et $S(x^*)$, de dimension inférieure. La distance est alors définie sur la base de ces statistiques résumées par $d(x_0, x^*) \equiv d'(S(x_0), S(x^*))$, et le critère d'acceptation dans l'algorithme ABC devient $d(S(x_0), S(x^*)) \leq \epsilon$.

Cependant, l'inférence basée sur des statistiques résumées à la place de l'ensemble des données implique inévitablement la suppression d'informations potentiellement utiles, la situation idéale étant de disposer de statistiques exhaustives. La définition d'une statistique résumée est donc un point crucial des approches ABC, son choix étant étroitement liée aux questions abordées et aux données disponibles et doit être réalisé de manière à capturer au mieux l'ensemble des informations pertinentes nécessaires avec une perte minimale d'informations.

La distance d permet de calculer l'écart les simulations et les données, elle va permettre d'obtenir un point de comparaison servant à accepter ou non une réalisation. Elle est définie

de façon à prendre en compte des écarts positifs et négatifs. Par exemple, la somme du carré des écarts est une des distances appropriées assez couramment utilisées.

Afin que l'approximation de la distribution *a posteriori* soit suffisamment précise, il est essentiel que le niveau d'acceptation ϵ soit bas. Cela implique alors un nombre de rejets important et donc une augmentation des temps de simulation. De plus, pour un espace paramétrique de grande dimension, l'exploration devient très compliquée. Il est donc nécessaire de disposer d'algorithmes efficaces d'exploration de l'espace paramétrique (voir la section suivante).

7.3.1.3 Aperçu de différents types de méthodes ABC

La méthode ABC la plus simple est l'ABC acceptation-rejet (Pritchard et al. 1999), dont le principe et les différentes étapes sont définis de manière similaire dans la section 7.3.1.1 (Figure 7.4). Dans le but d'améliorer la qualité des estimations ou la manière d'explorer l'espace des paramètres, différents algorithmes ont été élaborés.

Beaumont et al. (2002) ont proposé une amélioration de l'algorithme ABC acceptation-rejet en le couplant à une étape d'ajustement par régression. Le principe est le suivant : chaque particule acceptée possède une statistique résumée simulée $S(x^*)$ qui se trouve dans un rayon ϵ autour de la statistique résumée observée $S(x_0)$. Idéalement, on voudrait que la distance entre les deux soit égale à zéro, $d(S(x_0), S(x^*)) = 0$, mais dans la plupart des cas aucune valeur ne serait acceptée. Cependant, il est possible d'estimer ce qui se passerait pour $\epsilon = 0$, en utilisant un modèle de régression linéaire (Beaumont et al., 2002) ou non linéaire (Blum and François, 2010).

L'inconvénient majeur de l'ABC acceptation-rejet est que le taux d'acceptation est faible lorsque la distribution a priori est très différente de la distribution a posteriori ou que le seuil de tolérance est bas. Afin de contourner ce problème, des méthodes ont été élaborées dans le but d'explorer l'espace des paramètres de manière plus efficace, deux des algorithmes proposés sont l'ABC-MCMC et l'ABC-SMC. Le premier est exposé ci-dessous, et le second est présenté de manière plus précise dans la section suivante.

Dans l'algorithme ABC-MCMC, on commence par échantillonner les paramètres dans une prior, ce qui constitue le point de départ de la construction d'une chaîne de Markov pour les valeurs des paramètres. Les nouvelles valeurs des paramètres sont choisies sur la base d'une marche aléatoire, en utilisant une fonction de proposition qui dépend de la dernière valeur du paramètre (Figure 7.4). Il est en outre possible d'appliquer des méthodes de régression d'ajustement sur l'échantillonnage MCMC afin d'obtenir une estimation plus précise (Wegmann et

al., 2009). L'avantage de l'ABC-MCMC est que le temps nécessaire pour obtenir une convergence acceptable est généralement beaucoup plus court que l'ABC acceptance-rejet, car l'effort d'échantillonnage est concentré dans les zones de forte densité de la distribution a posteriori. Pour plus de détails sur cette méthode, il est possible de se référer par exemple à Toni et al. (2009); Beaumont (2010).

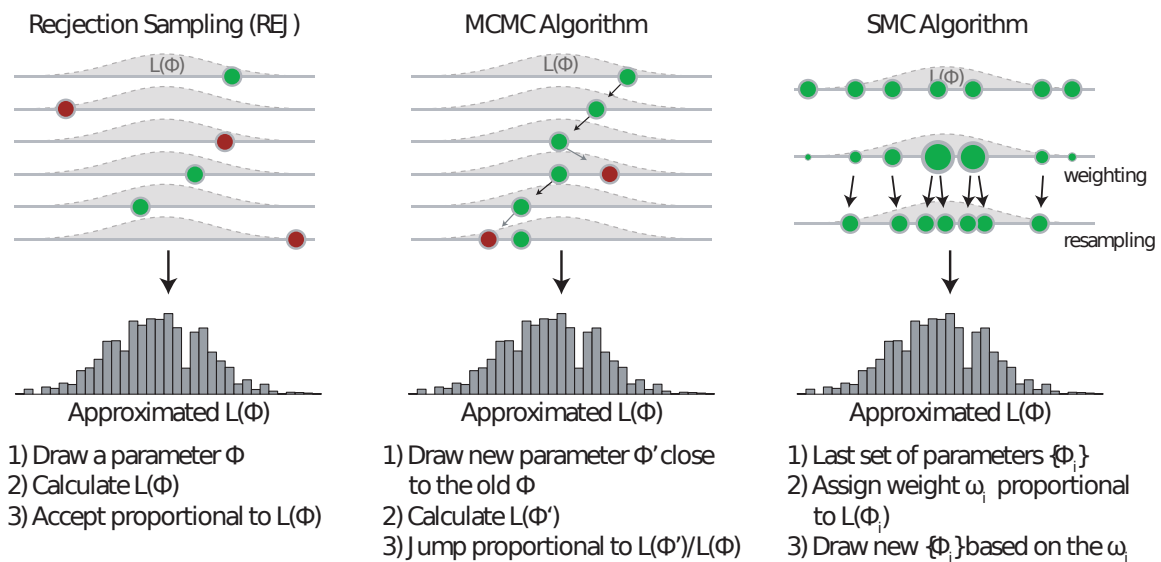


Figure 7.4 – Principe des différents algorithmes ABC. Les cercles représentent des combinaisons de paramètres générées par l'algorithme. Dans le cas de l'ABC acceptance-rejet (à gauche), on génère aléatoirement les paramètres dans une prior et ils sont acceptés (vert) ou rejetés (rouge) en fonction de la distance aux données. L'algorithme ABC-MCMC (au milieu) propose une nouvelle valeur des paramètres en fonction de la dernière valeur utilisée, qui est acceptée (vert) ou rejetée (rouge). L'ABC-SMC (à droite), est une méthode itérative où l'on commence avec un ensemble de valeurs des paramètres, auxquelles des poids sont associés pour échantillonner les valeurs des paramètres de la prochaine itération (reproduit d'après Hartig et al. (2011)).

7.3.2 Méthode choisie : l'ABC-SMC

Un inconvénient potentiel de l'algorithme ABC-MCMC est que la chaîne générée peut se coincer dans les régions de faible probabilité pendant de longues périodes de temps et entraîner de très longues chaînes. Ceci peut être évité par l'utilisation d'algorithmes ABC basés sur les méthodes d'échantillonnage SMC (Del Moral et al., 2006). Ce type d'algorithme s'appuie sur une approche itérative reprenant les bases de l'algorithme ABC en y ajoutant deux étapes principales : le ré-échantillonnage pondéré de l'ensemble des particules simulées et une réduction successive de la tolérance ϵ tel que $\epsilon_1 > \epsilon_2 > \dots \epsilon_T \geq 0$ (Toni et al., 2009; Beaumont et al., 2009).

Les différentes étapes de l'algorithme ABC-SMC sont décrites ci-dessous et schématisées dans la Figure 7.4.

Comme dans l'ABC acceptation-rejet, il est défini une distribution a priori $\pi(\theta)$ et le but est d'estimer une distribution a posteriori $\pi(\theta|x)$. Dans le cas de l'ABC-SMC cela est réalisé de manière séquentielle en construisant des distributions intermédiaires ($\pi(\theta_t)$) pour chaque itération t , qui vont converger vers la distribution a posteriori. On fixe la tolérance ϵ_0 pour $t = 0$.

La première itération ($t = 0$) consiste à échantillonner des particules, θ^{**} , dans la distribution a priori, jusqu'à ce que N particules aient été acceptées. Pour chaque particule, on simule un jeu de données x^* puis on détermine si elle est acceptée (distance entre les statistiques simulées et observées inférieure à ϵ , $d(S(x^*), S(x_0)) \leq \epsilon_0$) ou rejetée (étape 2.1). Si la particule est acceptée, on calcule le poids qui lui est associé (étape 2.2). Si N particules ont été acceptées on normalise les poids (étape 3). L'ensemble des particules acceptées constitue la population $\{\theta_0^{(i)}\}$.

Pour les itérations suivantes ($t > 0$), chaque particule, θ^* , est échantillonnée dans la population précédemment générée $\{\theta_{t-1}^{(i)}\}$ et perturbée afin d'obtenir $\theta^{**} \sim K_t(\theta_t^{(i)}, \theta_{t-1}^{(j)})$, où K est un noyau de perturbation. On simule ensuite un jeu de données candidat $x^* \sim f(x|\theta^{**})$, et on accepte la particule si $d(S(x^*), S(x_0)) \leq \epsilon_t$, (étape 2.1). Cette étape est répétée jusqu'à l'acceptation de N particules. Pour chaque particule acceptée, on calcule le poids qui lui est associé (étape 2.2). Puis on normalise les poids et on calcule la nouvelle tolérance (étape 3). L'ensemble des particules acceptées constitue la population $\{\theta_t^{(i)}\}$.

Cette procédure est répétée jusqu'à l'acceptation de N particules pour la dernière population ($\{\theta_T^{(i)}\}$). Cette population représente alors un échantillon de particules approximant la distribution a posteriori.

1 Définir la distribution du prior $\pi(\theta)$.

Définir le nombre d'itérations T et le nombre de particules N pour chaque étape. Initialiser le nombre de répétitions $t \leftarrow 0$ et la tolérance ϵ_0 .

2.0 Initialiser le nombre de particules $i \leftarrow 1$.

2.1 Si $t = 0$, échantillonner indépendamment θ^{**} dans $\pi(\theta)$.

Sinon, échantillonner θ^* dans la population précédente $\{\theta_{t-1}^{(i)}\}$ avec les poids associés w_{t-1} et perturber la particule à l'aide d'un noyau de perturbation $K(\cdot, \cdot)$ afin d'obtenir θ^{**} .

Si $\pi(\theta^{**}) = 0$, retourner à l'étape **2.1**.

Simuler un jeu de données candidat $x^* \sim f(x|\theta^{**})$.

Calculer $S(x^*)$

Si $d(S(x^*), S(x_0)) \geq \epsilon_t$, retourner à l'étape **2.1**.

2.2 Si $d(S(x^*), S(x_0)) < \epsilon_t$ on accepte la particule $\theta_t^{(i)} = \theta^{**}$ et on calcule le poids $w_t^{(i)}$

associé à la particule $\theta_t^{(i)}$:

Si $t = 0$, $w_t^{(i)} = 1$,

Si $t > 0$, $w_t^{(i)} = \frac{\pi(\theta_t^{(i)})}{\sum_{j=1}^N w_{t-1}^{(j)} K_t(\theta_t^{(i)}, \theta_{t-1}^{(j)})}$

Si $i < N$ alors $i = i + 1$, retourner à l'étape **2.1**.

3 Normaliser les poids, $\bar{w}_t^{(i)} = \frac{w_t^{(i)}}{\sum_i w_t^{(i)}}$

Calculer la nouvelle tolérance ϵ_{t+1}

Si $t < T$, alors $t = t + 1$, retourner à l'étape **2.0**.

7.4 Mise en oeuvre

7.4.1 Conditions de simulations

7.4.1.1 Entrée désynchronisée des troupeaux dans la simulation

Les informations qui ont été extraites des données ne nous permettent pas de définir un état initial au même moment pour chacun des troupeaux. En effet, pour chaque troupeau, nous disposons d'un ensemble de dépistages qui fournissent des valeurs de prévalences observées à différents points dans le temps plus ou moins espacés mais qui ne sont pas synchronisés entre les troupeaux.

De ce fait, on utilise une entrée de façon désynchronisée des troupeaux dans la simulation (Figure 7.5). Par conséquent, chaque troupeau possède sa propre date d'entrée dans la simulation et de début de la dynamique. Ainsi, pour un troupeau, avant son entrée dans la simulation, les mouvements entrants sont ignorés (déjà pris en compte dans le calcul de l'effectif à sa date de début de dynamique), et les mouvements sortants, et donc entrant potentiellement dans d'autres troupeaux de la métapopulation, sont considérés comme des mouvements provenant de l'extérieur de la métapopulation, avec un risque d'infection défini suivant la probabilité d'introduction d'un animal infecté p .

7.4.1.2 Mesures de maîtrise

Les troupeaux faisant partie du suivi sont des troupeaux entrés en plan de maîtrise et qui par conséquent doivent mettre en place des mesures de biosécurité. La prise en compte de ces mesures est donc nécessaire pour correspondre aux conditions du suivi sur le terrain. Toutefois,

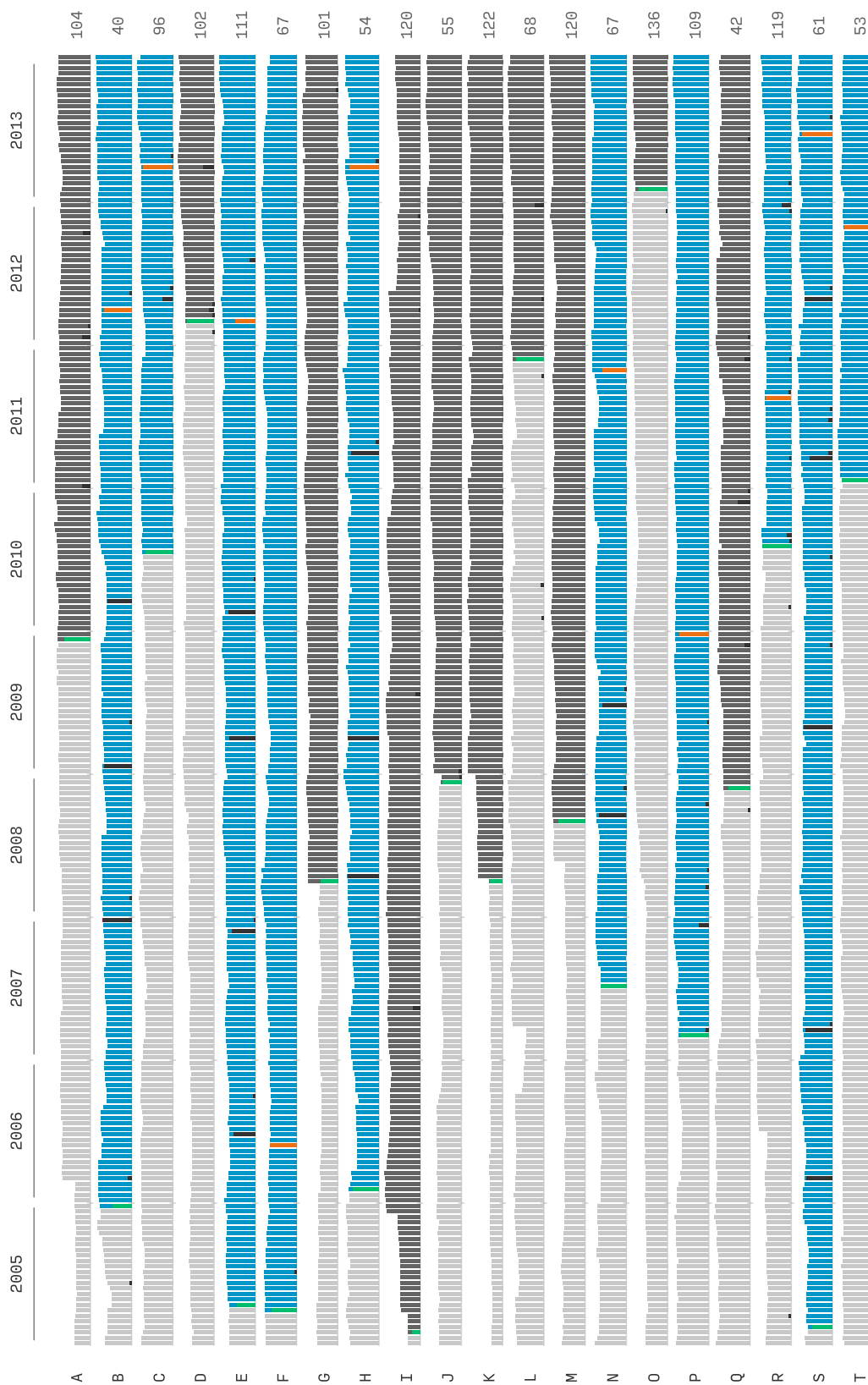


Figure 7.5 – Exemple de prise en compte des troupeaux lors de la simulation. Chaque ligne correspond à un troupeau (de A à T) et chaque barre verticale aux effectifs par pas de temps. En vert le point d'entrée dans la simulation, en bleu les dynamiques simulées pour les troupeaux avec au moins deux dépistages, en gris les dynamiques simulées pour les troupeaux avec un seul dépistage, en orange le dernier dépistage et en noir le nombre de prélèvements effectués.

les données ne contiennent aucune information sur le type de mesure et le niveau d'intensité qui ont pu être mis en place. L'implémentation de mesures de maîtrise dans les exploitations est susceptible d'influencer de façon significative la dynamique épidémique. Par conséquent, la proportion de troupeaux mettant en place des mesures de maîtrise, leur types, ainsi que le niveau d'intensité utilisés sont susceptibles d'influencer l'estimation.

Au vu du peu d'informations disponibles il a été décidé d'implémenter des actions de maîtrises s'apparentant principalement à des mesures de fond et des niveaux d'intensité et de couverture raisonnables, basés sur de l'avis d'expert. Ainsi, les mesures prises en compte sont les suivantes : réformes des Ic : en moyenne 3 mois (référence à 6 mois) après apparition des signes cliniques, dans 75% des troupeaux ; amélioration de l'hygiène : élimination des 60% des bactéries (référence à 40%) chaque semaine, dans 75% des troupeaux ; gestion des contacts entre veaux et le reste du troupeau : réduction de 25% des contacts, dans 50% des troupeaux ; tests lors d'échanges commerciaux lorsque le troupeau source possède au moins un individu avec des signes cliniques au moment de l'échange, mis en place dans 50% des troupeaux. La sensibilité du test est fixé ou fait partie des paramètres estimés.

7.4.1.3 Définition d'un état initial

L'état initial de chaque troupeau concerne la répartition des animaux au sein des classes d'âge, au moment où il entre dans la simulation et son statut vis-à-vis de l'infection. Concernant l'aspect démographie, le nombre d'animaux présents dans le troupeau ainsi que leur distribution au sein des différentes classes d'âge sont calqués sur les données. Pour chaque troupeau, la répartition des animaux à la date d'entrée dans la simulation est extraite des données, et constitue l'état initial de la population concernant la dynamique de population.

