

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 Maïage

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**, CR1 CNRS, IRD
Laura TEMIME, PU, CNAM

Examineurs : **Bernard CAZELLES**, PRCE, ENS
Renaud LANCELOT, Inspecteur en chef de la santé vétérinaire, CIRAD

Directeur de Thèse : **Pauline EZANNO**, DR2, INRA

Co-directeur de Thèse : **Elisabeta VERGU**, CR1, INRA

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

par

Gaël Beaunée

Résumé

Les échanges d'animaux forment des réseaux de contacts dynamiques et complexes entre troupeaux, mécanisme majeur 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 définie 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 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 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.

Table des matières

Résumé	iii
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 Propagation d’un agent pathogène à l’échelle d’une population	12
2.2.1 Modèles simples et R_0	12
2.2.2 Prise en compte de la démographie	14
2.2.3 Structuration d’une population	16
2.2.4 Structure de contacts et fonction de transmission	17
2.2.5 Formalisme mathématique	19
2.2.6 Simulations numériques	21
2.3 Propagation d’un agent pathogène entre populations	22
2.3.1 Définition d’une métapopulation	22
2.3.2 Concepts d’invasion et d’extinction	23
2.3.3 Structure de contacts et transmission entre populations	23
2.3.4 Modélisation multi-échelles	25
2.4 Propagation d’un agent pathogène sur un réseau de contacts	27
2.4.1 Définition d’un réseau et métriques descriptives	27

2.4.2	Réseaux dynamiques	29
2.4.3	Dynamique épidémique sur un réseau de contacts	30
2.4.4	Cas d'étude - le commerce d'animaux	32
3	La paratuberculose	35
3.1	Répartition géographique de la maladie	35
3.2	Présentation et déroulement de l'infection	36
3.3	Variabilité génétique et influence sur la pathogénèse	38
3.4	Dépistage et mesures de gestion	39
3.5	Prévalence de l'infection au sein d'un troupeau	40
3.6	Impact économique	41
4	Propagation de <i>Map</i> à l'échelle intra-troupeau	43
4.1	Modélisation de la propagation de <i>Map</i> : état de l'art	43
4.1.1	Formalismes mathématiques	43
4.1.2	Les stades de l'infection	44
4.1.3	Sensibilité des animaux	46
4.1.4	Voies de transmissions	46
4.1.5	Différents types de troupeaux et différentes pratiques d'élevage	47
4.1.6	Les questions auxquelles la modélisation a permis de répondre	50
4.2	Le modèle intra-troupeau choisi et adapté	50
4.2.1	Description du modèle	50
4.2.2	Mise en équations du modèle	52
4.2.3	Les paramètres	65
4.2.4	Amélioration des performances calculatoires	68
4.3	Intégration d'un effet âge/dose	68
4.3.1	Effet âge/dose sur la probabilité d'infection	68
4.3.2	Effet âge/dose sur la pathogénèse	69
4.3.3	Implémentation d'un effet de l'âge lors de l'infection dans le modèle	70
4.3.4	Simulations d'un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse	71
4.4	Discussion	72
5	Propagation de <i>Map</i> à une échelle régionale	77
5.1	Introduction	77
5.1.1	Propagation de <i>Map</i> en métapopulation - (courte) revue de la littérature	77

5.1.2	Facteurs influençant la propagation d'un agent pathogène entre exploitations bovines	78
5.1.3	Le réseau d'échanges commerciaux de bovins en Bretagne	79
5.2	Modélisation de la propagation de la paratuberculose entre des exploitations laitières à une échelle régionale	83
5.2.1	Article	85
5.2.2	Additional files	98
6	Maîtrises de la paratuberculose : évaluation de scénarios de gestion	121
6.1	Les enjeux de la maîtrise des maladies en élevages	121
6.2	Controlling the spread of <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> at a regional scale : towards a modeling tool	124
6.2.1	Introduction	124
6.2.2	Materials and methods	126
6.2.3	Results	134
6.2.4	Discussion	143
6.3	Additional Files	146
7	Apport des données épidémiologiques dans la compréhension de la propagation de <i>Map</i>	157
7.1	Contexte de l'étude (ce titre est peut être à revoir)	157
7.1.1	Objectif et démarche	157
7.1.2	Données disponibles à l'échelle de la région Bretagne	158
7.1.3	Traitement et complétion des données	160
7.2	Choix d'une méthode d'estimation	166
7.2.1	Bref aperçu des méthodes ABC	166
7.2.2	Méthode choisie : l'ABC-SMC	167
7.3	Mise en oeuvre	169
7.3.1	Paramétrisation de l'algorithme ABC-SMC et implémentation	169
7.3.2	Conditions de simulations	169
7.4	Résultats	173
7.4.1	La probabilité d'introduction et la sensibilité du test diagnostique	173
7.4.2	La probabilité d'introduction, à <i>Se</i> fixées	174
7.4.3	La probabilité d'introduction et le taux de transmission	174
7.5	Discussion	179

8	Discussion générale, perspectives et conclusion	181
8.1	Résultats majeurs et implications	181
8.2	Intérêt de la modélisation multi-échelles en épidémiologie	183
8.3	Précision et parcimonie	184
8.4	Maîtrise de la propagation des maladies endémiques à large échelle	184
8.5	Variabilité génétique et coexistence avec d'autres agents pathogènes	186
8.6	Apport des données en modélisation : avantages et limites	187
8.7	Impact de la modification de la structure d'échanges	188
8.8	Conclusion	189
	Bibliographie	191
	Annexes	207

Liste des figures

1.1	Répartition du nombre de bovins laitier et allaitant en France.	7
2.1	Schémas conceptuels de quelques modèles épidémiologiques simples.	13
2.2	Schéma conceptuel du modèle épidémique <i>SIR</i> avec démographie	15
2.3	Schéma conceptuel du modèle épidémiologique <i>SIR</i> avec démographie et classes d'âge	16
2.4	Schéma conceptuel du modèle épidémique <i>SIR</i> avec démographie	20
2.5	Représentation schématique de différents types de contacts possibles entre sous- populations d'une métapopulation.	24
2.6	Trois représentations d'un même réseau dynamique (temporel)	30
2.7	Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts dynamique	31
2.8	Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts statique	31
3.1	Présence de la paratuberculose dans le monde	36
3.2	Progression entre les états de santé	37
3.3	Le phénomène d'iceberg	41
4.1	Schéma conceptuel du modèle de propagation de <i>Map</i> dans un troupeau bovin laitier	51
4.2	Structure et répartition d'un troupeau dans le temps	64
4.3	Distributions des quantités de bactéries (<i>Map</i>) excrétées	67
4.4	Schéma de l'implémentation de l'effet âge	70
4.5	Prévalence moyenne et incidence annuelle moyenne au cours du temps, pour les troupeaux infectés de façon persistante, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge	71
5.1	Représentation du réseau de contacts entre exploitations laitières en Bretagne pour différentes période de temps.	81

6.1	Distribution of cattle in France.	127
6.2	Proportion of herds infected after nine year of simulation in an endemic context, according to the measures implemented (type, level and proportion of farms implementing the measure).	135
6.3	Evaluation of the effect of various control strategies according to the number of measures implemented.	138
6.4	(a) Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence in infected farms. Colors correspond to groups obtained by clustering analysis. Squares correspond to scenarios nearest to the center of gravity of each cluster. (b) Proportion of infected herds over time for scenarios corresponding to the gravity center of each cluster in (a). (c) Distribution of the number of measures by scenarios within each cluster. (d) Proportion of scenarios with a given number of measures present in each cluster (e.g. among scenarios considering three measures, x% are in cluster A, x% in B, etc.).	139
6.5	(a) Distribution of the unweighted score and the weighted score within each cluster. (b) Distribution of scenarios depending on the cluster they belong, according to the score group (determined by clustering analysis on the score)	140
6.6	Evaluation of the effect of various control strategies according to the effort required. 141	
6.7	Probability to purchase at least one infected animal during the nine year period of simulation in an endemic context.	142
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. . .	160
7.2	Les étapes de la reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux	164
7.3	Exemple de trajectoires pour quelques troupeaux, les barres grises correspondent aux effectifs en femelles laitières âgés 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.	165
7.4	Exemple de prise en compte des troupeaux lors de la simulation. 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.	170
7.5	Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et de la sensibilité du test diagnostic (Se), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic, pour le plus petit seuil utilisé. 173	

7.6 Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic, pour le plus petit seuil utilisé. 174

7.7 Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et du taux de transmission via l'environnement général (β_g), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic, pour le plus petit seuil utilisé. 175

7.8 Comparaison des estimations des distributions 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. 176

7.9 Distributions *a 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). 178

Liste des tableaux

1.1	Caractéristiques de certaines 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	44
4.2	Les différents stades d'infection considérés dans les modèles de propagation intra-troupeau de <i>Map</i>	45
4.3	Les différentes voies de transmission considérés dans les modèles de propagation de <i>Map</i> intra-troupeau	48
4.4	Paramètres concernant la gestion du troupeau et la dynamique démographique	65
4.5	Paramètres concernant l'infection par <i>Map</i> et sa transmission	66
4.6	Résumé des données publiées et des distributions modélisant les quantités de bactérie (<i>Map</i>) excrétées	67
4.7	Valeurs des paramètres (en semaines) utilisés dans l'analyse de l'effet âge . . .	71
6.1	Sensitivity (Se) and specificity (Sp) of diagnostic tests (values used for simulations) per health state of tested animals.	131
6.2	Characteristics of the control measures assessed alone, involving a diagnostic test. . . .	132
6.3	Characteristics of the control measures assessed alone, not involving diagnostic test. . . .	132
6.4	Description of the levels used for each measure, in the study of strategies combining several measures.	133
7.1	Nombre de prélèvements par individus	160

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 indirectement dans d'autre domaine d'activité (Blake et al., 2003), le caractère zoonotique de certains agents pathogènes (Tableau 1.1) entraîne 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).

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

Maladie	Agent pathogène	Durée de l'infection	Risque zoonotique	Maladie réglementée
Tuberculose	<i>Mycobacterium bovis</i>	chronique	oui	oui
Fièvre aphteuse (FMD)	FMDV (foot-and-mouth disease virus)	ponctuelle	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

Les événements ayant eu lieu pendant l'été 2015 ont également mis en avant la profonde crise actuelle de l'élevage touchant les filières bovine, 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 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 sur 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 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 de 3,1 milliards de livres (?). 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), l'utilisation de pâturages communs (Rossmannith 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 direct entre animaux provenant de différents troupeaux, 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), et la faune sauvage peut alors 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 com-

merce 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 maîtrisées sur leurs exploitations, et la façon de prévenir leur introduction. Les éleveurs peuvent alors 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 paraît 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.

Le manuscrit se décline en 9 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 développés et utilisés dans ce travail. Le troisième chapitre est consacré à la description de la paratuberculose, apportant des informations sur les caractères 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

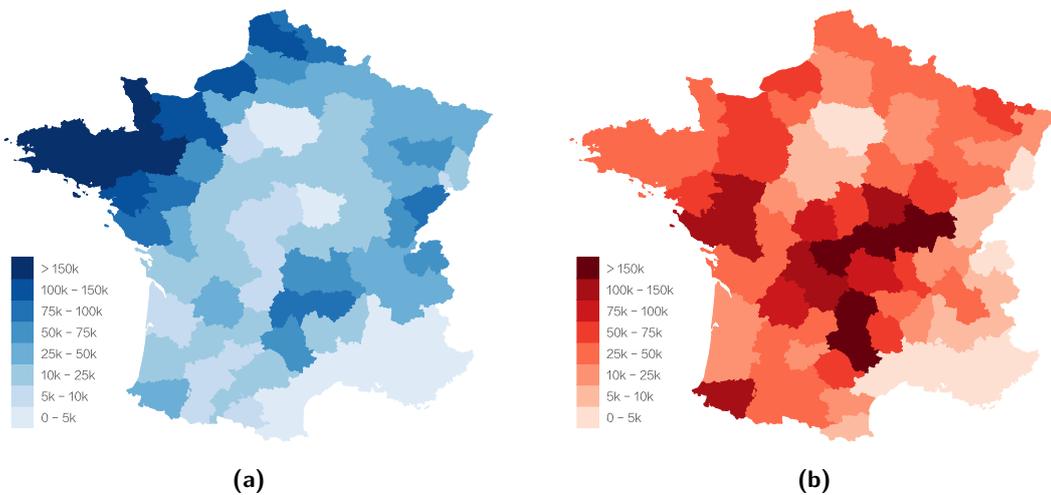


Figure 1.1 – Répartition du nombre de bovins (a) laitier et (b) allaitant en France.

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 optimisé, 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. Il a ensuite été étudié la dynamique d'infection au sein des exploitations, dans le contexte d'une métapopulation, prenant alors en compte une pratique d'élevage ouverte et la circulation d'un agent pathogène (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, in prepa). 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 perspectives, des travaux élaborés durant cette thèse, pour la maîtrise des maladies enzootiques dans une région d'élevage bovins.

2

Quelques éléments de modélisation en épidémiologie animale

Un modèle mathématique peut être perçu comme 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 20^{ème} siècle avec le travail de Hamer (1906), sur la rougeole, et Ross (1908), sur le paludisme, pour voir réapparaître des études traitant de modélisation épidémiologique. 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 nécessaires 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 porté 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. Les premières études datent du milieu des années 1980 et se sont essentiellement intéressées à des zoonoses, telles que la tuberculose bovine (Anderson et Trehwella, 1985), la rage (Smith, 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 de règles qui résument le système biologique et qui constituent le cadre du modèle. Cette étape a pour but de refléter certaines convictions sur la façon dont le système fonctionne, qui peuvent être établies sous la forme d'hypothèses. 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 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 dépend 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 parfois paradoxaux : 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 des éléments 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 l'évaluation de stratégies de maîtrise.

2.1.3 Rôles de la modélisation

On considère généralement que les modèles ont deux principaux rôles : la compréhension et la prévision.

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, la forme des fonctions de transition ...). 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. 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.

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'incertitudes, 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., 2001a) 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.

Les enseignements tirés des modèles sont parfois génériques, apportant des réponses à des questions générales, mais dans ce cas, la plupart du temps, ils ne pourront pas être appliqués à des systèmes biologiques précis. À fortiori, un modèle construit pour un système particulier ne permettra pas de produire des résultats qui peuvent facilement être généralisés.

2.2 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.

La section suivante présente les principaux éléments intervenant dans l'élaboration d'un modèle en population. Les différents points sont d'abord illustrés en considérant un formalisme déterministe sous la forme d'équations différentielles ordinaires, puis dans le cas du formalisme stochastique.

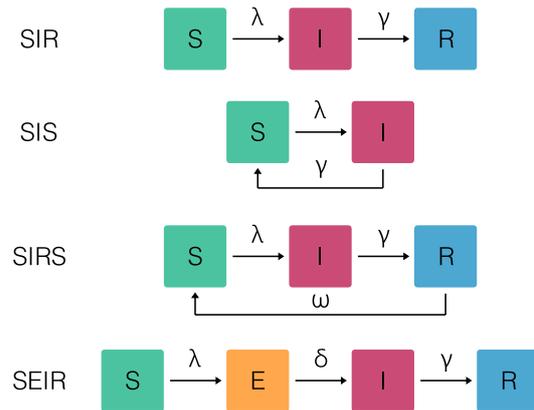
2.2.1 Modèles simples et R_0

2.2.1.1 Quelques modèles simples

Un des modèles les plus connus en épidémiologie est le modèle *SIR*, qui permet de catégoriser les individus d'une population en tant que sensibles (*S*), infectieux (*I*), et guéris (retirés de l'infection) (*R*) (Figure 2.1). Dans ce cas, la transition de l'état *S* à *I* correspond à la transmission de l'infection, et la transition entre l'état *I* et *R* correspond à la guérison des individus. La représentation de modèles peut être réalisée à l'aide de diagrammes de flux, qui fournissent

une méthode graphique permettant d'illustrer les principales hypothèses qui sous-tendent un modèle épidémiologique de façon pertinente. Dans leur forme la plus simple, ils se composent d'une série de boîtes reliées entre elles par des flèches. Les boîtes représentent les variables d'états du système, tandis que les flèches représentent les processus de transitions et la façon dont les variables d'états agissent sur le système.

Figure 2.1 – Schémas conceptuels de quelques modèles épidémiologiques simples. Les boîtes représentent les variables d'états du système, et les flèches représentent les transitions entre ces variables : sensibles (S), exposés (E), infectieux (I), et guéris (R), avec 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.



Le modèle *SIR* est simple et peut paraître inadapté pour représenter la propagation de certains agents pathogènes. Dans le cas où les maladies confèrent une immunité à vie après qu'un individu ait guéri de l'infection, un modèle *SIR* est approprié. Cependant, dans les cas où l'immunité n'est pas permanente, peut diminuer au fil du temps ou n'existe pas, le modèle *SIR* n'est plus adapté. 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, ce qui diminue l'efficacité de l'immunité acquise. Dans les deux cas, un modèle *SIRS* (figure 2.1) va 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 d'immunité 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 d'incubation entre l'exposition à l'agent pathogène et le développement des symptômes cliniques. Si l'individu exposé est non infectieux au cours de cette période d'incubation (i.e. pas excrétion de l'agent pathogène), il est important de modéliser le temps d'incubation de manière explicite. L'utilisation d'un modèle *SEIR* permet de prendre en compte cette caractéristique via l'ajout d'un état exposé (E). La transition du stade exposé (E) au stade infecté (I) à un taux δ est alors caractérisée par une période d'incubation de durée moyenne $1/\delta$ (figure 2.1).

L'ajout de transitions ou de variables d'états supplémentaires est un moyen simple de retranscrire les caractéristiques d'une infection. Ce principe est particulièrement bien adapté

pour représenter l'évolution de maladies chroniques. Ainsi, différents stades peuvent être pris en compte, pouvant présenter des durées de séjour et niveaux d'infectiosités différents, et alors contribuer de manière différentes à la dynamique d'infection.

2.2.1.2 Le nombre de reproduction de base : R_0

Un des critères majeurs en épidémiologie est certainement le nombre de reproduction de base R_0 . Il est définie 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; van den Driessche and Watmough, 2002).

Cela revient à calculer le nombre moyen d'individus qu'un individu infectieux pourra infecter, tant qu'il est contagieux. Le calcul de la valeur du R_0 en fonction des paramètres du modèle permet ainsi 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 disparaîtra de la population. À contrario, si $R_0 > 1$, alors la maladie aura le potentiel de se propager dans la population.

Dans le cas du modèle *SIR* simple il est déterminé par : $R_0 = \beta/\gamma$, où β représente le taux auquel un individus 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 peut devenir beaucoup plus compliqué (Charron et al., 2011).

L'utilisation du R_0 peut par exemple servir lors de l'évaluation de stratégies de maîtrise et permettre de déterminer quelle proportion de la population doit être vaccinés pour que la protection de la population soit efficace (Charron et al., 2011).

2.2.2 Prise en compte de la démographie

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 $1/\mu$. Ainsi, la vitesse à laquelle les individus sortent du système pour cause de mortalité naturelle est donnée par μ . 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 est présenté en Figure 2.2. Le nombre d'individus dans les différents états de santé sont désignés par $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$, où t représente le temps et $S + I + R = N$, le nombre total d'individus dans la population.

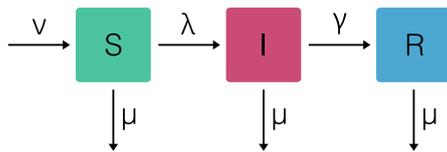


Figure 2.2 – Schéma conceptuel d'un modèle épidémique *SIR* avec démographie. Les boîtes représentent les variables d'états du système, et les flèches représentent les transitions entre ces variables : sensibles (*S*), infectieux (*I*), et guéris (*R*), avec λ la force d'infection, $1/\gamma$ la durée 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.

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

Des aspects plus complexes concernant la démographie pourraient être ajoutés, en tenant compte par exemple d'une dynamique de population comprenant des taux de mortalité et de naissance différents. 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 majeure entre ces deux situations est la présence ou non d'un risque de contamination externe. Ce risque s'apparente à toutes sources de contamination provenant de l'extérieur de la population. Cela peut par exemple correspondre à l'introduction d'un animal infecté (i.e. achat, contact à travers une clôture commune entre deux exploitations voisines, 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 d'introduction externe n'est pas anodin. 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, pouvant alors donner lieu à une situation endémique. Les populations d'animaux d'élevages sont généralement des populations ouvertes.

2.2.3 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 comportements semblables. Ces classes doivent être 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 regroupées par cohortes définies suivant une décomposition due à une explication biologique ou sociale.

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 mêmes classes 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 au sein des processus d'infection et/ou de la dynamique démographique entre des individus d'âge différents (i.e. évolution de la fertilité, mortalité ou de la susceptibilité 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 en compartiments discrets. Par exemple, on peut séparer les individus d'une population en deux groupes, les jeunes et les adultes, chacun possédant des caractéristiques propre (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).

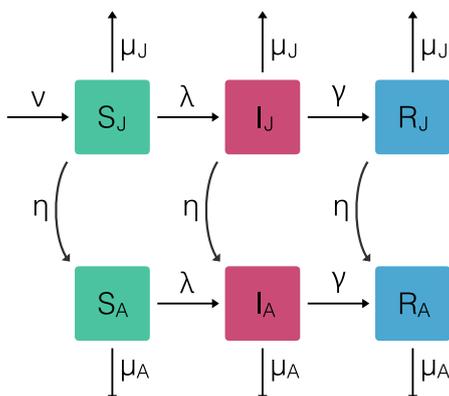


Figure 2.3 – Schéma conceptuel d'un modèle épidémiologique *SIR* avec démographie et classes d'âge. Les boîtes représentent les variables d'états du système, et les flèches représentent les transitions entre ces variables : sensibles (S), infectieux (I), et guéris (R) ou l'indice J correspond aux jeunes et A aux adultes, 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 η la proportion d'animaux changeant de classe d'âge.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_J}{dt} = \nu S_J - \lambda S_J - \mu_J S_J - \eta S_J \\ \frac{dI_J}{dt} = \lambda S_J - \gamma I_J - \mu_J I_J - \eta I_J \\ \frac{dR_J}{dt} = \gamma I_J - \mu_J R_J - \eta R_J \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_A}{dt} = \eta S_J - \lambda S_A - \mu_A S_A \\ \frac{dI_A}{dt} = \eta I_J + \lambda S_A - \gamma I_A - \mu_A I_A \\ \frac{dR_A}{dt} = \eta R_J + \gamma I_A - \mu_A R_A \end{array} \right.$$

Ainsi, la structure d'âge peut être prise en compte de façon plus ou moins précise en considérant un découpage en classes d'âge plus ou moins fin. Cette approche par compartiments est souvent suffisante car elle reflète de façon assez conforme la situation 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 degrés 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 plus, cette structure 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 direct sur la structure des contacts et un impact sur la transmission de l'infection au sein de la population.

2.2.4 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. Cette structure de contacts 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*, le

processus d'infection est représenté par λS , où λ représente la force d'infection, un paramètre clé des modèles épidémiologiques.

2.2.4.1 *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 proportionnelle 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). La force d'infection dépend soit de la proportion d'individus infectieux dans la population (I/N) et est qualifiée de transmission fréquence-dépendante : $\lambda = c\beta I/N$, soit nombre d'individus infectieux (I) dans la population : et est qualifiée de transmission densité-dépendante : $\lambda = c\beta I$, avec 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. En effet, dans le cas où le nombre de contacts est fixe, et alors indépendant de la taille totale de la population et donc du nombre d'individus infectés, c'est la proportion de ces contacts réalisés avec des individus infectés qui est réellement importante (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 de manière aléatoire 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 transmission (β) peut varier entre les individus, par exemple, dans une population structurée par classes d'âge, selon des interactions sociales privilégiées ou pour les agents pathogènes avec une transmission inter-espèces. 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 .

2.2.4.2 *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 assumé 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). 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 de la proportion à laquelle un individu aura accès, 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 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 observées pour des bactéries tel que les salmonelles (Lurette et al., 2008), *E.coli* (Wang et al., 2014) ou *Map* (Marcé et al., 2011a).

2.2.4.3 *Prise en compte d'un effet saisonnier*

Les dynamiques de population des hôtes, des agents pathogène ou des vecteurs, peuvent présenter des variations saisonnières influencées par leur cycle biologique ou des variations climatiques, et se répercuter sur la dynamique d'infection. Le cycle de vie de l'agent pathogène ou du vecteur est généralement directement impacté par les conditions climatiques. 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, par exemple, être modéliser à l'aide d'une fonction sinusoïdale (Altizer et al., 2006).

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).

2.2.5 *Formalisme mathématique*

Dans les exemples précédents, un formalisme déterministe a été utilisé afin de décrire les processus. Les modèles décrits suivant ce type de formalisme ne comprennent aucun élément de

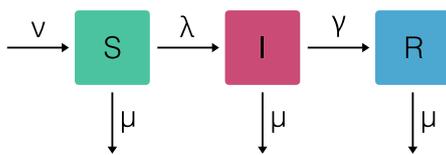
hasard. De ce fait, ils peuvent seulement être considérés comme une représentation de la tendance moyenne d'un processus.

Cependant, les processus réels sont par nature aléatoires. Ainsi, les modèles stochastiques, qui tiennent compte de la variabilité de l'occurrence des événements, fournissent une représentation plus réaliste du système. Dans ce cas, plusieurs répétitions sont nécessaires afin d'évaluer la variabilité existante et entraînent alors généralement des temps de calcul plus longs.

Dans le cas des modèles épidémiologiques, une implémentation stochastique va également présenter l'avantage de pouvoir évaluer des sorties présentant une forme d'aléa. C'est par exemple le cas de la probabilité de persistance de l'infection dans la population, qui peut être définie comme le nombre de réalisations où la population est encore infectée après une période donnée, sur l'ensemble des répétitions effectuées.

Il est possible de différencier deux types de stochasticité. Le première reflète le fait que bien que tous les individus puissent être soumis aux mêmes événements possibles avec les mêmes valeurs de probabilités, 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 peut être décrite de la façon suivante : les variables continues sont remplacées par des nombres discrets, et les taux associés à chaque processus sont remplacés par des probabilités (Figure 2.4). Par exemple, au temps t , la probabilité qu'un individu sensible soit infecté est donnée par : $P(infection) = \lambda S$, si l'événement se produit, la valeur de S diminuera de 1, et celle de I augmentera de 1.



Processus	Probabilité
Naissance ($S \rightarrow S + 1$)	νN
Mort S ($S \rightarrow S - 1$)	μS
Mort I ($I \rightarrow I - 1$)	μI
Mort R ($R \rightarrow R - 1$)	μR
Infection ($S \rightarrow S - 1, I \rightarrow I + 1$)	λS
Guérison ($I \rightarrow I - 1, R \rightarrow R + 1$)	γI

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.

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 unique et constante. Elle est généralement appelé la stochasticité environnementale.

Lorsqu'un phénomène est la somme d'un grand nombre de petits événements individuels (comme la propagation d'un agent pathogène dans une large 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 animales), 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.

2.2.6 Simulations numériques

Différentes méthodes de simulations numériques peuvent être envisagées, en fonction du pas de temps utilisé et du formalisme mathématique choisi. 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, excluant parfois la considération de 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 méthodes de discrétisation (i.e. Euler ou Runge-Kutta) permettent d'approximer de manière plus ou moins précise les solutions d'équations différentielles.