Concernant l'infection par *Map*, la définition de l'état initial est plus compliquée. Les prévalences calculées à partir des dépistages sont des prévalences observées, et renseignent uniquement sur l'état apparent de la maladie. Ces prévalences apparentes correspondent à l'ensemble des individus reconnus positifs, et comptabilisent les vrais positifs et les faux positifs. La prévalence vraie, définie comme la proportion d'animaux réellement infectés dans la population, n'est généralement pas connue car les tests ne sont pas parfaits. Cependant, il est possible de la calculer, à partir de la prévalence apparente en tenant compte de la sensibilité et de la spécificité du test utilisées (Rogan and Gladen, 1978) :

$$\text{Prévalence vraie} = \frac{\text{Prévalence apparente} + Sp - 1}{Se + Sp - 1}$$

Dans le cas présent elle correspond à une approximation de la prévalence vraie chez les individus femelles âgées d'au moins deux ans. Il est nécessaire de déterminer une valeur de prévalence générale au sein de la population, prenant en compte l'ensemble des individus. Pour cela, on a considéré ici un ensemble de distributions possibles, générées par simulation à l'aide du modèle intra-troupeau (dont les résultats concordaient avec les observations de terrain (Marcé et al., 2011a)). Ce pool de distributions permet d'obtenir, pour chaque niveau de prévalence en individus d'au moins deux ans, 100 distributions possibles décrivant chacune la prévalence générale et une description de la répartition par état de santé et par classe d'âge. Ensuite, pour chaque répétition et chaque troupeau, une distribution est aléatoirement choisie parmi celles correspondant au niveau de prévalence vraie en animaux âgés d'au moins deux ans et est appliquée au troupeau pour définir son état initial vis-à-vis de l'infection.

7.4.1.4 Définition des statistiques résumées

Deux type de troupeaux existent au sein du jeu de données. Les premiers ne possèdent qu'un seul point de dépistage, utilisé pour définir l'état initial. Les seconds possèdent au minimum deux points de dépistage, le premier servant à définir l'état initial et le dernier étant utilisé pour l'inférence. Les statistiques résumées sont définies par le nombre de prélèvements positifs observée au dernier dépistage éligible au calcul, pour les troupeaux ayant au moins deux dépistages sur la période considérée.

Afin de reproduire la situation d'échantillonnage des données et les conditions du dépistage, un échantillonnage avec le même nombre d'animaux testés que dans les données, puis une simulation d'un test de dépistage pour chaque individu sélectionné est réalisée. Ceci permet de simuler un nombre d'individus testés positifs parmi ceux sélectionnés.

7.4.2 Paramétrisation de l'algorithme ABC-SMC et implémentation

Outre le choix des statistiques résumées décrit dans la section précédente, l'algorithme ABC-SMC présente certains aspects qui doivent être paramétrés : le noyau de perturbation utilisé, l'évolution du seuil de rejet (la tolérance) et la distance permettant de mesurer l'écart entre les statistiques résumées simulée et observée.

Il est choisi ici d'utiliser un noyau de perturbation Gaussien pour perturber la valeur du paramètre échantillonné θ^* . Pour cela, une nouvelle valeur du paramètre θ^{**} est générée aléatoirement à l'aide d'une loi normale dont l'espérance (μ) est égale à la valeur de θ^* et la variance (σ^2) est égale à 0.6 fois la variance empirique au sein de la population d'échantillonnage (généré à l'itération précédente). On a alors $\theta^{**} \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$.

A chaque itération le seuil de rejet est mis à jour de façon à considérer une tolérance plus petite. Dans notre cas, à chaque étape de l'algorithme le seuil est considéré égal à la valeur du 80^{ème} percentile des distances obtenues pour les particules acceptées.

La distance utilisée pour comparer la prédiction du modèle aux données correspond à la somme des carrés des écarts entre le nombre d'animaux testés positifs au dernier dépistage dans les données et dans les simulations.

Le nombre N de particules qui doivent être acceptées afin de passer à la prochaine itération est fixé à 5000. Le nombre T d'itérations nécessaires afin d'obtenir la convergence des distributions a posteriori (évaluée visuellement) est fixé à 30. Cependant, il est possible que le nombre d'itérations réalisées soit inférieur ou supérieur selon si la convergence a été atteinte ou non.

L'algorithme ABC-SMC est relativement performant (Toni et al., 2009). Cependant, il peut être nécessaire de générer au total un grand nombre de particules (de l'ordre du million) afin d'obtenir une convergence des distributions a posteriori. Dans notre cas, la simulation d'un jeu de données pour une particule est de l'ordre de plusieurs secondes et une estimation pourrait alors nécessiter plusieurs semaines, voir plusieurs mois. L'algorithme a été implémenté de façon à pouvoir paralléliser les simulations des différentes particules d'une même itération (qui sont indépendantes) et utiliser les ressources d'un cluster de calcul, diminuant considérablement le temps de calcul.

7.5 Résultats commentés

Plusieurs estimations, impliquant différents paramètres et différentes conditions (i.e. valeurs des autres paramètres) ont été menées. Nous présentons ici des résultats préliminaires.

7.5.1 La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p) et la sensibilité du test diagnostique (Se)

L'estimation conjointe de la probabilité d'introduction (p) d'un animal infecté en provenance de l'extérieur de la métapopulation et de la sensibilité (Se) de la méthode diagnostic aboutit à une convergence rapide pour cette dernière, avec une distribution resserée autour d'une valeur proche de 0.074. Pour p , il est plus difficile d'obtenir une distribution piquée, celle-ci restant assez uniformément distribuée avec un mode à 0.524 et une moyenne à 0.525.

Cette première tentative suggère en pratique que le test diagnostique aurait une sensibilité plus faible que ce qui est considéré, et la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat

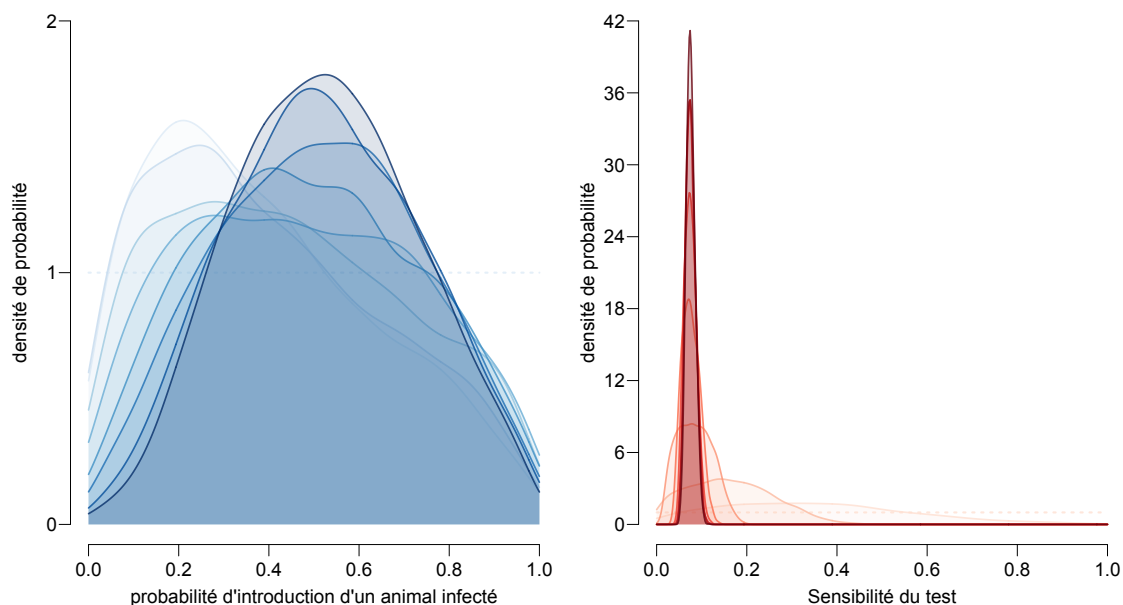


Figure 7.6 – Evolution des distributions a posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et de la sensibilité du test diagnostique (Se) au cours des itérations successives de l'algorithme ABC-SMC.

serait de l'ordre de 0.52-0.53, et donc bien plus élevée que la situation moyenne à l'intérieur de la métapopulation (de l'ordre de 0.10-0.15).

Cependant, il s'avère que la sensibilité du test diagnostique sert à la fois pour définir un niveau de prévalence vraie initiale, et lors de l'échantillonnage permettant de modéliser le dépistage et la statistique résumée. Ce paramètre pilote donc fortement les prédictions du modèle.

7.5.2 La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p), à sensibilité du test diagnostique (Se) fixée

Suite au précédent résultat, afin d'explorer l'identifiabilité du modèle, une estimation de la probabilité d'introduction par achat d'un animal infecté (p) a été réalisée pour différentes valeurs fixées de la sensibilité du test diagnostique (Figures 7.7 et 7.8). Plus la valeur de Se augmente, plus les distributions deviennent piquées. Le mode des distributions a posteriori pour le paramètre p , obtenues pour la dernière itération, pour les valeurs de Se de 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30 et 0.50, sont respectivement 0.30, 0.13, 0.06, 0.04, 0.03, et 0.02. Ainsi, on remarque clairement que p diminue quand Se augmente, devenant très faible dès lors que l'on utilise une sensibilité supérieure à 0.20.

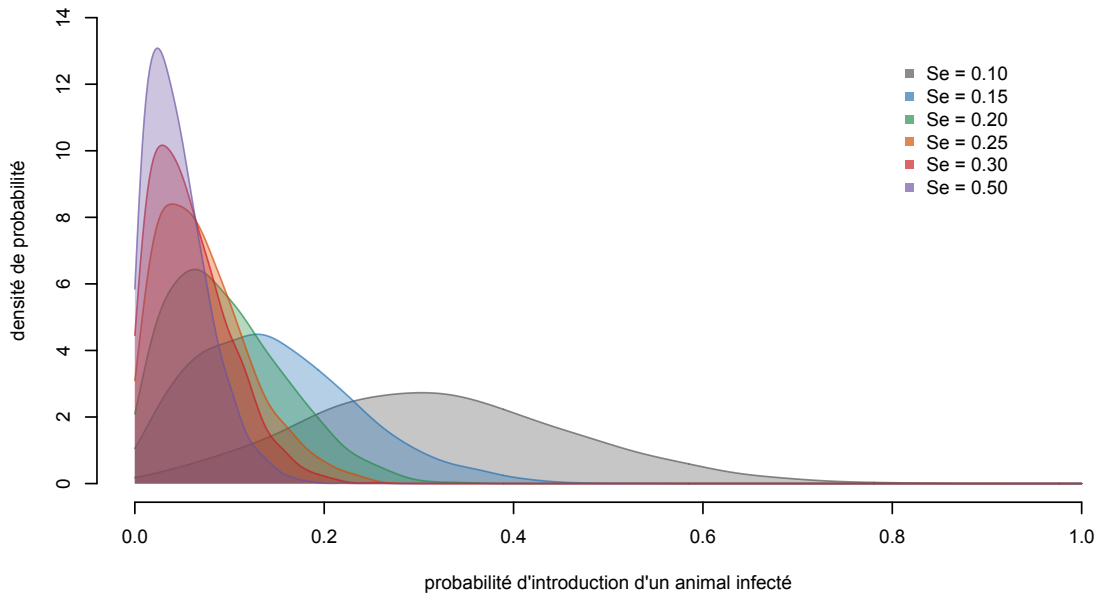


Figure 7.7 – Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), au cours des itérations successives (intensité de couleur), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic (Se).

7.5.3 La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p) et le taux de transmission β_g

L'estimation conjointe de la probabilité d'introduction d'un animal infecté (p) et du taux de transmission via l'environnement général (β_g) a été réalisée en utilisant différentes valeurs fixées pour la sensibilité du test diagnostic (Se) à 0.10, 0.20 et 0.30 (Figure 7.9).

Les modes des distributions à posteriori pour p et β_g , obtenues pour la dernière itération, sont respectivement 0.45 et $2.0 \cdot 10^{-6}$ pour $Se = 0.10$, 0.24 et $4.34 \cdot 10^{-7}$ pour $Se = 0.20$ et 0.16 et $1.73 \cdot 10^{-7}$ pour $Se = 0.30$.

On remarque que les distributions à posteriori de p et β_g se déplacent conjointement vers des valeurs plus faibles lorsque la sensibilité du test diagnostic augmente. Pour β_g on obtient, pour toutes les valeurs de Se testées, une valeur bien plus faible que la valeur de référence utilisée dans le modèle ($\beta_g = 9.35 \cdot 10^{-6}$). Il est probable que l'estimation fonctionne assez mal pour la plus forte valeur de Se utilisée, car la distribution à posteriori du paramètre β_g est concentrée vers la borne gauche du prior.

Il se peut que les mécanismes d'infection résumés par ces deux paramètres (p et β_g) se contrebalancent. La diminution du taux de transmission via l'environnement général (β_g) pourrait être compensée par l'augmentation de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), et inversement, comportement qui se traduirait par un problème d'identifiabilité. De plus,

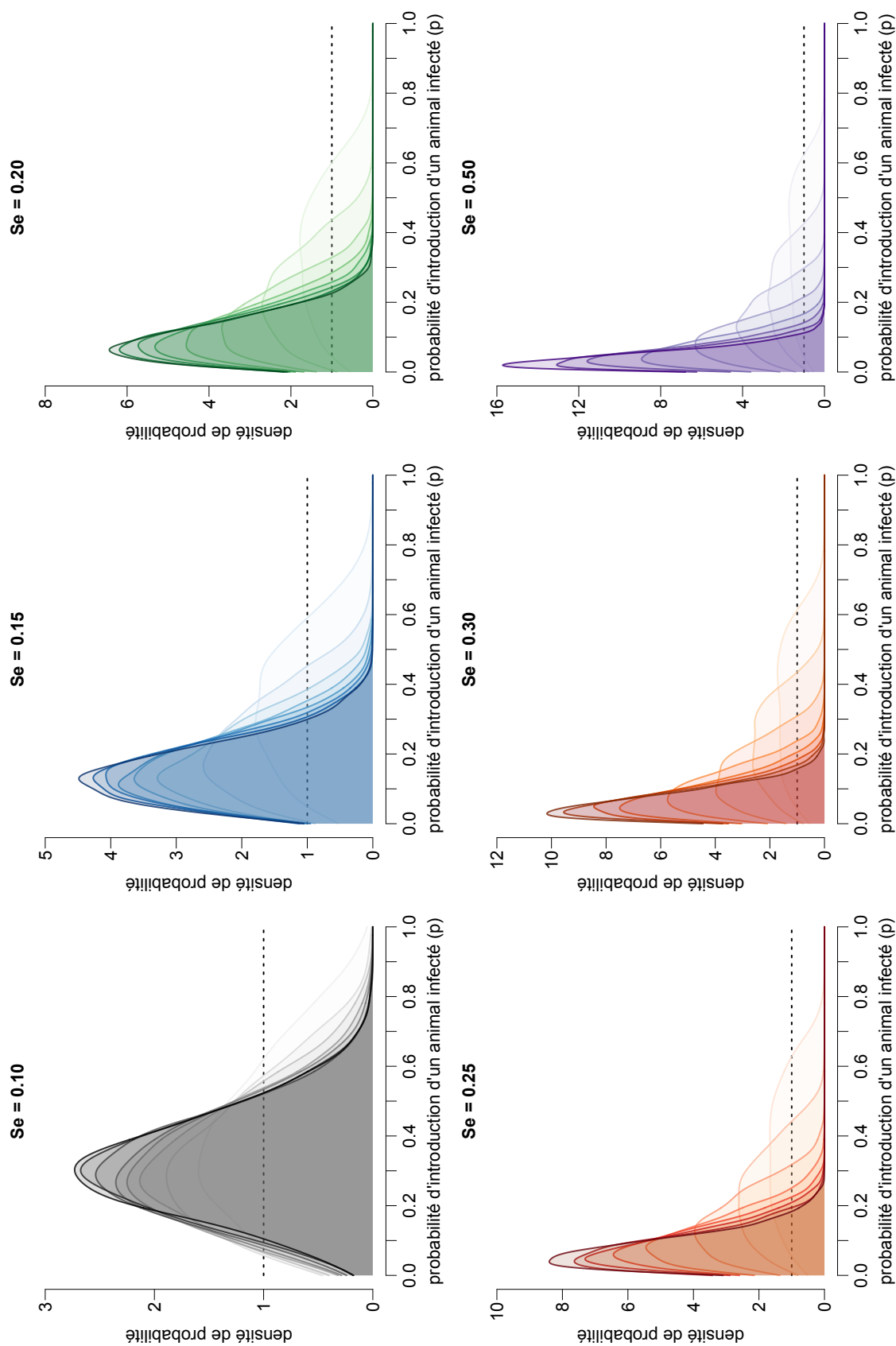


Figure 7.8 – Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), pour différents seuils de rejet (intensité de couleur) et différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic (Se).

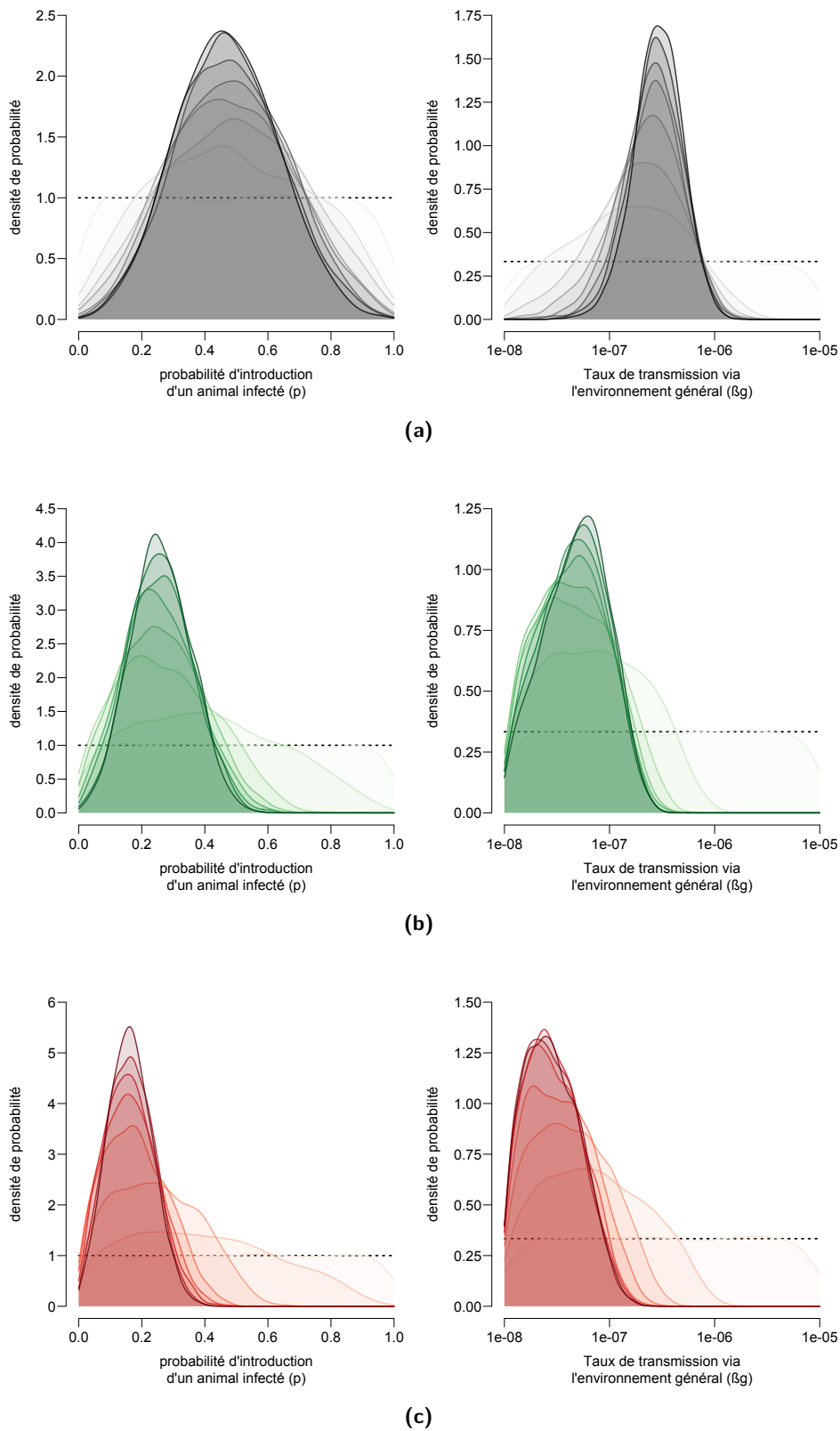


Figure 7.9 – Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et du taux de transmission via l'environnement général (β_g), au cours des itérations successives (intensité de couleur), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostique (Se) : (a) $Se = 0.10$, (b) $Se = 0.20$ et (c) $Se = 0.30$.

sans connaître la valeur de sensibilité du test diagnostique la plus appropriée, il est difficile de statuer sur la validité de ce résultat.