Dans le cas d'un modèle à états d'espaces discrets présentant un formalisme stochastique, en temps continu, la manière la plus simple de simuler le système est d'approximer le système en utilisant un pas de temps si petit qu'un seul processus peut se produire à un pas de temps donné. Une très petite granularité du pas de temps est nécessaire pour éviter les problèmes de chevauchement de plusieurs processus qui se dérouleraient au même pas de temps (les variables d'états pouvant alors prendre des valeurs négatives). Cependant, durant une grande partie des pas de temps rien ne se passe, et cette approche n'est donc pas efficace. Pour remédier à cela, il existe des algorithmes, tels que Gillespie ou Tau-leap, permettant de gérer l'occurrence des événements de façon efficace, tout en fournissant une approximation précise.

La simulation d'un modèle en temps discret est plus facile à mettre en oeuvre. Pour un formalisme déterministe (équations récurrentes) comme pour un formalisme stochastique (processus de Markov), 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, et il est alors nécessaire de choisir un pas de temps en adéquation avec les processus modélisés et des 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 impacter l'utilisation 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 fastidieux 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 calculs parallèles sont également des solutions à envisager.

2.3 Propagation d'un agent pathogène entre populations

2.3.1 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 (par exemples en 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 troupeaux, la formation d'une métapopulation.

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.

2.3.2 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 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 possibles la recolonisation des populations remises de l'infection. 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. Dans le cas contraire, les extinctions locales pourront facilement être suivies d'un phénomène de recolonisation à partir d'une population voisine infectée (Jesse et al., 2008). 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).

2.3.3 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, comme induire une propagation sur de longues distances, via les mouvements d'individus. Ainsi, la structure de contacts va permettre la propagation de l'agent pathogène à une échelle plus ou moins grande.

Dans le cas où la transmission se fait de manière indirect, c'est à dire que les individus des deux sous-populations ne se rencontrent pas explicitement, il est possible de distinguer

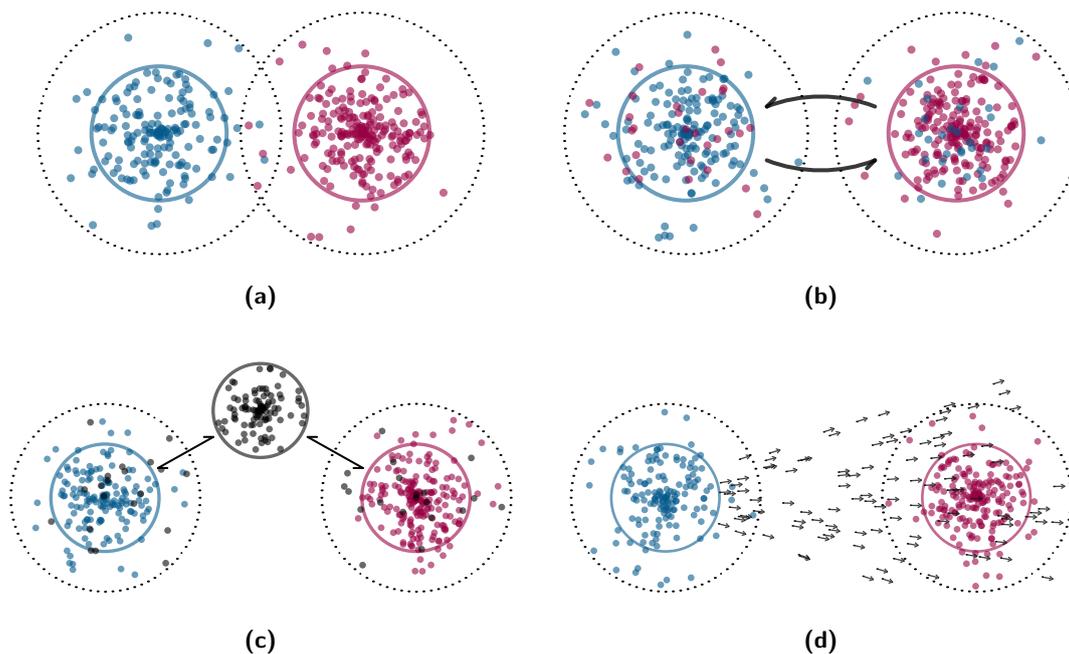


Figure 2.5 – Représentation schématique de différents types de contacts possibles entre sous-populations d'une métapopulation. Par (a) contact direct (relation de voisinage), (b) par migration d'individus, et par contact indirect : (c) via un vecteurs ou un réservoir et (d) dispersion aérienne.

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 joue un rôle non négligeable dans la propagation et le maintien de l'infection (Brooks-Pollock et al., 2014). Par ailleurs, lors de visites de différentes exploitations, l'homme peut faire office de support passif de l'agent pathogène (i.e. via les résidus 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 contacts.

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 que 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 (pâtures ou points d'eau par exemple), même s'il n'y a pas 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).

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 une pâture commune 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 contacts 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.

Les contacts directs entre populations peuvent également être dissociés de la géolocalisation des populations. Dans ce cas, ce sont les mouvements d'individus entre populations qui vont permettre la propagation de l'agent pathogène (Courcoul and Ezanno, 2010; Brooks-Pollock et al., 2014) (Figure 2.5a). La structure de contacts entre populations peut être définie de façon plus ou moins explicite. Elle peut être 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 les régions d'élevage, les animaux sont conduits en troupeaux, chacun possédant sa propre dynamique. Pour chaque troupeaux, 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.

2.3.4 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.

Les modèles épidémiologiques définis à une échelle donnée, résument très souvent les processus se déroulant à une échelle inférieure. Ainsi, suivant les caractéristiques du système et les questions posées, ce type de simplification peut être adéquat. Cependant, dans certains cas (forte hétérogénéité de statut entre "individus" à l'échelle sous-jacente : sensibilité des hôtes, niveaux de prévalence entre troupeaux), le niveau de détails nécessaires peut exiger que ces différentes échelles soient combinées au sein d'un même modèle, pour donner un modèle multi-échelles.

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 guéris. 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.

Ainsi, 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. La propagation de l'agent pathogène

se fait à deux échelles, et se traduit par le couplage des dynamiques intra-population par les interactions existantes entre les sous-populations. Ce type de modèle est approprié dans les cas où la propagation de l'infection varie au fil du temps et est hétérogène au sein des populations (par exemple pour la tuberculose chez les bovins (Brooks-Pollock et al., 2014)), ou que la dynamique d'infection se déroule à la même échelle de temps que les contacts 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.

2.4 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 HIV (Klovdahl, 1985). L'attrait de l'épidémiologie pour ce domaine provient sûrement du fait que les contacts entre individus, ou populations, permettant la propagation d'un agent pathogène, définissent un réseau. 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.

2.4.1 Définition d'un réseau et métriques descriptives

2.4.1.1 Définition

Les réseaux constituent des objets complexes que l'on peut considérer comme une représentation de données relationnelles. Un réseau est défini comme une collection de *noeuds* ou *sommets*, et généralement représentés par des points. Les connexions sont appelées *liens* ou *arrêtes*, et généralement représentées par des lignes entre les points.

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 carrée

de dimension $n * n$. Chaque case de la matrice prendra la valeur 0 ou 1 selon que le couple formé par l'indice de ligne et l'indice de colonne corresponde ou non à l'existence d'un lien dans A (respectivement, 1 si le lien existe dans le graphe, 0 sinon) : $A_{ij} = 0$ si $(x_i, x_j) \notin A$, $A_{ij} = 1$ si $(x_i, x_j) \in A$. Dans le cas d'un graphe non-orienté, la matrice d'adjacence est symétrique ($A_{ij} = A_{ji}$).

Chaque noeud peut se voir attribuer des caractéristiques, apportant des informations supplémentaires comme par exemple l'âge ou le sexe dans le cas d'individus, la localisation et le type dans le cas d'exploitations agricoles, le statut infectieux...

Il existe de nombreuses sources de données mobilisables pour construire des réseaux de contacts. Par exemple, pour définir les réseaux de contacts sexuels, qui sont parmi les premiers à avoir été étudiés (Klovdahl, 1985; Klovdahl et al., 1994; Wylie and Jolly, 2001), des données ont été recueillies par l'intermédiaire de questionnaires. Une autre source d'informations pour élaborer des réseaux consiste en l'enregistrement de la circulation des individus entre les populations, mouvements pouvant générer 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).

2.4.1.2 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 : degré, degré pondéré, polarité, densité et GSCC.

Le degré d'un noeud correspond au nombre de liens connectés au noeud. Au sein de la matrice d'adjacence A , avec V l'ensemble des sommets, le degré du noeud indexé par 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, correspondant au nombre de contacts, 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 indexé par 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 sortant pondéré 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-le-Febvre et al., soumis), le rapport entre la différence de flux entrant et sortant et leur somme, $polarité = (s_i^{in} - s_i^{out}) / (s_i^{in} + s_i^{out})$. Cette quantité 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, et plus la valeur s'éloigne de zéro, plus la différence entre le nombre de mouvements entrants et sortants est grande.

La densité D d'un réseau est défini comme le rapport entre le nombre de liens existant au sein du réseau et le nombre total de liens possibles. La densité d'un réseau renseigne à quel point les noeuds sont connectés les uns aux autres et sur la vitesse à laquelle un phénomène peut diffuser parmi les noeuds.

Une quantité importante en épidémiologie permettant de décrire un réseau est la composante connexe maximale GSCC ("giant strongly connected component"), 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.

2.4.2 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 et permettent l'apparition et la disparition de noeuds et de liens au cours du temps. Ils sont alors qualifiés de réseaux dynamiques ou parfois appelés réseaux temporels.

Une des différences les plus fondamentales entre les réseaux dynamiques et statiques est que l'ordre des événements compte. La propagation d'un phénomène d'un sommet à l'autre par une série de contacts sera dépendante de l'ordre de réalisations de ces contacts (Figure 2.6).

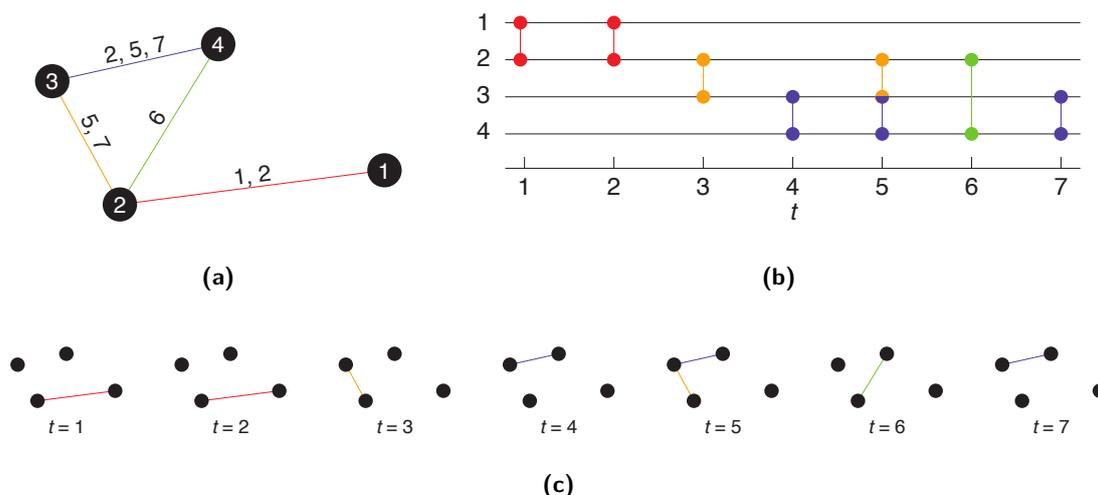


Figure 2.6 – Trois représentations d'un même réseau dynamique (temporel). (a) Représentation sous la forme d'un graph, où les numéros des liens désigne les moments de contacts entre les noeuds. (b) Représentation sous la forme de lignes de temps noeud-centrées, où une ligne verticale représente un contact entre deux noeuds connectés à un moment donné. (c) Représentation de la décomposition de la séquence de contacts. D'après Holme (2015).

La structure topologique des réseaux statiques peut être caractérisée par une abondance de mesures (voir plus haut et (Costa et al., 2007)). Lorsque la notion de temps est inclus dans la représentation du réseau, il devient nécessaire de réviser ou repenser ces mesures. Certaines métriques sont peu affectés car généralement appliquées aux réseaux dynamiques de façon agrégées sur une période de temps (le degré d'un noeud peut être calculé comme le nombre de liens activés pendant un certain laps de temps), mais d'autres mesures sont directement influencés par la présence ou non d'un lien à un moment donné (Holme and Saramäki, 2012).

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 (voir ci-après).

2.4.3 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). Ce réseau de contacts est induit

les mécanismes de transmission par lesquelles un agent pathogène va se propager et les voies de transmission possible. Suivant l'échelle à laquelle on se place, les noeuds 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 noeuds (i.e. des relations sociales à travers lesquelles une infection se propage), qui sont généralement réciproque, ou des événements de transmission (i.e. les mouvements d'animaux entre exploitations agricoles), qui sont généralement orientés. Si le réseau est pondéré, alors l'information permettra d'associer un poids différent à chaque contact, et chaque événement sera associé à un risque de transmission différent.

Si le réseau est dynamique, il est nécessaire de prendre en compte l'ordre de réalisation des événements. Différentes études (Fefferman and Ng, 2007) ont permis de montrer que la prise en compte de la dimension temporelle des réseaux (Figures 2.7) peut conduire à des différences significatives sur la propagation par rapport à un réseau statique (Figures 2.8).

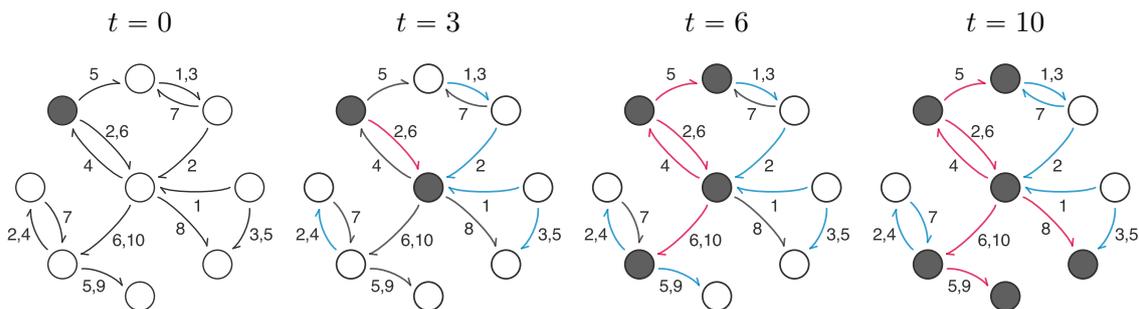


Figure 2.7 – Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts dynamique. Le transfert de l'agent pathogène se produit dans la direction des flèches aux temps indiqués. Les noeuds peuvent être soit infecté (noir) ou sensible (blanc). La couleur des liens indique leur statut : 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.

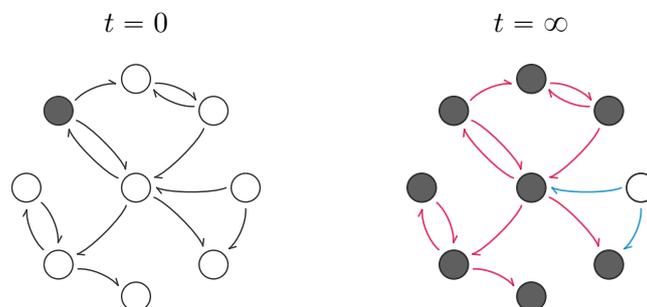


Figure 2.8 – Illustration de la propagation d'un agent pathogène sur un réseau de contacts statique. Le transfert de l'agent pathogène se produit dans la direction des flèches. Les noeuds peuvent être soit infecté (noir) ou sensible (blanc). La couleur des liens indique leur statut : noir s'ils n'ont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

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).

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 projection dans le passé. 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 déliquant de réaliser des prédictions dans le futur en gardant une incertitude raisonnable.

2.4.4 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 de 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 (Vernon, 2011; Mweu et al., 2013). En outre, ces bases de données fournissent des séries chronologiques précieuses concernant la dynamique du paysage agricole (i.e. évolution démographique : nombre, types et tailles des exploitations), et peuvent être utilisée pour explorer l'évolution des effectifs des cheptels et les pratiques de commerce (Robinson and Christley, 2006, 2007; Vernon, 2011).

Bien que ces bases de données aient été initialement conçues dans le but de pouvoir retracer les contacts, elles ont également fourni aux chercheurs l'occasion 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). Ceci peut être expliqué par le fait que les mouvements représentent un facteur de risque significatif de la 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 et 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 décrit partagent de nombreuses caractéristiques qui ont des implications importantes pour la transmission et le contrôle des maladies.

L'aspect dynamique de ces réseaux est crucial car la plupart des contacts entre exploitations ne se produit qu'une seule fois sans être répétée (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 et Keeling, 2009; Bajardi et al., 2011). La prise en compte de la caractéristique temporelle des réseaux s'avère alors nécessaire afin de réaliser des prédictions plus proches de la réalité.

3

La paratuberculose

La paratuberculose, également appelée "maladie de Johne", est une maladie contagieuse des ruminants, provoquant une atteinte chronique de l'intestin, due à la bactérie *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* (*Map*), 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 nécessaires à la compréhension du reste du manuscrit.

3.1 Répartition géographique de la maladie

L'infection de ruminants 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 calculées 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 dotés d'une industrie laitière développée.

De plus, le commerce de bovins ayant amené à l'exportation d'animaux de façon internationale, il est probable que l'infection par *Map* soit présente dans tous les pays utilisant des bovins dans le cadre de leur agriculture, bien que la prévalence varie entre les régions et pays (Muskens

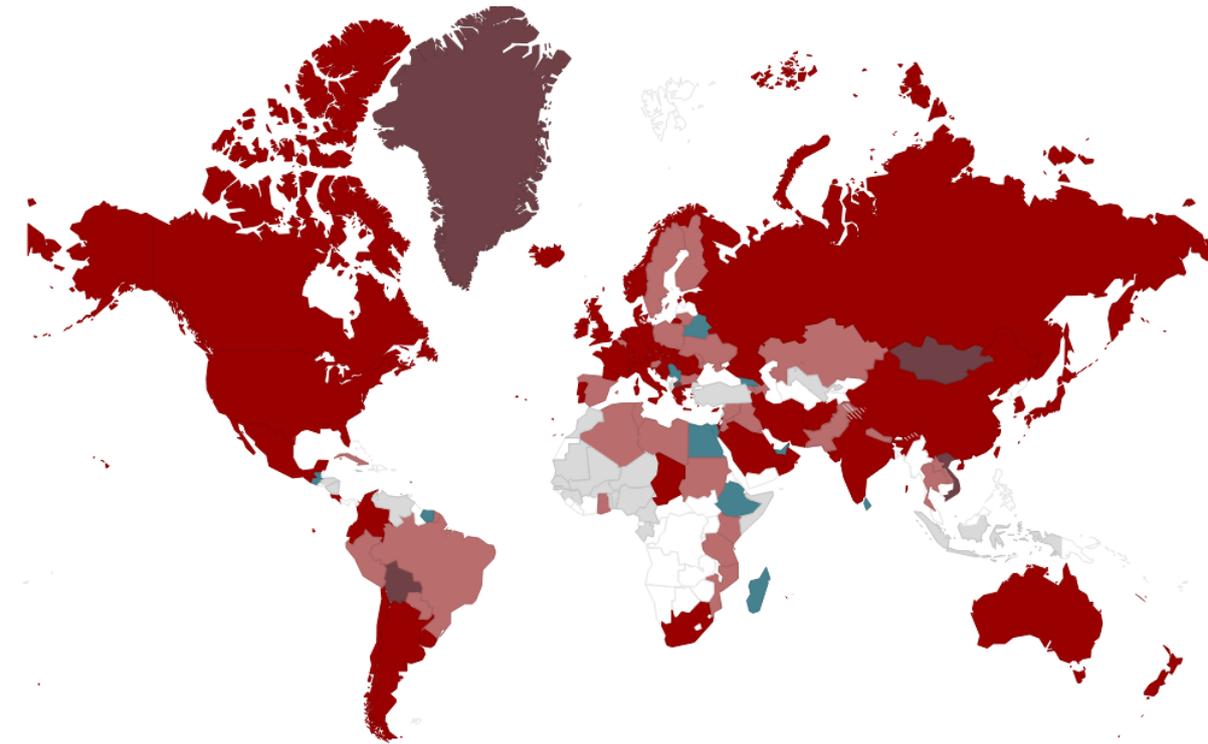


Figure 3.1 – Présence de la paratuberculose dans le monde, rouge : présence avérée, violet : présence suspectée, bleu : jamais constatée, gris : pas de données (agrégation des données de l'OIE sur 2005-2015).

et al., 2000; Adaska and Anderson, 2003; 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 Présentation et 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 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 mis 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 au sein des 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 différents 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).

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 de souches connus : le "type mouton" ou "Type S" et le "type bovin" ou "Type C", nommer 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 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 énormément 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 apparait tout de même qu'il existe des différence 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

vis-à-vis des souches de la part des espèces hôtes. 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 les infections par les souches de type C, étant celles principalement rencontrées chez les bovins.

3.4 Dépistage et mesures de gestion

Cette section est une brève vue d'ensemble 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 (0.07 à 0.87), élevée dans le cas d'un animal présentant des signes cliniques, et faible ou moyenne 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 existent, 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 en cas cliniques (Wentink et al., 1994; Harris et al., 2001). 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), à 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 et al., 2001 ; Shawn et al., 2006 ; Nielsen et al., 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 (i.e. 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 n'est pas observée 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.

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

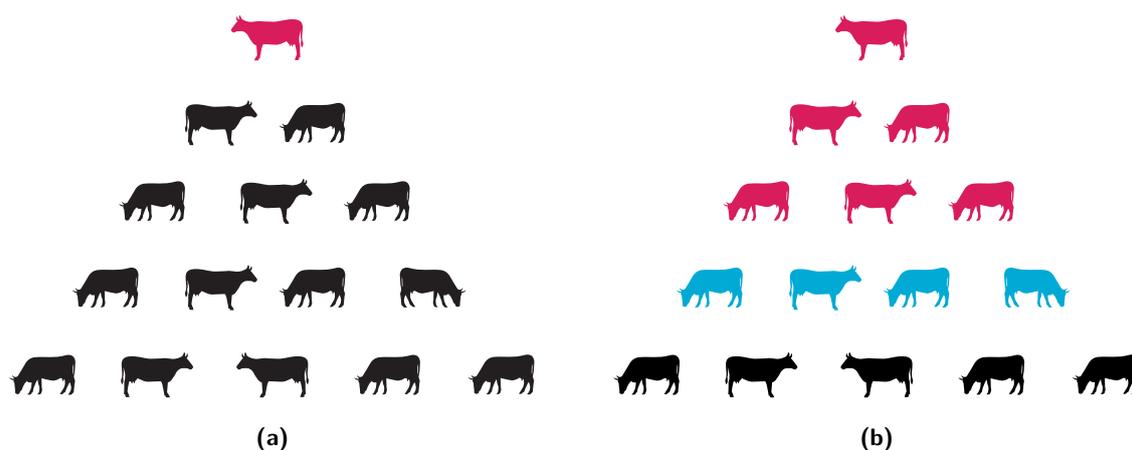


Figure 3.3 – Le phénomène d’iceberg. (a) la perception clinique du problème, (b) la situation réel probable, (en rouge les animaux excréteurs, en bleu les animaux en état latent et en noir les animaux non infectés).

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-Ifeorulundu 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. Les études essayant de savoir si *Map* est strictement un pathogène vétérinaire ou s'il est également un agent zoonotique, associée à la maladie de Crohn chez les humains, abondent (Waddell et al., 2015; Behr and Kapur, 2008; Leonardo A Sechi, 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 mal interprétées pourraient déjà 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

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

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 (R) et la quantification de l’excrétion par les animaux en fonction de leur statut (R). 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 fac-

Table 4.2 – Les différents stades d'infection considérés dans les modèles de propagation intra-troupeau de *Map*

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 and Weber (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)	•		•	••		•

teurs 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 leurs inclusions 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 pur 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 colostrum (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 (refs). 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 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

Table 4.3 – Les différentes voies de transmission considérées dans les modèles de propagation de *Map* intra-troupeau

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 Roermund and Weber (2002) & Van Roermund and Weber (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)	•	•	•			•

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 de représenter la contribution des individus à la transmission de l'infection, ainsi que d'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 de la prévalence atteinte 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 les différentes fonction de transmission 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 plus élevé que le taux de renouvellement, il sera nécessaire d'acheter 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 alors 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 serait une évolution intéressante 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 apparaît être la plus réaliste, car il est très difficile pour les exploitations actuelles de pratiquer un fonctionnement complètement fermé. 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 été utilisée afin de tester des hypothèses de transmission, telles que la 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 également souvent été utilisés pour évaluer des stratégies de maîtrise, tel que décrit 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. Le choix de ce modèle est motivé par le fait qu'il intègre la plupart des connaissances actuelles sur les mécanismes impliqués dans cette infection : une hétérogénéité d'excrétion, un environnement spécifique pour la dynamique de la bactérie, toutes les voies de transmission, ainsi qu'une prise en compte explicite de la gestion de la dynamique de population du troupeau. Le modèle n'intègre pas d'effet âge/dose sur la pathogénèse, ne prend pas en compte une possibilité 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 représenté 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. Du fait que les individus infectés présentent une progression lente à travers les états de santé, le pas de temps est plus petit que l'intervalle de temps moyen entre deux événements, permettant également de prendre en compte la transmission par le colostrum, et est donc considéré comme satisfaisant.

Le troupeau est structuré en cinq groupes d'âge et les animaux sont répartis dans six états

de santé : sensible (S) avant l'âge d'un an, résistant (R) pour les individus plus âgés, transitoirement infectieux (T) juste après l'infection, infectés de façon latente mais non infectieux (L), infectieux subcliniques (I_s), puis cliniquement affectés et hautement infectieux (I_c). Une représentation schématique en est donné dans la Figure 4.1.

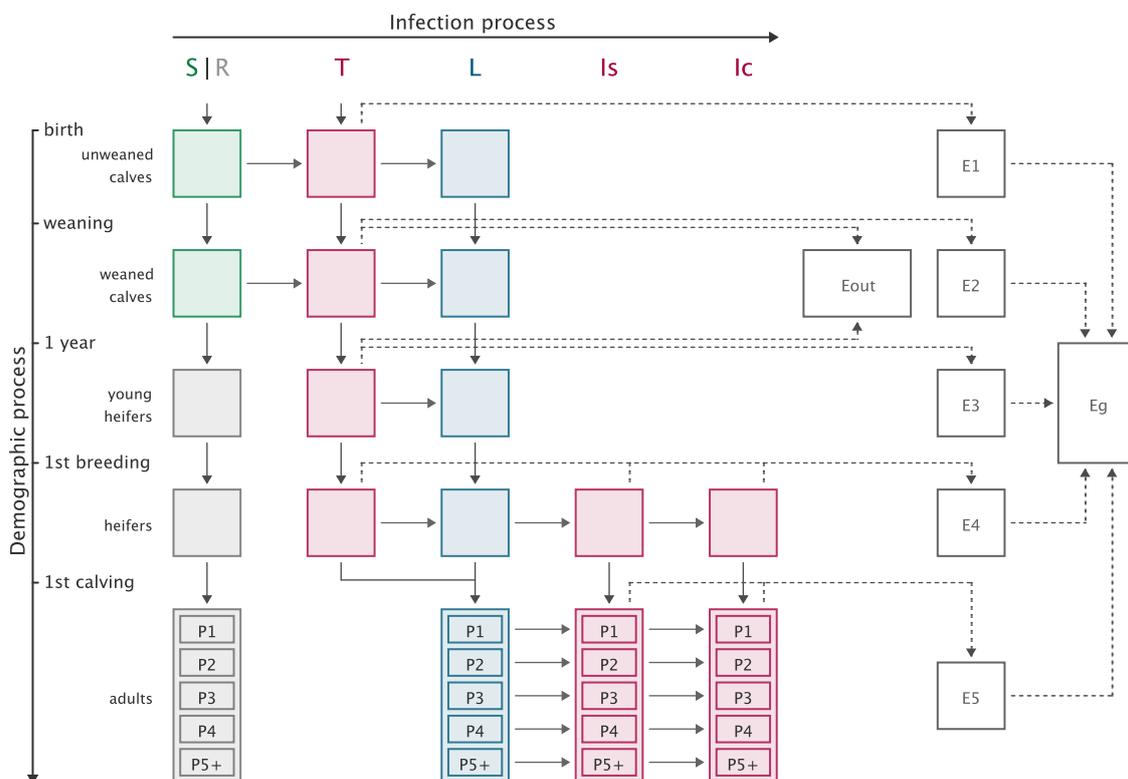


Figure 4.1 – Schéma conceptuel du modèle de propagation de *Map* dans un troupeau bovin laitier. S , sensibles ; R , résistants ; T , infectés transitoires ; L , latent ; I_s , infectés subclinique et I_c infectés clinique. E_i , environnement intérieur pour le compartiment i , avec i dans $1, \dots, 5$ (dépendANT de l'âge et de la saison) ; E_g , environnement global de l'exploitation ; E_{out} , environnement extérieur des veaux au pâturage ; P_j , vaches dans la parité j , avec j dans $1, \dots, 5$. Les contributions à la contamination de l'environnement sont représentés par des lignes en pointillés. Les sorties de chaque compartiment (dues à la démographie) ne sont pas représentés.

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).

Le modèle tient compte de l'hétérogénéité d'excrétion chez les animaux infectieux, 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 observée

avant le premier vêlage (pas d'excrétion ou dans des 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, du fait que *Map* soit capable de survivre 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 de veau 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 par groupe d'âge et un pour l'environnement général de l'exploitation.

La saisonnalité est prise en compte, celle-ci induisant, pour une partie de la population, une période en bâtiment et une période de pâture. L'exposition des jeunes est alors modulé en fonction de leur âge car ils vont être exposés à différents environnements, les animaux supérieurs à six mois pouvant avoir accès à la pâture et les autres restant en bâtiment.

Au vu des résultats obtenus par Marcé et al. (2011b), il apparait 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 associé depuis leur naissance (la Figure 4.1 intègre déjà cette modification). En outre, comme la transmission via l'environnement local a été identifiée comme une voie de transmission mineure (Marcé et al., 2011a), le retrait de cette caractéristique n'a pas d'effet sur les prédictions du modèle. De plus, cette partie du modèle demandant une gestion au cas par cas des individus est par conséquence complexe (assimilable à une modélisation de type individus-centrés). Sa suppression permet de réduire le temps de calcul de façon importante par rapport à la version originale (réduction d'un quart).

4.2.2 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 encore été réalisées explicitement et constitue un prérequis avant de repenser le modèle, et de l'optimiser.

4.2.2.1 Notations

Dans les équations suivantes, les stades de l'infection sont représentés par les variables d'états $X_{(t,a)}$, représentant le nombre d'animaux dans l'état de santé X 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 ou nc 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. Cette notation correspond respectivement aux animaux ayant vêlé et aux animaux n'ayant pas vêlé pendant le pas de temps considéré. $N_{(t,a)}$ correspond au nombre 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 lors de leur introduction et l'ensemble des paramètres utilisés sont décrits dans les tableaux 4.4, 4.5 et 4.6.

La mise à jours de variables d'états est d'abord présenté ci dessous, tout en considérant la structuration par âge de la population, puis les flux associés aux transitions entre ces variables sont ensuite décrits.

4.2.2.2 Mise à jour des variables décrivant les états de santé

Sensibles (S) et Résistants (R)

Avant le premier vêlage :

$$\left\{ \begin{array}{l} S_{(t+1,a=1)} = bS - NT_{(t+1,a)} \\ S_{(t+1,a \in [2;52])} = [S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)}] - NT_{(t+1,a)} \\ R_{(t+1,a=53)} = S_{(t,a-1)} - sS_{(t,a-1)} \\ R_{(t+1,a \in [54;cal])} = R_{(t,a-1)} - sR_{(t,a-1)} \end{array} \right.$$

Par parité :

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

Infectés transitoires (T)

Avant le premier vèlage :

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

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

Infectés de manière latente (L)

Avant le premier vèlage :

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

Par parité :

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

Infectés subcliniques (Is)

Avant le premier vèlage :

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

Par parité :

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

Infectés cliniques (Ic)

Avant le premier vêlage :

$$\begin{cases} Ic_{(t+1,a=h+2)} = NIc_{(t+1,a)} \\ Ic_{(t+1,a \in [h+3; cal])} = [Ic_{(t,a-1)} - sIc_{(t,a-1)}] + NIc_{(t+1,a)} \end{cases}$$

Par parité :

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

4.2.2.3 *Definition des flux*

La génération de nouveaux entrants dans chaque état de santé est calculée à l'aide d'une binomiale quand elle se réalise de manière stochastique.

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 $bT_{(t)}^X$ représentent le nombre de naissances au temps t de mère dans l'état de santé X :

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

Dans les équations ci-dessus, σ_B correspond au taux de mortalité des veaux à la naissances, p_X 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 alors de parité, dans l'état de santé X .

Transition entre les parités (X^x)

$$\left\{ \begin{array}{l} X_{(t,P_i)} = X_{(t,P_i)}^{nc} + X_{(t,P_i)}^c \\ X_{(t,P_i)}^c \sim Bin \left(X_{(t,P_i)}; \frac{1}{cci} \right) \quad ; \quad \text{où } X = \{R, L, Is, Ic\}, \\ \text{avec } cci \text{ correspondant à l'intervalle moyen entre deux vêlage.} \end{array} \right.$$

Sorties (sX)

La mortalité des veaux durant la première semaine de vie (bS et bT) est appliquée à la naissance, elle est décrite dans la section ci-dessus. 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 par :

pour $a = 1$:

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

pour $a \in \{2; 4\}$:

$$sX_{(t,a)} = \text{vente} + \text{mortalité}, \quad \text{où } X = \{S, T, L\}$$

$$\text{vente} \sim Bin (X_{(t,a)}; \sigma_m)$$

$$\text{mortalité} \sim Bin (X_{(t,a)} - \text{vente}; \sigma_x)$$

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) :

$$Vaches_{(t)} = \sum_{i=1}^{i=5} R_{(t,P_i)} + \sum_{i=1}^{i=5} L_{(t,P_i)} + \sum_{i=1}^{i=5} Is_{(t,P_i)} + \sum_{i=1}^{i=5} Ic_{(t,P_i)}$$

$$Génisses_{(t)} = \sum_{a=1}^{a=cal} SR_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{a=cal} T_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{a=cal} L_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{a=cal} Is_{(t,a)} + \sum_{a=1}^{a=cal} Ic_{(t,a)}$$

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 :

$$sX_{(t,a)} = vente + mortalité \quad ; \quad X = \{R, T, L, Is, Ic\}$$

$$vente \sim Bin(X_{(t,a)}; \exp(-\sigma_h \cdot (Vaches_{(t)}/K_v)^6) \cdot ((Génisses_{(t)}/K_g)^6))$$

$$mortalité \sim Bin(X_{(t,a)} - vente; \sigma_x)$$

Sinon on ne considère pas la vente de génisses :

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

(4.1)

pour $a \in \{cal - 9; cal\}$:

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

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

$$sX_{(t,P_i)}^x \sim Bin(X_{(t,P_i)}^x; \sigma_{P_i}), \quad \text{où } X = \{R, L, Is\},$$

$$sIc_{(t,P_i)}^x \sim Bin\left(Ic_{(t,P_i)}^x; \frac{1}{v_{Ic}}\right), \quad \text{où } v_{Ic} \text{ correspond au temps de séjour moyen}$$

passé dans l'état de santé Ic .

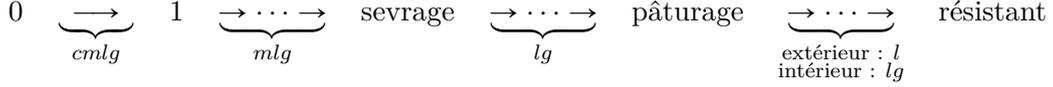
Nouvelles infections T ($S \rightarrow T$, excepté la transmission in-utero)

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

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

Les exposants 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 global (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 :

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

avec q_c^{Is} et q_c^{Ic} correspondant au quantité de bactérie excrété par une vache dans le colostrum en fonction de son état de santé :

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

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

Transmission par le lait

En fonction de l'âge a , on considère :

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

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

avec q_l la quantité de bactéries présente dans le lait :

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

où $Q_{Is(t)}^{milk}$ et $Q_{Ic(t)}^{milk}$ représente les quantités de bactéries excrétés dans le lait par l'ensemble des vaches Is et Ic , et $\text{MilkTot}_{(t)}$ la quantité totale de lait produite et d la quantité de lait bu par

jour par un veau :

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_{I_s(t)}^{milk} = 7 \times \varepsilon \times g_{I_s} \times \left(\sum_1^{nbExcr_{(t)}^{I_s}} (10^5 \cdot Beta(8; 8)) + \sum_1^{nbLac_{(t)}^{I_s}} (1 + 10^3 \cdot Beta(1; 25)) \right), \\ Q_{I_c(t)}^{milk} = 7 \times \varepsilon \times g_{I_c} \times \left(\sum_1^{nbExcr_{(t)}^{I_c}} (10^5 \cdot Beta(8; 8)) + \sum_1^{nbLac_{(t)}^{I_c}} 10^{(3+10 \cdot Beta(50; 200))} \right), \\ MilkTot_{(t)} = 7 \times \varepsilon \times (nbLac_{(t)}^R + g_L \cdot nbLac_{(t)}^L + g_{I_s} \cdot nbLac_{(t)}^{I_s} + g_{I_c} \cdot nbLac_{(t)}^{I_c}). \end{array} \right.$$

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

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

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 lié à l'environnement i pour un animal

d'âge a au temps t :

pendant la période en bâtiment :

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

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

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

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

$N_{(t+1)}^i$ 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 a lieu 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

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

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

Nouveaux infectés latents ($T \rightarrow L$)

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.

Nouveaux infectés subcliniques ($L \rightarrow Is$)

Pour les génisses :

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

Pour les vaches :

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

avec, en fonction de l'âge :

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

Nouveaux infectés cliniques ($Is \rightarrow Ic$)

Pour les génisses :

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

Pour les vaches :

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

avec, en fonction de l'âge :

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

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 :

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

La dynamique des bactéries dans les différents compartiments (E) est définie ci-dessous :

$E_{(t+1)}^{\text{INT1}} = E_{(t)}^{\text{INT1}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TS1}}$. 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 : avec, en fonction de l'âge :

$$\left\{ \begin{array}{l} E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TS1}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT3}} = E_{(t)}^{\text{INT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\ E_{(t+1)}^{\text{INT4}} = E_{(t)}^{\text{INT4}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\ E_{(t+1)}^{\text{INT5}} = E_{(t)}^{\text{INT5}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT1}} = E_{(t)}^{\text{EXT1}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TS2}} \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT2}} = E_{(t)}^{\text{EXT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TY}} \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT3}} = E_{(t)}^{\text{EXT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{ext}}) + Q_{(t)}^{\text{TH}} + Q_{(t)}^{\text{ISH}} + Q_{(t)}^{\text{ICH}} \end{array} \right.$$

et 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 : $E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t+1)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_{cp})$

Durant la période en bâtiment, on a : avec, en fonction de l'âge :

$$\left\{ \begin{array}{l} E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TS1}} + Q_{(t)}^{\text{TS2}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT3}} = E_{(t)}^{\text{INT3}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TY}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT4}} = E_{(t)}^{\text{INT4}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{TH}} + Q_{(t)}^{\text{ISH}} + Q_{(t)}^{\text{ICH}} \\ E_{(t+1)}^{\text{INT5}} = E_{(t)}^{\text{INT5}} \cdot (1 - \mu_g^{\text{int}}) + Q_{(t)}^{\text{IS}} + Q_{(t)}^{\text{IC}} \\ E_{(t+1)}^{\text{EXT1}} = 0, \quad E_{(t+1)}^{\text{EXT2}} = 0, \quad E_{(t+1)}^{\text{EXT3}} = 0 \end{array} \right.$$

et 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 : $E_{(t+1)}^{\text{INT2}} = E_{(t+1)}^{\text{INT2}} \cdot (1 - \mu_{cp})$

Les quantités de bactéries excrétées sont définies, en fonction de l'état de santé et de l'âge, par :

veaux non sevrés T :

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

veaux sevrés T, sans accès à la pâture :

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

veaux sevrés T, avec accès à la pâture :

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

jeunes génisses T :

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

génisses T :

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

génisses Is :

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

vaches Is :

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

génisses Ic :

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

vaches Ic :

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

4.2.2.4 Saisonnalité

Comme cela est pratiqué dans les troupeaux laitier, 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 (> 6 mois) se trouve 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, ceci est résumée dans la figure 4.2. En conséquence, les animaux à la pâture ne contribuent plus à la contamination de l'environnement générale (bâtiment) mais contribuent à l'infection de leur pâture respective.

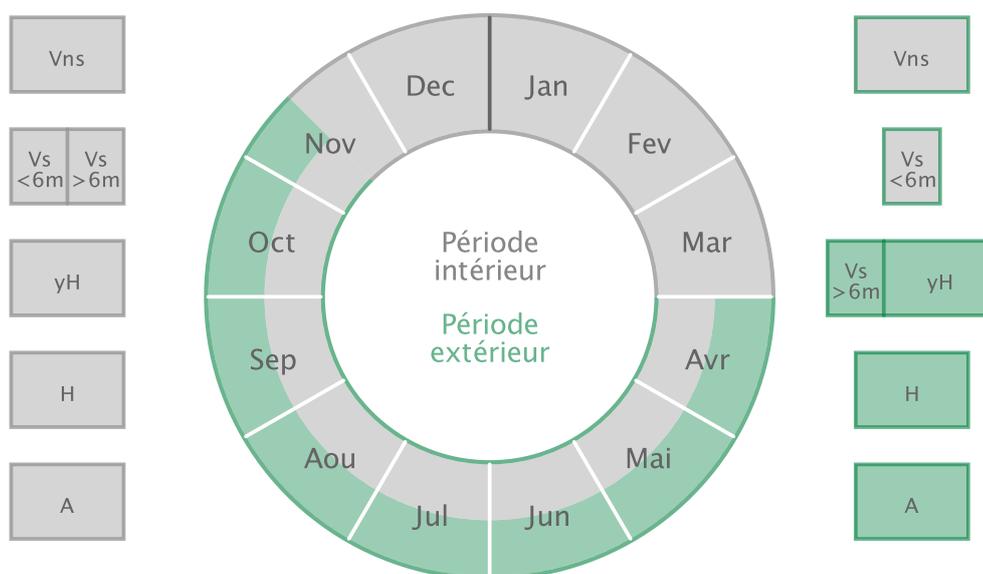


Figure 4.2 – Structure et répartition d'un troupeau dans le temps. Les différents compartiments représentent les lots d'animaux séparés en fonction de l'âge : veaux non sevrés (Vns), veaux sevrés de moins de 6 mois ($Vs < 6m$), veaux sevrés de plus de 6 mois ($Vs > 6m$), jeunes génisses (yH), génisses mises à la reproduction (H) et les 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 Les paramètres

L'ensemble des paramètres utilisés dans les équations précédentes, ainsi que leur significations, sont donnés ci-dessous. Leurs valeurs sont définies d'après la littérature et 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 sont donnés 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	*, ref32
σ_m	0.206	Taux de sortie des veaux mâles, semaines 2 à 4 (par semaine)	
σ_{c1}	0.015	Taux de mortalité des veaux femelles, semaines 1 et 2 (par semaine)	ref32
σ_{c2}	0.0035	Taux de mortalité des veaux femelles, semaines 3 au sevrage (par semaine)	ref33
σ_{c3}	0.00019	Taux de mortalité des génisses du sevrage au premier vêlage (par semaine)	†
σ_h	0.011	Taux de ventes des génisses amouillantes 10 semaines avant 1 ^{er} vêlage	†
σ_{Pi}	27, 25, 31, 31, 62	Taux de réforme annuelle des vaches en parité 1, 2, 3, 4 et ≥ 5 respectivement (%)	*, ref34
w	10	Âge au sevrage (semaines)	ref13
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 produite (L/jour/vache)	*
f_1	0.5	Quantité de feaces produit par un veau non sevré (kg/jour)	†
f_2	5.5	Quantité de feaces produit par un veau sevré (kg/jour)	†
f_Y	10	Quantité de feaces produit par une génisse (kg/jour)	†
f_A	30	Quantité de feaces par une vache (kg/jour)	†
<i>Graz</i>	[14 – 26]	Période de pâturage (1 étant la première semaine de l'année)	†
K_c	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	ref24-35
	$p_L = 0.149$	$X =$ 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)	ref15-36
h	0.1	La sensibilité suit une décroissance exponentielle : $exp(-h(age - 1))$	ref14
v_X		La durée moyenne passé dans l'état de santé X (semaines)	
	$v_T = 26$	$X =$ infecté transitoir (T)	ref9
	$v_L = 52$	$X =$ infecté latent (L)	ref2-16
	$v_{Is} = 104$	$X =$ infecté subclinique (Is)	ref37
	$v_{Ic} = 26$	$X =$ infecté clinique (Ic)	†
sh_X		Probabilité d'excrétion dans le colostrum ou le lait pour une vache dans l'état de santé X	ref38-39
	$sh_L = 0$	$X =$ infecté latent (L)	
	$sh_{Is} = 0.4$	$X =$ infecté subclinique (Is)	
	$sh_{Ic} = 0.9$	$X =$ infecté clinique (Ic)	
α	10^6	Dose infectieuse	ref40
β_l	$5 \times 10^{-4} \times 7$	Le taux de transmission si l'ingestion d'une dose infectieuse (par semaine)	‡
β_c	$5 \times 10^{-5} \times 7$	Le taux de transmission si une dose infectieuse est présente dans l'environnement local (par semaine)	ref9
β_g	$9.5 \times 10^{-7} \times 7$	Le taux de transmission si une dose infectieuse est présente dans l'environnement général (par semaine)	ref9
β_o	$5 \times 10^{-6} \times 7$	Le 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)	ref41
	$g_L = 1 - 0.08$	$X =$ 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	ref7-8
	$\mu_g^{int} = 0.4$	tous les environnements (par semaine)	
	$\mu_g^{ext} = 1/14$	tous les environnements (par semaine)	
	$\mu_{cp} = 0.17$	enclos collectifs (quand ils sont vide)	

† Avis d'experts

‡ Les valeurs de paramètres sont supposés.

* Les valeurs des paramètres du modèle épidémiologique sont des estimations basées sur des données expérimentales rapportées dans la littérature.

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 minimale	Valeur maximale	Valeur moyenne	Source	Modèle $F(X,r)$	
Excrétion directe de <i>Map</i> dans le lait et le colostrum (<i>Map</i> /L)	Infecté subclinique	2.2×10^4	8.8×10^4	5×10^4	r39	$10^5 \times beta(8; 8)$	
	Infecté clinique	-	-	5×10^4	r42	$10^5 \times beta(8; 8)$	
Excrétion indirecte de <i>Map</i> dans le lait et le colostrum (contamination faecal) (<i>Map</i> /L)	Infecté subclinique	0	2×10^{10}	40	r43-44	$1 + 10^3 \times beta(1; 25)$	
	Infecté clinique	700	2×10^{10}	14×10^4	r43-44	$10^{(3+10 \times beta(50; 200))}$	
Excrétion de <i>Map</i> dans les faeces (<i>Map</i> /kg)	Infecté latent	6×10^4	6.3×10^5	3×10^5	r9	$10^6 \times beta(8.8; 19)$	
	Infecté subclinique	10^4	10^{15}	2.6×10^6	r45	$10^{(4+10 \times beta(2.65; 17))}$	
	Infecté clinique		10^8	10^{15}	10^{10}	r26-46	$10^{(8+10 \times beta(2; 17))}$

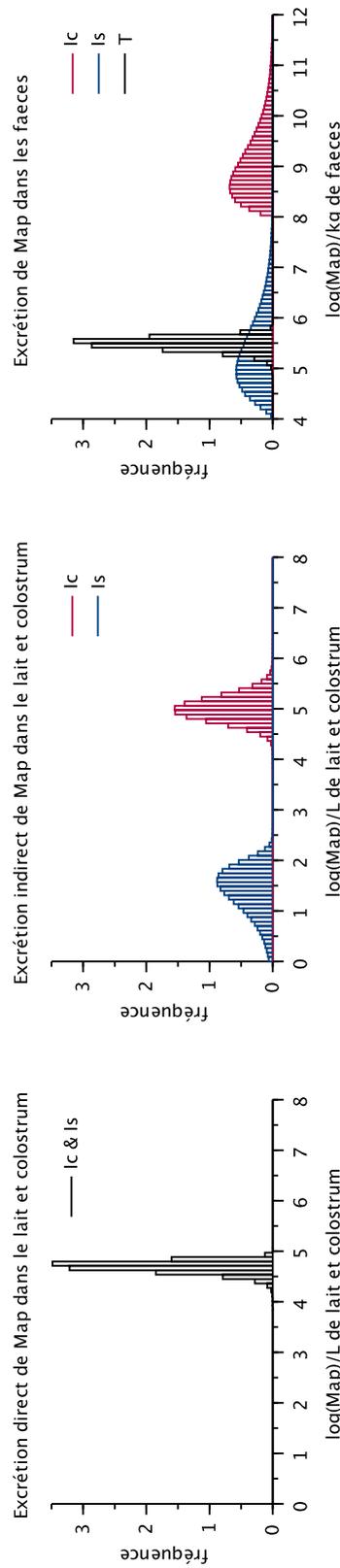


Figure 4.3 – Distributions des quantités de bactéries (*Map*) excrétées par litre de lait et de colostrum ou par kg de matières fécales, par les animaux infectés transitoire (T), les infectés subcliniques (Is) et les infectés cliniques (Ic) utilisés dans le modèle de propagation de *Map* au sein d'un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

4.2.4 Amélioration des performances calculatoires

Cette étape représente un point clef pour la réalisation des objectifs de ce travail, les temps de calculs représentent un facteur limitant important pour modéliser la propagation d'un agent pathogène à une échelle régionale (plusieurs milliers de troupeaux). Il est donc nécessaire de mettre au point des modèles performants d'un point de vu computationnel.

La version originale du modèle (Marcé et al., 2011a) sur lequel est basé le modèle intra-troupeau présenté ici a été implémentée sous Scilab. Le modèle étant stochastique, la réalisation d'un minimum de 400 répétitions est nécessaires pour garantir une stabilité des sorties. Dans sa version originale, les temps de simulations étaient de l'ordre de 2 heures. Dans l'optique de modéliser plusieurs dizaine de milliers d'exploitations, cet ordre de grandeur n'est pas pertinent car cela signifierait plusieurs années de calculs. Outre les temps de calculs, la mémoire requise afin de faire tourner le modèle, et la quantité disponible sur une machine conventionnelle, représente un autre verrou.

Ainsi, l'implémentation du modèle a été repensée et complètement recodé 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 à reposé sur l'utilisation de techniques de calcul parallèle et de cluster de calcul.

4.3 Intégration d'un effet âge/dose

4.3.1 Effet âge/dose sur la probabilité d'infection

Une réponse dépendante de la dose ou de l'âge 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 pathogénèse 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 sont assez bien documentés à travers la littérature, tel que l'effet de la dose d'agents pathogènes ingérée sur la probabilité d'infection (van Roermund et al., 2007). Cette caractéristique est déjà prise en compte dans le 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, il également évoqué 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). L'âge est également pris en compte dans le calcul de la probabilité d'être infecté, via l'acquisition d'une immunité chez les adultes et une décroissance de la sensibilité (décroissance exponentielle) avec l'âge. Ainsi, les jeunes animaux ont besoin d'une dose infectieuse inférieure à celle des animaux plus âgés, et les animaux adultes sont souvent considérés comme résistants face à l'infection, sauf si il y a une contamination extrême de l'environnement (McKenna et al., 2006).

4.3.2 Effet âge/dose sur la pathogénèse

Un autre aspect couramment évoqué dans la littérature dans le cas des effets âge/dose liés à l'infection concerne une influence sur la pathogénèse. 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. Cette étude met en avant 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 de 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, Mitchell et al. (2012) reprennent des études concernant seulement des bovins. Cette étude permet de mettre 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,
- plus l'animal est jeune, plus la durée passée dans le stade latent (L) est courte,
- 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 d'un effet de l'âge lors de l'infection dans le modèle

Concernant l'effet âge, la décroissance de la sensibilité mise en avant dans la méta-analyse est déjà pris en compte dans le modèle. Par contre, 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). Il est introduit par l'intermédiaire de distributions de probabilité triangulaires. Le modèle utilisé est de type individu-centré, et c'est la durée passée dans le compartiment des individus infectés subcliniques 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 réutilisable 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 approches que celle utilisé dans la méta-analyse de Mitchell et al. (2012)). Les compartiments T et L sont alors subdivisés chacun en deux sous compartiments permettant de considéré une durée de séjour différente selon l'âge auquel s'infecte 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 courtes que celles des animaux infectés après l'âge seuil (animaux se retrouvant dans $T2$). Les durées de séjour dans les compartiments L seront de même affectés, induisant une durée de séjour plus importante pour les animaux infecté après l'âge seuil. Ensuite, les animaux infectés subcliniques se retrouvent dans un seul et même compartiment (I_s), faisant l'hypothèse que la durée de ce stade n'est plus significativement influencée par l'âge à l'infection.

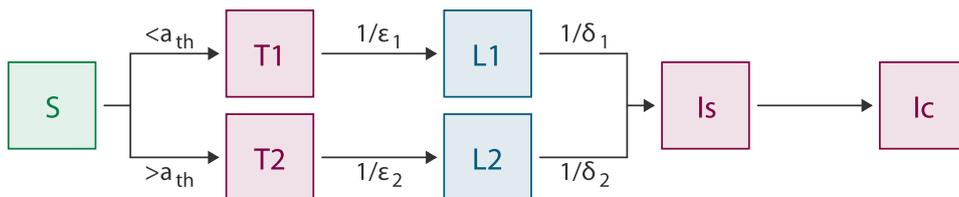


Figure 4.4 – Implémentation d'un effet-âge sur la pathogénèse : a_{th} , âge seuil ; ϵ_i , δ_i : durée moyenne passé dans les états de santé T_i , L_i , respectivement, $i \in \{1, 2\}$. Hypothèse : $\epsilon_1 > \epsilon_2$, $\delta_1 < \delta_2$ and $\epsilon_1 + \delta_1 \leq \epsilon_2 + \delta_2$.

La valeur de l'âge seuil correspond à celle utilisée par Mitchell et al. (2012), soit 3 mois (13 semaines). 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) utilisés dans l'analyse de l'effet âge

Scénarios	ϵ_1	ϵ_2	δ_1	δ_2
ref.		26		52
T - faible	30	20		52
T - modérée	35	15		52
T - forte	40	10		52
L - faible		26	39	65
L - modérée		26	26	78
L - forte		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 étudiées : 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 (fig à rajouter), 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).