7.5.4 La probabilité d'introduction d'un animal infecté (p), le taux de transmission β_g et la sensibilité du test diagnostique Se

L'estimation conjointe des trois paramètres, la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), le taux de transmission via l'environnement général (β_g) et la sensibilité du test diagnostique (Se) aboutit à des distributions a posteriori (pour la dernière itération réalisée) ayant pour mode respectivement 0.53, $3.38 \cdot 10^{-6}$ et 0.082 (Figure 7.10).

Ici aussi, les posteriors pour le paramètre Se convergent rapidement vers des distributions piquées. Pour les deux autres paramètres, les posteriors restent assez uniformément distribuées autour de la valeur du mode donnée précédemment. Les résultats obtenus pour les paramètres p et Se sont similaires à ceux obtenus lorsque seulement ces deux paramètres étaient estimés, avec une valeur très légèrement supérieure pour Se .

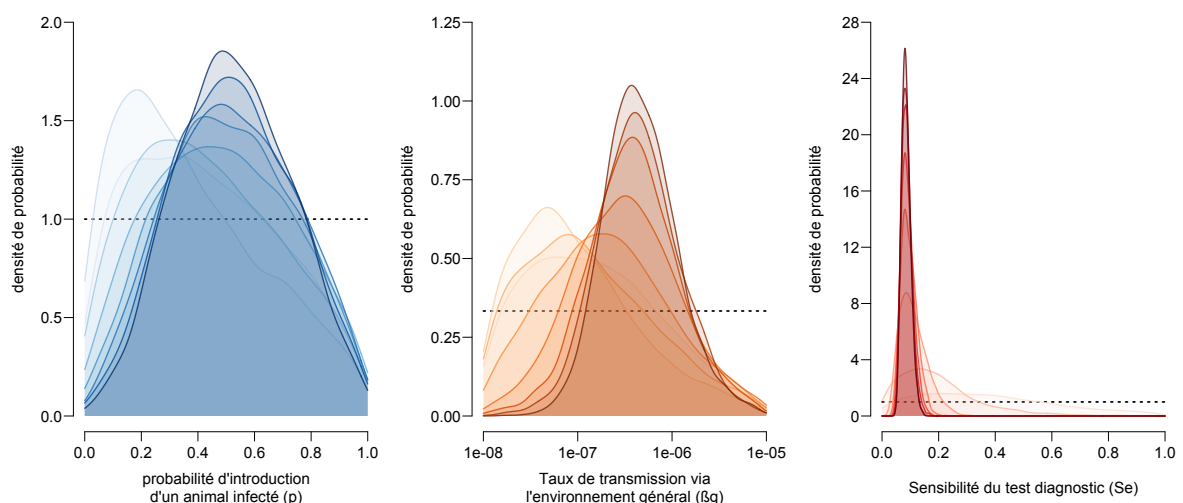


Figure 7.10 – Comparaison des distributions à posteriori de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), du taux de transmission via l'environnement général (β_g) et de la sensibilité du test diagnostique (Se), au cours des itérations successives (intensité de couleur).

7.6 Discussion

Ce chapitre décrit un travail en cours dont les résultats sont encore au stade préliminaire. Le but de cette étude est d'estimer les valeurs de paramètres incertains du modèle intervenant dans des processus à l'échelle intra-troupeau et inter-troupeaux.

Il a été mis en évidence que la sensibilité des tests diagnostique utilisés tient un rôle prépondérant dans le processus d'estimation. La sensibilité est probablement faible, mais l'incertitude

élevée autour de sa valeur réelle ne permet pas de statuer précisément sur l'ensemble des estimations réalisées.

L'estimation de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat, en dehors de la métapopulation considérée, conduit à penser que sa valeur pourrait être supérieure à la probabilité moyenne lors d'un achat au sein de la métapopulation. Sans information concernant la prévalence en individus et en troupeaux infectés dans les troupeaux non laitiers et/ou dans une autre région que la Bretagne, il est difficile de statuer sur la valeur hypothétique de ce paramètre. Cependant, comme il existe une volonté de maîtrise de longue date en Bretagne (en troupeaux laitiers), il est possible que la prévalence intra-troupeau y soit en moyenne plus faible, ce qui pourrait expliquer une différence du risque d'introduction d'un animal infecté selon sa provenance. De plus, le risque d'introduction est considéré ici comme constant au cours du temps, la valeur estimée pouvant être perçue comme une moyenne sur les 9 années simulées. Cependant, ce risque est corrélé à la situation épidémiologique au sein des troupeaux sources, elle-même dynamique, et une valeur moyenne ne rend alors pas forcément compte de façon assez précise de l'évolution de la dynamique d'infection.

Les différentes estimations pour le troisième paramètre, le taux de transmission par l'environnement général, ont toutes conduit à des valeurs inférieures à la valeurs utilisée dans le modèle. D'une part, il existe potentiellement un effet de compensation avec la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat. D'autre part, avant d'être intégré dans le modèle en métapopulation, le modèle intra-troupeau représentait un troupeau fermé et ne prenait pas en compte l'introduction possible d'un animal infecté depuis l'extérieur de la population. Cette voie d'introduction ayant été négligée, il est possible que sa prise en compte influence les contributions des autres voies d'infection, dont la transmission par l'environnement général, et la valeur de ce paramètre pourrait être revue à la baisse.

Dans la suite de ce travail et pour statuer sur la validité des résultats obtenus, différentes étapes sont nécessaires. Il existe potentiellement un problème d'identifiabilité qu'il est nécessaire d'étudier. Pour cela, une estimation des paramètres sur la bases de données simulées permettrait, dans un premier temps, d'explorer l'identifiabilité.

La statistique résumée est sûrement un des éléments les plus importants des méthodes ABC, son choix détermine de manière cruciale la qualité des estimations. Il serait nécessaire de tester différentes statistiques résumées, seules ou combinées. Par exemple, une statistique résumée basée sur la prévalence observée à la place du nombre d'animaux testés positifs pourrait ne pas allouer le même poids à chaque troupeau.

Il existe dans les données, pour une partie des troupeaux, des points intermédiaires entre le premier et le dernier dépistage, qui pourraient également être intégrés à la statistique résumée, afin d'améliorer la qualité de l'estimation. Cependant, dans le programme de maîtrise intégré par les troupeaux faisant partie des données utilisées, il est recommandé aux éleveurs de réformer rapidement les individus testés positifs. Il est possible de vérifier la durée moyenne après laquelle les individus sont réformés, et cela pourrait (devrait) être pris en compte dans le modèle. En effet, dans ce cas, les dépistages intermédiaires pourrait contribuer à une diminution de la prévalence. Cependant, la prise en compte des points de dépistage intermédiaires et des processus qui y sont liés demande un travail assez conséquent car il est nécessaire de repenser la prise en compte de la dynamique de population. En effet, les réformes suite à un test sont déjà intégrées dans les taux de réforme utilisés. Il faudrait par exemple recalculer les taux de réformes en dissociant les réformes après test et les autres et modéliser le processus de dépistage suivi de la réforme des animaux détectés positifs.

Enfin, il existe une incertitude concernant les mesures de maîtrise adoptées par les éleveurs, tant au niveau du type de mesure implémentée que de leur nombre ou de leur intensité. Afin de prendre en compte cette incertitude, différents scénarios de stratégies de maîtrise réalistes pourraient être intégrés au processus d'estimation, sous la forme de sélection de modèle.

8

Discussion générale, perspectives et conclusion

8.1 Résultats majeurs et implications

L'objectif de cette thèse était de mieux comprendre et de prédire la propagation régionale de *Map*, l'agent causal de la paratuberculose, dans une métapopulation d'exploitations bovines laitières interagissant via des échanges commerciaux. Pour cela, il a été développé un modèle original mécaniste multi-échelles, intégrant simultanément la dynamique démographique de chaque troupeau telle qu'observée dans les données, la dynamique d'infection intra-troupeau avec une modélisation explicite de la transmission indirecte et la prise en compte de toutes les connaissances disponibles à ce jour, et enfin, la structuration en réseau de la métapopulation. Ce modèle a été utilisé pour évaluer l'efficacité d'un large panel de stratégies de maîtrise, combinant des mesures de biosécurité interne et externe. Enfin, l'information contenue dans des données épidémiologiques disponibles a été extraite par inférence (ABC-SMC), permettant de mieux calibrer les paramètres les plus incertains du modèle régional. Dans le cadre de cette thèse, la Bretagne a été considérée comme région d'étude, de part sa situation vis-à-vis de la paratuberculose et car les données nécessaires (démographie, mouvements, épidémiologique) étaient disponibles. Cependant, les méthodes mises en oeuvre sont génériques et pourraient être adaptées à d'autres zones d'intérêt.

Les travaux réalisés dans cette thèse se sont articulés autour de quatre axes principaux. Dans un premier temps, cette étude a porté sur la dynamique de propagation de *Map* au sein d'un troupeau afin d'élaborer un modèle intra-troupeau en se basant sur les travaux existants et en prenant en compte au mieux les connaissances sur le système. En plus de poser les bases pour la suite, cette étape a permis de montrer que l'effet de l'âge lors de l'infection sur la pathogénèse semble n'avoir qu'un effet négligeable sur la dynamique d'infection au sein d'une

population. Le modèle intra-troupeau n'a donc pas été complexifié davantage pour intégrer cette connaissance récente.

Ce modèle à l'échelle de la population a ensuite été utilisé comme brique constitutive pour l'élaboration du modèle régional, en métapopulation, servant de base à tous les travaux suivants. Cette étude a entre autres permis de caractériser le risque pour une exploitation d'acquies l'infection et de la diffuser (Beaunée et al., 2015c). Ainsi, pour la situation actuelle en Bretagne, le risque est sûrement important dès lors que l'on achète quelques animaux, et les exploitations les plus à même de disséminer l'agent pathogène correspondent à celles avec un comportement caractérisé par un nombre d'achats suffisant pour induire une forte probabilité d'être infecté et vendant également de nombreux animaux. Les prédictions réalisées à l'aide du modèle en métapopulation ont également montré que, même dans des conditions peu favorables, la persistance de l'infection par *Map* à l'échelle d'une métapopulation était certaine en l'absence de maîtrise. Les contacts entre populations impactent les dynamiques intra-troupeau et la probabilité pour un troupeau de s'infecter augmente rapidement avec la quantité d'animaux achetés.

Ensuite, ce modèle régional a été utilisé dans le but d'évaluer l'efficacité de stratégies de maîtrise. Ainsi, l'usage de mesures de biosécurité seules ou combinées a été évalué, montrant qu'une maîtrise de la propagation de *Map* est certainement délicate mais semble possible si plusieurs mesures sont associées, permettant de conserver pour chacune des niveaux d'intensité et de couverture modérés opérationnels sur le terrain (Beaunée et al., 2015b, a soumettre).

Pour finir, la confrontation du modèle en métapopulation aux données épidémiologiques a permis, par inférence bayésienne, d'apporter des informations supplémentaires sur des paramètres jusqu'alors incertains. Ainsi, il a été mis en évidence que le risque d'introduire des animaux infectés lors d'achat à l'extérieur de la métapopulation est sûrement élevé (Beaunée et al., in prep).

Toute étude de modélisation de la propagation d'agents pathogènes infectieux requiert l'élaboration d'hypothèses simplificatrices concernant le fonctionnement des systèmes biologiques. Il est nécessaire de garder à l'esprit que les approches utilisées présentent des avantages mais comportent également certaines limites. Ces dernières doivent être prises en compte lorsque les résultats sont utilisés pour éclairer des décisions politiques, économiques ou de gestion sanitaire (Keeling et al., 2001; Ferguson et al., 2001; Garnett et al., 2011). Les points forts et les limites des travaux réalisés lors de cette thèse sont discutés ci-après, tant d'un point de vu des résultats obtenus que des méthodes utilisées, et quelques perspectives sont également énoncées.

8.2 Intérêt de la modélisation multi-échelles en épidémiologie

Les populations ne fonctionnent pas de manière isolée mais interagissent les unes avec les autres. Ainsi, suivant les questions qui se posent, qu'il s'agisse d'exploitations bovines ou de tout autre type de populations en interaction, il peut être nécessaire de considérer une population en interaction avec son environnement (i.e. les autres populations).

De plus, l'évolution des moyens de calculs et des algorithmes de simulation rend possible l'étude des systèmes multi-échelles, ce qui n'était pas possible auparavant. L'imbrication de modèles à différentes échelles permet de ne pas avoir à simplifier les mécanismes se déroulant aux échelles plus petites, et ainsi d'étudier l'effet des mécanismes se déroulant à une échelle donnée sur les phénomènes s'exprimant à des échelles supérieures. Ce type d'approche est de plus en plus utilisée (Brooks-Pollock et al., 2014). Ainsi, même pour les maladies au caractère fortement épidémique, à propagation rapide, pour lesquelles la simplification de la dynamique intra-population était considérée comme une hypothèse recevable, les modèles récents reviennent sur cette hypothèse simplificatrice et incorporent une dynamique intra-population (Rautureau et al., 2012; Marsot et al., 2014).

C'est dans l'optique de représenter de façon la plus fidèle possible la propagation de *Map* que ce travail a conduit à l'élaboration d'un modèle en métapopulation multi-échelles couplant la dynamique intra-population avec la dynamique inter-population. Ce type d'approche devient de plus en plus courant, notamment pour les maladies endémiques avec éventuellement des épisodes épidémiques récurrent de grande ampleur (Carslake et al., 2011; Brooks-Pollock et al., 2014). En effet, il est devenu évident que la propagation des agents pathogènes et leur maîtrise ne peuvent pas être réduites aux événements ayant lieu dans une seule population mais doivent être appréhendées globalement, à une plus large échelle. De plus, toutes les populations ne contribuent pas de manière identique à la propagation régionale des agents pathogènes. Selon leur taille, la fréquence des mouvements commerciaux, et leur dynamique démographique, la prévalence intra-troupeau peut largement varier entre populations infectées, tout comme le risque d'introduction/ré-introduction de l'agent pathogène et la dynamique intra-troupeau de l'infection. Une approche multi-échelles permet de tenir compte de ces hétérogénéités spatio-temporelles de contribution à l'infection à l'échelle régionale.

Il est à noter que seuls les troupeaux laitiers ont été représentés ici. Cette hypothèse simplificatrice, réduisant la métapopulation à un type particulier de troupeaux, pourrait avoir un impact sur les prédictions du modèle. Cependant, un risque d'introduction d'un animal infecté depuis les troupeaux ne faisant pas partie de la métapopulation permet de prendre en compte

de manière non spécifique cette potentielle voie d'infection. De plus, les volumes échangés entre les troupeaux laitiers et les troupeaux allaitants ne sont pas symétriques, les échanges ont majoritairement lieu des exploitations laitières vers les exploitations allaitantes. De ce fait, ce sont les troupeaux laitiers qui pourraient alors représenter une source d'introduction de *Map* en troupeaux allaitants.

L'intégration de troupeaux de type allaitant au sein de la métapopulation représente tout de même une perspective intéressante. En effet, les pratiques de conduite d'élevage diffèrent entre les deux types de troupeaux, induisant potentiellement des dynamiques d'infection différentes. Ainsi, la prise en compte d'une hétérogénéité du type de troupeau permettrait de représenter l'ensemble des élevages bovins, et de s'intéresser à la contribution de chaque type dans la dynamique de propagation à une échelle régionale. La dynamique d'infection au sein des troupeaux allaitants a pour l'instant été peu étudiée, et devra être mieux caractérisée avant d'envisager son incorporation dans un modèle de propagation à large échelle.

8.3 Précision et parcimonie

Dans le modèle en métapopulation, il a été choisi de représenter la dynamique propre à chaque exploitation en utilisant un modèle à compartiments. Cette dynamique intra-troupeau représente de façon fine la structure et le fonctionnement d'une exploitation. Un tel niveau de détails peut paraître exagéré, voire inutile. En effet, comme évoqué dans le chapitre 2, un modèle ne devrait pas être plus compliqué que nécessaire et être un compromis adéquat entre réalisme et parcimonie. Cependant, dans le cas du modèle élaboré ici, l'important degré de précision considéré permet, d'une part, d'intégrer les connaissances actuelles et de pouvoir réviser relativement facilement les hypothèses sous-jacentes au modèle (i.e. effet âge/dose lors de l'infection sur la pathogénèse). D'autre part, il permet d'implémenter et d'évaluer un large panel de mesures de maîtrise, tant au niveau des mécanismes de propagation intra-troupeau que concernant les contacts entre exploitations.

Dans le cas de situations bien définies, le modèle pourrait sûrement être simplifié tout en aboutissant à des prédictions similaires. Cependant, il pourrait ne plus être adapté à d'autres situations. Par conséquent, la complexité de ce modèle, engendrée par la prise en compte de nombreux processus, en fait un modèle flexible, adaptable à différentes situations, et permet ainsi de représenter un ensemble de sous-populations aux caractéristiques hétérogènes.

L'emploi d'un modèle de type individu-centré permettrait de représenter de manière encore plus fine et fidèle la démographie et les échanges d'animaux (i.e. les individus ne bougent la

plupart du temps qu'une seule fois au cours de leur vie, mais ont la possibilité d'être échangés plus d'une fois dans le modèle). En effet, les caractéristiques des individus transitant entre deux populations peuvent avoir une influence significative sur la dynamique de l'infection (Keeling et al., 2010). Cela entraîne par conséquent des implications potentielles pour la maîtrise des maladies, qui pourraient se traduire dans ce cas par des mesures de maîtrise ciblées sur certains type d'individus qui seraient plus à risque de propager la maladie. Cependant, ce type d'approche est généralement plus coûteux en temps de calcul, ce qui représentait un important facteur limitant ici.

8.4 Maîtrise de la propagation des maladies endémiques à large échelle

Bien que la stratégie la plus efficace pour prévenir l'introduction d'une infection dans une exploitation soit la conduite d'un troupeau de manière isolée, banissant tout contact avec les autres troupeaux, cette pratique reste inenvisageable pour une majeure partie des exploitations. Il est alors recommandé que les bovins achetés proviennent de troupeaux certifiés indemnes de toute maladie, ou bien mis en quarantaine et testés après l'achat pour réduire les risques de transmission. Cependant, dans le cas de maladies chroniques, détectées de façon imparfaite, comme la paratuberculose, même ce type de mesure ne permettra pas de garantir l'introduction d'un animal non infecté.

Par ailleurs, dans le cas des maladies endémiques non réglementées, la maîtrise relève de la décision individuelle des éleveurs. Dans le contexte d'une métapopulation, en raison des phénomènes de recolonisation possibles, les initiatives individuelles ne seront généralement pas viables pour maintenir un statut indemne vis-à-vis de l'infection. Il est alors nécessaire de mettre en place des stratégies de maîtrise concertées, visant l'implémentation de mesures de façon collective.

Cette problématique abordée dans la cadre du chapitre 6 a mis en évidence que, dans le cas de la paratuberculose, l'utilisation de plusieurs mesures de biosécurité combinées, à des niveaux d'intensité et de couverture relativement modérés, pourrait permettre d'atteindre une phase de décroissance de la proportion de troupeaux infectés, et également de réduire la probabilité de s'infecter. Toutefois, la définition d'un niveau d'implémentation raisonnable reste difficile à déterminer. Ici, il a été proposé l'utilisation d'un score basé sur l'effort à fournir, qui est relativement subjectif, et soumis à la perception de l'éleveur et des gestionnaires de santé vétérinaire. Ce score devrait par la suite pouvoir prendre en compte les aspects économiques de l'implémentation des mesures de gestion afin de pouvoir optimiser le choix d'une stratégie de maîtrise sur la base de ces deux critères.

Les mesures de gestion évaluées dans le cadre de cette thèse étaient principalement basées sur la biosécurité interne, faisant figure de mesures de fond, et une régulation des mouvements d'animaux via des tests lors d'échanges commerciaux. La plupart des mesures considérées ne sont pas propres à la paratuberculose (i.e. celles ne faisant pas intervenir de test diagnostic), et permettent également d'agir en même temps sur de multiples agents pathogènes.

Une autre manière de lutter contre les maladies infectieuses se propageant via les mouvements d'animaux concerne la manipulation du réseau de contacts. L'impact de la maladie peut conduire à une baisse des performances zootechniques et ainsi influencer les pratiques de renouvellement, amenant un éleveur à acheter plus d'animaux, ayant pour effet une augmentation du risque d'introduction de nouveaux agents pathogènes, faisant alors potentiellement empirer la situation. Dans ce cas, une atténuation des contacts peut permettre de limiter la propagation d'agents pathogènes (Gates and Woolhouse, 2014). L'idée d'utiliser une restriction des échanges commerciaux de bovins afin de réduire le risque d'infection a déjà été étudiée (Fèvre et al., 2006), mais comme mesure curative. Une utilisation à des fins préventives peut également être envisagée, par exemple en imposant des règles permettant d'échanger des animaux suivant les types des troupeaux, leur localisation ou bien leur statut vis-à-vis de l'infection. Cependant, ce type d'action reste difficile à mettre en place pour des maladies non réglementées, et dès lors qu'il est nécessaire de composer avec l'offre et la demande du marché.

La vaccination contre la paratuberculose, de nouveau autorisée en France, est également une piste à envisager. Cependant, du fait des contraintes liées à l'interférence avec le dépistage de la tuberculose (Bastida and Juste, 2011; Garcia and Shalloo, 2015), son utilisation reste soumise à un protocole d'autorisation stricte et reste pour l'instant assez rare. De plus, la séropositivité des animaux après vaccination pose un véritable problème, car elle complique considérablement la surveillance et la maîtrise de la maladie (les animaux vaccinés ne pouvant pas être différenciés des animaux infectés).

Une autre piste envisagée dans la lutte contre la paratuberculose est la sélection génétique d'individus présentant un phénotype plus résistant vis-à-vis de l'infection par *Map* (van Hulzen et al., 2014). Bien que trop lente pour être réellement utilisée comme moyen de lutte (i.e. plusieurs décennies), elle pourrait cependant être en mesure d'aider à la maîtrise de la maladie sur le long terme. Ce type de mesure représente de façon générale une perspective intéressante pour la lutte contre les maladies infectieuses touchant les animaux d'élevage (Brooks-Pollock et al., 2015), mais reste très complexe à mettre en place lorsque plusieurs critères sont à optimiser (i.e. résistance vis-à-vis de plusieurs agents pathogènes à la fois, performances zootechniques, qualité de la production).

8.5 Variabilité génétique et coexistence avec d'autres agents pathogènes

L'étude de la variabilité génétique et de l'évolution des agents pathogènes représente des enjeux importants tant pour la compréhension de la propagation de ces agents, que pour la mise au point de mesures de maîtrise efficaces.

Dans le cas de *Map*, il existe des évidences concernant la coexistence de différents types de souches sur la même exploitation (van Hulzen et al., 2011; Gerritsmann et al., 2014). Cependant, il n'existe *a priori* aucune étude publiée concernant l'effet du type de souche vis-à-vis de la virulence de l'agent pathogène chez les bovins (Stevenson, 2015). Pour d'autres espèces, c'est la souche de type C (la plus répandue chez les bovins) qui présente une virulence plus importante, en plus de présenter une capacité supérieure à survivre dans l'environnement (Eppleston et al., 2014). Il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine, cette variabilité pourrait en partie expliquer l'hétérogénéité d'excrétion entre les individus, ainsi que le délai d'apparition des signes cliniques.

De plus, la variabilité génétique des différentes souches de *Map*, à un même moment et dans le temps, et son influence sur l'infection et la pathogenèse ont des implications importantes concernant le diagnostic (test de type PCR, nécessité d'utiliser des amorces communes au différentes souches) et la maîtrise de la paratuberculose (développement de vaccin efficace) (Stevenson, 2015).

La diversité des agents pathogènes représente une caractéristique des systèmes hôte/pathogène assez peu souvent prise en compte. Les études se focalisent généralement sur un seul agent pathogène à la fois, alors que les systèmes biologiques sont en réalité confrontés à la coexistence de nombreux agents pathogènes (Petney and Andrews, 1998). Dans ce cas, une compétition entre ces agents pathogènes peut exister. Cela implique que combattre un des pathogènes peut permettre à l'autre de se développer plus facilement. Cet aspect devrait être pris en compte lors de futures évaluations de stratégies de maîtrise et représente un des enjeux émergent dans l'étude de ce type de système. Cependant, très peu de données d'observation sont disponibles renseignant ce type de situations en élevage, ce qui rend pour l'instant cet aspect difficilement intégrable.

8.6 Apport des données en modélisation : avantages et limites

L'utilisation de données démographiques et d'échanges commerciaux réelles dans les modèles en métapopulation permet de limiter les approximations et les biais potentiels, qui seraient inhérents à la réduction à un comportement moyen des mouvements d'animaux et des dyna-

miques de population. Cette approche de modélisation guidée par les données permet de rendre compte de la nature variable des contacts au cours du temps et de reproduire les tendances démographiques observées.

Cependant, elle présente aussi deux grands inconvénients. D'une part, les données démographiques ne sont connues que pour une période donnée (9 ans dans notre cas). Ainsi, les simulations qui seraient nécessaires pour atteindre un comportement d'équilibre peuvent seulement être effectuées en répétant la même série de données. Cette approche implique l'hypothèse que les pratiques d'élevage perpétuées par les éleveurs sont stables au cours du temps. Cependant, la stratégie de remplacement d'un éleveur peut changer entre deux périodes, et cette approche est susceptible de sous-estimer la variabilité à long terme des contacts entre les troupeaux, ainsi que des pratiques d'élevage. On peut penser que plus la série temporelle disponible est longue, moins ce problème se pose. Cependant, les pratiques commerciales évoluent. Par exemple, celles perpétuées aujourd'hui ne ressemblent sûrement pas à celles qui étaient en place lors de l'émergence de la paratuberculose, ni probablement à celles qui existeront dans une vingtaine d'années.

D'autre part, les caractéristiques démographiques des individus et des troupeaux sont fixes et ne peuvent pas varier en réponse à la propagation d'un agent pathogène. L'infection par *Map* n'a qu'un effet limité sur les réformes en général (Tiwari et al., 2005), avec un effet plus prononcé concernant les animaux présentant des signes cliniques. Ces derniers ne représentent généralement qu'une petite proportion des animaux, ainsi l'effet de leur réforme sur la dynamique de population est modéré. Cependant, dans le cas d'agents pathogènes qui causeraient des réformes plus fréquentes d'animaux, une telle approche ne serait plus appropriée, et l'effet engendré sur la dynamique de population devrait alors être pris en compte., notamment en considérant les compromis à la réforme (choix de l'animal à réformer) en fonction des objectifs de l'éleveurs.

Il convient également de noter que le modèle utilisé ici a été paramétré avec les données de la région Bretagne. En Europe, les pratiques d'élevage sont relativement similaires (Marcé et al., 2010b) et les résultats de cette étude peuvent être assez facilement extrapolés à d'autres régions présentant des caractéristiques proches. En revanche, dans certaines régions du monde, comme aux États-Unis et en Amérique du sud, la structuration des exploitations et la gestion des troupeaux sont très différentes (très grands troupeaux, densités différentes, séparation complète de certaines classes d'âge, etc.). Dans ce cas il serait plus difficile d'extrapoler les conclusions obtenues, le modèle intra-troupeau devant être révisé pour intégrer ces caractéristiques majeures.

Un avantage du cadre de modélisation générique élaboré ici réside dans le fait qu'il est facilement adaptable dans le cas où l'on voudrait modéliser une métapopulation dont le fonctionnement serait différent. Par exemple, pour l'étude d'une autre région géographique il peut suffire de changer les données d'entrée du modèle afin de prendre en compte les caractéristiques des troupeaux de la région d'intérêt, si la structure des troupeaux reste la même. Cependant, dans le cas où la structure de contact changerait, il faudrait revoir les mécanismes sous-jacents du modèle intra-troupeau.

Avoir à disposition des données longitudinales d'observation dans plusieurs exploitations donnent non seulement la possibilité de développer des modèles réalistes et proches du terrain (définir des conditions initiales pertinentes et intégrer l'hétérogénéité des dynamiques de population), mais permettent aussi de mieux calibrer les paramètres les plus incertains, notamment en lien avec les processus d'infection. Pour les maladies infectieuses avec une progression lente telle que la paratuberculose, disposer de données longitudinales sur de nombreuses années est essentiel pour comprendre la dynamique de l'infection car la durée entre l'introduction du pathogène dans un troupeau sein et l'apparition des premiers troubles est parfois très longue et peut donc passer inaperçue sur une fenêtre d'observation courte ou modérée. Les données utilisées ici sont, comme bien souvent, incomplètes et une incertitude relativement importante persiste du fait de la faible sensibilité des méthodes de dépistage. D'autre part, la combinaison de données hétérogènes peut être fastidieuse. Cependant, la multiplicité des sources d'information apporte une plus-value certaine. L'utilisation conjointe de données épidémiologiques et de données démographiques a permis par exemple dans notre cas d'extraire une information contenue dans les données épidémiologiques mais non accessible par leur analyse directe (sans lien au modèle épidémiologique régional) et de manière isolée (sans les données démographiques).

Les capacités prédictives des modèles dépendent de la bonne prise en compte des mécanismes régissant et intervenant sur la dynamique de l'infection, ainsi que d'une paramétrisation la plus juste possible. Concernant ce dernier point, la qualité des données de terrain ou expérimentales disponibles a une grande importance. Plus les données seront précises et abondantes, plus l'estimation des paramètres pourra aboutir à des valeurs réalistes, et par conséquent permettre d'obtenir de meilleures prédictions du modèle. En disposant de bases de données encore plus fournies (provenant par exemple d'autres régions d'élevage), à plusieurs échelles (troupeau et individu), et sur des durées les plus longues possibles (plusieurs points dans le temps par individu/troupeau), les modèles développés pourront s'affiner et leurs prédictions gagner en robustesse, donnant le pas à des outils d'aide à la décision pour les gestionnaires de terrain.

8.7 Impact de la modification de la structure d'échanges

La structure de contacts entre les exploitations dépend majoritairement des échanges commerciaux d'animaux, et ce pour de nombreux agents pathogènes. Ces échanges sont variables dans le temps et non prévisibles pour le moment, d'une part parce qu'ils sont soumis aux lois du marché, et d'autre part parce que les pratiques d'élevage évoluent (e.g. fin des quotas laitiers). Dans ces conditions, les prédictions futures du réseau de contacts sont impossibles, et seules des extrapolations qualitatives suivant l'évolution potentielle de la structure de contacts pourraient être fournies.

Depuis le 1er Avril 2015, les quotas laitier ont été supprimés. Cette politique de droit à produire, ayant pour but de limiter et stabiliser la production laitière afin de maîtriser la gestion de l'offre, influençait de manière importante les échanges d'animaux et limitait d'une certaine manière la taille des exploitations.

Ce changement offre une opportunité d'augmentation de la production pour chaque agriculteur, augmentant potentiellement ses revenus, mais pourrait également entraîner une augmentation globale de la quantité de lait mise sur le marché et serait susceptible de se traduire par une chute du prix du lait. Pour faire face à une telle situation, les coûts de production seront une priorité pour les producteurs laitiers, et la réponse à cela pourrait se traduire par un accroissement de la capacité de production (i.e. augmentation de la taille des troupeaux ou fusion d'exploitations), ainsi qu'une spécialisation des types d'élevage.

Cette évolution du marché est alors fortement susceptible de s'accompagner d'un changement de la structure de contacts de manière qualitative et quantitative, et aurait par conséquent une influence sur la propagation des agents pathogènes.

8.8 Conclusion

L'étude de la propagation de *Map* a permis d'obtenir une meilleure compréhension du système à une échelle qui n'avait pour l'heure été que très peu étudiée. Les travaux de recherche à de telles échelles sont nécessaires pour mieux appréhender les risques de dissémination existants et mettre au point des stratégies de maîtrise pertinentes.

La maîtrise de la paratuberculose, et plus généralement des infections touchant les animaux d'élevage, représente un défi actuel majeur pour la santé animale, la santé publique vétérinaire, et la pérennité des systèmes de production. Les maladies endémiques continuent de miner la viabilité des systèmes d'élevage. L'absence de tests de dépistage efficaces demeure l'un des principaux obstacles à l'éradication des maladies endémiques des bovins telles que la paratu-

berculose. La mise en place de mesures de gestion pertinentes et novatrices de façon concertée est essentielle pour maîtriser la propagation des agents pathogènes. Le travail présenté ici apporte des bases solides pour de prochaines études concernant la maîtrise de la paratuberculose d'une telle manière.

Pour les maladies non réglementées, la décision de maîtrise incombe à l'éleveur. Cependant, la coordination des actions à une échelle collective (régionale) reste difficile, chaque éleveur prenant ses décisions relativement indépendamment des autres. Une amélioration de la coordination requiert de déterminer précisément les leviers d'action des éleveurs pour limiter les pertes dues à la paratuberculose et de mieux quantifier l'effort de maîtrise à fournir par mesure. Pour cela, des approches d'économie de la santé animale et de sociologie sont nécessaires et seraient complémentaires des travaux réalisés ici.

Pour continuer de répondre aux enjeux modernes, l'épidémiologie doit continuer à combiner observations de terrain, expérimentations, et modélisation afin d'améliorer notre compréhension de ces systèmes biologiques complexes. L'amélioration de la santé animale, et par conséquent de la santé humaine, passera par une anticipation de l'attendu et de l'inattendu grâce à ce type d'approche intégrée, s'appuyant sur des recherches dans des domaines variés et sur un équilibre entre questions théoriques et questions finalisées mêlant épidémiologie, économie et sociologie.

Bibliographie

- Abernethy, D. A., Moscard-Costello, J., Dickson, E., Harwood, R., Burns, K., McKillop, E., McDowell, S., and Pfeiffer, D. U. (2011). Epidemiology and management of a bovine brucellosis cluster in Northern Ireland. *Preventive Veterinary Medicine*, 98(4) :223–229.
- Adaska, J. M. and Anderson, R. J. (2003). Seroprevalence of Johne’s-disease infection in dairy cattle in California, USA. *Preventive veterinary medicine*, 60(3) :255–261.
- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., and Rohani, P. (2006). Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters*, 9(4) :467–484.
- Álvarez, J., de Juan, L., Briones, V., Romero, B., Aranaz, A., Fernandez-Garayzabal, J. F., and Mateos, A. (2005). Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in fallow deer and wild boar in Spain. *Veterinary Record*, 156(7) :212–213.
- Anderson, J. L., Meece, J. K., Koziczkowski, J. J., Clark, D. L., Radcliff, R. P., Nolden, C. A., Samuel, M. D., and Ellingson, J. L. E. (2007). Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in scavenging mammals in Wisconsin. *Journal of Wildlife Diseases*, 43(2) :302–308.
- Anderson, R. M., Donnelly, C. A., Ferguson, N. M., Woolhouse, M., Watt, C. J., Udy, H. J., MaWhinney, S., Dunstan, S. P., Southwood, T., Wilesmith, J. W., Ryan, J., Hoinville, L. J., Hillerton, J. E., Austin, A. R., and Wells, G. (1996). Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 382(6594) :779–788.
- Anderson, R. M. and Trewhella, W. (1985). Population Dynamics of the Badger (*Meles meles*) and the Epidemiology of Bovine Tuberculosis (*Mycobacterium bovis*). *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 310(1145) :327–381.
- Bajardi, P., Barrat, A., Natale, F., Savini, L., and Colizza, V. (2011). Dynamical patterns of cattle trade movements. *PLoS ONE*, 6(5) :e19869.
- Bajardi, P., Barrat, A., Savini, L., and Colizza, V. (2012). Optimizing surveillance for livestock disease spreading through animal movements. *Journal of The Royal Society Interface*, 9(76) :2814–2825.
- Baptista, F. M. and Nunes, T. (2007). Spatial analysis of cattle movement patterns in Portugal. *Veterinaria italiana*, 43(3) :611–619.
- Bastida, F. and Juste, R. A. (2011). Paratuberculosis control : a review with a focus on vaccination. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*, 9(1) :8.
- Beard, P. M., Daniels, M. J., Henderson, D., Pirie, A., Rudge, K., Buxton, D., Rhind, S., Greig, A., Hutchings, M. R., McKendrick, I., Stevenson, K., and Sharp, J. M. (2001). Paratuberculosis infection of nonruminant wildlife in Scotland. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(4) :1517–1521.

- Beaudeau, F. (1999). *Review of culling and replacement practices in dairy cattle herds, Master Thesis. Institut Supérieur des Productions Animales*. PhD thesis, Rennes, France.
- Beaumont, M. A. (2010). Approximate Bayesian Computation in Evolution and Ecology. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics, Vol 41*, 41 :379–406.
- Beaumont, M. A., Cornuet, J.-M., Marin, J.-M., and Robert, C. P. (2009). Adaptive approximate Bayesian computation. *Biometrika*, 96(4) :983–990.
- Beaumont, M. A., Zhang, W., and Balding, D. J. (2002). Approximate Bayesian computation in population genetics. *Genetics*, 162(4) :2025–2035.
- Beaunée, G., Gilot-Fromont, E., Garel, M., and Ezanno, P. (2015a). A novel epidemiological model to better understand and predict the observed seasonal spread of Pestivirus in Pyrenean chamois populations. *Veterinary Research*, 46(1) :86.
- Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. (2015b). Controlling the spread of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis at a regional scale based on internal biosecurity and animal movements. In *SVEPM, Gent, Belgium*.
- Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. (2015c). Modelling of paratuberculosis spread between dairy cattle farms at a regional scale. *Veterinary Research*, 46 :1–13.
- Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. (in prep). Benefit of epidemiological data in the understanding of Map spread.
- Beaunée, G., Vergu, E., Joly, A., and Ezanno, P. (à soumettre). Controlling bovine paratuberculosis at a regional scale : towards a decision modeling tool.
- Begg, D. J. and Whittington, R. J. (2008). Experimental animal infection models for Johne's disease, an infectious enteropathy caused by Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis. *The Veterinary Journal*, 176(2) :129–145.
- Begon, M., Bennett, M., Bowers, R. G., French, N. P., Hazel, S. M., and Turner, J. (2002). A clarification of transmission terms in host-microparasite models : numbers, densities and areas. *Epidemiology and Infection*, 129(1) :147–153.
- Behr, M. A. and Collins, D. M. (2010). Paratuberculosis : organism, disease, control.
- Behr, M. A. and Kapur, V. (2008). The evidence for Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(1) :17–21.
- Benedictus, A., Mitchell, R. M., Linde-Widmann, M., Sweeney, R., Fyock, T., Schukken, Y. H., and Whitlock, R. H. (2008). Transmission parameters of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infections in a dairy herd going through a control program. *Preventive Veterinary Medicine*, 83(3-4) :215–227.
- Benedictus, G., Verhoeff, J., Schukken, Y. H., and Hesselink, J. W. (2000). Dutch paratuberculosis programme history, principles and development. *Veterinary Microbiology*, 77(3-4) :399–413.
- Bennett, R. (2003). The 'direct costs' of livestock disease : the development of a system of models for the analysis of 30 endemic livestock diseases in great britain. *Journal of Agricultural Economics*, 54(1) :55–71.
- Beulens, A. J. M., Broens, D.-F., Folstar, P., and Hofstede, G. J. (2005). Food safety and transparency in food chains and networks Relationships and challenges. *Food Control*, 16(6) :481–486.