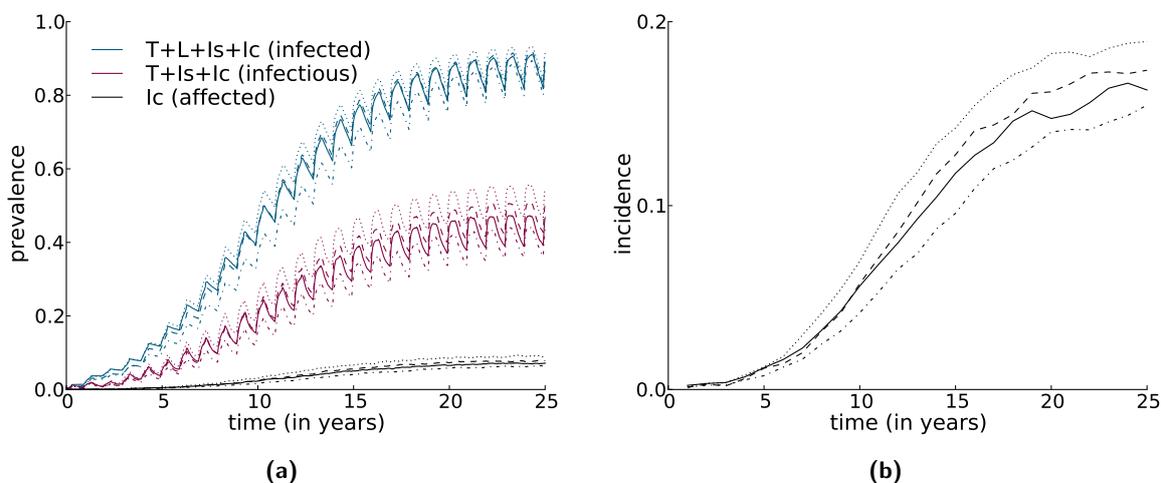


Figure 4.5 – Prévalence moyenne (a) et incidence annuelle moyenne (b) au cours du temps, pour les troupeaux infectés de façon persistante, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge exprimée à travers ($|\delta_1 - \delta_2|$) : pas de dépendance (ligne mixte pointillée-tirée), faible (ligne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

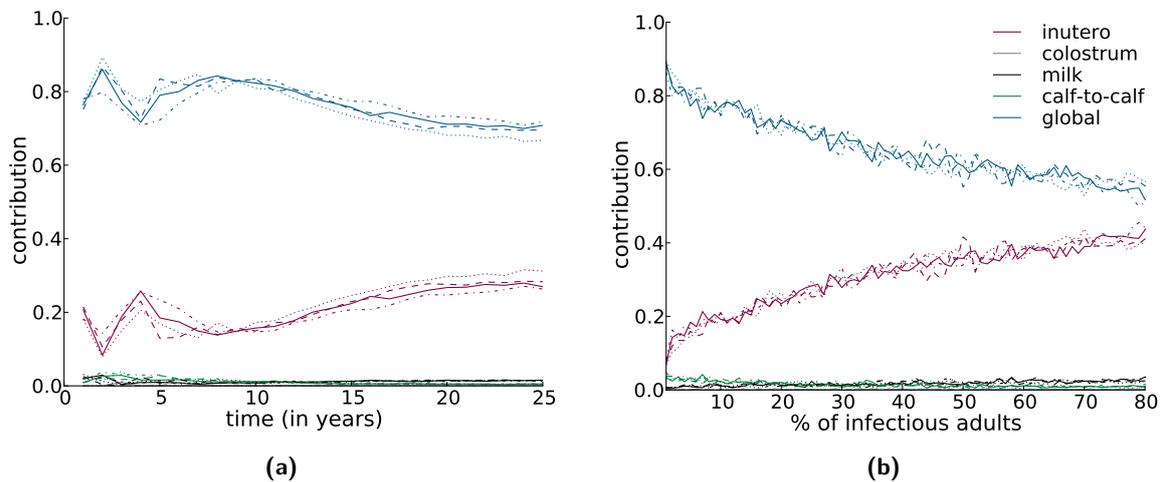


Figure 4.6 – Contribution relative moyenne des cinq voies de transmission de *Map* dans les troupeaux infectés de manière persistante, (a) au cours du temps et (b) en fonction du niveau de prévalence en adultes excréteurs, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge exprimée à travers $|\delta_1 - \delta_2|$: 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 passés dans T_1 , T_2 , L_1 et L_2 varient simultanément, il semble également ne pas y avoir d'influence sur la dynamique épidémique. (fig à rajouter)

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 (sans effet âge).

4.4 Discussion

Dans l'objectif de représenter 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 représentation de la dynamique intra-troupeau est nécessaires pour une maladie chronique endémique, présentant de fortes variabilité de prévalence entre troupeaux et au sein d'un même troupeau au cours du temps.

Plus que de créer un nouveau modèle, il semblait préférable de reprendre un modèle existant, qui avait déjà été éprouvé, 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 est largement reconnu que la transmission de *Map* se fasse indirectement par l'ingestion de matières

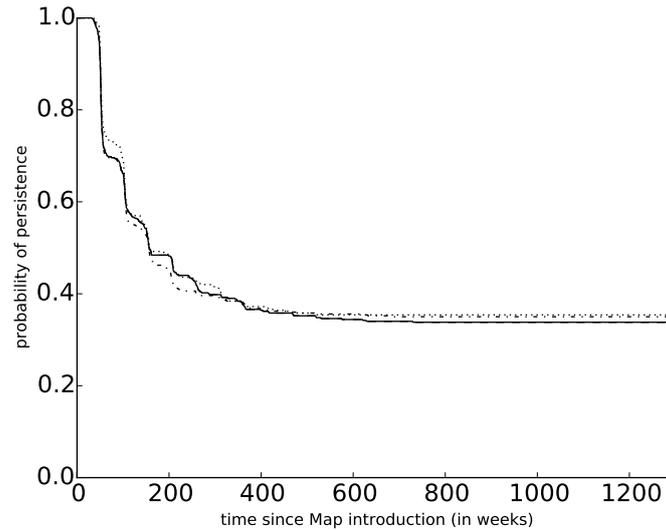


Figure 4.7 – Persistence de l'infection au cours du temps, pour différentes hypothèses sur la dépendance à l'âge exprimée à travers $(|\delta_1 - \delta_2|)$: pas de dépendance (ligne mixte pointillée-tirée), faible (ligne simple), modérée (ligne tiretée), forte (ligne pointillée).

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. De plus, la prise en compte d'une gestion du troupeau présente l'avantage de pouvoir simuler un large panel de mesures de gestion (Marcé et al., 2011b). Cependant, bien que le modèle élaboré par Marcé et al. (2011a) soit déjà complexe, certains processus, plus ou moins bien décrits 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 le rendre flexible. En effet, cela lui confère par exemple la possibilité d'agir de façon fine sur la dynamique de population et la dynamique d'infection. Cette flexibilité rend également possible l'implémentation d'une multitude de mesures de gestion différentes (Marcé et al., 2011b), rendant le modèle particulièrement adapté à l'évaluation de stratégies de maîtrises complexe et ciblées. Un modèle de type individus-centrés 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 computationnel.

Le modèle suppose que le troupeau a 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. 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 paradoxales. 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.

Le modèle intègre un effet de l'âge sur la sensibilité des animaux. Ce phénomène est bien documenté de façon qualitative et quantitative, et de ce fait considéré dans la plupart des modèles de propagation de *Map*. L'infection des adultes a été démontré 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 négligé sans entraîner une incertitude significative.

Toutefois, certains aspects de l'influence de l'âge sur la dynamique d'infection n'avaient pas été pris en compte, car jusque là mal caractérisés. Certaines études récentes ont permis de mettre en évidence l'existence d'un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse. Il était alors intéressant d'examiner si l'implémentation de ce phénomène pouvait avoir des conséquences sur les prédictions, dans le but de les améliorer.

Bien que les données existantes restent relativement pauvres, et ne permettent pas de déterminer des valeurs précises pour les paramètres du modèle, le modèle a pu être utilisé pour tester différents scénarios concernant les durées de séjour dans les états de santé T et L . Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence 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 par les données existantes. Dans le modèle, comme c'est le cas sur le terrain, il est considéré que les animaux vont acquérir une immunité avec l'âge, représenté par une décroissance exponentielle de la sensibilité. Ainsi la majorité des animaux qui vont s'infecter le seront assez tôt durant leur vie, mais la structure du modèle ne leur permettra pas d'atteindre le statut subclinique (Ic) avant d'être une génisse. Dans le cas où ce statut pourrait être atteint plus tôt, un effet de l'âge à l'infection sur la pathogénèse pourrait avoir une influence plus importante sur les résultats, 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 raccourcies d'une manière aussi importante en fonction de l'âge à l'infection. Par conséquent, l'incorporation de cet effet âge ne permet pas d'améliorer les prédictions du modèle, et de ce fait n'est pas considéré pour la suite de l'étude.

Un modèle ne doit pas être plus complexe que nécessaire, de plus, la complexité et souvent lié directement au performance computationnel, qui ici représente un verrou important pour la réalisation des objectifs. Deux aspects pouvaient être envisagés pour simplifier le modèle.

Le premier concernait la gestion des jeunes veaux dans l'exploitation. Négliger la gestion complexe des veaux de manière individuel les premières semaines de vie s'est avérée ne pas avoir d'influence sur les prédictions du modèle et a donc été retenue. La deuxième simplification envisageable concernait les différentes voies de transmission prises en compte. Bien que, comme précédemment, le retrait de voies contribuant de façon mineure à la dynamique d'infection n'ait eu aucun effet sur les prédictions du modèle, 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, pourraient jouer un rôle plus important dans la persistance de l'infection ou à plus faible prévalence, entre autres lors de l'implémentation de stratégies de maîtrise.

Un des objectifs de cette étude étant de modéliser une métapopulation, c'est à dire un grand ensemble de troupeaux, il est nécessaire d'avoir un modèle représentant la propagation au sein d'un seul troupeau qui soit efficient avant de pouvoir passer à une échelle plus large. Les éléments composant le modèle peuvent avoir une influence sur le temps d'exécution du programme. L'étape de simplification a alors permis un premier gain non négligeable, tout en gardant le même niveau de précision des prédictions. L'implémentation du modèle, c'est à dire le choix du langage et des techniques de programmation utilisées, a constitué l'élément présentant l'impact le plus important sur les performances computationnelles. 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 aux objectifs de cette thèse.

5

Propagation de *Map* à une échelle régionale

5.1 Introduction

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

Peu d'étude se sont précédemment 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) adressent 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, qu'il résume à une distribution des prévalences intra-troupeau. Ils 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 que 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 des troupeaux (au Royaume-Unis) et considère une dynamique d'infection intra-troupeau largement simplifiée, suffisante pour adresser leur

objectif, mais pas pour analyser de manière fine les mécanismes de la propagation de *Map*, ni 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 existant au sein des 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 de la dynamique 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 des contacts influence la propagation des agents pathogènes. L'analyse de ces réseaux a montré que seule une très 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 de la nature stochastique de la transmission, l'étude par simulation apparaît comme une approche appropriée à l'étude de la propagation d'un agent pathogène sur les réseaux de contacts bovins.

Par ailleurs, chaque troupeau possède ses propres caractéristiques démographiques, pouvant influencer le risque d'acquies 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), et se rapprocher un peu plus de la situation réelle. Certaines études considèrent un degré de précision encore plus grand, en décrivant également les patterns de contacts existant dans les troupeaux, chaque population étant subdivisée en différents groupes de productions) (Turner et al., 2008; Duncan et al., 2012).

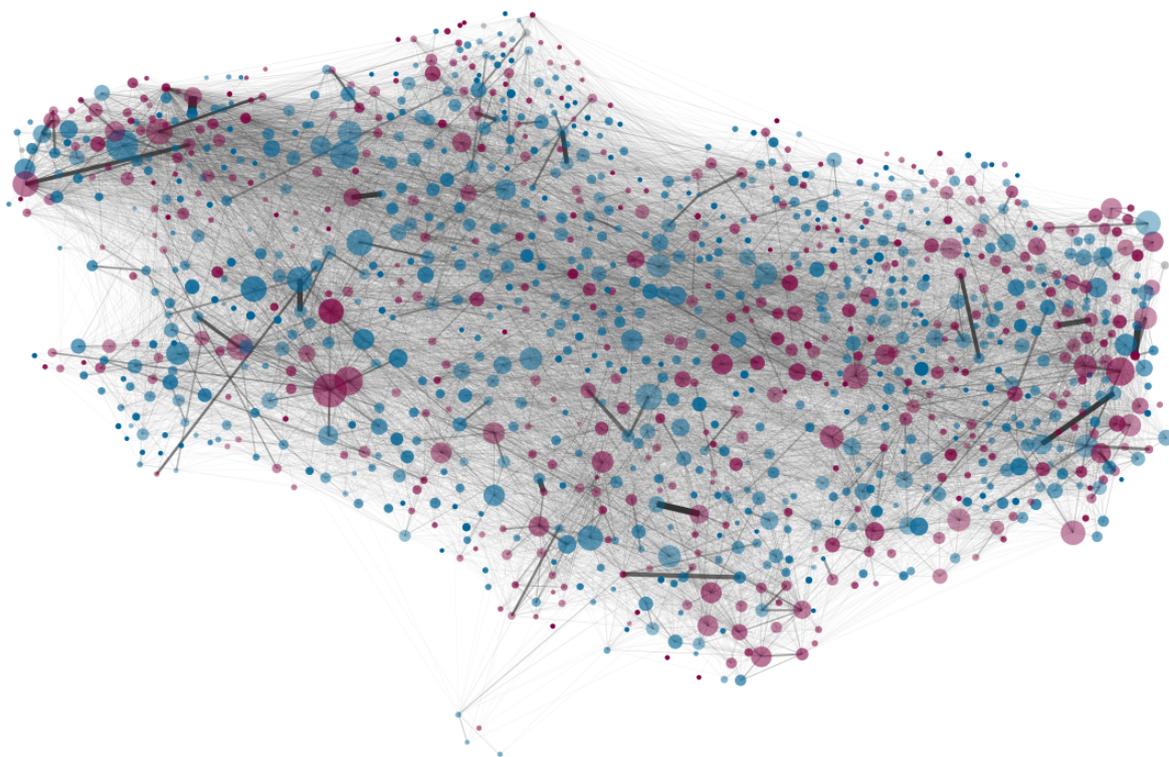
Pour des maladies endémiques, et notamment des maladies chroniques telles que la paratuberculose, tenir compte des caractéristiques individuelles des hôtes s'avère nécessaire. Ces caractéristiques, tels que l'âge ou l'état de santé, peuvent influencer la probabilité de transmission de l'infection. Ainsi, 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

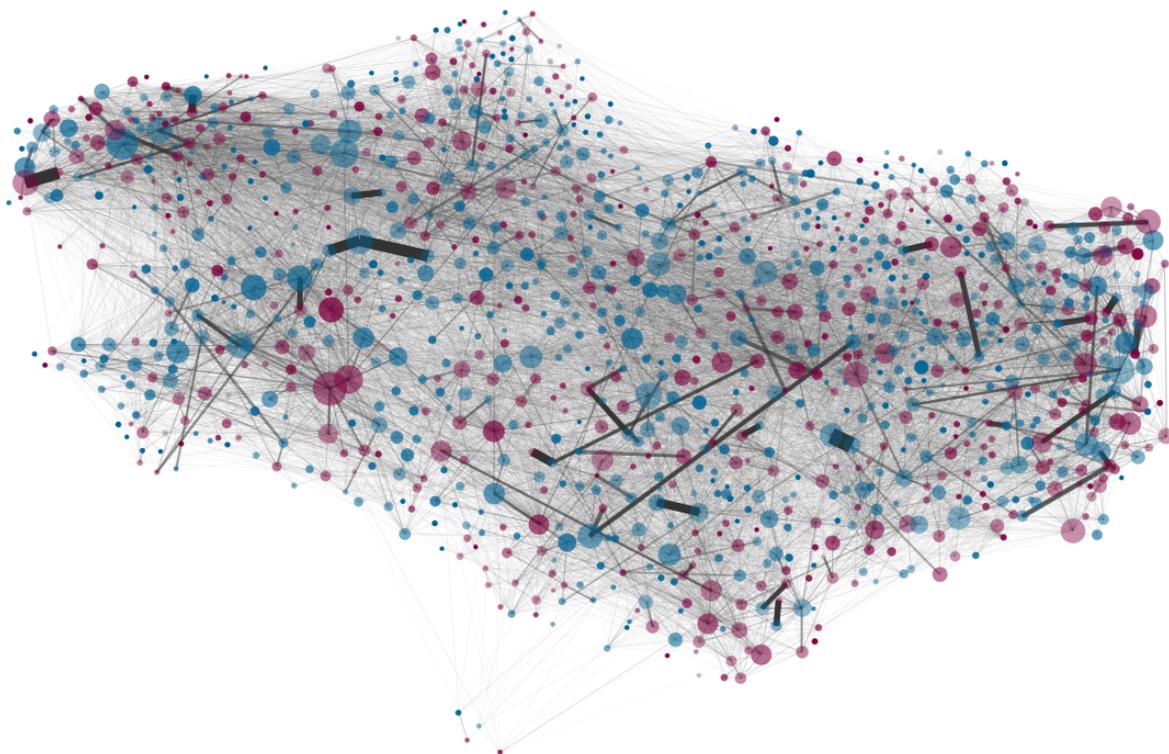
En France, une base de données d'identification des bovins français (BDNI) recense exhaustivement l'histoire de vie de tous les bovins, de leur naissance à leur mort. Pour chaque animal, les renseignements extraient de la base de données sont : son code de pays et numéro d'identification national, la race, la date et l'exploitation de naissance, le sexe, ainsi que 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 de détention, et ne décrivent pas directement les mouvements des animaux. Afin d'obtenir le réseau de contacts sous-jacent à ces données une étape de traitement de ces informations est nécessaire, celle-ci ayant pour but de reconstruire 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). La figure 5.1 donne une représentation du réseau 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 donner l'impression d'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). La quantité globale de mouvements est relativement stable entre les différentes périodes. 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 5.1 – 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 situation 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

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

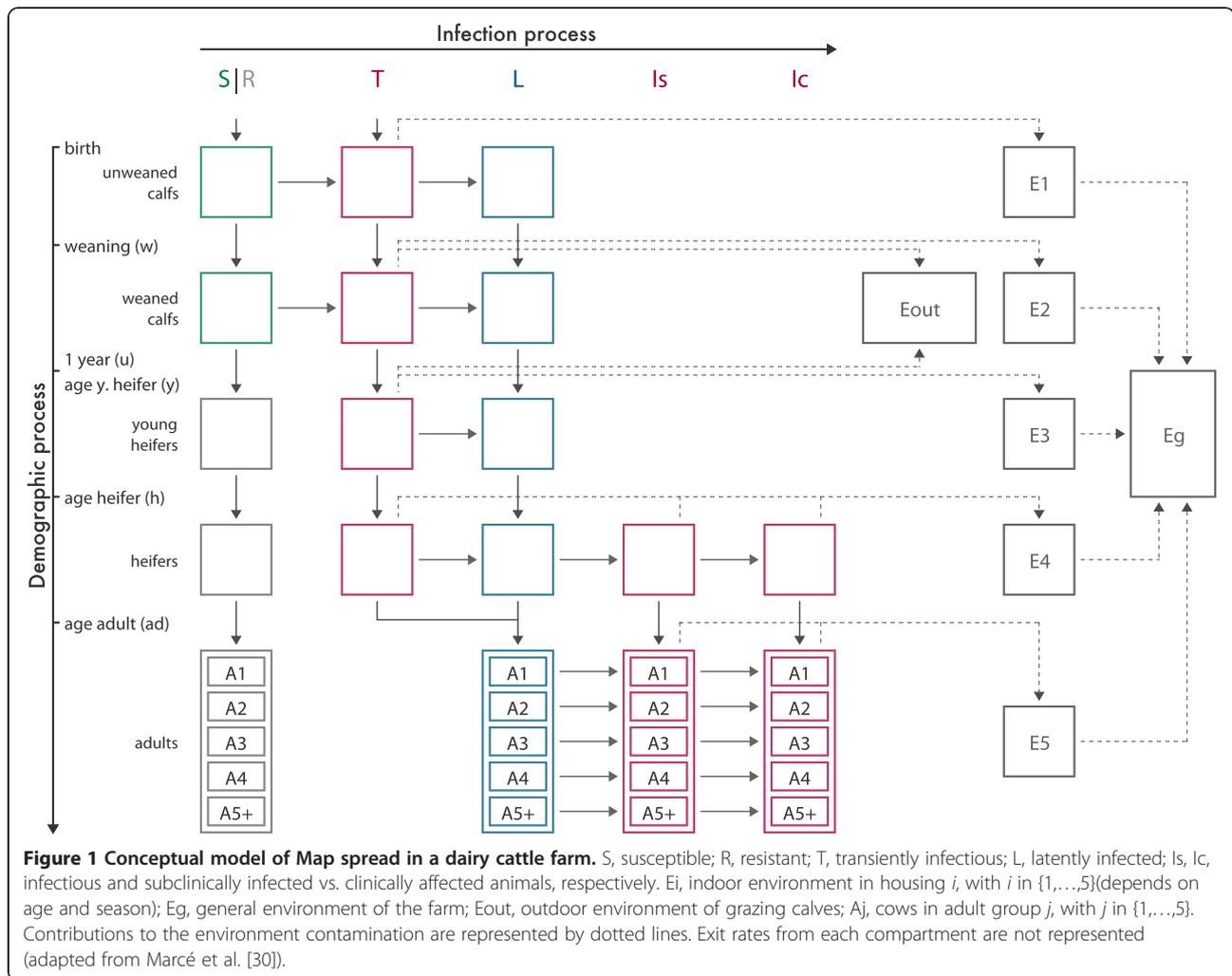
Modeling *Map* spread at a regional scale

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

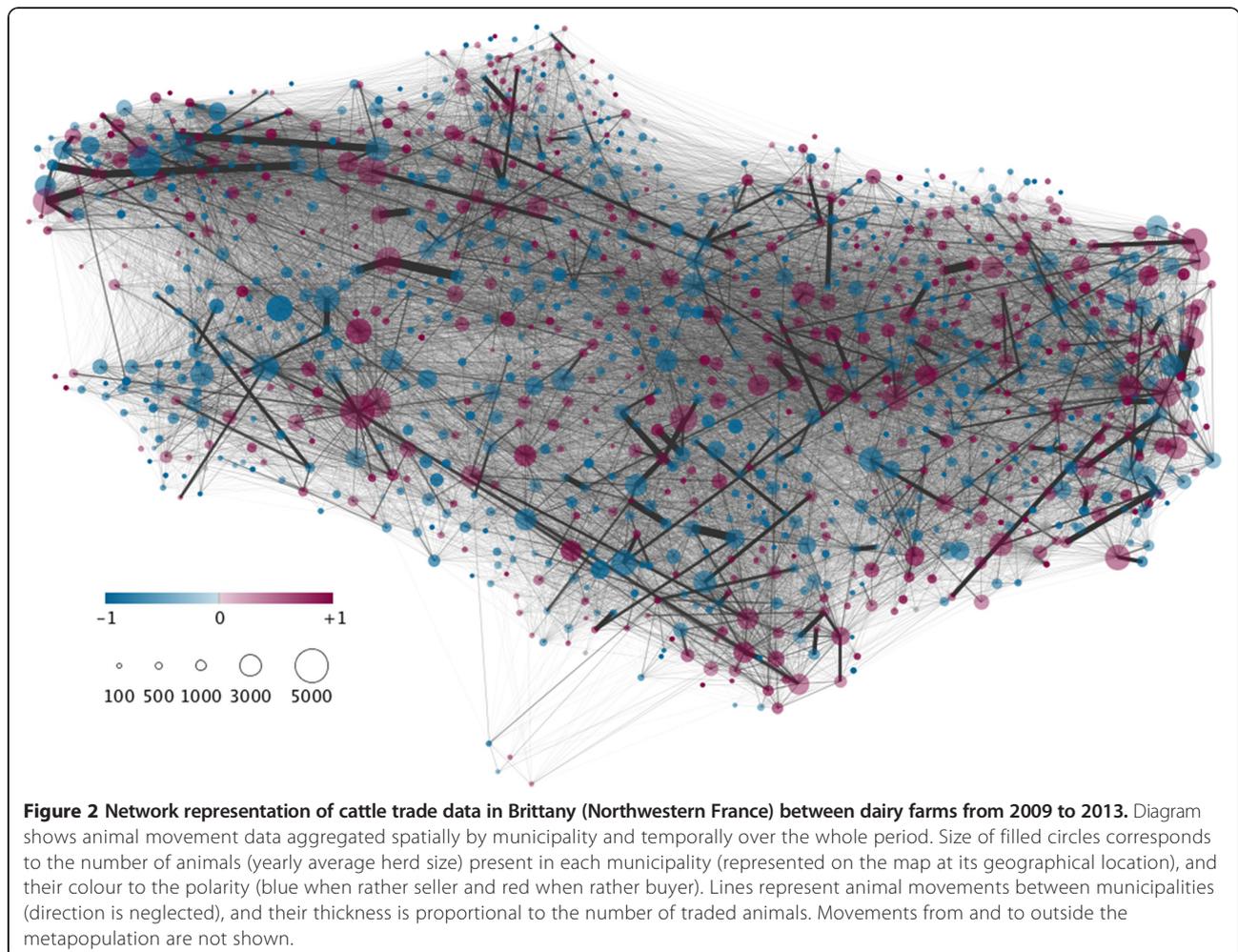
other nodes. From these attributes, the polarity of each node can be defined as the difference between its in-strength and out-strength over their sum (Moslonka-Lefebvre M, Gilligan C, Monod H, Belloc C, Ezanno P, Filipe J, Vergu E: Market analyses of livestock trade networks to inform the prevention 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

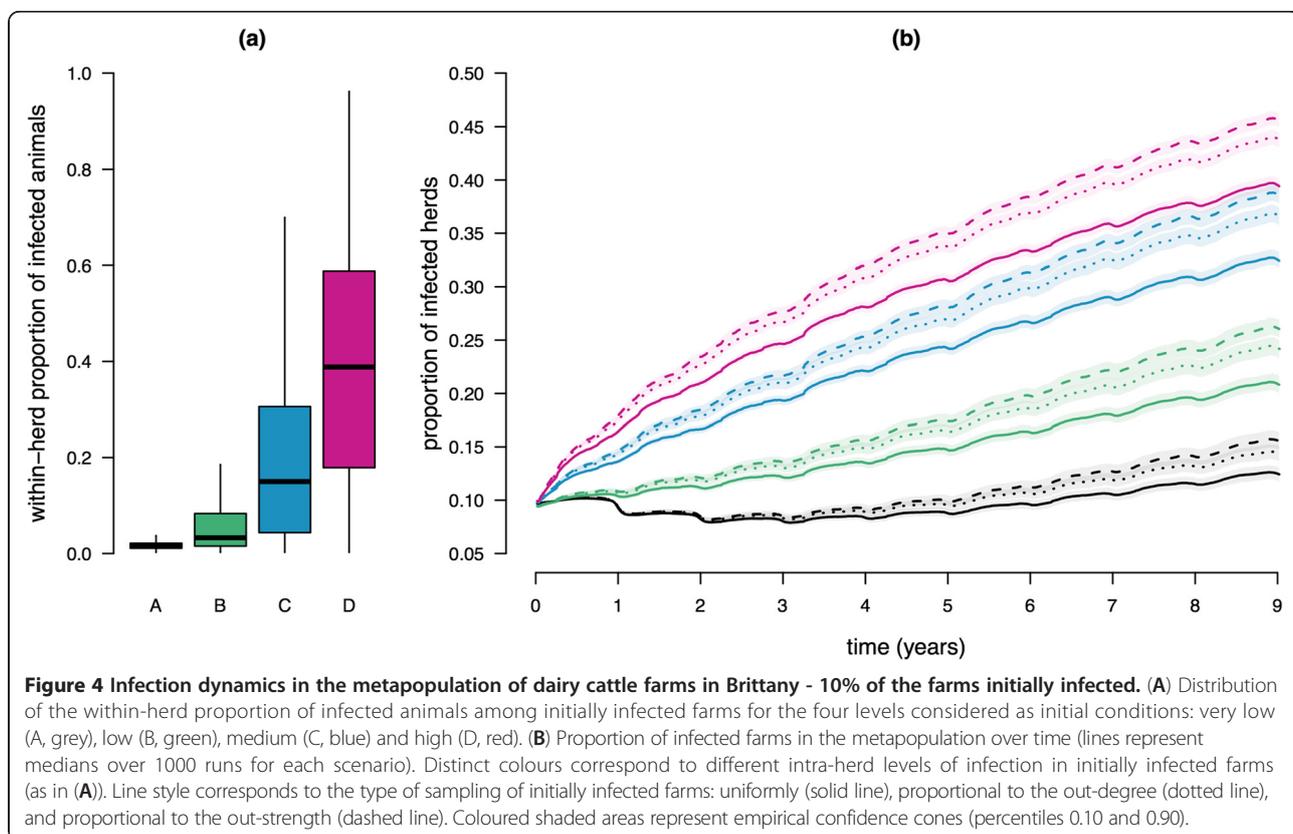
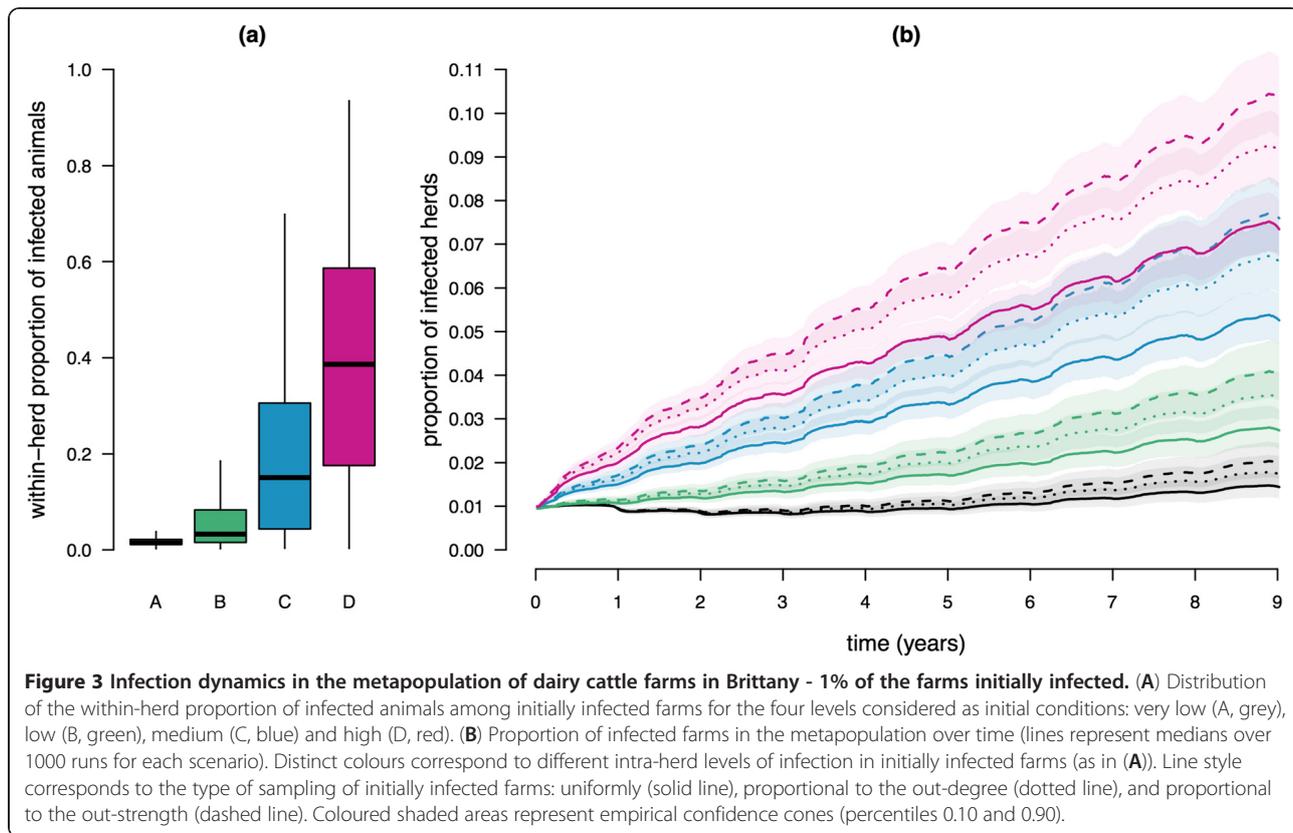


Table 1. Results of the general linear regression for the probability of acquiring infection for *Map*-free farms

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

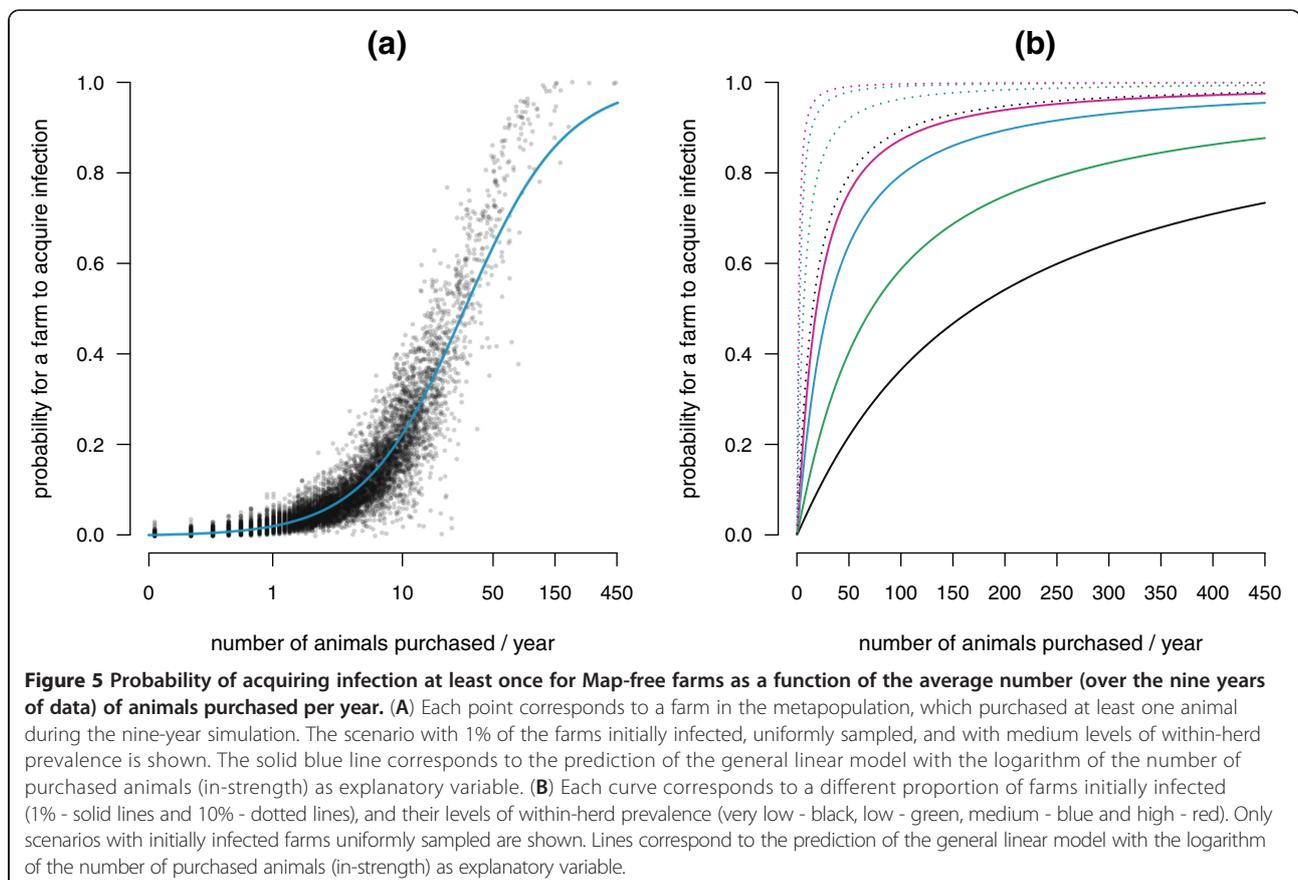
^aThe best model corresponds to the smallest AIC and the largest McFadden's adjusted R². All the *p*-values associated to variables in all models are < 0.05.

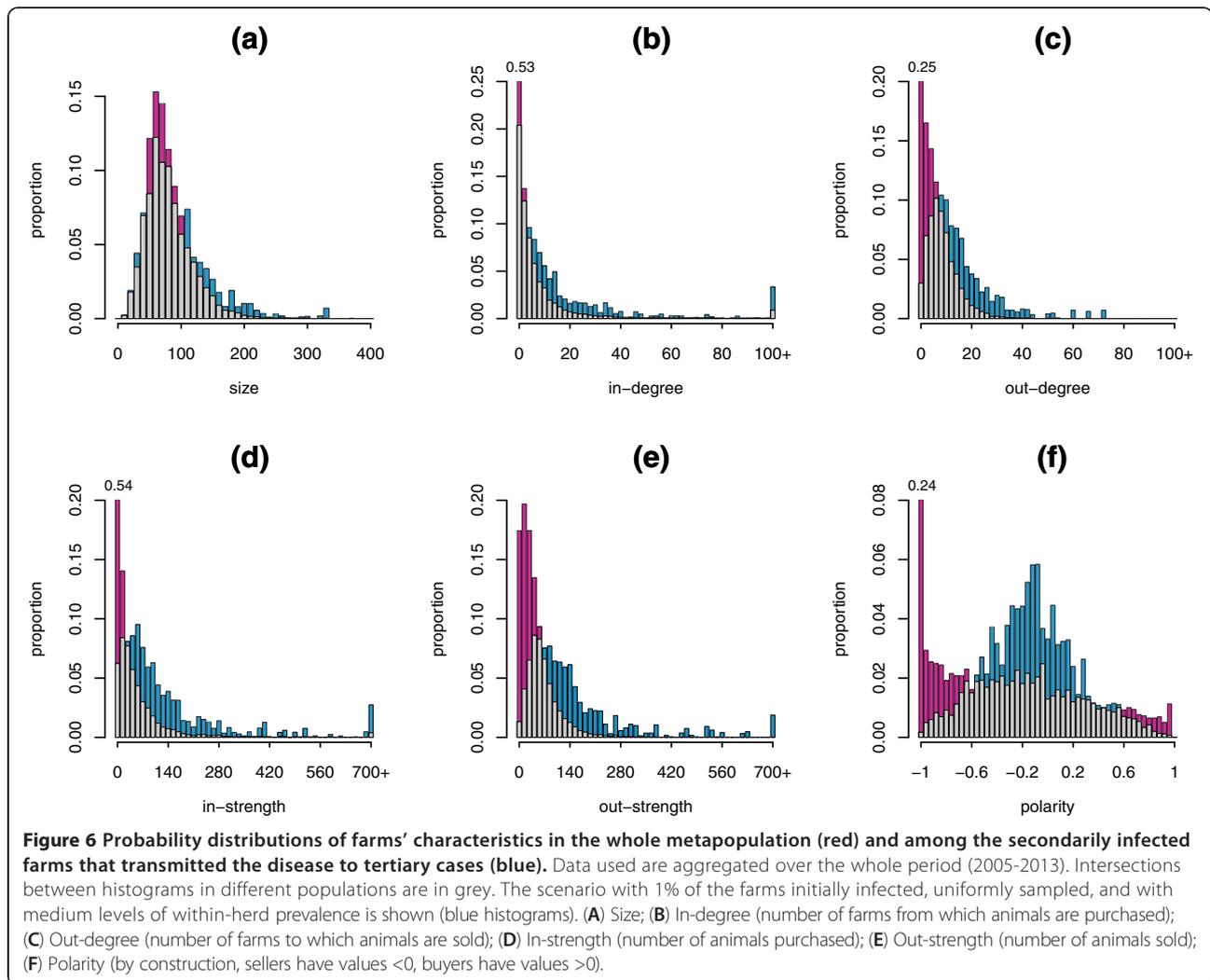
infection for *Map*-free farms was close to 1 if the number of animals introduced into the farm was larger than 25 animals per year. Also, starting from 10% of the farms initially infected at a medium level of within-herd prevalence, the probability of farm infection for an average of 4 animals purchased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





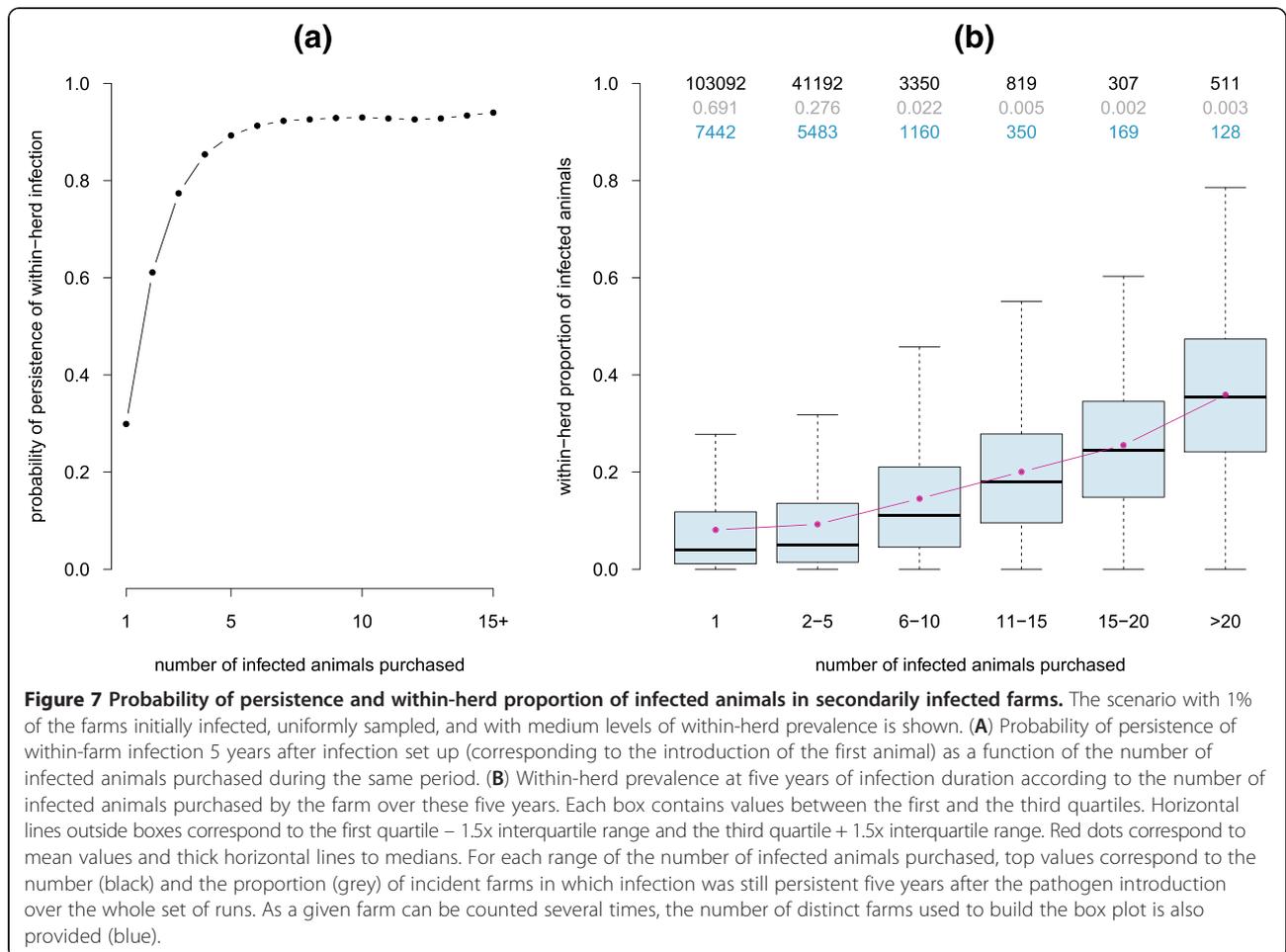
introduction of the pathogen was predicted to more than double the probability of persistence. For more than five *Map* introductions in nine years, the probability of persistence was around 90%. In addition, the within-farm infection burden also was influenced by the number of infected animals introduced 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

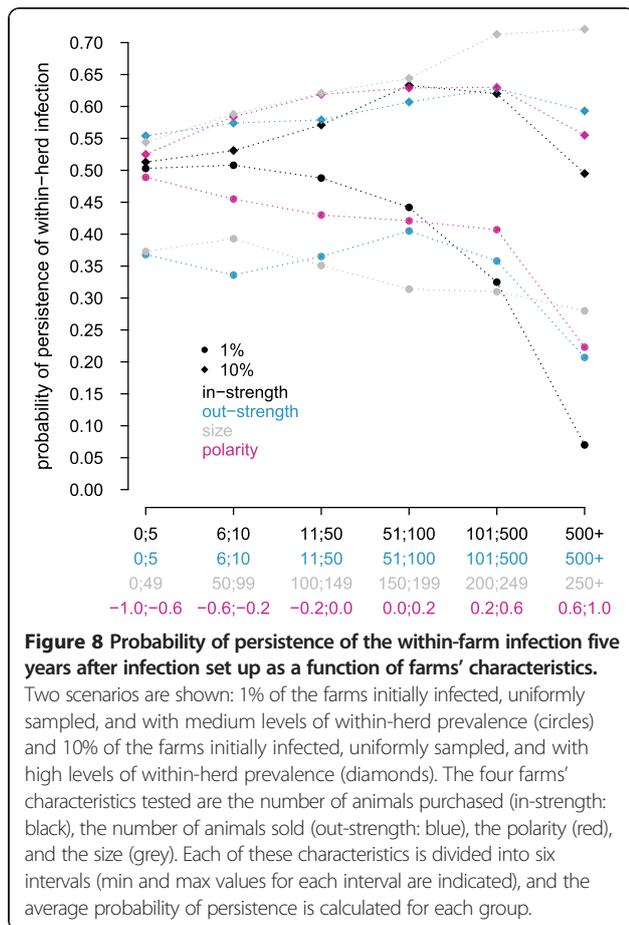
We presented here the first multi-scale spatio-temporal model to predict *Map* spread in a metapopulation of dairy cattle farms. This model couples within-farm dynamics through observed between-farm animal trade movements.



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
- Buhnerkempe 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 Johne'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 Johne'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 Johne'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, Buergeit 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 .

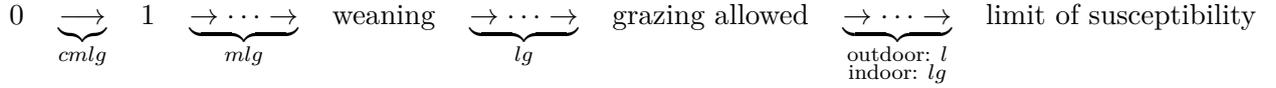
New infections ($S \rightarrow T$, except for *in-utero* transmission)

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

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

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

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

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

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

E^{INT^i} 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+).

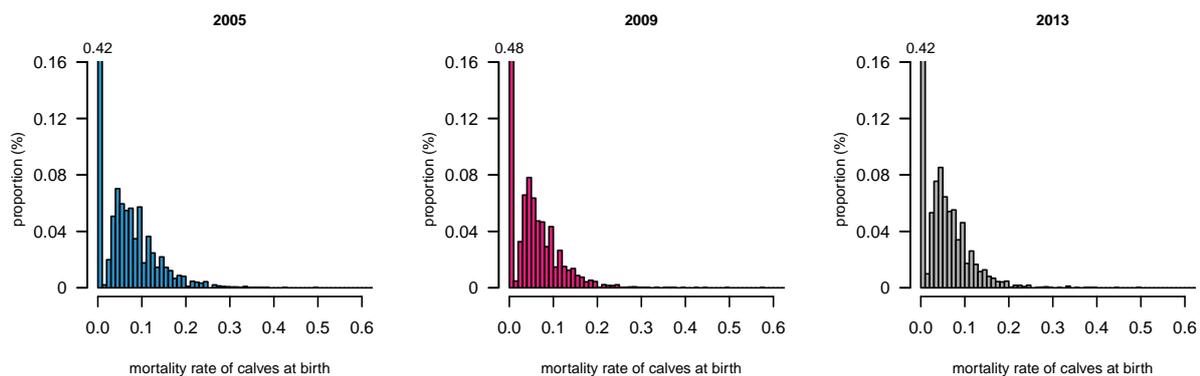
Parameters for management and population dynamics used in the *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (*Map*) infection dynamics model within a structured dairy herd.

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)	‡

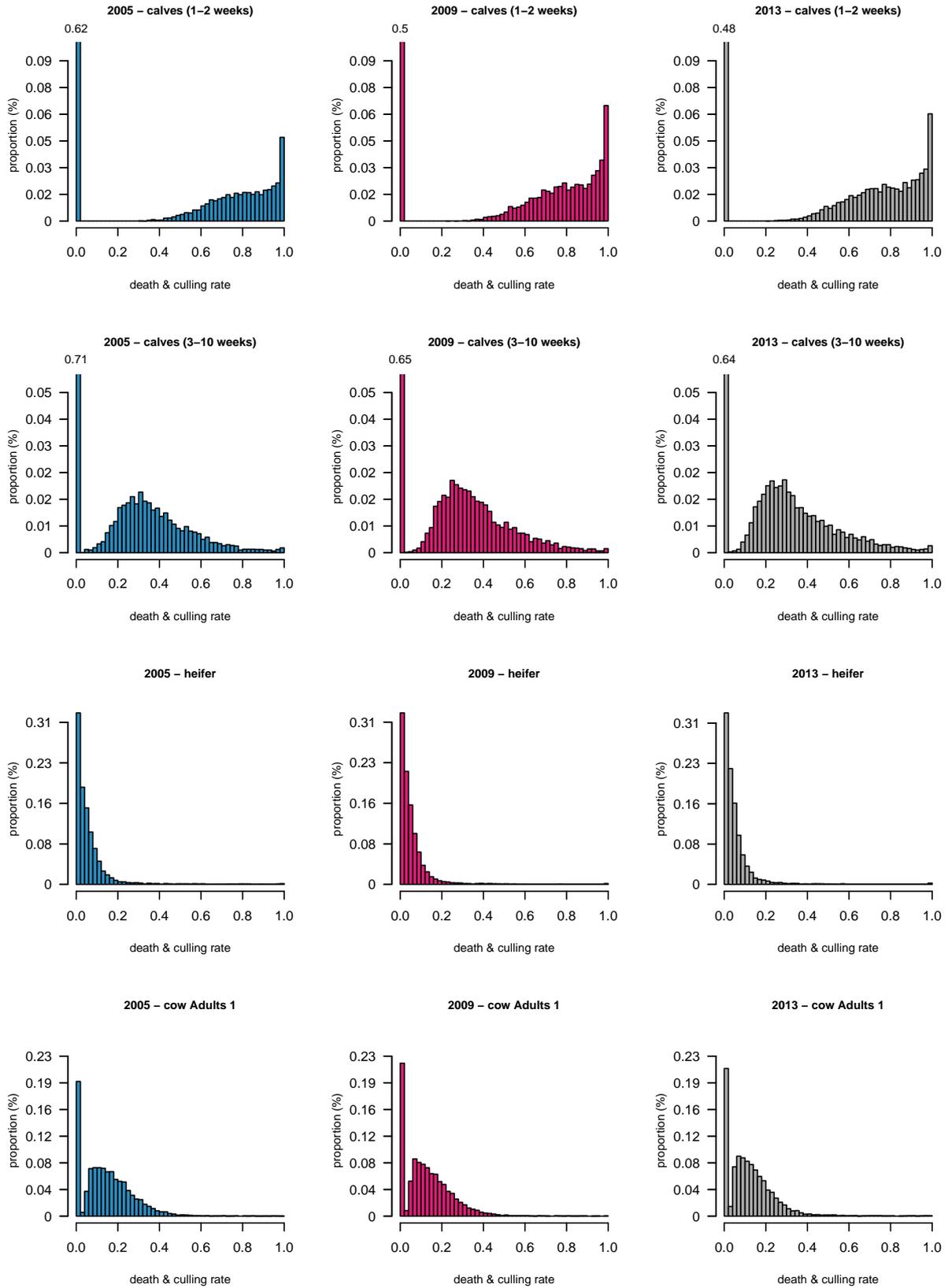
* Calibrated on data, herd specific.

† Agricultural statistics.

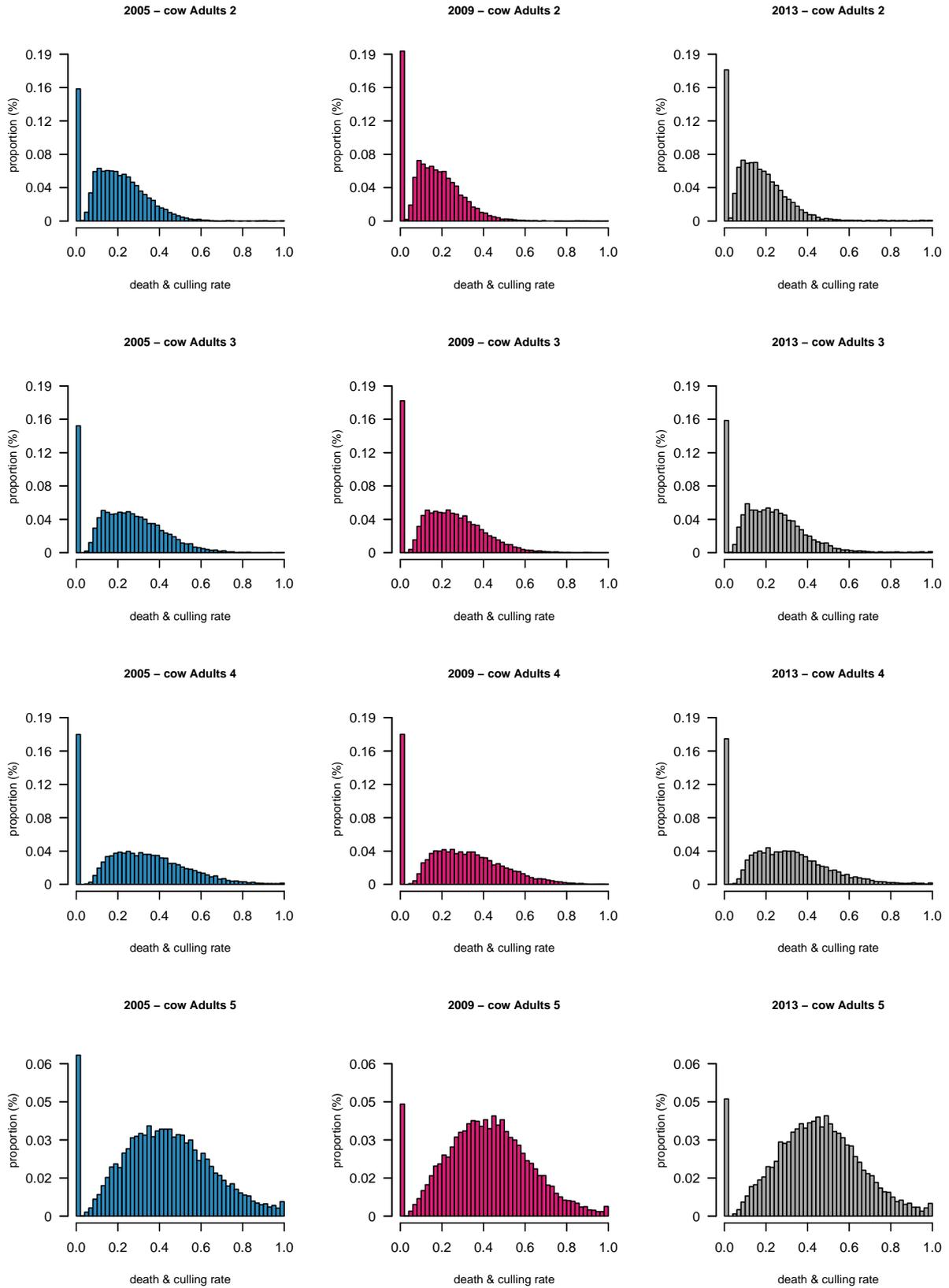
‡ Based on expert opinion.