- Bicknell, K. B., Wilen, J. E., and Howitt, R. E. (1999). Public Policy and Private Incentives for Livestock Disease Control. *Australian Journal of Agricultural and Resource Economics*, 43(4) :501–521.
- Bigras-Poulin, M., Thompson, R. A., Chriél, M., Mortensen, S., and Greiner, M. (2006). Network analysis of Danish cattle industry trade patterns as an evaluation of risk potential for disease spread. *Preventive veterinary medicine*, 76(1-2) :11–39.
- Blake, A., Sinclair, M. T., and Sugiyarto, G. (2003). Quantifying the impact of foot and mouth disease on tourism and the UK economy. *Tourism Economics*, 9(4) :449–465.
- Blum, M. G. B. and François, O. (2010). Non-linear regression models for Approximate Bayesian Computation. *Statistics and Computing*, 20(1) :63–73.
- Bogoch, I. I., Creatore, M. I., Cetron, M. S., Brownstein, J. S., Pesik, N., Miniota, J., Tam, T., Hu, W., Nicolucci, A., Ahmed, S., Yoon, J. W., Berry, I., Hay, S. I., Anema, A., Tatem, A. J., MacFadden, D., German, M., and Khan, K. (2015). Assessment of the potential for international dissemination of Ebola virus via commercial air travel during the 2014 west African outbreak. *Lancet (London, England)*, 385(9962) :29–35.
- Brennan, M. L. and Christley, R. M. (2012). Biosecurity on Cattle Farms : A Study in North-West England. *PLoS ONE*, 7(1) :e28139.
- Britton, T. and Giardina, F. (à paraitre). Introduction to statistical inference for infectious diseases.
- Brooks-Pollock, E., de Jong, M. C. M., Keeling, M. J., Klinkenberg, D., and Wood, J. L. N. (2015). Eight challenges in modelling infectious livestock diseases. *Epidemics*, 10 :1–5.
- Brooks-Pollock, E. and Keeling, M. (2009). Herd size and bovine tuberculosis persistence in cattle farms in Great Britain. *Preventive Veterinary Medicine*, 92(4) :360–365.
- Brooks-Pollock, E., Roberts, G. O., Keeling, M. J., and Keeling, M. J. (2014). A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature*, 511(7508) :228–231.
- Brooks-Pollock, E. and Wood, J. L. N. (2015). Eliminating bovine tuberculosis in cattle and badgers : insight from a dynamic model. *Proceedings of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 282(1808).
- Buhnerkempe, M. G., Tildesley, M. J., Lindström, T., Gear, D. A., Portacci, K., Miller, R. S., Lombard, J. E., Werkman, M., Keeling, M. J., Wennergren, U., and Webb, C. T. (2014). The impact of movements and animal density on continental scale cattle disease outbreaks in the United States. *PLoS ONE*, 9(3) :e91724.
- Burban, E. (2011). *Cinétique et variabilité de l'excrétion de Mycobactérium avium paratuberculosis chez les bovins : étude longitudinale et typologie des profils d'excrétion*. PhD thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes.
- Caporale, V., Giovannini, A., Di Francesco, C., and Calistri, P. (2001). Importance of the traceability of animals and animal products in epidemiology. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 20(2) :372–378.
- Carpenter, T., Berry, S., and Glenn, J. (1987). Economics of brucella ovis control in sheep : epidemiologic simulation model. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190(8) :977–982.

- Carslake, D., Grant, W., Green, L. E., Cave, J., Greaves, J., Keeling, M., McEldowney, J., Weldegebriel, H., and MEDLEY, G. F. (2011). Endemic cattle diseases : comparative epidemiology and governance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 366(1573) :1975–1986.
- Carstensen, M., O’Brien, D. J., and Schmitt, S. M. (2011). Public acceptance as a determinant of management strategies for bovine tuberculosis in free-ranging U.S. wildlife. *Veterinary Microbiology*, 151(1-2) :200–204.
- Charron, M. V. P., Balenghien, T., Seegers, H., Langlais, M., and Ezanno, P. (2013). How Much Can Diptera-Borne Viruses Persist over Unfavourable Seasons? *PLoS ONE*, 8(9) :e74213.
- Charron, M. V. P., Seegers, H., Langlais, M., and Ezanno, P. (2011). Seasonal spread and control of Bluetongue in cattle. *Journal of theoretical biology*, 291 :1–9.
- Chi, J., VanLeeuwen, J. A., Weersink, A., and Keefe, G. P. (2002a). Direct production losses and treatment costs from bovine viral diarrhoea virus, bovine leukosis virus, Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis, and Neospora caninum. *Preventive Veterinary Medicine*, 55(2) :137–153.
- Chi, J., VanLeeuwen, J. A., Weersink, A., and Keefe, G. P. (2002b). Management factors related to seroprevalences to bovine viral-diarrhoea virus, bovine-leukosis virus, Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis, and Neospora caninum in dairy herds in the Canadian Maritimes. *Preventive veterinary medicine*, 55(1) :57–68.
- Cho, J., Tauer, L. W., Schukken, Y. H., Gómez, M. I., Smith, R. L., Lu, Z., and Grohn, Y. T. (2012). Economic analysis of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis vaccines in dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 95(4) :1855–1872.
- Cho, J., Tauer, L. W., Schukken, Y. H., Smith, R. L., Lu, Z., and Grohn, Y. T. (2011). Compartment Model for Controlling Infectious Livestock Disease : Cost-Effective Control Strategies for Johne’s Disease In Dairy Herds. *Agricultural & Applied Economics Association’s 2011 AAEA & NAREA Joint Annual Meeting*.
- Choisy, M., Rohani, P., and Guégan, J. F. (2007). Mathematical Modeling of Infectious Diseases Dynamics. In *Encyclopedia of Infectious Diseases : Modern Methodologies*, pages 379–404.
- Colizza, V., Barrat, A., Barthelemy, M., Valleron, A.-J., Vespignani, A., et al. (2007). Modeling the worldwide spread of pandemic influenza : baseline case and containment interventions. *PLoS medicine*, 4(1) :95.
- Colizza, V. and Vespignani, A. (2008). Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern : Theory and simulations. *Journal of Theoretical Biology*, 251(3) :450–467.
- Collins, D. M., Gabric, D. M., and de Lisle, G. W. (1990). Identification of two groups of Mycobacterium paratuberculosis strains by restriction endonuclease analysis and DNA hybridization. *Journal of Clinical Microbiology*, 28(7) :1591–1596.
- Collins, M. and Morgan, I. (1991). Epidemiological model of paratuberculosis in dairy cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 11(2) :131–146.
- Collins, M. T., Eggleston, V., and Manning, E. J. B. (2010). Successful control of Johne’s disease in nine dairy herds : Results of a six-year field trial. *Journal of Dairy Science*, 93(4) :1638–1643.

- Collins, M. T. and Morgan, I. R. (1992). Simulation model of paratuberculosis control in a dairy herd. *Preventive Veterinary Medicine*, 14(1-2) :21–32.
- Collins, M. T., Sockett, D. C., Goodger, W. J., Conrad, T. A., Thomas, C. B., and Carr, D. J. (1994). Herd prevalence and geographic distribution of, and risk factors for, bovine paratuberculosis in Wisconsin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(4) :636–641.
- Corn, J. L., Manning, E. J. B., Sreevatsan, S., and Fischer, J. R. (2005). Isolation of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis from free-ranging birds and mammals on livestock premises. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(11) :6963–6967.
- Costa, L. d. F., Rodrigues, F. A., Travieso, G., and Villas Boas, P. R. (2007). Characterization of complex networks : A survey of measurements. *Advances in Physics*, 56(1) :167–242.
- Courcoul, A. and Ezanno, P. (2010). Modelling the spread of Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) in a managed metapopulation of cattle herds. *Veterinary Microbiology*, 142(1-2) :119–128.
- Courcoul, A., Hogerwerf, L., Klinkenberg, D., Nielen, M., Vergu, E., and Beaudeau, F. (2011). Modelling effectiveness of herd level vaccination against Q fever in dairy cattle. *Veterinary Research*, 42(1) :68.
- Courcoul, A., Vergu, E., Denis, J. B., and Beaudeau, F. (2010). Spread of Q fever within dairy cattle herds : key parameters inferred using a Bayesian approach. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 277(1695) :2857–2865.
- Coursaget, S. (2009). *Etat des lieux de l'offre des actions de maîtrise de la paratuberculose bovine dans le grand ouest*. PhD thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes.
- Crossley, B. M., Zagmutt-Vergara, F. J., Fyock, T. L., Whitlock, R. H., and Gardner, I. A. (2005). Fecal shedding of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis by dairy cows. *Veterinary Microbiology*, 107(3-4) :257–263.
- Damman, A., Viet, A.-F., Arnoux, S., Guerrier-Chatellet, M.-C., Petit, E., and Ezanno, P. (2015). Modelling the spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in a beef cattle herd and its impact on herd productivity. *Veterinary Research*, 46(1) :12.
- Danon, L., Ford, A. P., House, T., Jewell, C. P., Keeling, M. J., Roberts, G. O., Ross, J. V., and Vernon, M. C. (2011). Networks and the Epidemiology of Infectious Disease. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2011(11) :1–28.
- Del Moral, P., Doucet, A., and Jasra, A. (2006). Sequential Monte Carlo samplers. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 68 :411–436.
- Delbrouck, Y. (2008). *Valeur informative d'outils utilisables à grande échelle pour déterminer le statut des troupeaux bovins laitiers vis-à-vis de l'infection par *Mycobacterium avium* ssp paratuberculosis*. PhD thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J., and Metz, J. A. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28(4) :365–382.
- Dubé, C., Ribble, C., Kelton, D., and McNab, B. (2008). Comparing network analysis measures to determine potential epidemic size of highly contagious exotic diseases in fragmented monthly networks of dairy cattle movements in Ontario, Canada. *Transboundary and Emerging Diseases*, 55(9-10) :382–392.

- Dubé, C., Ribble, C., Kelton, D., and McNab, B. (2009). A Review of Network Analysis Terminology and its Application to Foot-and-Mouth Disease Modelling and Policy Development. *Transboundary and Emerging Diseases*, 56(3) :73–85.
- Dufour, B., Pouillot, R., and Durand, B. (2004). A cost/benefit study of paratuberculosis certification in French cattle herds. *Veterinary Research*, 35(1) :69–81.
- Duncan, A. J., Gunn, G. J., Lewis, F. I., Umstatter, C., and Humphry, R. W. (2012). The influence of empirical contact networks on modelling diseases in cattle. *Epidemics*, 4(3) :117–123.
- Dutta, B. L., Ezanno, P., and Vergu, E. (2014). Characteristics of the spatio-temporal network of cattle movements in France over a 5-year period. *Preventive Veterinary Medicine*, 117(1) :79–94.
- Elbers, A. R. W., van der Spek, A. N., and van Rijn, P. A. (2009). Epidemiologic characteristics of bluetongue virus serotype 8 laboratory-confirmed outbreaks in The Netherlands in 2007 and a comparison with the situation in 2006. *Preventive veterinary medicine*, 92(1-2) :1–8.
- Eppleston, J., Begg, D. J., Dhand, N. K., Watt, B., and Whittington, R. J. (2014). Environmental Survival of Mycobacterium avium subsp paratuberculosis in Different Climatic Zones of Eastern Australia. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(8) :2337–2342.
- Ersbøll, A. K., Ersboll, B. K., Houe, H., Alban, L., and Kjeldsen, A. M. (2010). Spatial modelling of the between-herd infection dynamics of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) in dairy herds in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*, 97(2) :83–89.
- Espejo, L. A., Godden, S., Hartmann, W. L., and Wells, S. J. (2012). Reduction in incidence of Johne’s disease associated with implementation of a disease control program in Minnesota demonstration herds. *Journal of dairy science*, 95(7) :4141–4152.
- Ezanno, P., Aubry-Kientz, M., Arnoux, S., Cailly, P., L’Ambert, G., Toty, C., Balenghien, T., and Tran, A. (2015). A generic weather-driven model to predict mosquito population dynamics applied to species of Anopheles, Culex and Aedes genera of southern France. *Preventive veterinary medicine*, 120(1) :39–50.
- Ezanno, P., Fourichon, C., Beaudeau, F., and Seegers, H. (2006). Between-herd movements of cattle as a tool for evaluating the risk of introducing infected animals. *Animal Research*, 55(3) :189–208.
- Ezanno, P., Fourichon, C., and Seegers, H. (2008). Influence of herd structure and type of virus introduction on the spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) on the spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) within a dairy herd. *Veterinary Research*, 39(5) :39–12.
- Ezanno, P., van Schaik, G., Weber, M. F., and Heesterbeek, J. A. P. (2005). A modeling study on the sustainability of a certification-and-monitoring program for paratuberculosis in cattle. *Veterinary Research*, 36(5-6) :811–826.
- Ezanno, P., Vergu, E., Langlais, M., and Gilot-Fromont, E. (2012). Modelling the Dynamics of Host-Parasite Interactions : Basic Principles. In *New Frontiers of Molecular Epidemiology of Infectious Diseases*, pages 79–101. Springer Netherlands.
- Fefferman, N. H. and Ng, K. L. (2007). How disease models in static networks can fail to approximate disease in dynamic networks. *Physical Review E*, 76(3) :031919–11.
- Ferguson, N. M., Donnelly, C. A., and Anderson, R. M. (2001). The foot-and-mouth epidemic in Great Britain : pattern of spread and impact of interventions. *Science*, 292(5519) :1155–1160.

- Ferrouillet, C., Wells, S. J., Hartmann, W. L., Godden, S. M., and Carrier, J. (2009). Decrease of Johne's disease prevalence and incidence in six Minnesota, USA, dairy cattle herds on a long-term management program. *Preventive Veterinary Medicine*, 88(2) :128–137.
- Fèvre, E. M., Bronsvoort, B. M. d. C., Hamilton, K. A., and Cleaveland, S. (2006). Animal movements and the spread of infectious diseases. *Trends in microbiology*, 14(3) :125–131.
- Fitzgibbon, W. E., Langlais, M., and Morgan, J. J. (2007). A mathematical model for indirectly transmitted diseases. *Mathematical biosciences*, 206(2) :233–248.
- Flahault, A., Vergu, E., and Boëlle, P.-Y. (2009). Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1). *BMC Infectious Diseases*, 9(1) :129–11.
- Flaten, O., Lien, G., Koesling, M., Valle, P. S., and Ebbesvik, M. (2005). Comparing risk perceptions and risk management in organic and conventional dairy farming : empirical results from Norway. *Livestock Production Science*, 95(1-2) :11–25.
- French, N. P., Kelly, L., Jones, R., and Clancy, D. (2002). Dose-response relationships for foot and mouth disease in cattle and sheep. *Epidemiology and Infection*, 128(2) :325–332.
- Garcia, A. B. and Shalloo, L. (2015). Invited review : The economic impact and control of paratuberculosis in cattle. *Journal of Dairy Science*, 98(8) :1–21.
- Garnett, G. P., Cousens, S., Hallett, T. B., Steketee, R., and Walker, N. (2011). Mathematical models in the evaluation of health programmes. *The Lancet*, 378(9790) :515–525.
- Garrido, J. M., Vazquez, P., Molina, E., Plazaola, J. M., Sevilla, I. A., Geijo, M. V., Alonso-Hearn, M., and Juste, R. A. (2013). Paratuberculosis vaccination causes only limited cross-reactivity in the skin test for diagnosis of bovine tuberculosis. *PLoS One*, 8(11) :e80985.
- Gates, M. C., Volkova, V. V., and Woolhouse, M. E. J. (2013). Impact of changes in cattle movement regulations on the risks of bovine tuberculosis for Scottish farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 108(2-3) :125–136.
- Gates, M. C. and Woolhouse, M. E. J. (2014). Suboptimal Herd Performance Amplifies the Spread of Infectious Disease in the Cattle Industry. *PLoS ONE*, 9(3) :e93410–10.
- Gates, M. C. and Woolhouse, M. E. J. (2015). Controlling infectious disease through the targeted manipulation of contact network structure. *Epidemics*, 12 :11–19.
- Gerritsmann, H., Stalder, G. L., Spersger, J., Hoelzl, F., Deutz, A., Kuebber-Heiss, A., Walzer, C., and Smith, S. (2014). Multiple strain infections and high genotypic diversity among *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis field isolates from diseased wild and domestic ruminant species in the eastern Alpine region of Austria. *Infection, Genetics and Evolution*, 21(C) :244–251.
- Ghadiali, A. H., Strother, M., Naser, S. A., Manning, E. J. B., and Sreevatsan, S. (2004). *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis Strains Isolated from Crohn's Disease Patients and Animal Species Exhibit Similar Polymorphic Locus Patterns. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(11) :5345–5348.
- Ghosh, P., Hsu, C., Alyamani, E. J., Shehata, M. M., Al-Dubaib, M. A., Al-Naeem, A., Hashad, M., Mahmoud, O. M., Alharbi, K. B. J., Al-Busadah, K., Al-Swailem, A. M., and Talaat, A. M. (2012). Genome-Wide Analysis of the Emerging Infection with *Mycobacterium avium* Subspecies paratuberculosis in the Arabian Camels (*Camelus dromedarius*). *PLoS ONE*, 7(2) :e31947–11.

- Giese, S. B. and Ahrens, P. (2000). Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in milk from clinically affected cows by PCR and culture. *Veterinary Microbiology*, 77(3-4) :291–297.
- Gilbert, M., Mitchell, A., Bourn, D., Mawdsley, J., Clifton-Hadley, R., and Wint, W. (2005). Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature*, 435(7041) :491–496.
- Gillespie, D. T. (1977). Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(25) :2340–2361.
- Gillespie, D. T. (2001). Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems. *The Journal of Chemical Physics*, 115(4) :1716.
- Godfray, H. C. J., Beddington, J. R., Crute, I. R., Haddad, L., Lawrence, D., Muir, J. F., Pretty, J., Robinson, S., Thomas, S. M., and Toulmin, C. (2010). Food security : the challenge of feeding 9 billion people. *Science*, 327(5967) :812–818.
- Gollnick, N. S., Mitchell, R. M., Baumgart, M., Janagama, H. K., Sreevatsan, S., and Schukken, Y. H. (2007). Survival of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in bovine monocyte-derived macrophages is not affected by host infection status but depends on the infecting bacterial genotype. *Veterinary immunology and immunopathology*, 120(3-4) :93–105.
- Gonda, M. G., Chang, Y. M., Shook, G. E., Collins, M. T., and Kirkpatrick, B. W. (2006). Genetic variation of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection in US Holsteins. *Journal of Dairy Science*, 89(5) :1804–1812.
- Gonda, M. G., Kirkpatrick, B. W., Shook, G. E., and Collins, M. T. (2007). Identification of a QTL on BTA20 affecting susceptibility to *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection in US Holsteins. *Animal genetics*, 38(4) :389–396.
- Grais, R. F., Ellis, J. H., and Glass, G. E. (2003). Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza. *European journal of epidemiology*, 18(11) :1065–1072.
- Grandjean, M. (2013). *Etude longitudinale des profils d'excretion de Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis existants chez des bovins en troupeaux laitiers infectés*. PhD thesis, Ecole Nationale Veterinaire de Nantes.
- Green, L. E. and Medley, G. F. (2002). Mathematical modelling of the foot and mouth disease epidemic of 2001 : strengths and weaknesses. *Research in veterinary science*, 73(3) :201–205.
- Greenwood, M. (1931). On the Statistical Measure of Infectiousness. *The Journal of hygiene*, 31(3) :336–351.
- Greig, A., Stevenson, K., Henderson, D., Perez, V., Hughes, V., Pavlik, I., Hines, M. E., McKendrick, I., and Sharp, J. M. (1999). Epidemiological study of paratuberculosis in wild rabbits in Scotland. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(6) :1746–1751.
- Grenfell, B., Bjørnstad, O. N., and Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414(6865) :716–723.
- Grenfell, B. and Harwood, J. (1997). (meta) population dynamics of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution*, 12(10) :395–399.
- Griffin, J. M., Williams, D. H., Kelly, G. E., Clegg, T. A., O'Boyle, I., Collins, J. D., and More, S. J. (2005). The impact of badger removal on the control of tuberculosis in cattle herds in Ireland. *Preventive veterinary medicine*, 67(4) :237–266.