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

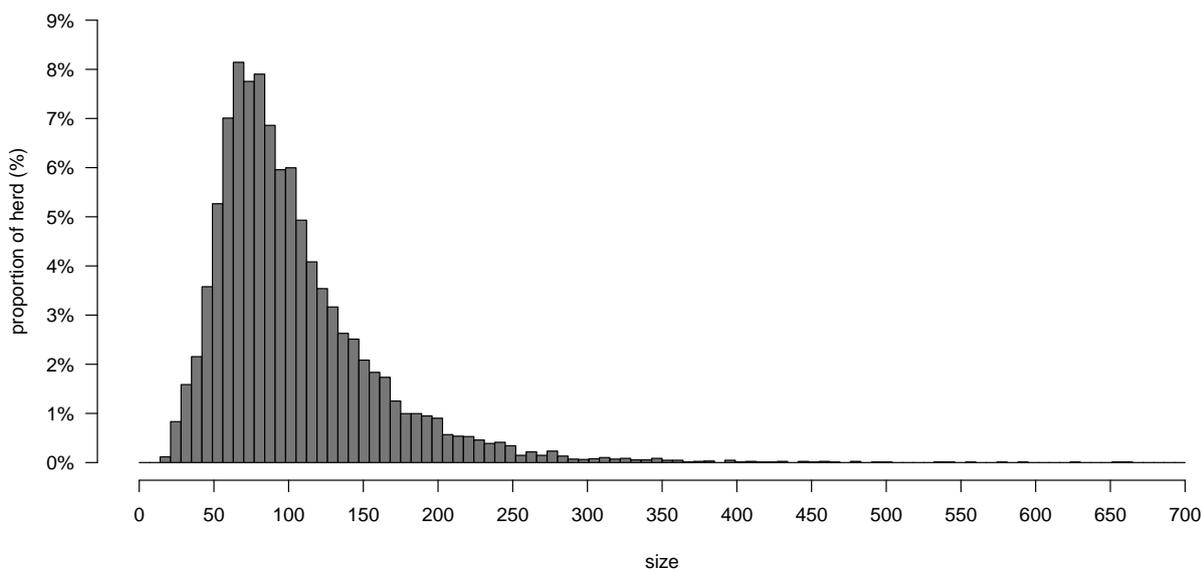
Network characteristics

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.

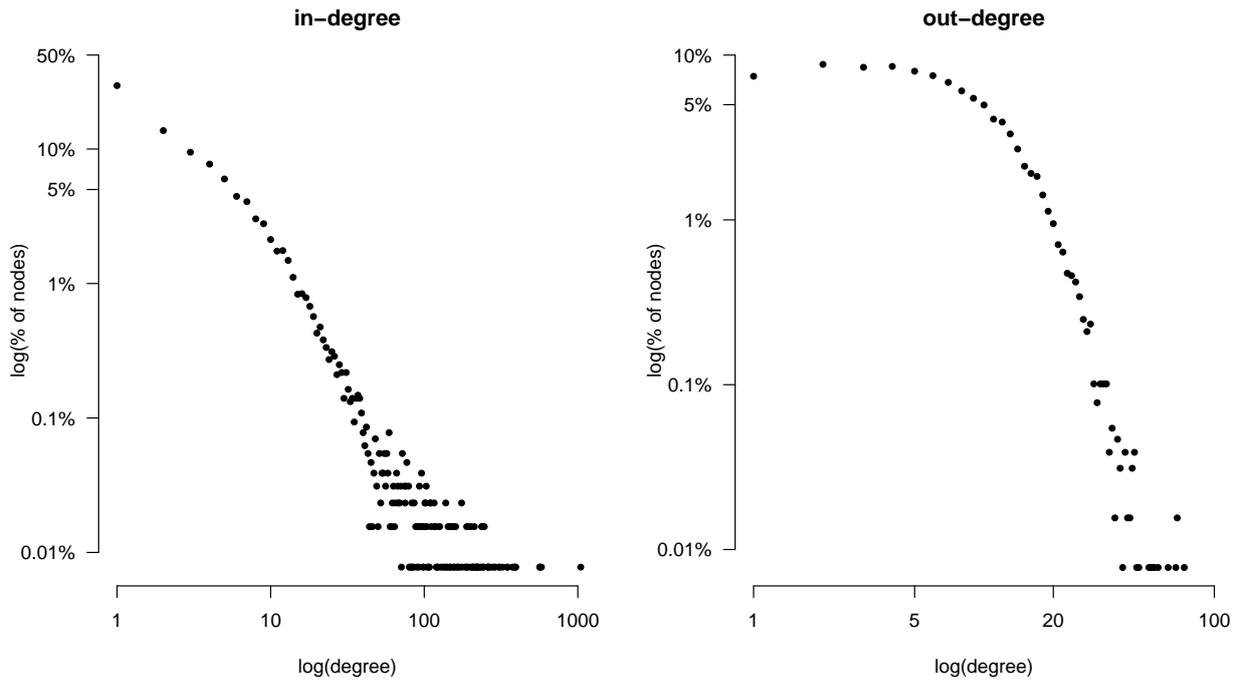
Node degree measures how many direct contacts a farm has with others in the network. In directed networks, degree can be partitioned into in-degree and out-degree representing the number of potential sources and destinations for disease transmission, respectively.

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.

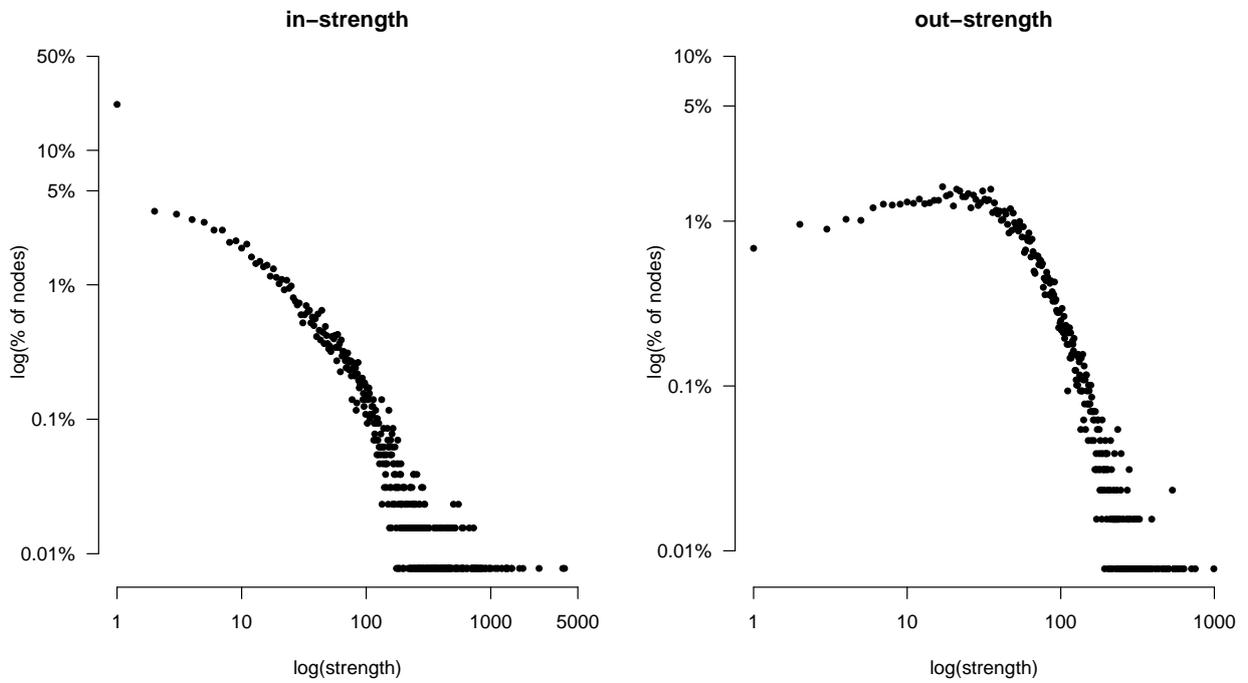
Polarity represents the ratio between the difference of in and out strengths over their sum. It accounts for the trade behaviors: farms are rather sellers or rather buyers or both at equivalent levels, (as defined in Moslonka-Lefebvre M, Gilligan C, Monod H, Belloc C, Ezanno P, Filipe J, Vergu E: Market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



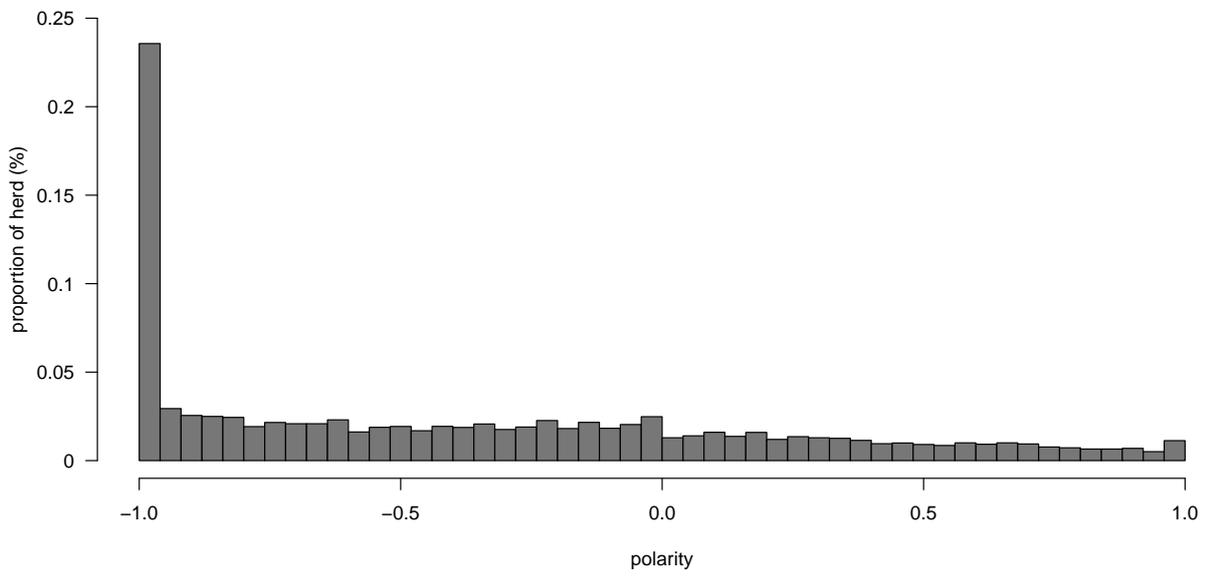
Distributions of the herd sizes of farms in the metapopulation.



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.

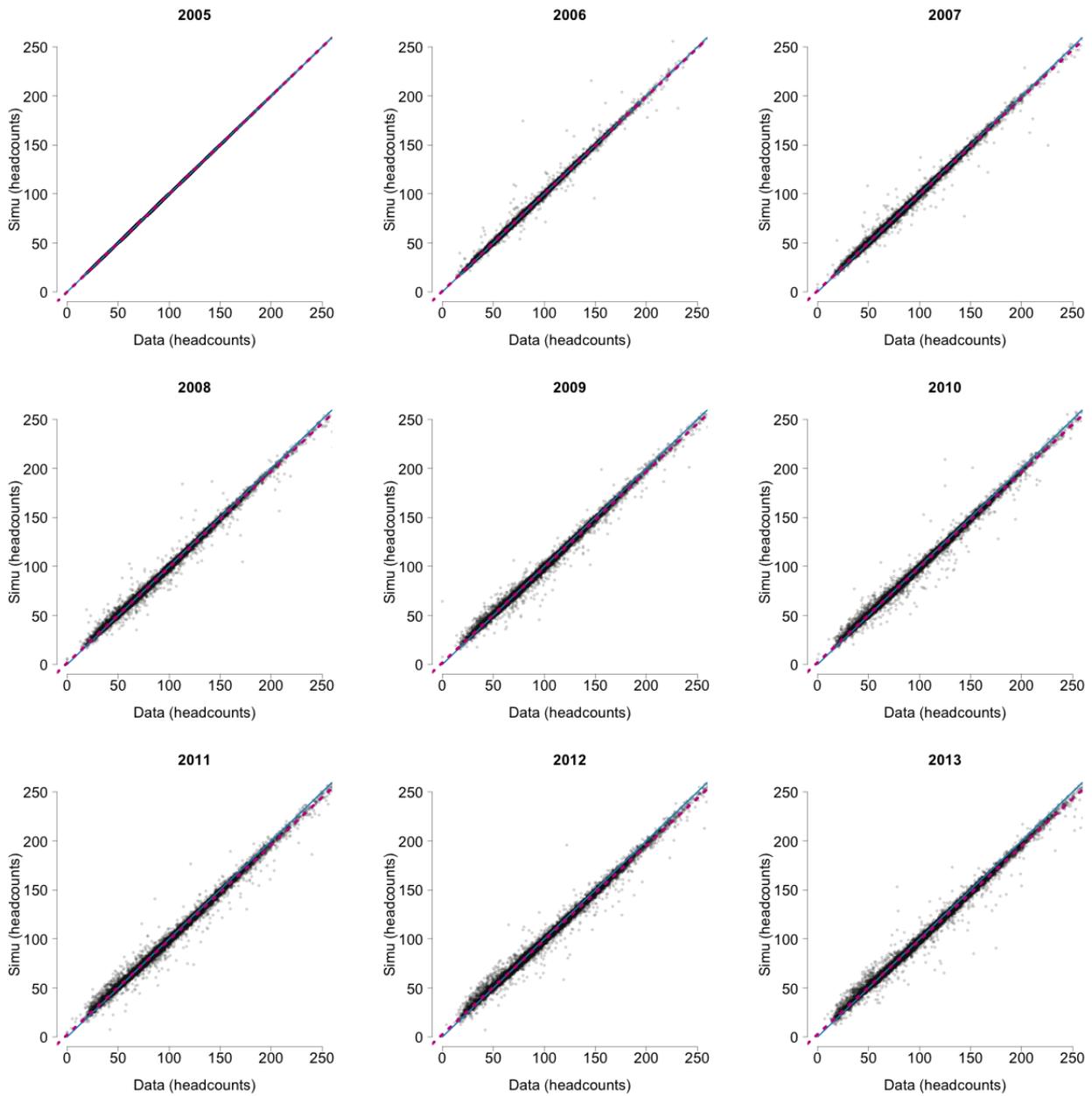
Additional file 3

Population dynamics calibration

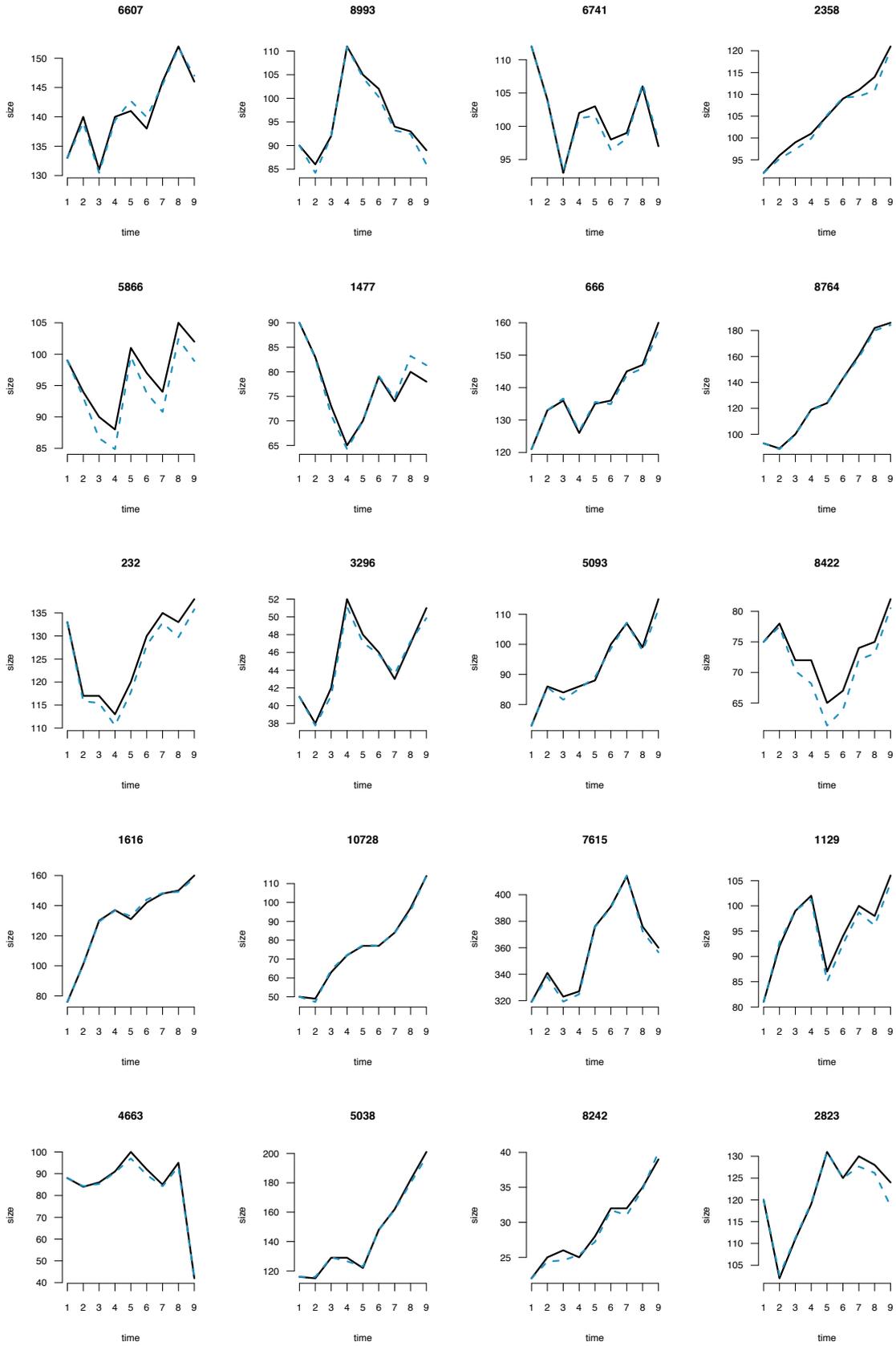
Population dynamics were simulated using herd size and management calibrated on data (explained in additional file 2) and animal movements between herds completely matched observed trade exchanges between herds.

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

Maîtrises de la paratuberculose : évaluation de scénarios de gestion

6.1 Les enjeux de la maîtrise des maladies en élevages

La maîtrise d'une maladie nécessite habituellement différentes mesures visant à réduire la persistance, la prévalence ou l'incidence d'une maladie dans une population. Elle peut être considérée dans certains cas comme la réduction de la fréquence de l'infection à un niveau biologiquement ou économiquement acceptable ou dans d'autres cas comme l'élimination totale de l'infection de la population ciblée.

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 (i.e. par la vaccination).

Une des mesures de biosécurité la plus largement recommandées afin de se prémunir de l'introduction d'un pathogène est de maintenir un troupeau fermé, ou dans les situations où cela n'est pas réalisable, de suivre de bonnes pratiques en exigeant que tous les bovins achetés soient provenus de troupeaux certifiés indemnes de maladies ou par mise en quarantaine accompagnée d'un test après l'achat (Moore et al., 2008; Mee et al., 2012). Bien que ces mesures soient efficaces pour prévenir la transmission inter-élevages (Chi et al., 2002), 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 ; Bennett, 2009 ; Ellis-Iversen et al ., 2010).

Dans le cas de la paratuberculose, 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 test-and-cull. Mais ces derniers ne sont pas suffisamment efficaces pour nettoyer les fermes (Kennedy et Benedictus, 2001) et sont très coûteux.

Les programmes sont maintenant orientés vers le contrôle et non l'éradication du pathogène. Ces mesures vont concernés une meilleur 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, mais leur efficacité sur le terrain reste difficile à évaluer.

Dans la plupart des pays, dans le cas des maladies non-controllés, l'adhésion aux programmes de contrôle sont principalement volontaire, ainsi les agriculteurs ont le pouvoir de choisir de la mise en place ou non de mesures de maîtrises dans leurs exploitations, ainsi que de la manière de le faire, c'est à dire quels types de mesures m'être en place.

Lorsque les programmes de contrôle ont été mis en place, l'application des mesures recommandées a souvent été rapporté avec une observance assez faible (Wraight, et al., 2000 ; Muskens, et al., 2003 ;. Ridge, et al, 2005 ; Coursaget, 2009 ; Taisne, 2009 ; Nielsen et Toft, 2010). Les contraintes techniques et matérielles, le manque de connaissances ainsi que la perception de la maladie par les agriculteurs ont été identifiés comme jouant un rôle dans ce manque d'application des mesures recommandées (Coursaget, 2009 ; Taisne, 2009). La définition de critères objectifs pour l'évaluation de l'efficacité des programmes de contrôle 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 agriculteurs. En outre, selon le programme de contrôle mis en place, le coût de la mise en œuvre peut être élevé, présenter un certaines contraintes (i.e. lors de campagne de tests suivi de réformes des individus, le nombres d'individus ou la fréquences des réformes peut ne pas être économiquement viable pour l'éleveur).

L'industrie bovine continue d'investir dans la recherche pour développer de meilleurs vaccins et des méthodes de détection plus efficaces, parce que surmonter ces lacunes permettrait d'améliorer la capacité à combattre la maladie. Dans tous les cas, il n'existe aucune solution rapide contre *Map*, la maîtrise de la paratuberculose nécessite la mise en place de combinaisons

de mesures actives et préventives.

Il est alors nécessaires de mettre au point des outils permettant d'évaluer ces stratégies de maîtrise à une plus large échelle. Dans ce contexte, une approche par modélisation est alors pertinente pour l'évaluation de scénarios de gestion. Elle va permettre, en un temps raisonnable et à moindre coût, de projeter l'ensemble des stratégies de maîtrise envisageables et de les comparer, et ainsi d'apporter des informations supplémentaires aux études de terrain et expérimentations.

6.2 Controlling the spread of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* at a regional scale : towards a modeling tool

6.2.1 Introduction

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

Cattle herds are not isolated populations, and there are many opportunities for disease to spread between herds. Movements of livestock connect farms regardless to the geographical distance. They represent one of the major route by which many infectious pathogens propagate at a large scale (Buhnerkempe et al., 2014; Bajardi et al., 2012). In a metapopulation of cattle herds, in addition to animal trade, the diversity of cattle farming systems (e.g. concerning 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 . 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 (Dutta et al., 2014; Bajardi et al., 2011) 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 & 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. 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). Moreover, no effective treatment currently exists against paratuberculosis.

In order to control *Map* spread at a regional scale, various measures can be implemented, focusing on external biosecurity measures, such as the control of movements of infected animals between herds or on internal biosecurity measures, to reduce 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. Internal biosecurity measures can be used to decrease within herd exposure (Marcé et al., 2011b), based on culling, hygiene improvement, and calf management. The effect of these measures is likely to vary depending on the characteristics of herds, and their effectiveness in the field remains very difficult to assess.

Control programs have been implemented in a large number of countries. However, the implementation of recommended measures was often reported with a fairly low compliance (Wraight, et al., 2000; Muskens, et al., 2003; Ridge, et al., 2005; Coursaget, 2009; Taisne, 2009; Nielsen et Toft, 2010). In most countries, in the case of unregulated diseases, adherence to control programs is mostly voluntary. Farmers have the authority to choose to implement or not some or all of the advised control measures on their farm. The technical and material constraints, the lack of knowledge, and the perception of the disease by farmers were identified as influencing this lack of implementation of the recommended measures (Coursaget, 2009; Taisne, 2009). The definition of objective criteria for assessing the effectiveness of control programs is lacking and 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. Moreover, the cost of measure implementation can be high: during a test-and-cull campaign, the frequency

and intensity of culling may be not economically feasible for farmers .

To better control the spread of paratuberculosis at a regional scale, there is need for identifying combinations of measures to be implemented and target herds to optimize the expected efficiency. Indeed, each measure taken alone could be insufficient to control *Map* spread or very high levels of implementation, that cannot be reached in the field, would be needed. However, 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 such complex control strategies. To do so, modelling appears to be a very relevant approach, allowing for reasonable amount of time and cost, to explore all possible control strategies, therefore providing additional information to experiments and field studies.

Our objective was to compare control strategies effectiveness, when 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 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 strategies were included in the model and their impact assessed through intensive computing simulations, which were analyzed using clustering techniques.

6.2.2 *Materials and methods*

Animal trade data between herds and contact network

We used animal trade data extracted from the French cattle identification database for a 9-year period, 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 are not necessarily stable 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, 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 were between farms in the metapopulation, the others being from and to external holdings.

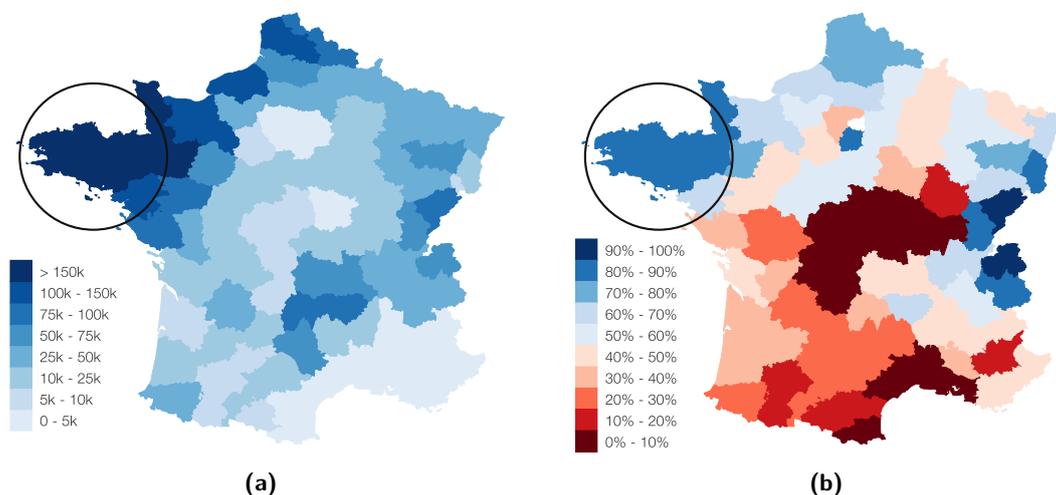


Figure 6.1 – Distribution of cattle in France : (a) number of dairy cattle, (b) proportion of dairy cows among all cattle. Black circles show the Brittany region (French cattle census datas (2010) : <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/recensements-agricoles/>).

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. (2015). 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 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 deter-

ministically 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 farm (mortality and culling rate).

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 (Is); clinically affected and highly infectious (Ic). Animals in states T , Is and Ic shed *Map* in their faeces, and thus contaminate farm environments. *Map* is able to survive in the environment. Therefore, different farm environments (Ei) 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 contact 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 are barely detected as shedders in the field and thus their shedding is neglected here. Adult infection is possible (Hagan, 1938; Windsor and Whittington, 2010) but is also very rare, and thus was also neglected.

Between-herd model of Map spread

The metapopulation model is a multi-scale model, with within-herd dynamics coupled through the observed movements of animals (Beaunée et al., 2015). In the regional metapopulation model, as stated before, animal movements were plugged from data, corresponding to a deterministic component of the model, whereas the assignment of the health statuses of moving animals was stochastically implemented. Therefore, date, origin, destination and age of animals moving were implemented deterministically. For each movement, the health status of the moved animal was randomly selected according to the prevalence of infection in the source herd. Animals with clinical signs (Ic) were not allowed to move. All the remaining health statuses were concerned by animal movements. More specifically, to assign the health status (X) to each animal in age a moving from herd i to herd j , a multinomial distribution was used with probabilities defined by the vector of prevalences in each health state (except Ic) in age group

a and herd *i*. For animals purchased from outside Brittany, the health status was 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

Controlling the spread of a disease usually requires different types of measures to reduce the persistence, the prevalence, and the incidence of a disease 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 totally eliminated from a target population.

No treatment is available for paratuberculosis. Moreover, vaccination can be barely used in France as its use causes interference with tuberculosis diagnostic and is therefore subject to case by case authorization according to strict rules.

Therefore, current approaches to fight this disease involve a combination of (1) reducing 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) reducing the probability of *Map* transmission within farms (i.e. the implementation of internal biosecurity measures), (3) reducing the number of infected individuals (i.e. using test-and-cull measures). We considered five measures : test of trade movements, hygiene improvement, culling of *Ic*, calf management and test-and-cull. Each of the measures are defined in detail thereafter.

Test at purchase

To prevent the introduction of infected animals in a herd, traded animals can be tested with different targeting conditions (TC) for applying these tests :

TC1 Only incoming movements from other herds ;

TC2 Only outgoing movements from targeted herds ;

TC3 Incoming and outgoing movements from herds ;

TC4 Only outgoing movements from herds having at least one *Ic* at the moment of the test implementation ;

TC5 Only outgoing movements from herds that have recorded at least two *Ic* in the past ;

TC6 Only incoming movements in herds with an average number of incoming movements per year above a given threshold ;

TC7 Only outgoing movements from herds with an average number of outgoing movements per year above a given threshold.

Hygiene improvement

It consists in *Map* removal from milk and colostrum by use of substitutes or pasteurisation, leading in the model to the blocking of the two transmission routes concerned, and in the decrease of *Map* abundance in the environments through cleaning of all farm environments, corresponding in the model to an increase in the removal rate of the bacteria from the different environments (reference value of removal rate : 0.4).

*Culling of *Ic**

It consists in a quicker removal of clinically affected animals, reducing the mean time spent by these animals in the farm after the onset of clinical signs (reference value : 26 weeks). This measure aims at limiting the contribution of individuals contributing the most to the environmental contamination.

Calf management

It corresponds to the separation of calves from adults to reduce their exposure to shedding adults. This measure impacts the transmission route related to the general environment (reference value for the level of exposure : 1.0, corresponding to no reduction of contacts).

Test-and-cull

Test-and-cull strategies were applied on average 6 months after the onset of the first *Ic*, and then implemented once per year. This measure is characterized by the age of the animals tested (all animals older than two years), the proportion of animals detected as positive that are removed (50% or 100%), and sensitivity and specificity of the test (values in Table 6.1). For reasons of viability or performance of the herd, the farmer could decide to not cull all of the detected animals. Animals removed are then replaced by animals of the same age with a health state chosen according to the whole prevalence in the metapopulation in that age group.

Tests sensitivity and specificity

Sensitivity and specificity of diagnostic test values used were based on values found in the literature (Nielsen & 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, which respectively correspond to tests with low and medium efficacies.

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

Test	Se for <i>T</i>	Se for <i>L</i>	Se for <i>I_s</i>	Se for <i>I_c</i>	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

Conditions for simulation

The parameter values of the within-farm model related to the infection dynamics are identical to those presented in Beaunée et al. (2015) (see Additional file 1, section B in Beaunée et al. (2015)). Parameters related to 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. (2015), for distributions of these parameters). Animal movements between farms completely match observed trade exchanges between farms (data described in section : Animal trade data between herds and contact network).

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 dynamics varying from 1 to 10 years).

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, resulted in 98 scenarios (described in Tables 6.2 and 6.3). Then, measures were considered combined, all the possible combinations of intensity and coverage described in Table 6.4 being considered, resulting in 19 110 scenarios of control strategies. For each scenario, results were obtained from 50 runs over 9 years.

The model outputs were all considered at the last time-point in simulation (specify otherwise) the mean proportion of farms infected in the population, the mean prevalence of infection in infected farms, the variation in the proportion of infected herds and the probability to purchase at least one infected animal during the nine year period of simulation.

The variation in the proportion of infected herds, was calculated as the slope coefficient of the dynamic of the proportion of infected herds over the three last years. The probability to purchase at least one infected animal for an holding corresponds to the ratio between the number of repetitions during which there was at least one animal infected purchased over all

repetitions, and it is therefore directly linked to the probability to get infected. It was calculated based on 1000 repetitions, and therefore only for few scenarios because of the considerable time required for 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 at purchase	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	Proportion 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 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 in 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	Contacts between calves and adults	% of targeted farms	Id
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 groups of scenarios exhibiting some degree of similarity and to characterize them, a clustering approach and exploratory data analyses were used. Practical implementation was performed in the R-software.

Table 6.4 – Description of the levels used for each measure, in the study of strategies combining several measures and the effort level associated.

Measure	Intensity	Coverage	Effort (score level)
Culling of <i>Ic</i>	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
Test at purchase	TC1	50%	8 / 12
	TC4	-	6 / 8
	TC6	10	3 / 6
Test-and-cull	50%	25%	4 / 6
	50%	50%	8 / 12
	100%	25%	8 / 12
	100%	50%	12 / 16

First, to determine the number of clusters to extract, a hierarchical clustering was performed using the *hclust* function. Then, the K-means clustering method (*kmeans* function) on standardized data was used to build the groups, completed by the study of the within groups sum of squares by number of clusters extracted in order to confirm the appropriate number of clusters.

An exploratory stratified analysis was performed using *catdes* function of package *FactoMineR*. Considering each cluster as category of a categorical variable, analysis was done for each level of control measures. In particular, level of exploratory variable were ranked with respect to their distribution within each cluster.

Using a score to prioritize scenarios

A 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. This

score was based on a empirical score of effort where the weight associated to each control measure depends on the level of intensity and coverage used (Table 6.4). The score is calculated as the sum of the points associated to the different measures implemented, according to their intensity and coverage. This score can be weighted by the number of measures, in order to normalize it. The number of points associated to each control measure was based on expert opinion. Therefore, it is a subjective measure of the effort required to implement a panel of measures and is not directly related to the economic cost of the strategy. To define appropriate intervals of the score scale we used a clustering approach in order to find the optimal cutting, it was done using the K-means clustering method.

6.2.3 Results

Measures considered alone

Testing animals at purchase reduced the speed of *Map* spread but did not decrease the proportion of infected herds in the metapopulation, compared to the initial situation (Fig. 6.2). The effectiveness was higher for strategies based on the most accurate test (scenarios 20 to 38). To obtain the same level of effectiveness, testing animals at purchase only in herds having clinically affected animals (scenarios 10, 11, 29 and 30) required 2 to 3 times less tests than the other scenarios, regardless the test sensitivity (data not shown).

Increasing the culling rate of affected animals after the onset of clinical signs, as well as improving hygiene by increasing bacteria removal in farms every week, had a greater impact than tests at purchase on the reduction of final proportion of infected herds. However, for both measures, none of the tested levels allowed to reduce the prevalence in 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 of all of the farms. The use of a substitute or pasteurisation of milk and colostrum also was assessed, but this measure had barely any effect (not shown here).

Test-and-cull had only a limited effect when removing 50% of the animals with a positive diagnostic test (in the interval of age selected, scenarios 1 to 5 and 11 to 15). There is only a limited effect of the test used, results obtained with Test 2 being slightly better than with Test 1.

Decreasing the exposure of calves to shedding adults largely reduced *Map* spread and yielded the best effectiveness. However, complete separation of calves from adults (0% of exposure) was needed to achieve a decrease in herd prevalence below the initial situation.

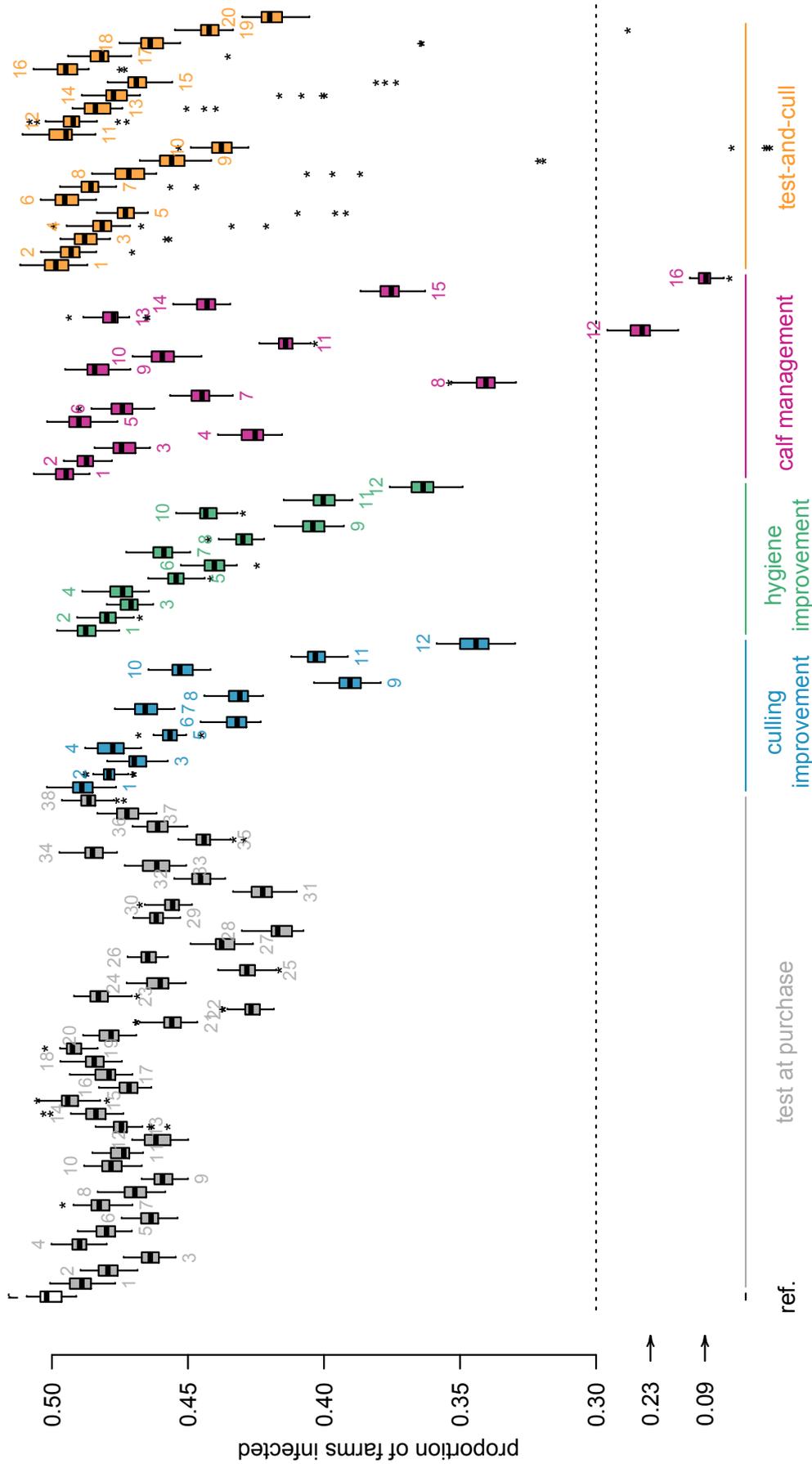


Figure 6.2 – Proportion of herds infected after nine year of simulation in an endemic context, according to the measures implemented (type, level, proportion of farms implementing the measure). Each box contains values between the first and the third quartiles. Vertical lines outside boxes correspond,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

Combination of control measures

Combining control measures allowed to reduce further the proportion of infected herds and the within-herd prevalence. For some combinations the proportion of infected herds even decreased below the initial herd prevalence. However, regardless the intensity levels and coverages used, even in the case they were combined at their highest values, eradication was never reached. *Map* persistence in the metapopulation was always 100% (i.e. all runs) exhibited at least one infected herd in the metapopulation.

Only 36% of scenarios allowed to decrease the initial proportion of infected herds (Figure 6.3), corresponding to 0% of scenarios with 1 measures, 4% with 2 measures, 13% with 3 measures, 31% with 4 measures and 53% with 5 measures. However, a decrease in the proportion of infected herds was induced in 51% of the scenarios after nine years, and even for moderate levels of implementation for 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 (see Figures in supplementary material). More precisely, the performance of the result increased with the level of implemented measure. As expected, scenarios using the Test 2 generally gave better results.

The clustering enabled to highlight six groups (Figure 6.4), the first three (A, B and C) rather including scenarios with an increasing proportion of infected herds, and the other three a decreasing proportion of infected herds. Each cluster was then characterized by the level of measure of their constituting scenarios. Thus, 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 is observed.

The analysis of the contributions of the different measures to distinguish the clusters shows that all the measures have a significant role (when testing the distribution of measure modalities, the p-value of the chi-squared test were all below 0.01). The analysis of measures (level of intensity and coverage) characterizing each cluster highlighted the following key trends.

Clusters *A* and *B* are characterized by an over-representation of measures modalities with low intensity and / or low coverage and the lack of measures, and an under-representation of modalities with high intensity and / or coverage. Contrary, clusters *E* and *F* both are characterized by an over-representation of strong measures modalities (high intensity and coverage or one high and the other one at moderate level). Cluster *D* is characterized by a combination of modalities at high and moderate levels. These three clusters are characterized by an

under-representation of low modalities and the lack of measures. Cluster *C* is characterized by an over-representation of intermediate modalities, and an under-representation of both high modalities and the lack of measures. Moreover this cluster is also characterized by a number of significant modalities (under- or over-represented) lower than the other clusters. Moreover, a lack of test at purchase was only over-represented in cluster *A* and *B*, and seems to be characterized by an over-representation the Test 1, contrary to cluster *D*, *E* and *F* that seems to be characterized by an over-representation of Test 2.

It also seems that clusters *A*, *B* and *C* are characterized by an increase in the proportion of infected herds, while clusters *D*, *E* and *F* are characterized by a decreasing trend in the proportion of infected herds. It was not possible to reach the cluster *F* if the calf management is not implemented, and 91% of the scenarios without calf management did not allowed to reach the cluster *D* and *E*. Similarly, 76% and 72% of scenario, respectively without hygiene improvement and faster culling of *Ic* did not allowed to reach cluster *D*, *E* and *F*, and thereby induce a decrease in the proportion of infected herds.

Therefore, the three measures : Calf management, hygiene improvement and a faster culling of *Ic*, seem to be the most important, and measures based on a test seem to be of secondary importance.

The use of a score associated to each scenario based on the effort required to implement associated measures highlighted that slowing and 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 gave a linear relationship between efficacy and the effort, while the weighted score (accounting for the number of measures) highlighted more interpenetration between the different groups. 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 an holding, to purchase at least one infected animal, during the nine year period, can be significantly reduced by the use of internal and external biosecurity measures. This probability, compute for each of the holdings taken into account in the metapopulation, is shown in Figure 6.7. These results represent hypothetical scenarios, therefore, to avoid any misappropriated uses of these results, holdings were not represented at their geographical position (see the caption of the figure) in order to keep the data sufficiently anonymous.

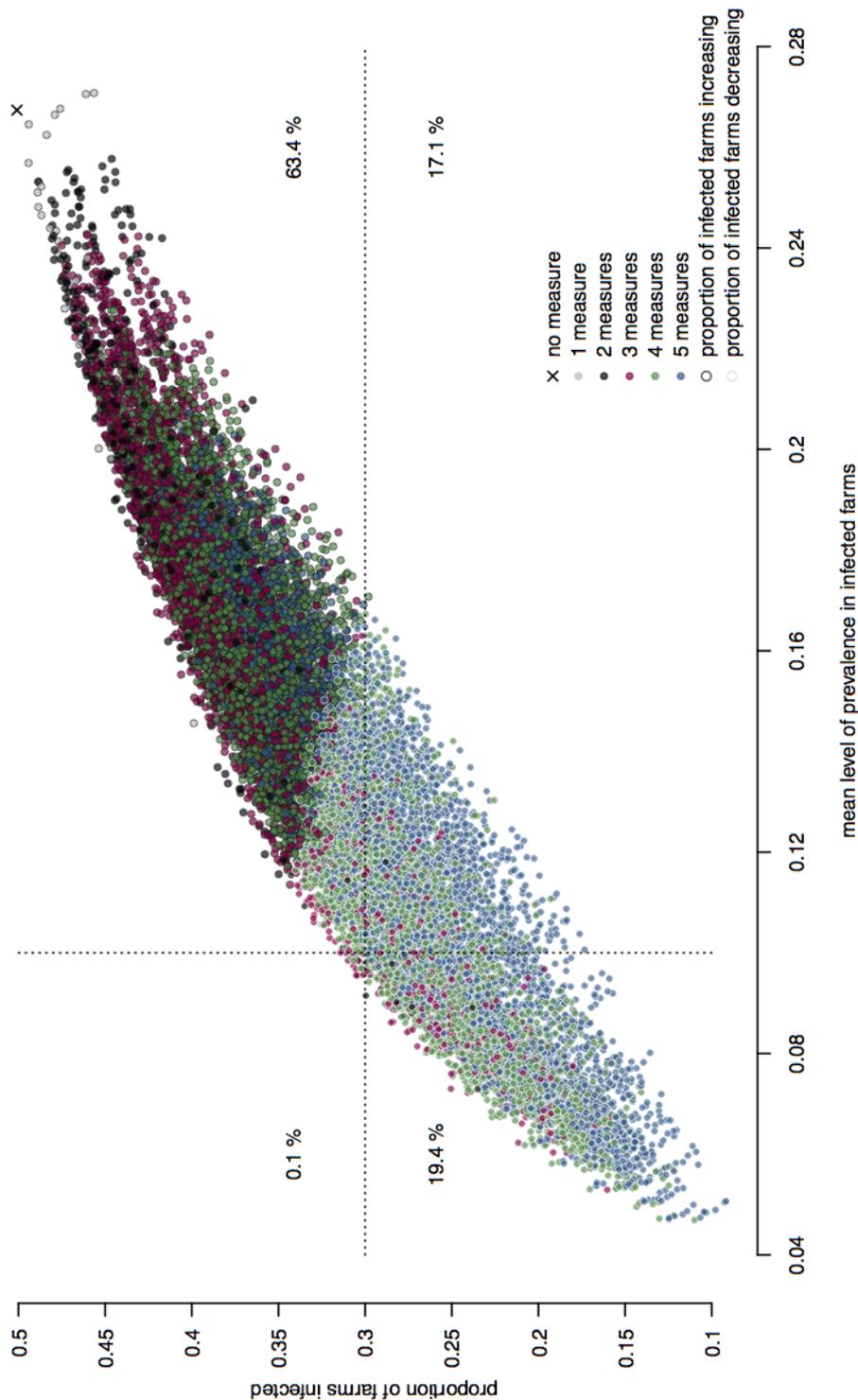


Figure 6.3 – Evaluation of the effect of various control strategies according to the number of measures implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.

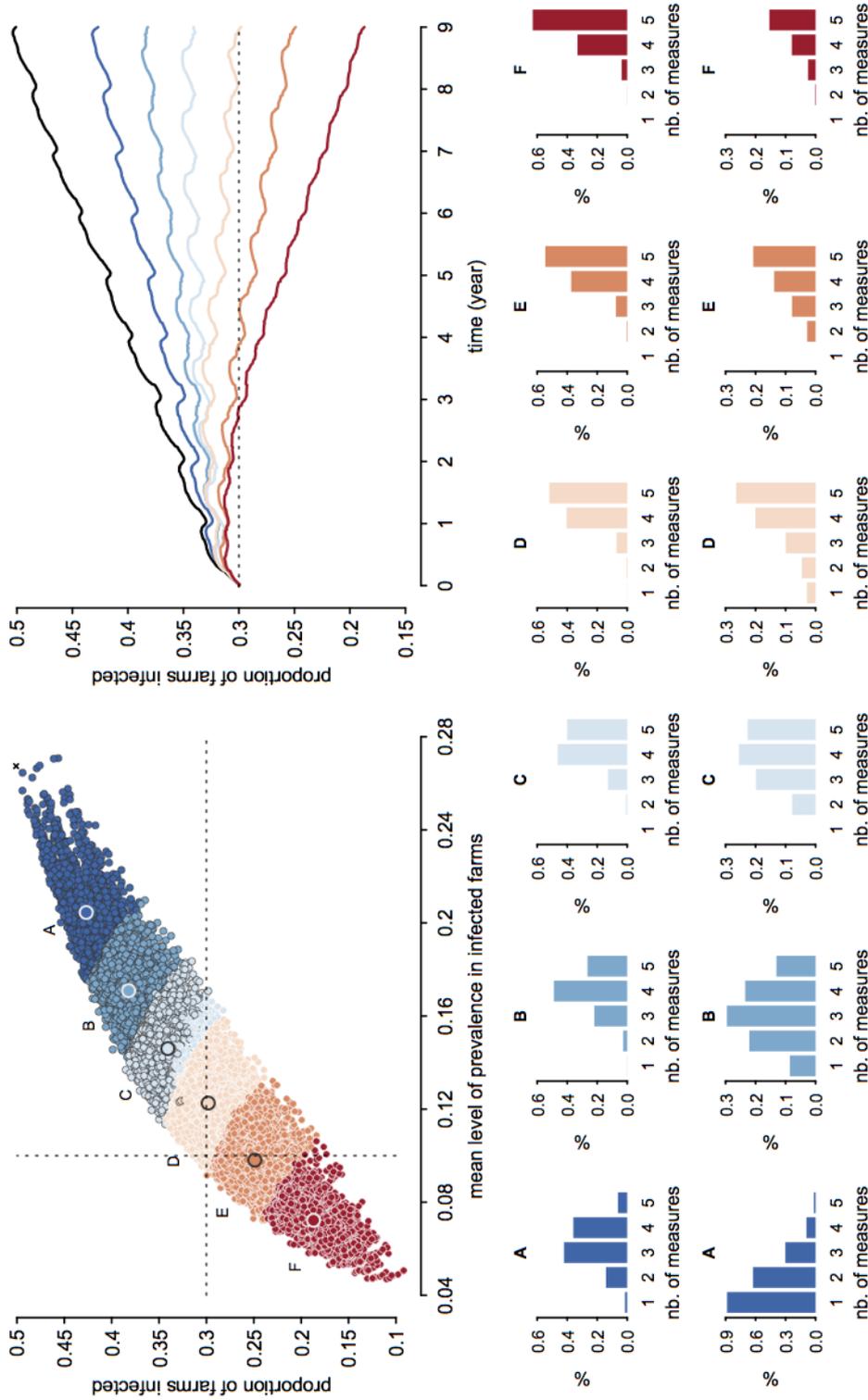


Figure 6.4 – (a) Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence in infected farms. Colors correspond to groups obtained by clustering analysis. Squares correspond to scenarios nearest to the center of gravity of each cluster. (b) Proportion of infected herds over time for scenarios corresponding to the gravity center of each cluster in (a). (c) Distribution of the number of measures by scenarios within each cluster. (d) Proportion of scenarios with a given number of measures present in each cluster (e.g. among scenarios considering three measures, $x\%$ are in cluster A, $x\%$ in B, etc.).