- Groenendaal, H. and Galligan, D. T. (2003). Economic consequences of control programs for paratuberculosis in midsize dairy farms in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(12) :1757–1763.
- Groenendaal, H., Nielen, M., Jalvingh, A. W., Horst, S. H., Galligan, D. T., and Hesselink, J. W. (2002). A simulation of Johne’s disease control. *Preventive Veterinary Medicine*, 54(3) :225–245.
- Guatteo, R., Joly, A., and Beaudeau, F. (2012). Evaluation of combined environmental and pooled animals sampling to determine dairy cattle herd infection status for *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (MAP). In *11th International Colloquium on Paratuberculosis*.
- Guicharnaud, M. (2009). *Description de la prévalence de la paratuberculose chez les bovins laitiers dans le monde : revue et analyse*. PhD thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes.
- Guy, R., Larédo, C., and Vergu, E. (2015). Approximation of epidemic models by diffusion processes and their statistical inference. *Journal of Mathematical Biology*, 70(3) :621–646.
- Hagan, W. A. (1938). Age as a Factor in Susceptibility to Johne’s Disease. *Cornell Veterinarian*, 28 :34–40.
- Hagenaars, T. J., Donnelly, C. A., and Ferguson, N. M. (2004). Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases. *Journal of Theoretical Biology*, 229(3) :349–359.
- Halliday, J. E., Chase-Topping, M. E., Pearce, M. C., McKendrick, I. J., Allison, L., Fenlon, D., Low, C., Mellor, D. J., Gunn, G. J., and Woolhouse, M. E. (2006). Herd-level risk factors associated with the presence of Phage type 21/28 *E. coli* O157 on Scottish cattle farms. *BMC Microbiology*, 6(1) :99.
- Hanski, I. (1998). Metapopulation dynamics. *Nature*, 396(6706) :41–49.
- Hartig, F., Calabrese, J. M., Reineking, B., Wiegand, T., and Huth, A. (2011). Statistical inference for stochastic simulation models - theory and application. *Ecology letters*, 14(8) :816–827.
- Heesterbeek, J. and Roberts, M. G. (2007). The type-reproduction number T in models for infectious disease control. *Mathematical biosciences*.
- Heesterbeek, J. A. P. (2002). A Brief History of R_0 and a Recipe for its Calculation. *Acta Biotheoretica*, 50(3) :189–204.
- Heffernan, J., Smith, R., and Wahl, L. (2005). Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*, 2(4) :281–293.
- Hess, G. (1996). Disease in metapopulation models : implications for conservation. *Ecology*, pages 1617–1632.
- Hoch, T., Fourichon, C., Viet, A., and Seegers, H. (2008). Influence of the transmission function on a simulated pathogen spread within a population. *Epidemiology and Infection*, 136(10) :1374–1382.
- Holme, P. (2015). Modern temporal network theory : a colloquium. *The European Physical Journal B*, 88(9) :1–30.
- Holme, P. and Saramäki, J. (2012). Temporal networks. *Physics Reports*, 519(3) :97–125.

- Hsu, C.-Y., Wu, C.-W., and Talaat, A. M. (2011). Genome-Wide Sequence Variation among *Mycobacterium avium* Subspecies paratuberculosis Isolates : A Better Understanding of Johne's Disease Transmission Dynamics. *Frontiers in microbiology*, 2 :236.
- Humphry, R. W., Stott, A. W., Adams, C., and GUNN, G. J. (2006). A model of the relationship between the epidemiology of Johne's disease and the environment in suckler-beef herds. *The Veterinary Journal*, 172(3) :432–445.
- Jesse, M., Ezanno, P., Davis, S., and Heesterbeek, J. A. P. (2008). A fully coupled, mechanistic model for infectious disease dynamics in a metapopulation : Movement and epidemic duration. *Journal of Theoretical Biology*, 254(2) :331–338.
- Jesse, M. and Heesterbeek, H. (2011). Divide and conquer? Persistence of infectious agents in spatial metapopulations of hosts. *Journal of Theoretical Biology*, 275(1) :12–20.
- Jones, B. A., Grace, D., Kock, R., Alonso, S., Rushton, J., Said, M. Y., McKeever, D., Mutua, F., Young, J., McDermott, J., and Pfeiffer, D. U. (2013). Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(21) :8399–8404.
- Jørgensen, J. B. (1977). Survival of *Mycobacterium paratuberculosis* in slurry. *Nordisk Veterinær Medicin*, 29(6) :267–270.
- Jørgensen, J. B. (1982). An improved medium for culture of *Mycobacterium paratuberculosis* from bovine faeces. *Acta veterinaria Scandinavica*, 23(3) :325–335.
- Juste, R. A. (2012). Current strategies for eradication of paratuberculosis and issues in public health. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 148(1-2) :16–22.
- Jégou, V., Porhiel, J., and Brunschwig, P. (2006). Risk management factors affecting mortality among dairy calves herds in 80 herds in Brittany. In *Proc. Journées Bovines Nantaises*, Nantes.
- Kalis, C. H. J., Collins, M. T., Barkema, H. W., and Hesselink, J. W. (2004). Certification of herds as free of *Mycobacterium paratuberculosis* infection : actual pooled faecal results versus certification model predictions. *Preventive veterinary medicine*, 65(3-4) :189–204.
- Kao, R. R. (2002). The role of mathematical modelling in the control of the 2001 FMD epidemic in the UK. *Trends in microbiology*, 10(6) :279–286.
- Kao, R. R., Danon, L., Green, D. M., and Kiss, I. Z. (2006). Demographic structure and pathogen dynamics on the network of livestock movements in Great Britain. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 273(1597) :1999–2007.
- Kao, R. R., Green, D. M., Johnson, J., and Kiss, I. Z. (2007). Disease dynamics over very different time-scales : foot-and-mouth disease and scrapie on the network of livestock movements in the UK. *Journal of The Royal Society Interface*, 4(16) :907–916.
- Keeling, M. (2005a). The implications of network structure for epidemic dynamics. *Theoretical Population Biology*, 67(1) :1–8.
- Keeling, M. and Rohani, P. (2008). *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press.
- Keeling, M. J. (2005b). Models of foot-and-mouth disease. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 272(1569) :1195–1202.

- Keeling, M. J., Danon, L., Vernon, M. C., and House, T. A. (2010). Individual identity and movement networks for disease metapopulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(19) :8866–8870.
- Keeling, M. J. and Eames, K. T. D. (2005). Networks and epidemic models. *Journal of The Royal Society Interface*, 2(4) :295–307.
- Keeling, M. J., Woolhouse, M. E. J., Shaw, D. J., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D. T., Cornell, S. J., Kappey, J., Wilesmith, J., and Grenfell, B. T. (2001). Dynamics of the 2001 UK Foot and Mouth Epidemic : Stochastic Dispersal in a Heterogeneous Landscape. *Science*, 294(5543) :813–817.
- Kennedy, D. J. and Allworth, M. B. (2000). Progress in national control and assurance programs for bovine Johne’s disease in Australia. *Veterinary Microbiology*, 77(3-4) :443–451.
- Kennedy, D. J. and Benedictus, G. (2001). Control of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection in agricultural species. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 20 :151–179.
- Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 115(772) :700–721.
- Kitching, R. P., Thrusfield, M., and Taylor, N. M. (2006). Use and abuse of mathematical models : an illustration from the 2001 foot and mouth disease epidemic in the United Kingdom. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 25(1) :293–311.
- Klov Dahl, A. S. (1985). Social networks and the spread of infectious diseases : the AIDS example. *Social science & medicine (1982)*, 21(11) :1203–1216.
- Klov Dahl, A. S., Potterat, J. J., Woodhouse, D. E., Muth, J. B., Muth, S. Q., and Darrow, W. W. (1994). Social networks and infectious disease : the Colorado Springs Study. *Social science & medicine (1982)*, 38(1) :79–88.
- Koets, A. P., Adugna, G., Janss, L. L., van Weering, H. J., Kalis, C. H., Wentink, G. H., Rutten, V. P., and Schukken, Y. H. (2000). Genetic variation of susceptibility to Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 83(11) :2702–2708.
- Krogh, K., Nielsen, S. S., and Trier, L. (2012). Certification programme to reduce risk of between-herd transmission of paratuberculosis in the Danish dairy industry. *11th International Colloquium on Paratuberculosis*.
- Kudahl, A. B., Nielsen, S. S., and Østergaard, S. (2008). Economy, Efficacy, and Feasibility of a Risk-Based Control Program Against Paratuberculosis. *Journal of Dairy Science*, 91(12) :4599–4609.
- Kudahl, A. B., Nielsen, S. S., and Østergaard, S. (2011). Strategies for time of culling in control of paratuberculosis in dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 94(8) :3824–3834.
- Kudahl, A. B., Østergaard, S., Sørensen, J. T., and Nielsen, S. S. (2007). A stochastic model simulating paratuberculosis in a dairy herd. *Preventive Veterinary Medicine*, 78(2) :97–117.
- Larsen AB, RS, M., and RC, C. (1975). Age of cattle as related to resistance to infection with Mycobacterium paratuberculosis. *American Journal of Veterinary Research*, 36(3) :255–257.

- Leibold, M. A., Holyoak, M., Mouquet, N., Amarasekare, P., Chase, J. M., Hoopes, M. F., Holt, R. D., Shurin, J. B., Law, R., Tilman, D., Loreau, M., and Gonzalez, A. (2004). The metacommunity concept : a framework for multi-scale community ecology. *Ecology Letters*, 7(7) :601–613.
- LeMenach, A., Legrand, J., Grais, R. F., Viboud, C., Valleron, A.-J., and Flahault, A. (2005). Modeling spatial and temporal transmission of foot-and-mouth disease in France : identification of high-risk areas. *Veterinary Research*, 36(5-6) :699–712.
- Li, L. L., Bannantine, J. P., Zhang, Q., Amonsin, A., May, B. J., Alt, D., Banerji, N., Kanjilal, S., and Kapur, V. (2005). The complete genome sequence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(35) :12344–12349.
- Liu, W.-c., Matthews, L., Chase-Topping, M., Savill, N. J., Shaw, D. J., and Woolhouse, M. E. J. (2007). Metapopulation dynamics of *Escherichia coli* O157 in cattle : an exploratory model. *Journal of The Royal Society Interface*, 4(16) :917–924.
- Lloyd, A. L. and Jansen, V. A. A. (2004). Spatiotemporal dynamics of epidemics : synchrony in metapopulation models. *Mathematical Biosciences*, 188(1-2) :1–16.
- Lombard, J. E., Gardner, I. A., Jafarzadeh, S. R., Fossler, C. P., Harris, B., Capsel, R. T., Wagner, B. A., and Johnson, W. O. (2013). Herd-level prevalence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in United States dairy herds in 2007. *Preventive veterinary medicine*, 108(2-3) :234–238.
- Lombard, J. E., Garry, F. B., Garry, F. B., McCluskey, B. J., McCluskey, B. J., Wagner, B. A., and Wagner, B. A. (2005). Risk of removal and effects on milk production associated with paratuberculosis status in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(12) :1975–1981.
- Lu, Z., Mitchell, R. M., Smith, R. L., Van Kessel, J. S., CHAPAGAIN, P. P., Schukken, Y. H., and Gröhn, Y. T. (2008). The importance of culling in Johne's disease control. *Journal of Theoretical Biology*, 254(1) :135–146.
- Lu, Z., Schukken, Y. H., Smith, R. L., and Grohn, Y. T. (2010). Stochastic simulations of a multi-group compartmental model for Johne's disease on US dairy herds with test-based culling intervention. *Journal of Theoretical Biology*, 264(4) :1190–1201.
- Lu, Z., Schukken, Y. H., Smith, R. L., and Grohn, Y. T. (2013a). Using vaccination to prevent the invasion of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in dairy herds : A stochastic simulation study. *Preventive Veterinary Medicine*, 110(3-4) :335–345.
- Lu, Z., Schukken, Y. H., Smith, R. L., Mitchell, R. M., and Grohn, Y. T. (2013b). Impact of imperfect *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis vaccines in dairy herds : a mathematical modeling approach. *Preventive Veterinary Medicine*, 108(2-3) :148–158.
- Lurette, A., Belloc, C., Touzeau, S., Hoch, T., Ezanno, P., Seegers, H., and Fourichon, C. (2008). Modelling *Salmonella* spread within a farrow-to-finish pig herd. *Veterinary Research*, 39(5) :49.
- Magnusson, M., Christiansson, A., Svensson, B., and Kolstrup, C. (2006). Effect of Different Premilking Manual Teat-Cleaning Methods on Bacterial Spores in Milk. *Journal of Dairy Science*, 89(10) :3866–3875.
- Magombedze, G., Magombedze, G., Ngonghala, C. N., and Lanzas, C. (2013). Evaluation [corrected] of the "Iceberg Phenomenon" in Johne's disease through mathematical modelling. *PLoS ONE*, 8(10) :e76636.

- Marcé, C. (2010). *Modelling the transmission of and effectiveness of control measures for Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in dairy herds*. PhD thesis, Université de Rennes 1 - University of London Royal Veterinary College, Rennes / London.
- Marcé, C., Ezanno, P., Seegers, H., Pfeiffer, D. U., and Fourichon, C. (2011a). Predicting fadeout versus persistence of paratuberculosis in a dairy cattle herd for management and control purposes : a modelling study. *Veterinary Research*, 42(36).
- Marcé, C., Ezanno, P., Seegers, H., Pfeiffer, D. U., and Fourichon, C. (2011b). Within-herd contact structure and transmission of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in a persistently infected dairy cattle herd. *Preventive Veterinary Medicine*, 100(2) :116–125.
- Marcé, C., Ezanno, P., Weber, M. F., Seegers, H., Pfeiffer, D. U., and Fourichon, C. (2010a). Invited review : Modeling within-herd transmission of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in dairy cattle : A review. *Journal of Dairy Science*, 93(10) :4455–4470.
- Marcé, C., Guatteo, R., Bareille, N., and Fourichon, C. (2010b). Dairy calf housing systems across Europe and risk for calf infectious diseases. *animal*, 4(09) :1588–1596.
- Mars, M. H., Brusckhe, C. J. M., and Van Oirschot, J. T. (1999). Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions. *Veterinary Microbiology*, 66(3) :197–207.
- Marsot, M., Rautureau, S., Dufour, B., and Durand, B. (2014). Impact of Stakeholders Influence, Geographic Level and Risk Perception on Strategic Decisions in Simulated Foot and Mouth Disease Epizootics in France. *PLoS ONE*, 9(1) :e86323–16.
- Martínez-López, B., Perez, A. M., and Sánchez-Vizcaíno, J. M. (2009). Combined application of social network and cluster detection analyses for temporal-spatial characterization of animal movements in Salamanca, Spain. *Preventive veterinary medicine*, 91(1) :29–38.
- Massaro, T., Lenhart, S., Spence, M., Drakes, C., Yang, G., Augusto, F., Johnson, R., Whitlock, B., Wadhwa, A., and Eda, S. (2013). Modeling for cost analysis of johne’s disease control based on evelisa testing. *Journal of Biological Systems*, 41(4).
- Matthews, H. T. (1947). On Johne’s disease. *The Veterinary Record*, 59(31) :397–401.
- McCallum, H., Barlow, N., and Hone, J. (2001). How should pathogen transmission be modelled? *Trends in ecology & evolution*, 16(6) :295–300.
- McKenna, S. L. B., Keefe, G. P., Tiwari, A., VanLeeuwen, J., and Barkema, H. W. (2006). Johne’s disease in Canada part II : disease impacts, risk factors, and control programs for dairy producers. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*, 47(11) :1089–1099.
- Medema, G. J., Teunis, P., Havelaar, A. H., and Haas, C. N. (1996). Assessment of the dose-response relationship of Campylobacter jejuni. *International Journal of Food Microbiology*, 30(1-2) :101–111.
- Mee, J. F., Geraghty, T., O’Neill, R., and More, S. J. (2012). Bioexclusion of diseases from dairy and beef farms : Risks of introducing infectious agents and risk reduction strategies. *The Veterinary Journal*, 194(2) :143–150.
- Meuwissen, M., Huirne, R., and Hardaker, J. B. (2001). Risk and risk management : an empirical analysis of Dutch livestock farmers. *Livestock Production Science*.

- Miraglia, M., Marvin, H. J. P., Kleter, G. A., Battilani, P., Brera, C., Coni, E., Cubadda, F., Croci, L., De Santis, B., Dekkers, S., Filippi, L., Hutjes, R. W. A., Noordam, M. Y., Pisante, M., Piva, G., Prandini, A., Toti, L., van den Born, G. J., and Vespermann, A. (2009). Climate change and food safety : An emerging issue with special focus on Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 47(5) :1009–1021.
- Mitchell, R. M., Medley, G. F., Collins, M. T., and Schukken, Y. H. (2012). A meta-analysis of the effect of dose and age at exposure on shedding of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (MAP) in experimentally infected calves and cows. *Epidemiology and Infection*, 140(2) :231–246.
- Mitchell, R. M., Schukken, Y., Koets, A., Weber, M., Bakker, D., Stabel, J., Whitlock, R. H., and Louzoun, Y. (2015a). Differences in intermittent and continuous fecal shedding patterns between natural and experimental *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infections in cattle. *Veterinary Research*, 46(1) :66.
- Mitchell, R. M., Whitlock, R. H., Groehn, Y. T., and Schukken, Y. H. (2015b). Back to the real world : Connecting models with data. *Preventive veterinary medicine*, 118(2-3) :215–225.
- Mitchell, R. M., Whitlock, R. H., Stehman, S. M., Benedictus, A., CHAPAGAIN, P. P., Gröhn, Y. T., and Schukken, Y. H. (2008). Simulation modeling to evaluate the persistence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis (MAP) on commercial dairy farms in the United States. *Preventive Veterinary Medicine*, 83(3-4) :360–380.
- Moore, D. A., Merryman, M. L., Hartman, M. L., and Klingborg, D. J. (2008). Comparison of published recommendations regarding biosecurity practices for various production animal species and classes. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(2) :249–256.
- Moriceau, C. (2013). *Evaluation de la valeur informative d'outils diagnostiques utilisés seuls ou en combinaisons pour définir le statut des troupeaux bovins vis-à-vis de l'infection par Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*. PhD thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes.
- Mortensen, H., Nielsen, S. S., and Berg, P. (2004). Genetic Variation and Heritability of the Antibody Response to *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Danish Holstein Cows. *Journal of Dairy Science*, 87(7) :2108–2113.
- Moslonka-Lefebvre, M., Gilligan, C., Monod, H., Belloc, C., Ezanno, P., Filipe, J., and Vergu, E. (soumis). Market analyses of livestock trade networks to inform the prevention of joint economic and epidemiological risk.
- Motiwala, A. S., Amonsin, A., Strother, M., Manning, E., Kapur, V., and Sreevatsan, S. (2004). Molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp paratuberculosis isolates recovered from wild animal species. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(4) :1703–1712.
- Muskens, J., Barkema, H. W., Russchen, E., van Maanen, K., Schukken, Y. H., and Bakker, D. (2000). Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in The Netherlands. *Veterinary Microbiology*, 77(3-4) :253–261.
- Muskens, J., Elbers, A. R. W., van Weering, H. J., and Noordhuizen, J. P. T. M. (2003). Herd Management Practices Associated with Paratuberculosis Seroprevalence in Dutch Dairy Herds. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 50(8) :372–377.
- Mweu, M. M., Fournié, G., Halasa, T., Toft, N., and Nielsen, S. S. (2013). Temporal characterisation of the network of Danish cattle movements and its implication for disease control : 2000–2009. *Preventive Veterinary Medicine*, 110(3-4) :379–387.

- Natale, F., Giovannini, A., Savini, L., Palma, D., Possenti, L., Fiore, G., and Calistri, P. (2009). Network analysis of Italian cattle trade patterns and evaluation of risks for potential disease spread. *Preventive veterinary medicine*, 92(4) :341–350.
- Nielsen, S. S. (2007). Danish control programme for bovine paratuberculosis. *Cattle Practice*, 15 :161–168.
- Nielsen, S. S. (2008). Transitions in diagnostic tests used for detection of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infections in cattle. *Veterinary Microbiology*, 132(3-4) :274–282.
- Nielsen, S. S. (2009). Programmes on paratuberculosis in Europe. In *Tenth International Colloquium on Paratuberculosis*, Minneapolis, USA.
- Nielsen, S. S., Bjerre, H., and Toft, N. (2008). Colostrum and Milk as Risk Factors for Infection with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Dairy Cattle. *Journal of dairy science*, 91(12) :4610–4615.
- Nielsen, S. S., Enevoldsen, C., and Toft, N. (2006). Milk production losses associated with bovine paratuberculosis diagnosed from repeated testing. In *11th international Symposia of Veterinary Epidemiology and Economics*, Cairns.
- Nielsen, S. S. and Ersbøll, A. K. (2006). Age at Occurrence of *Mycobacterium avium* Subspecies paratuberculosis in Naturally Infected Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 89(12) :4557–4566.
- Nielsen, S. S. and Toft, N. (2008). Ante mortem diagnosis of paratuberculosis : a review of accuracies of ELISA, interferon-gamma assay and faecal culture techniques. *Veterinary Microbiology*, 129(3-4) :217–235.
- Nielsen, S. S. and Toft, N. (2009). A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe. *Preventive Veterinary Medicine*, 88(1) :1–14.
- Nielsen, S. S., Toft, N., Alban, L., and Kelly, L. A. (2010). Management practices reducing the test-prevalence of paratuberculosis in Danish dairy herds. In *Proceedings of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine*, pages 189–200, Nantes.
- Nielsen, S. S., Weber, M. F., Kudahl, A. B., Marcé, C., and Toft, N. (2011). Stochastic models to simulate paratuberculosis in dairy herds. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 30(2) :615–625.
- Nöremark, M., Håkansson, N., Lewerin, S. S., Lindberg, A., and Jonsson, A. (2011). Network analysis of cattle and pig movements in Sweden : measures relevant for disease control and risk based surveillance. *Preventive Veterinary Medicine*, 99(2-4) :78–90.
- O'Brien, R., Mackintosh, C. G., Bakker, D., Kopecna, M., Pavlik, I., and Griffin, J. F. T. (2006). Immunological and Molecular Characterization of Susceptibility in Relationship to Bacterial Strain Differences in *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis Infection in the Red Deer (*Cervus elaphus*). *Infection and Immunity*, 74(6) :3530–3537.
- Okura, H., Nielsen, S. S., and Toft, N. (2010). Prevalence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in adult Danish non-dairy cattle sampled at slaughter. *Preventive veterinary medicine*, 94(3-4) :185–190.
- Ott, S. L., Wells, S. J., and Wagner, B. A. (1999). Herd-level economic losses associated with Johne's disease on US dairy operations. *Preventive veterinary medicine*, 40(3-4) :179–192.

- Pastor-Satorras, R., Castellano, C., Van Mieghem, P., and Vespignani, A. (2015). Epidemic processes in complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, 87 :925–979.
- Petney, T. N. and Andrews, R. H. (1998). Multiparasite communities in animals and humans : frequency, structure and pathogenic significance. *International Journal for Parasitology*, 28(3) :377–393.
- Pillars, R. B., Grooms, D. L., Woltanski, J. A., and Blair, E. (2009). Prevalence of Michigan dairy herds infected with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis as determined by environmental sampling. *Preventive Veterinary Medicine*, 89(3-4) :191–196.
- Pouillot, R. g., Dufour, B., and Durand, B. t. (2004). A deterministic and stochastic simulation model for intra-herd paratuberculosis transmission. *Veterinary Research*, 35(1) :53–68.
- R Core Team (2015). *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Ramírez-Villaescusa, A. M., Medley, G. F., Mason, S., and Green, L. E. (2010). Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Preventive veterinary medicine*, 95(3-4) :224–230.
- Rankin, J. D. (1959). The estimation of doses of *Mycobacterium johnei* suitable for the production of Johne’s disease in cattle. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 77(2) :638–642.
- Rautureau, S., Dufour, B., and Durand, B. (2010). Vulnerability of Animal Trade Networks to The Spread of Infectious Diseases : A Methodological Approach Applied to Evaluation and Emergency Control Strategies in Cattle, France, 2005. *Transboundary and Emerging Diseases*, 58(2) :110–120.
- Rautureau, S., Dufour, B., and Durand, B. (2012). Structuring the Passive Surveillance Network Improves Epizootic Detection and Control Efficacy : A Simulation Study on Foot-and-Mouth Disease in France. *Transboundary and Emerging Diseases*, 59(4) :311–322.
- Reviriego Gordejo, F. J. and Vermeersch, J. P. (2006). Towards eradication of bovine tuberculosis in the European Union. *Veterinary Microbiology*, 112(2-4) :101–109.
- Ridge, S. E., Baker, I. M., and Hannah, M. (2005). Effect of compliance with recommended calf-rearing practices on control of bovine Johne’s disease. *Australian veterinary journal*, 83(1-2) :85–90.
- Riley, S. (2007). Large-Scale Spatial-Transmission Models of Infectious Disease. *Science*, 316(5829) :1298–1301.
- Rio, O. (1999). *Frequency and risks of mortality and health disorders of calves in dairy cattle herds*. PhD thesis, Nantes.
- Roberts, M. G. and Heesterbeek, J. A. P. (2003). A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 270(1522) :1359–1364.
- Robins, J., Bogen, S., Francis, A., Westhoek, A., Kanarek, A., Lenhart, S., and Eda, S. (2015). Agent-based model for Johne’s disease dynamics in a dairy herd. *Veterinary Research*, 46(1) :68.
- Robinson, S. E. and Christley, R. M. (2006). Identifying temporal variation in reported births, deaths and movements of cattle in Britain. *BMC Veterinary Research*, 2(1) :11.

- Robinson, S. E. and Christley, R. M. (2007). Exploring the role of auction markets in cattle movements within Great Britain. *Preventive veterinary medicine*, 81(1-3) :21–37.
- Robinson, S. E., Everett, M. G., and Christley, R. M. (2007). Recent network evolution increases the potential for large epidemics in the British cattle population. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*, 4(15) :669–674.
- Rogan, W. J. and Gladen, B. (1978). Estimating prevalence from the results of a screening test. *American Journal of Epidemiology*, 107(1) :71–76.
- Rossiter, C. A. and Burhans, W. S. (1996). Farm-specific approach to paratuberculosis (Johne's disease) control. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 12(2) :383–415.
- Rossmann, W., Janacek, R., and Wilhelm, E. (2005). Control of BVDV-infection on common grassland—The key for successful BVDV-eradication in Lower Austria. *Preventive veterinary medicine*, 72(1-2) :133–137.
- Schley, D., Gubbins, S., and Paton, D. J. (2009). Quantifying the Risk of Localised Animal Movement Bans for Foot-and-Mouth Disease. *PLoS ONE*, 4(5) :e5481–6.
- Schukken, Y. H., Whitlock, R. H., Wolfgang, D., Grohn, Y., Beaver, A., VanKessel, J., Zurawski, M., and Mitchell, R. (2015). Longitudinal data collection of Mycobacterium avium subspecies Paratuberculosis infections in dairy herds : the value of precise field data. *Veterinary Research*, 46(1) :65.
- Sechi, L. A. and Dow, C. T. (2015). Mycobacterium avium ss. paratuberculosis zoonosis—the hundred year war—beyond crohn's disease. *Frontiers in immunology*, 6.
- Sorge, U., Kelton, D., Lissemore, K., Godkin, A., Hendrick, S., and Wells, S. (2010). Attitudes of Canadian dairy farmers toward a voluntary Johne's disease control program. *Journal of dairy science*, 93(4) :1491–1499.
- Stabel, J. R., Hurd, S., Calvente, L., and Rosenbusch, R. F. (2004). Destruction of Mycobacterium paratuberculosis, Salmonella spp., and Mycoplasma spp. in Raw Milk by a Commercial On-Farm High-Temperature, Short-Time Pasteurizer. *Journal of dairy science*, 87(7) :2177–2183.
- Stahl, K., Lindberg, A., Rivera, H., Ortiz, C., and Moreno-Lopez, J. (2008). Self-clearance from BVDV infections - A frequent finding in dairy herds in an endemically infected region in Peru. *Preventive Veterinary Medicine*, 83(3-4) :285–296.
- Stevenson, K. (2015). Genetic diversity of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and the influence of strain type on infection and pathogenesis : a review. *Veterinary Research*, 46(1) :64.
- Stevenson, K., Alvarez, J., Bakker, D., Biet, F., de Juan, L., Denham, S., Dimareli, Z., Dohmann, K., Gerlach, G. F., Heron, I., Kopecna, M., May, L., Pavlik, I., Sharp, J. M., Thibault, V. C., Willemsen, P., Zadoks, R. N., and Greig, A. (2009). Occurrence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis across host species and European countries with evidence for transmission between wildlife and domestic ruminants. *BMC Microbiology*, 9(212).
- Stott, A. W., Humphry, R. W., and Gunn, G. J. (2010). Modelling the effects of previous infection and re-infection on the costs of bovine viral diarrhoea outbreaks in beef herds. *The Veterinary Journal*, 185(2) :138–143.

- Streeter, R. N., Hoffsis, G. F., Bechnielsen, S., Shulaw, W. P., and Rings, M. (1995). Isolation of Mycobacterium-Paratuberculosis From Colostrum and Milk of Subclinically Infected Cows. *American Journal of Veterinary Research*, 56(10) :1322–1324.
- sweeney, R. W. (1996). Transmission of paratuberculosis. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 12(2) :305–312.
- Sweeney, R. W., Whitlock, R. H., and Rosenberger, A. E. (1992). Mycobacterium paratuberculosis isolated from fetuses of infected cows not manifesting signs of the disease. *American Journal of Veterinary Research*, 53(4) :477–480.
- Taisne, D. (2009). *Description d'un plan de maîtrise de la paratuberculose en troupeau infecté : exemple de l'ille-et-vilaine*. PhD thesis, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Nantes.
- Thompson, D., Muriel, P., Russell, D., Osborne, P., Bromley, A., Rowland, M., Creigh-Tyte, S., and Brown, C. (2002). Economic costs of the foot and mouth disease outbreak in the United Kingdom in 2001. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 21(3) :675–687.
- Thorne, J. G. and Hardin, L. E. (1997). Estimated prevalence of paratuberculosis in Missouri, USA cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 31(1-2) :51–57.
- Thornton, P. K. (2010). Livestock production : recent trends, future prospects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 365(1554) :2853–2867.
- Tiensin, T., Nielen, M., Vernooij, H., Songserm, T., Kalpravidh, W., Chotiprasatintara, S., Chaisingh, A., Wongkasemjit, S., Chanachai, K., Thanapongtham, W., Srisuvan, T., and Stegeman, A. (2007). Transmission of the Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H5N1 within Flocks during the 2004 Epidemic in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(11) :1679–1684.
- Tildesley, M. J., Bessell, P. R., Keeling, M. J., and Woolhouse, M. E. J. (2009). The role of pre-emptive culling in the control of foot-and-mouth disease. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 276(1671) :3239–3248.
- Tildesley, M. J., Savill, N. J., Shaw, D. J., Deardon, R., Brooks, S. P., Woolhouse, M. E. J., Grenfell, B. T., and Keeling, M. J. (2006). Optimal reactive vaccination strategies for a foot-and-mouth outbreak in the UK. *Nature*, 440(7080) :83–86.
- Tildesley, M. J., Volkova, V. V., and Woolhouse, M. E. (2011). Potential for epidemic take-off from the primary outbreak farm via livestock movements. *BMC veterinary research*, 7 :76.
- Tiwari, A., VanLeeuwen, J. A., Dohoo, I. R., Keefe, G. P., Haddad, J. P., Tremblay, R., Scott, H. M., and Whiting, T. (2007). Production Effects of Pathogens Causing Bovine Leukosis, Bovine Viral Diarrhea, Paratuberculosis, and Neosporosis. *Journal of dairy science*, 90(2) :659–669.
- Tiwari, A., VanLeeuwen, J. A., Dohoo, I. R., Stryhn, H., Keefe, G. P., and Haddad, J. P. (2005). Effects of seropositivity for bovine leukemia virus, bovine viral diarrhoea virus, Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis, and Neospora caninum on culling in dairy cattle in four Canadian provinces. *Veterinary Microbiology*, 109(3-4) :147–158.
- Tiwari, A., VanLeeuwen, J. A., McKenna, S. L. B., Keefe, G. P., and Barkema, H. W. (2006). Johne's disease in Canada Part I : clinical symptoms, pathophysiology, diagnosis, and prevalence in dairy herds. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*, 47(9) :874–882.

- Toni, T., Welch, D., Strelkowa, N., Ipsen, A., and Stumpf, M. P. H. (2009). Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *Journal of The Royal Society Interface*, 6(31) :187–202.
- Touzeau, S., Chase-Topping, M. E., Matthews, L., Lajous, D., Eychenne, F., Hunter, N., Foster, J. D., Simm, G., Elsen, J. M., and Woolhouse, M. E. J. (2005). Modelling the spread of scrapie in a sheep flock : evidence for increased transmission during lambing seasons. *Archives of Virology*, 151(4) :735–751.
- Tozer, P. R. and Heinrichs, A. J. (2001). What Affects the Costs of Raising Replacement Dairy Heifers : A Multiple-Component Analysis. *Journal of dairy science*, 84(8) :1836–1844.
- Turner, J., Bowers, R. G., Clancy, D., Behnke, M. C., and Christley, R. M. (2008). A network model of E. coli O157 transmission within a typical UK dairy herd : The effect of heterogeneity and clustering on the prevalence of infection. *Journal of theoretical biology*, 254(1) :45–54.
- United Nations (2015). World Population Prospects : The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Technical report, Department of Economic and Social Affairs, Population Division.
- Valdano, E., Ferreri, L., Poletto, C., and Colizza, V. (2015). Analytical Computation of the Epidemic Threshold on Temporal Networks. *Physical Review X*, 5(2) :021005–9.
- Valleron, A.-J. (2000). Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, 323(5) :429–433.
- van den Driessche, P. and Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180 :29–48.
- van Hulzen, K. J. E., Heuven, H. C. M., Nielen, M., Hoeboer, J., Santema, W. J., and Koets, A. P. (2011). Different Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis MIRUâ€œVNTR patterns coexist within cattle herds. *Veterinary Microbiology*, 148(2-4) :419–424.
- van Hulzen, K. J. E., Koets, A. P., Nielen, M., Heuven, H. C. M., van Arendonk, J. A. M., and Klinkenberg, D. (2014). The effect of genetic selection for Johne's disease resistance in dairy cattle : Results of a genetic-epidemiological model. *Journal of Dairy Science*, 97(3) :1762–1773.
- Van Roermund, H., van Vos, A. M., and de Jong, M. C. M. (2002). Within-herd transmission of paratuberculosis and the possible role of infectious calves. In *Proceedings of the Seventh International Colloquium on Paratuberculosis*, Bilbao.
- Van Roermund, H., Weber, M., de Koeijer, A., Velthuis, A., and de Jong, M. (2005). Development of a milk quality assurance program for paratuberculosis : from within-and between herd dynamics to economic decision analysis. In *Proceedings of the Eight International Colloquium on Paratuberculosis, Copenhagen, August 14-18*, pages 51–59.
- van Roermund, H. and Weber, M. F. (2002). Monitoring programmes for paratuberculosis-unsuspected cattle herds, based on quantification of between-herd transmission. In *Seventh International Colloquium on Paratuberculosis*, Bilbao, Spain.
- van Roermund, H. J. W., Bakker, D., Willemsen, P. T. J., and de Jong, M. C. M. (2007). Horizontal transmission of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in cattle in an experimental setting : Calves can transmit the infection to other calves. *Veterinary Microbiology*, 122(3-4) :270–279.

- Verdugo, C., Pleydell, E., Price-Carter, M., Prattley, D., Collins, D., de Lisle, G., Vogue, H., Wilson, P., and Heuer, C. (2014). Molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis isolated from sheep, cattle and deer on New Zealand pastoral farms. *Preventive veterinary medicine*, 117(3-4) :436–446.
- Vergu, E., Busson, H., and Ezanno, P. (2010). Impact of the infection period distribution on the epidemic spread in a metapopulation model. *PLoS One*, 5(2) :e9371–16.
- Vernon, M. C. (2011). Demographics of cattle movements in the United Kingdom. *BMC Veterinary Research*, 7(31) :31.
- Vernon, M. C. and Keeling, M. J. (2009). Representing the UK’s cattle herd as static and dynamic networks. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 276(1656) :469–476.
- Vissers, M. M. M., Driehuis, F., Te Giffel, M. C., De Jong, P., and Lankveld, J. M. G. (2006). Improving Farm Management by Modeling the Contamination of Farm Tank Milk with Butyric Acid Bacteria. *Journal of Dairy Science*, 89(3) :850–858.
- Volkova, V. V., Howey, R., Savill, N. J., and Woolhouse, M. E. J. (2010). Potential for transmission of infections in networks of cattle farms. *Epidemics*, 2(3) :116–122.
- Waddell, L. A., Rajić, A., Stärk, K. D. C., and McEWEN, S. A. (2015). The zoonotic potential of *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis : a systematic review and meta-analyses of the evidence. *Epidemiology and infection*, pages 1–23.
- Wang, X., Gautam, R., Pinedo, P. J., Allen, L. J. S., and Ivanek, R. (2014). A stochastic model for transmission, extinction and outbreak of *Escherichia coli* O157 :H7 in cattle as affected by ambient temperature and cleaning practices. *Journal of Mathematical Biology*, 69(2) :501–532.
- Weber, M. F., Groenendaal, H., van Roermund, H. J. W., and Nielen, M. (2004). Simulation of alternatives for the Dutch Johne’s disease certification-and-monitoring program. *Preventive Veterinary Medicine*, 62(1) :1–17.
- Whitlock, R. H. and Buergelt, C. (1996). Preclinical and clinical manifestations of paratuberculosis (including pathology). *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice*, 12(2) :345–356.
- Whitlock, R. H., Wells, S. J., Sweeney, R. W., and Van Tiem, J. (2000). ELISA and fecal culture for paratuberculosis (Johne’s disease) : sensitivity and specificity of each method. *Veterinary Microbiology*, 77(3-4) :387–398.
- Whittington, R. J., Marshall, D. J., Nicholls, P. J., Marsh, I. B., and Reddacliff, L. A. (2004). Survival and dormancy of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in the environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(5) :2989–3004.
- Whittington, R. J., Reddacliff, L. A., Marsh, I., McAllister, S., and Saunders, V. (2000). Temporal patterns and quantification of excretion of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in sheep with Johne’s disease. *Australian Veterinary Journal*, 78(1) :34–37.
- Whittington, R. J., Taragel, C. A., Ottaway, S., Marsh, I., Seaman, J., and Fridriksdottir, V. (2001). Molecular epidemiological confirmation and circumstances of occurrence of sheep (S) strains of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in cases of paratuberculosis in cattle in Australia and sheep and cattle in Iceland. *Veterinary Microbiology*, 79(4) :311–322.

- Whittington, R. J. and Windsor, P. A. (2009). In utero infection of cattle with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* : A critical review and meta-analysis. *The Veterinary Journal*, 179(1) :60–69.
- Windsor, P. A. and Whittington, R. J. (2010). Evidence for age susceptibility of cattle to Johne’s disease. *The Veterinary Journal*, 184(1) :37–44.
- Wolf, R., Barkema, H. W., De Buck, J., Slomp, M., Flaig, J., Hauptstein, D., Pickel, C., and Orsel, K. (2014). High herd-level prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Western Canadian dairy farms, based on environmental sampling. *Journal of Dairy Science*, 97(10) :6250–6259.
- Wolf, R., Orsel, K., De Buck, J., and Barkema, H. W. (2015). Calves shedding *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* are common on infected dairy farms. *Veterinary Research*, 46(1) :71.
- Woolhouse, M., Ward, M., van Bunnik, B., and Farrar, J. (2015). Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 370(1670) :20140083–20140083.
- Wraight, M. (2000). Compliance of Victorian dairy farmers with current calf rearing recommendations for control of Johne’s disease. *Veterinary Microbiology*, 77(3-4) :429–442.
- Wylie, J. L. and Jolly, A. (2001). Patterns of chlamydia and gonorrhoea infection in sexual networks in Manitoba, Canada. *Sexually transmitted diseases*, 28(1) :14–24.
- Wynne, J. W., Bull, T. J., Seemann, T., Bulach, D. M., Wagner, J., Kirkwood, C. D., and Michalski, W. P. (2011). Exploring the zoonotic potential of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* through comparative genomics. *PLoS ONE*, 6(7) :e22171.
- Xiao, Y., Clancy, D., French, N. P., and Bowers, R. G. (2006). A semi-stochastic model for *Salmonella* infection in a multi-group herd. *Mathematical Biosciences*, 200(2) :214–233.

Annexes

Liste des publications

Beaunée, G., Vergu, E., Joly, A., Ezanno, P. Controlling bovine paratuberculosis at a regional scale : towards a decision modeling tool. (à soumettre)

Beaunée, G., Vergu, E., Ezanno, P. Modelling of paratuberculosis spread between dairy cattle farms at a regional scale. *Veterinary Research* 2015, 46 :111.

Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. 2015. Controlling the spread of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis at a regional scale based on internal biosecurity and animal movements. Pages 97-107 in *Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine (SVEPM)*, Ghent, Belgique, 97-107.

Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. 2014. Modeling of the spread and control of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in a metapopulation of cattle herds. in 9. *European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB)*, Gothenburg, Sweden.

Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. 2014. Spread and control of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis (Map) in a metapopulation of cattle herds. in 12. *International Colloquium on Paratuberculosis (ICP)*, Parma, Italy.

Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. 2013. Modeling the impact of age-dependent shedding on paratuberculosis transmission in dairy cattle. in 4. *International Conference on Infectious Disease Dynamics (Epidemics)*, Amsterdam, Pays-Bas.

Modeling the impact of age-dependent shedding on paratuberculosis transmission in dairy cattle

Gael Beaunée^{1*}, Elisabeta Vergu² and Pauline Ezanno¹

¹INRA, ONIRIS, LUNAM, UMR1300 BioEpAR, 44307 Nantes, France; ²INRA, UR341 MIA, 78350 Jouy-en-Josas, France
*Author for correspondence: gael.beaunee@jouy.inra.fr

1. Introduction

Paratuberculosis, a worldwide disease caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*), is of considerable economic importance (decrease in milk production, mortality, early culling). No treatment is currently available, and implemented control programs have only limited success.

Our objective is to study the within-herd *Map* spread when accounting for the impact of age at infection on disease progression. This effect was reported in infection-challenge experiments but its consequences on transmission dynamics are not fully investigated in modeling studies.

2. Within dairy herd dynamic model

Stochastic compartmental model in discrete time (fig. 1)

- simplified version of a previous model [1]
- realistic population dynamics and *Map* spread
- different transmission routes

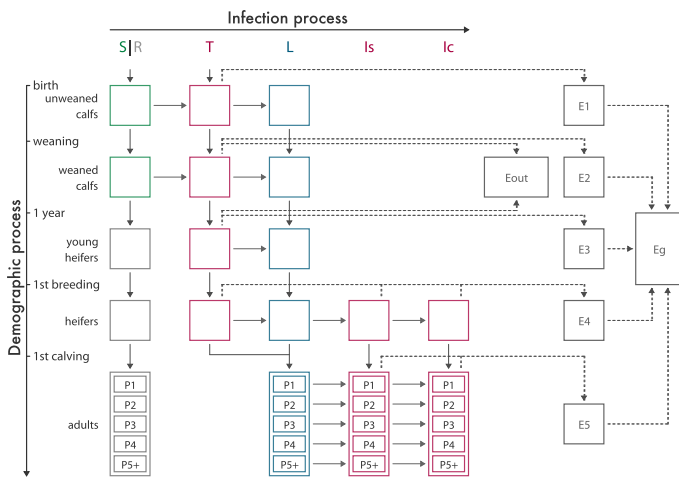


Figure 1: Conceptual model of the spread of *Map* in a closed dairy herd. *S*, susceptible; *R*, resistant; *T*, transiently infectious; *L*, latently infected; *I_s*, *I_c*, subclinically and clinically infectious, respectively. *E_i*, indoor environment in housing *i*, with *i* ∈ [1;5] (depends on age and season); *E_g*, environment of the whole farm; *E_{out}*, outdoor environment of grazing calves. *P_j*, cows in parity *j*, with *j* ∈ [1;5]; dotted lines: contribution to the environment contamination. Exit rates of each compartment are not represented.

Age-dependence of shedding (fig. 2)

- age specific distributions of sojourn times in *T* and *L*
 - ↳ faster progression of the disease if infection at younger age
- average time spent in *T* and *L* based on a meta-analysis [2]
- continuous age-dependent susceptibility already incorporated [3]

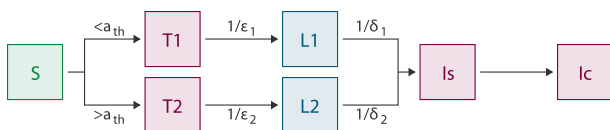


Figure 2: Implementation of the age-effect on pathogenesis: α_{th} , age threshold; ϵ_i , δ_i : mean duration of health states *T_i*, *L_i*, respectively, *i* ∈ {1,2}. Assumptions: $\epsilon_1 > \epsilon_2$, $\delta_1 < \delta_2$ and $\epsilon_1 + \delta_1 < \epsilon_2 + \delta_2$.

3. Simulations

Univariate sensitivity analysis

- factors: ϵ_i and δ_i
- outputs: prevalence, incidence and relative contributions of the transmission routes
- means are calculated on non extinct trajectories among 500 runs

Impact of age-dependent shedding

Difference in average sojourn times spent in *T₁* and *T₂* → no influence. Difference in average sojourn times spent in *L₁* and *L₂* → moderate influence on the prevalence (fig. 3a) and incidence (fig. 3b) (in agreement with [2]).

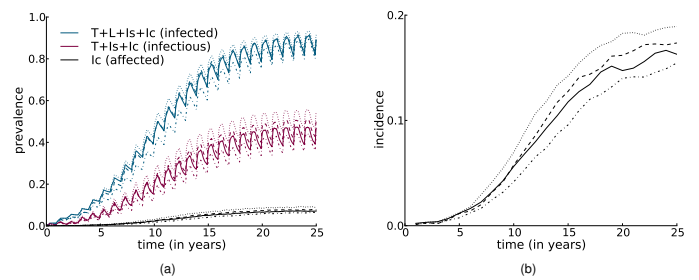


Figure 3: Mean prevalence (a), and mean annual incidence (b) over time, for persistently infected herds, for different assumptions on age-dependence expressed through $(\delta_1 - \delta_2)$: no dependence (dashed-dotted line), weak (plain line), moderate (dashed line), strong (dotted line).

The relative contributions of the transmission routes to new infections [1] seem not much affected by the age-dependence (for both sojourn times in *T* and *L*). Minor role of colostrum, milk and calf-to-calf transmission relative to other transmission routes (fig. 4).

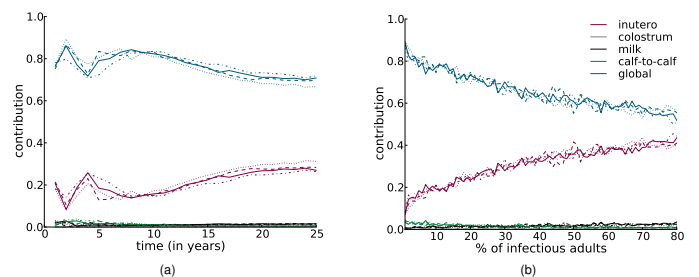


Figure 4: Mean relative contribution of the five transmission routes of *Map* in persistently infected herds, to (a) weekly incidence and (b) prevalence level, for different assumptions on age-dependence expressed through $(\delta_1 - \delta_2)$: no dependence (dashed-dotted line), weak (plain line), moderate (dashed line), strong (dotted line).

4. Conclusion and perspectives

Our results highlight a limited effect of age-dependent shedding on within-herd dynamics (consistent with [2]). Age-effect on prevalence not enough discriminative to be validated by available data.

Exploration of age-effect in a beef herd (different management herds). Coupling of within-herd models to study the spread at a regional scale.

References

[1] Marcé, C., Ezanno, P., Seegers, H., Pfeiffer, D. U. & Fourichon, C. *Veterinary Research* **42**, 36 (2011). [2] Mitchell, R. M., Medley, G. F., Collins, M. T. & Schukken, Y. H. *Epidemiology and Infection* **140**, 231–246 (2012). [3] Windsor, P. A. & Whittington, R. J. *The Veterinary Journal* **184**, 37–44 (2010).

Acknowledgments:

This work is supported by the French Research Agency (ANR), program Investments for the future, project ANR-10-BINF-07 (MIHMES) and the FEDER (European fund for regional development).

Spread and control of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in a metapopulation of dairy cattle herds

Gael Beaunée^{1,2}, Elisabeta Vergu¹ and Pauline Ezanno²

1-INRA, UR341 MIA, 78350 Jouy-en-Josas, France; 2-INRA, ONIRIS, LUNAM Université, UMR1300 BioEpAR, 44307 Nantes, France
author for correspondence : gael.beaunee@jouy.inra.fr

1. Introduction

Livestock movements form complex dynamic networks linking farms. It is a major route of pathogen spread between herds.

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* (*Map*) can be considered as mainly introduced into farms by purchasing infected stock. The characteristics of contacts among farms can influence *Map* spread and the efficacy of control strategies at a regional scale.

Our objective is to study *Map* spread between dairy cattle herds through modeling to assess control strategies based on the management of animal movements between herds depending on their epidemiological status.

2. Coupling intra & inter herd dynamics : model elaboration & data

Pathogen spread between herds

- We use a time-varying weighted and directed network, where nodes represent farms and links represent animal movements (network built from data).
- Intra-node dynamics: for each herd → population dynamics model for management and pathogen spread.

Intra-herd dynamics

- Stochastic compartmental model on discrete space in discrete time
- Realistic population dynamics and *Map* spread
- 5 transmission routes : *in utero*, colostrum, milk, indirect (calf-to-calf, adult-to-calf)

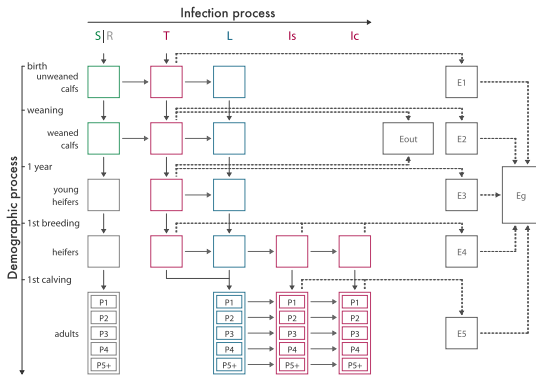


Figure 1: Conceptual model of the spread of *Map* in a closed dairy herd. *S*, susceptible; *R*, resistant; *T*, transiently infectious; *L*, latently infected; *I_s*, *I_c*, subclinically and clinically infectious, respectively. *E_i*, indoor environment in housing *i*, with *i* ∈ [1;5] (depends on age and season); *E_g*, environment of the whole farm; *E_{out}*, outdoor environment of grazing calves. *P_j*, cows in parity *j*, with *j* ∈ [1;5]; dotted lines: contribution to the environment contamination. Exit rates of each compartment are not represented. (from Marcé et al. 2011)

Inter-herd dynamics

Coupling of intra-herd dynamics through trade movements, based on real data:

- French cattle identification database for the traceability of livestock (2005 - 2009)
- Here we used a subset of the network of dairy farms in the Finistère department in Northwestern France (high density of dairy cattle herds)
- Informations: ID of animals and farms; type and age of animals; date, origin and destination of movements

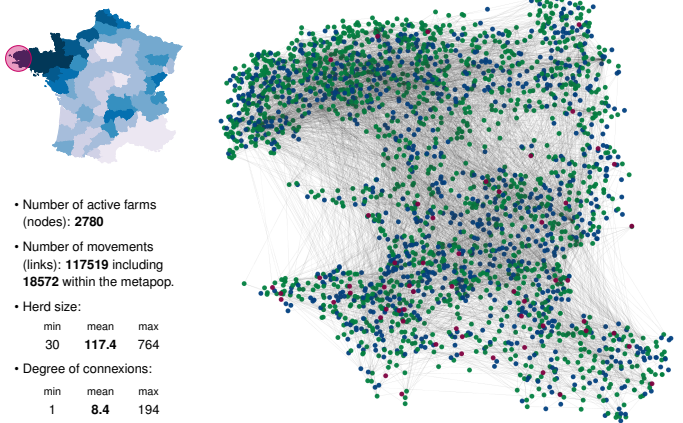


Figure 2: Diagram shows farms (points) at their geographical locations and corresponding animal movements (grey lines). Weights associated to links are not indicated. Different colors correspond to different types of farms according to flow direction: • source and destination (60%), • source only (38%), • destination only (2%)

	min	mean	max
Number of active farms (nodes):	30	117.4	764
Number of movements (links):	1	8.4	194
18572 within the metapop.			
Herd size:			
min	30	117.4	764
mean			
max			
Degree of connexions:			
min	1	8.4	194
mean			
max			
Strength of connexions: (number of animals exchanged)			
min	1	49	882
mean			
max			

Implementation of movements between herds

Observed movements are explicitly modeled

- Date, origin, destination and age of the animal → from the database
- Animal health status → selected according to the herd specific prevalence
- Clinically infected animals (*I_c*) are not allowed to move

Implementation of control strategies

Evaluation of the efficacy of tests at purchase on *Map* spread:

- Accounting for test characteristics: sensitivity (*Se*) and specificity (*Sp*)
- If the test is positive, the animal is culled
- Different values were used for simulations:

Table 1: Sensitivity and specificity values used for simulations

Scenarios		Se for <i>T</i>	Se for <i>L</i>	Se for <i>I_s</i>	Sp
Without test		–	–	–	–
ELISA	possible common value	0.15	0.07	0.75	0.95
	hypothetical good value	0.9	0.9	0.9	0.95
PCR	possible common value	0.57	0	0.75	0.95
	hypothetical good value	0.9	0	0.9	0.95

- Three strategies:
 - all animals exchanged tested
 - only movements from herds with ≥ 1 *I_c* at movement time
 - only movements from herds with at least two *I_c* found in the past

3. Simulation study

Preliminary investigations of the model outcomes



Figure 3: Number of infected herds (a) at the start, (b) after 5 years and (c) after 10 years of the spread of infection between herds. • susceptible herds, • susceptible herds but already infected in the past, • infected herds. Results of one run of the stochastic model.

⇒ *Map* spread on the metapopulation is slow, but steadily increasing.

When control measures are implemented

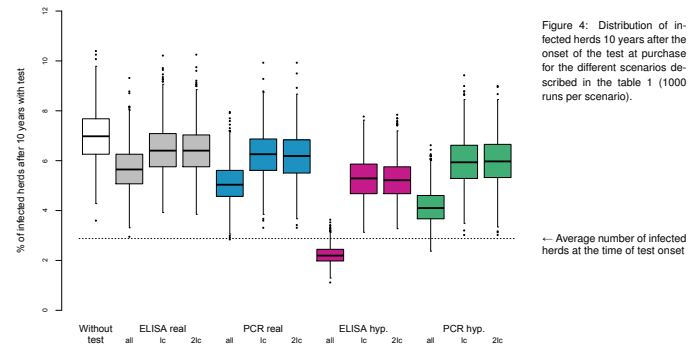


Figure 4: Distribution of infected herds 10 years after the onset of the test at purchase for the different scenarios described in the table 1 (1000 runs per scenario).

⇒ Testing all movements seems to be globally the best strategy, but only the ELISA with a hypothetically high sensitivity for all movements prevents the increase in the proportion of infected herds.

4. Discussion and perspectives

- The test at purchase can decrease the speed of *Map* spread between farms.
- Our preliminary results suggest the importance of detecting animals in latent state before trade for limitation of *Map* spread.
- A combination of measures, such as test-and-cull and hygiene, should now be assessed with respect to the decrease in the within-herd contamination level.
- In parallel, an extension of the model to include beef herds is under way as animal movements between this type of herds and dairy herds may also occur.
- Investigation of data on regional disease incidence is under way to calibrate or estimate uncertain model parameters.

Acknowledgments:

This work is supported by the French Research Agency (ANR), program Investments for the future, project ANR-10-BINF-07 (MIHMES) and the FEDER (European fund for regional development).

Thèse de Doctorat

Gaël BEAUNÉE

Modélisation mécaniste multi-échelles de la propagation de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* pour évaluer des stratégies de maîtrise régionales

Mechanistic multiscale modeling of the spread of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* to assess control strategies at a regional scale

Résumé

Les échanges d'animaux forment des réseaux de contacts dynamiques et complexes entre troupeaux, voie majeure de propagation d'agents pathogènes. La paratuberculose bovine, due à *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*), est une maladie enzootique largement répandue, transmise entre troupeaux via les échanges commerciaux d'animaux infectés non détectés. Cette maladie au fort impact économique induit pertes de production et réformes précoces. Maladie chronique caractérisée par une longue incubation et dont les tests de dépistage sont peu sensibles, l'observation sur le terrain de la propagation de *Map* est très difficile et sa gestion reste un défi majeur. L'objectif de cette thèse est de mieux comprendre la propagation de *Map* à une échelle régionale en utilisant une approche de modélisation et de comparer des stratégies de maîtrise combinant des mesures de biosécurité interne et externe. Nous avons développé le premier modèle mécaniste multi-échelles de propagation de *Map* entre troupeaux bovins laitiers, considérant des dynamiques intra-troupeaux stochastiques (démographie et infection), une transmission indirecte explicite et une hétérogénéité des caractéristiques des troupeaux et des échanges d'animaux, définies à partir de données réelles. Nos résultats fournissent les bases essentielles pour une meilleure appréhension de la propagation de *Map* dans une région endémique, mettant en exergue l'importance des troupeaux pratiquant à la fois l'achat et la vente. Nous avons évalué pour la Bretagne (France) l'efficacité d'un large panel de mesures de maîtrise utilisées seules et combinées, éclairant le rôle clé de la gestion des veaux. L'inférence bayésienne à partir de données épidémiologiques a permis de renseigner le risque d'introduction de l'infection via les achats d'animaux et le taux de transmission intra-troupeau. L'efficacité de la maîtrise de *Map* dépendra d'une coordination efficace des interventions et des outils diagnostic disponibles.

Mots clés : modèle épidémiologique, modélisation multi-échelles, métapopulation, réseau de contact, inférence bayésienne, paratuberculose, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, stratégies de maîtrise

Abstract

Animal trade movements form complex and dynamic networks of contacts between herds, and are a major pathway for pathogen spread. Bovine paratuberculosis, due to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*), is a widespread endemic disease, transmitted between herds through trade movements of undetected infected animals. It has a strong economic impact, causing production losses and premature culling. Besides, this chronic disease is characterized by a long incubation period and poorly sensitive screening tests. Therefore, field observation of *Map* spread is barely possible and its control remains a major challenge. The objective of this PhD thesis is to better understand *Map* spread at a regional scale using a modeling approach, and to compare control strategies combining internal and external biosecurity measures. Our model is the first multiscale mechanistic model of *Map* spread between dairy cattle herds, considering stochastic intra-herd dynamics (demography and infection), explicit indirect transmission, and heterogeneity of herd characteristics and livestock trade movements based on field data. Our results provide the essential foundation for a better understanding of *Map* spread in an endemic area, highlighting the importance of wholesaler holdings. Applied to the Brittany region (France), the model allows assessing the effectiveness of a large panel of control measures used alone and in combination, highlighting the key role of calf management. Using Bayesian inference from epidemiological data allowed informing on the risk of introducing an infected animal through animal purchases and the within-herd transmission rate. The effectiveness of controlling *Map* will depend on an efficient coordination of interventions and on available diagnostic tools.

Keywords: epidemiological model, multiscale modeling, metapopulation, contact network, Bayesian inference, paratuberculosis, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, control strategies