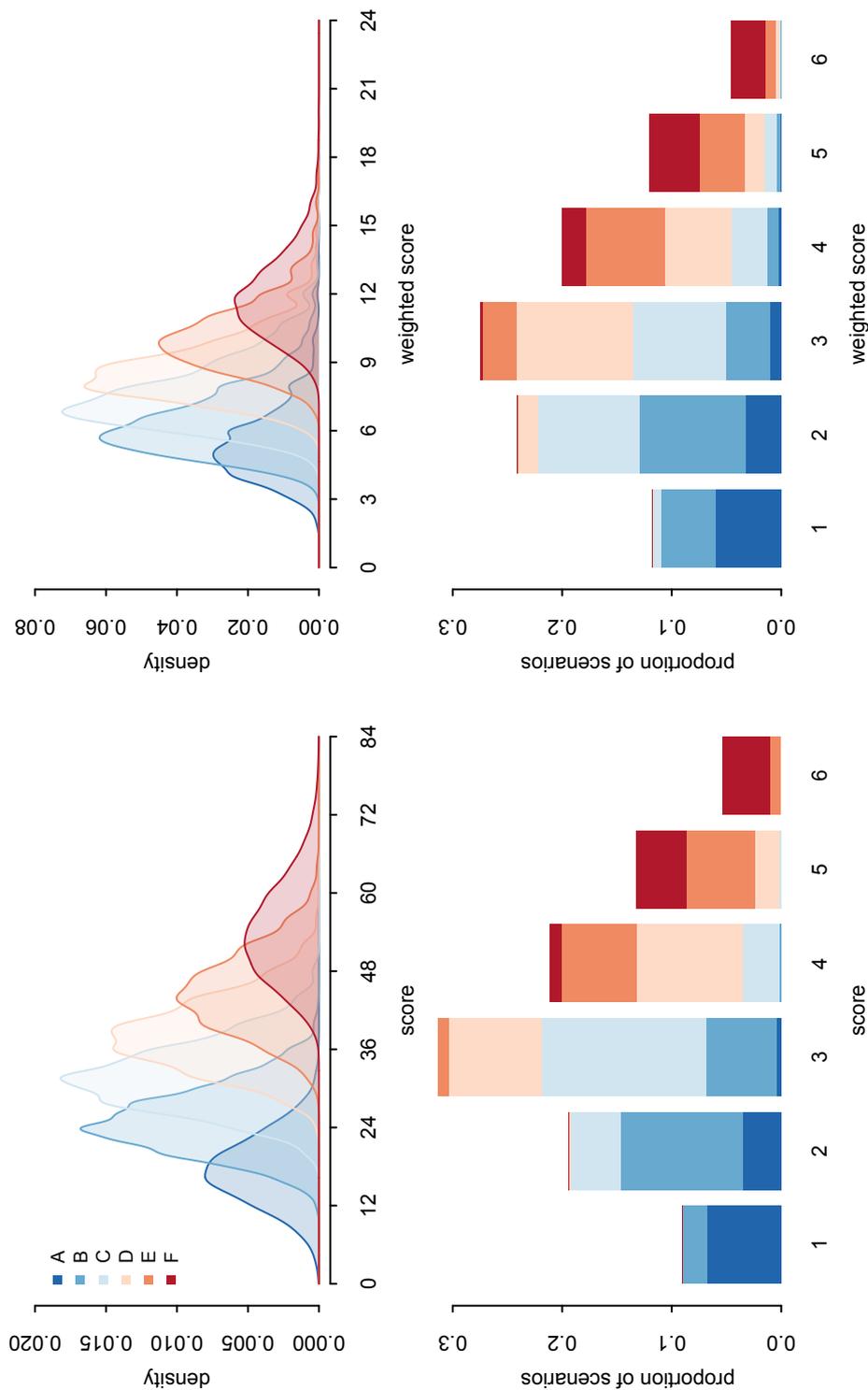


Figure 6.5 – (a) Distribution of the unweighted score and the weighted score within each cluster. (b) Distribution of scenarios depending on the cluster they belong, according to the score group (determined by clustering analysis on the score)

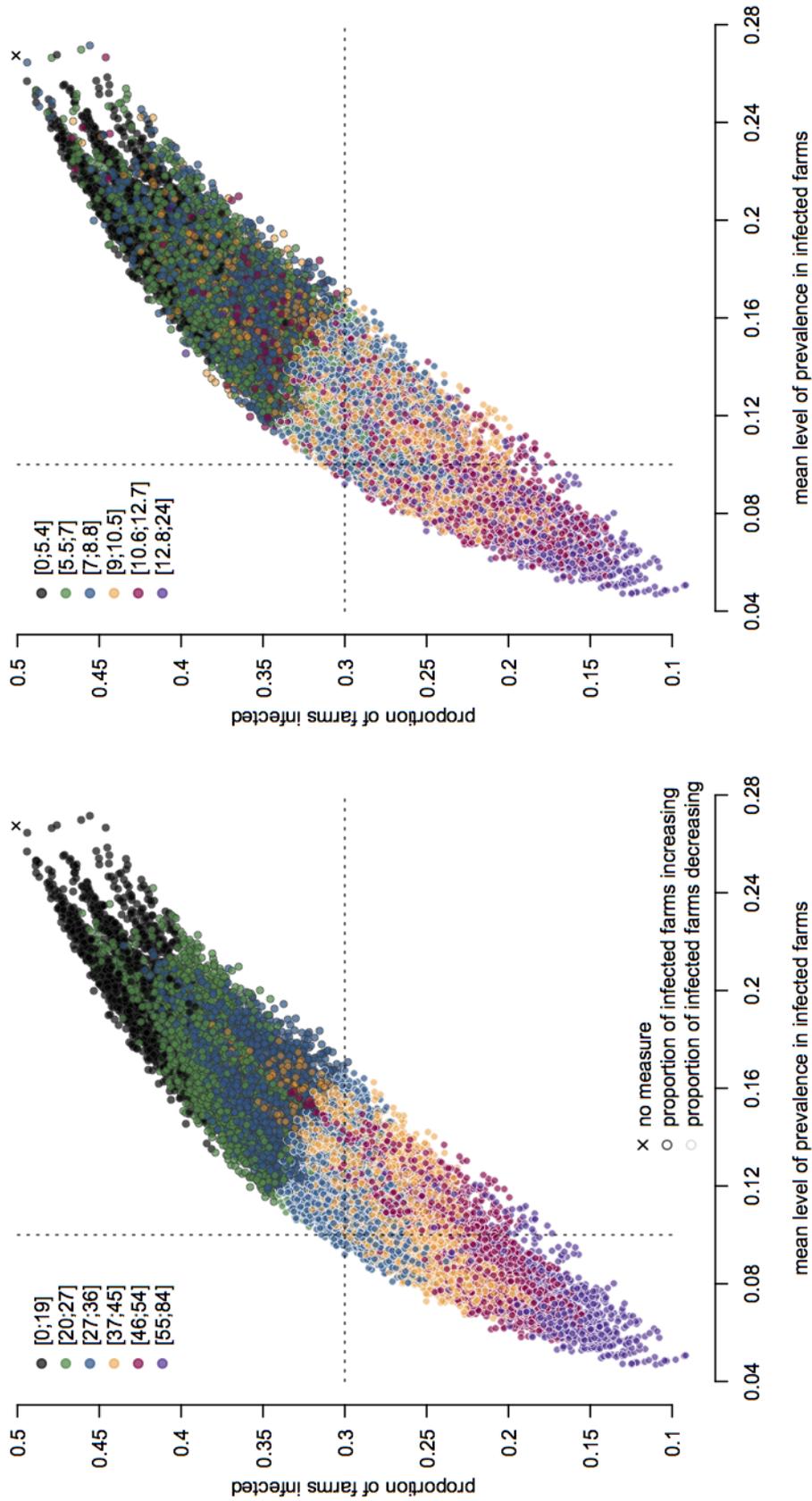
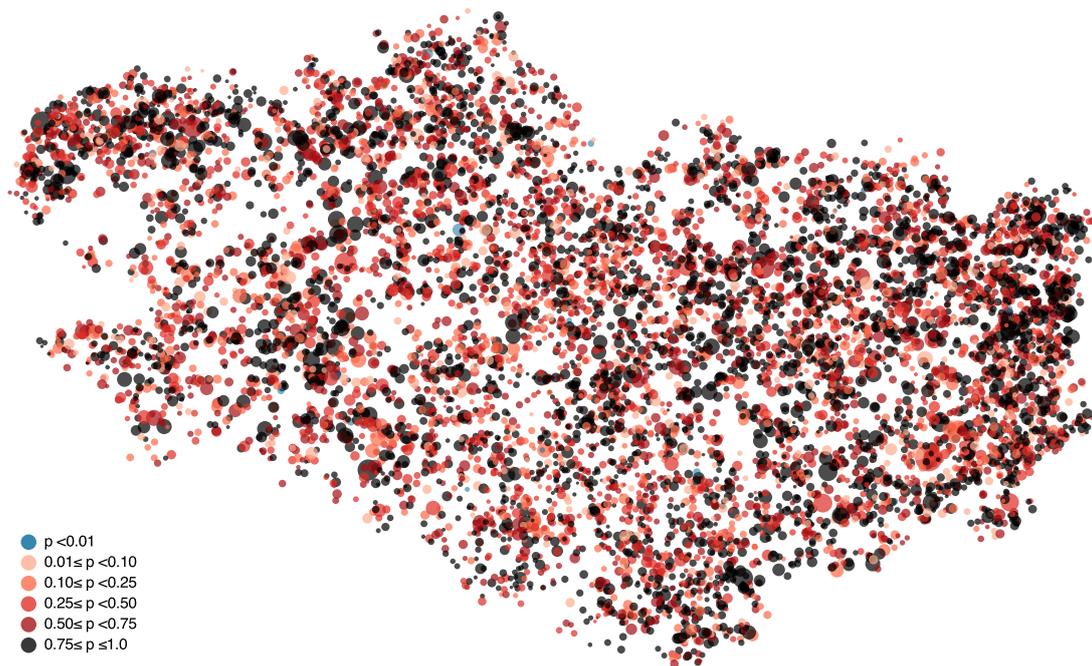
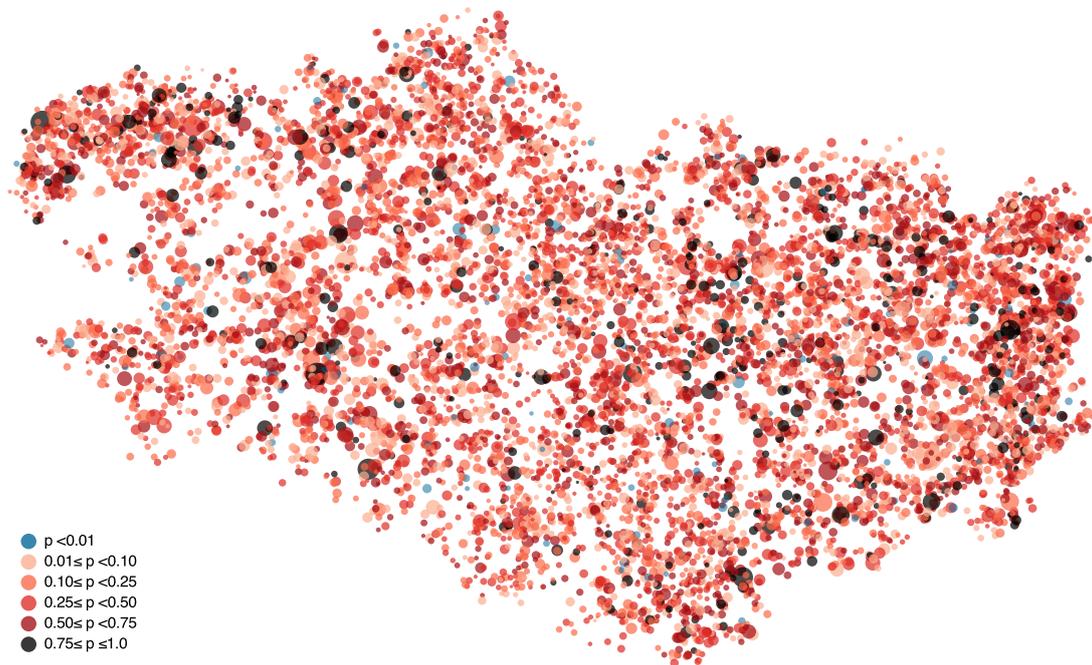


Figure 6.6 – Evaluation of the effect of various control strategies according to the effort required : (a) unweighted score and (b) weighted score. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.



(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 whose perimeter is proportional to the number of holdings present in the municipality. (a) Scenario with no measures implemented and (b) the closest scenario from the gravity center of the cluster F. Size of the points correspond to the herd size, and color correspond 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.

6.2.4 Discussion

Objective of this study was to compare the effectiveness of a large panel of control strategies, with the aim to control *Map* spread in a metapopulation of dairy cattle herds, using our modelling framework. 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. Simulations performed in this study showed that combining at least two control strategies (at plausible levels) are able to slow down the progression of the pathogen and sometimes decrease the amount of infected herds. By intensive simulations, we were able to prioritize between a large panel of control strategies based on different control measures, defined by their respective intensity of implementation and the coverage in terms of proportion of herds concerned.

As many other 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 is available. There is currently a need to develop more sensitive detection methods.

Another way to do this is to alter the contact network topology by modifying the distribution of trade animal movements over the metapopulation of herds, by promoting purchase in herds having identical or better statuses with respect to *Map* infection. Previous studies have shown that such measures could have an impact on pathogen spread (Ezanno et al., 2005; Gates et al., 2013; Gates & Woolhouse, 2013). However, such trade regulations require a good knowledge of the epidemiological status of the metapopulation, which is difficult in the case of paratuberculosis currently, partly due to the low test sensitivity and the silent nature of the disease.

We have shown that reducing the infection prevalence within infected herds was possible

thank 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 are not equivalent. As expected, the use of substitute or pasteurisation for milk and colostrum has almost no effect, which is consistent with the fact that the contributions of these transmission routes are low (Marcé et al., 2011a). The other measures, when used alone, allowed reducing *Map* spread in the metapopulation, but never reaching a declining of the infeted herd proportion if considering moderate levels of measure. The level of intensity and coverage of calf management seem critical in the scenarios effecacy. This control measure directly impacts the transmission path associated with the general environment, which has been shown to be the most important part of infection process.

Only a very strict calf management enabled a decrease in the proportion of infected herds, which is very difficult to implement in the field. Indeed, such high levels are associated to important costs and constraints and could probably not be maintained long enough in practice to have a significant effect. None of the strategies considered has led to the fadeout of *Map* infection over 9 years.

However, some control strategies incorporating control measures with reasonable levels of intensity and coverage, enable a reduction in the proportion of infected herds and / or intra-herd prevalence, or at least allow to reach a decay phase of the proportion of infected herds.

The same efficiency can be achieved using a reduced number of strong measures or more 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 achieve in the field. In the situation where a shared effort is considered, the weighted score allows a better choice, while in the case of choosing for a strategy with an effort focus on a limited number of measures (trying to reach the higher level of implementation that is possible), the unweighted score will allow to optimize the choice of strategies following the objective to achieve.

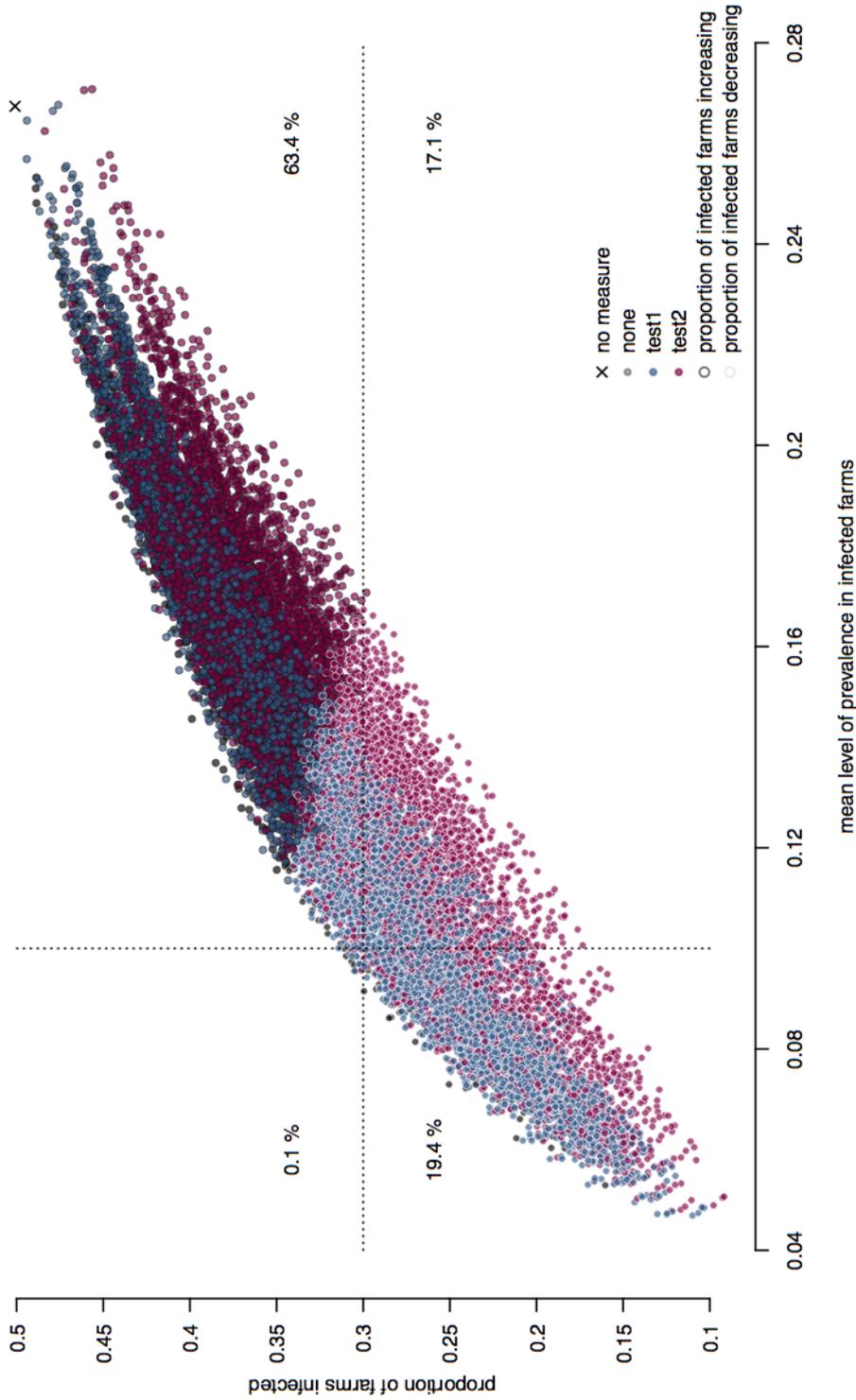
One of the measures recently implemented in Brittany aims to test all females when send to breeding, followed by annual test with reforms of individuals tested positive, and compensatory. This action has not been specifically tested but is very close to the test-and-cull measure implemented. Based on 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.

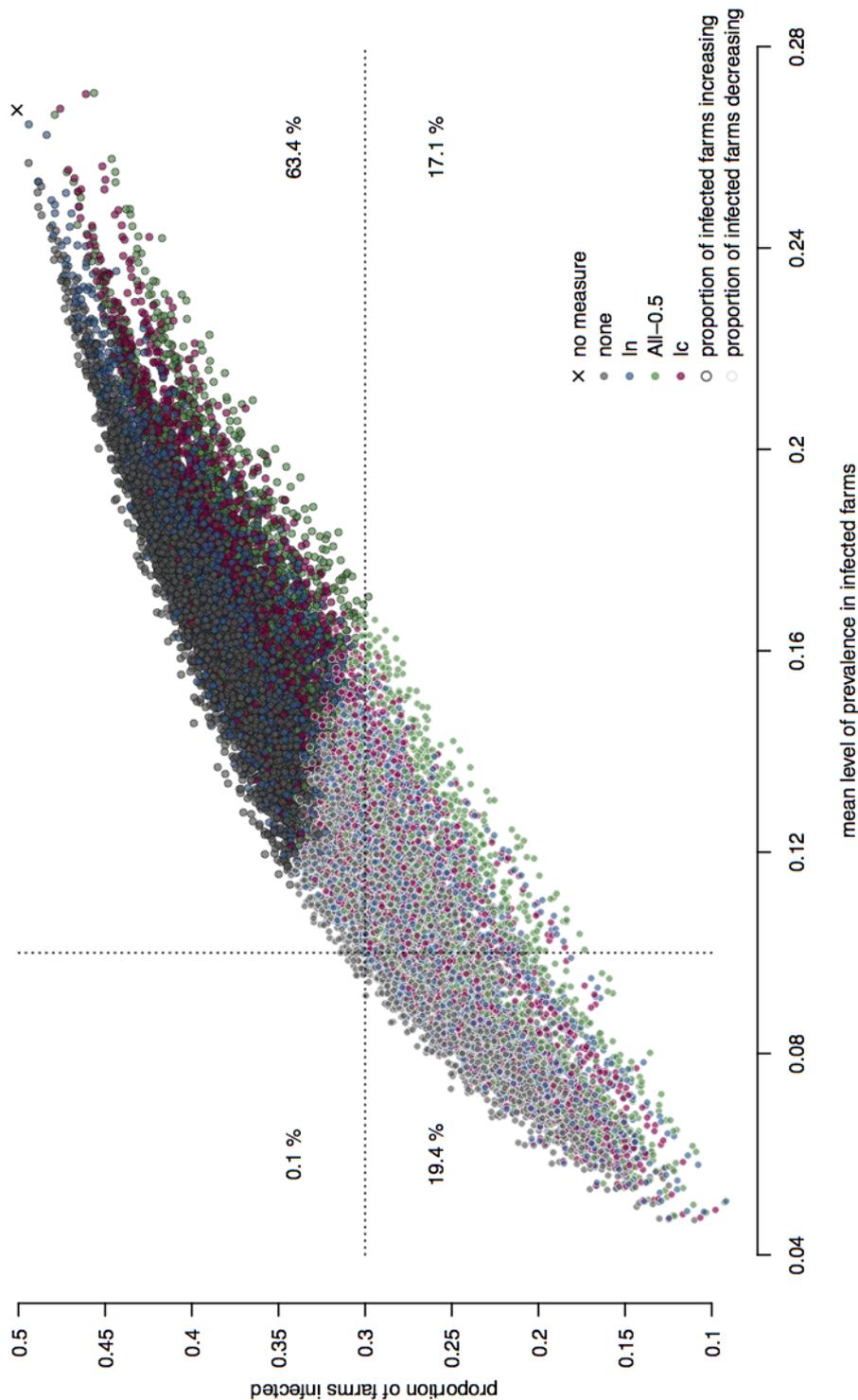
The original modelling approach developed in this study mimicked demographic and epidemiological processes in detail, allowing the evaluation of a large variety of control strategies targeting different components of the transmission process. Until now, for paratuberculosis, such regional strategies combining control measures concerning animal trade and internal biosecurity had not been evaluated. Our study highlight the possibilities and limits of control strategies based on substantive measures, test-and-cull campaign and tests at purchase.

Paratuberculosis is a slow progressive disease, a silent endemic disease that may go unnoticed for years, due to the presence of the latent stage. Its control should be based on combinations of control measures at different levels : first, by reducing within herd infection level through internal biosecurity measures, second, by controlling animal trade in order to avoid new infections, and third, econd, by protecting animals from infection, when necessary, using vaccin. Since no effective treatment exists, the effectiveness of the global control will depend on the characteristics of available diagnostic tools and on an efficient coordination of interventions. Our study lays the foundations towards a decision tool for animal health managers.

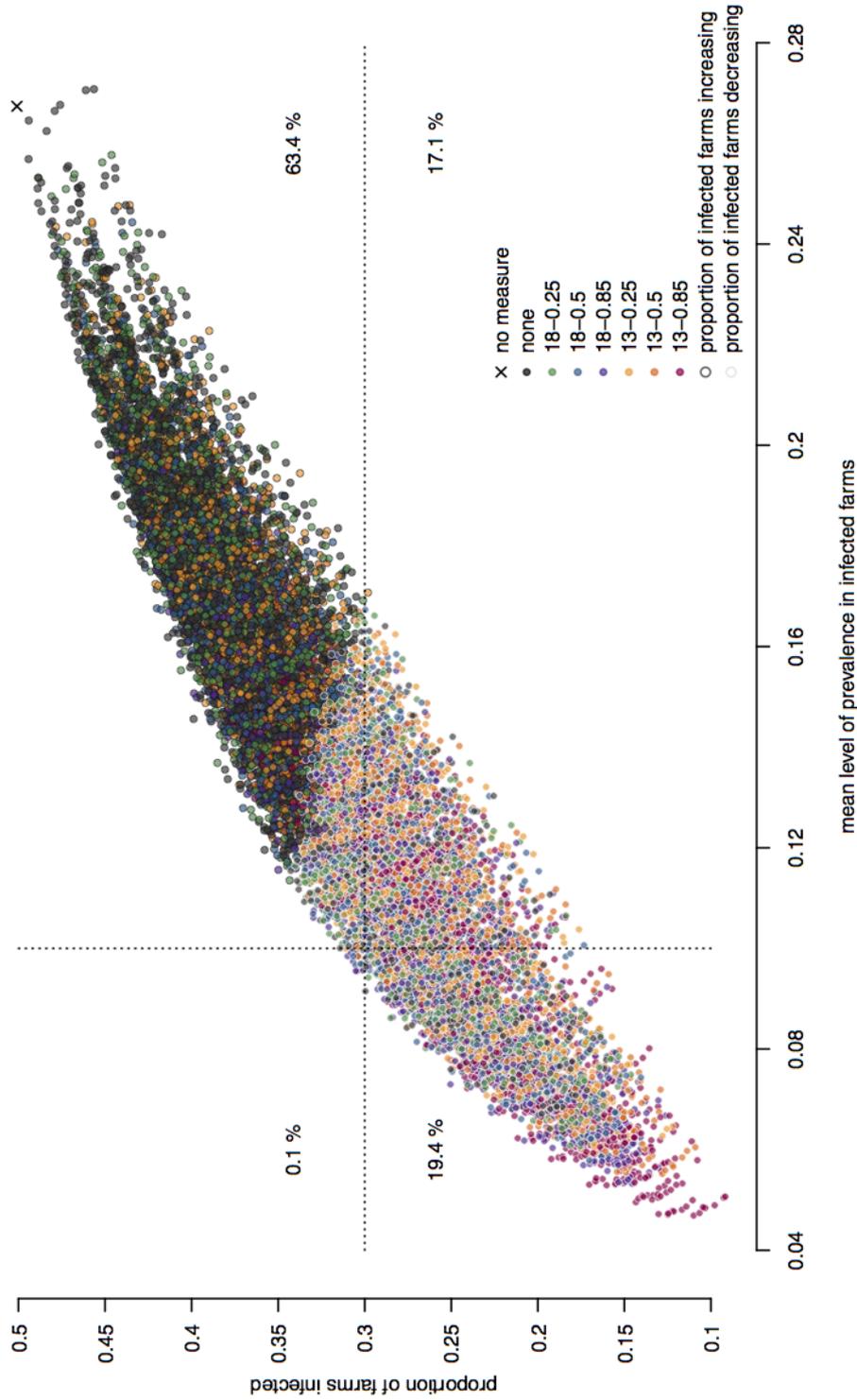
6.3 Additional Files



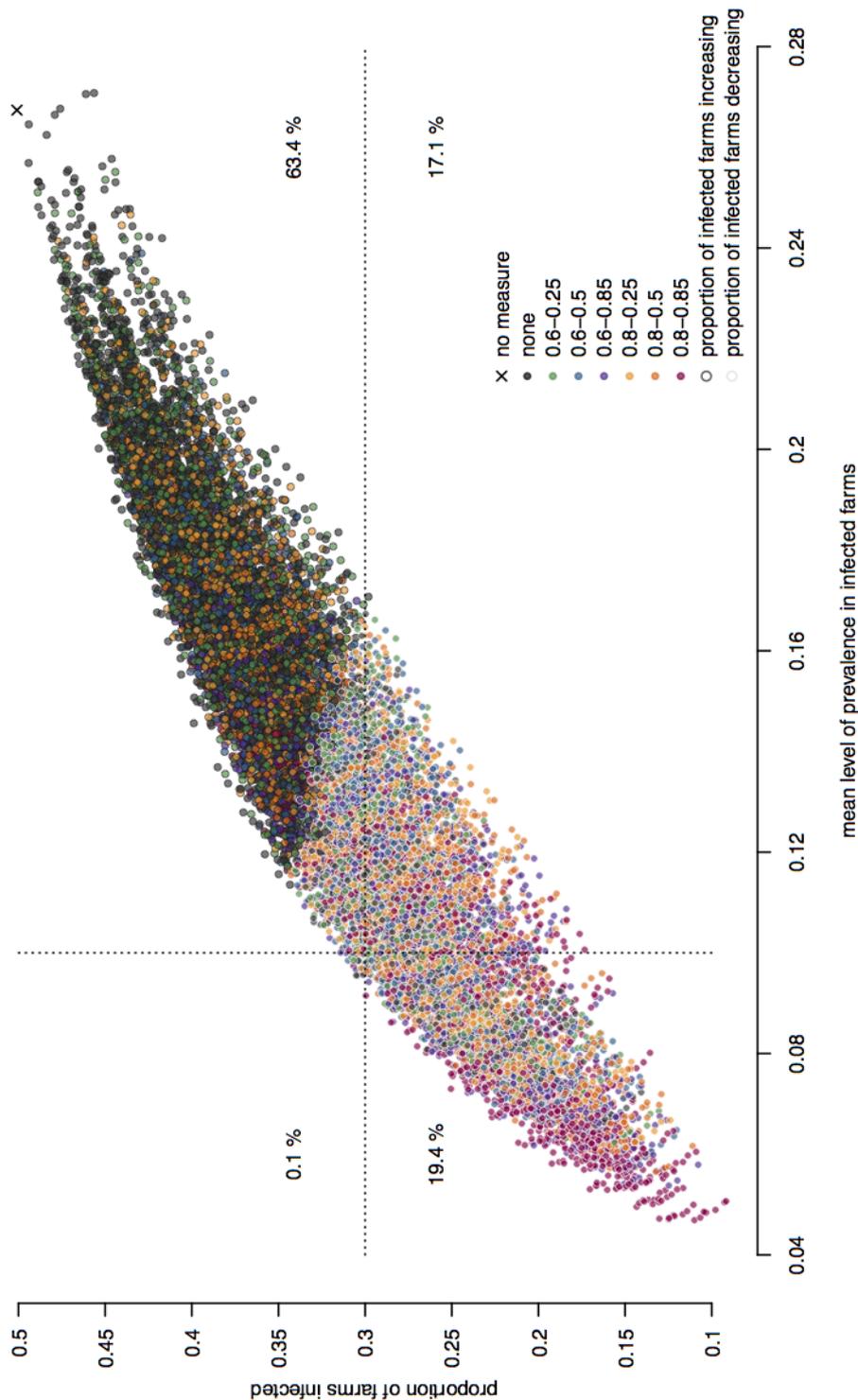
Evaluation of the effect of various control strategies according to the diagnostic test values implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.



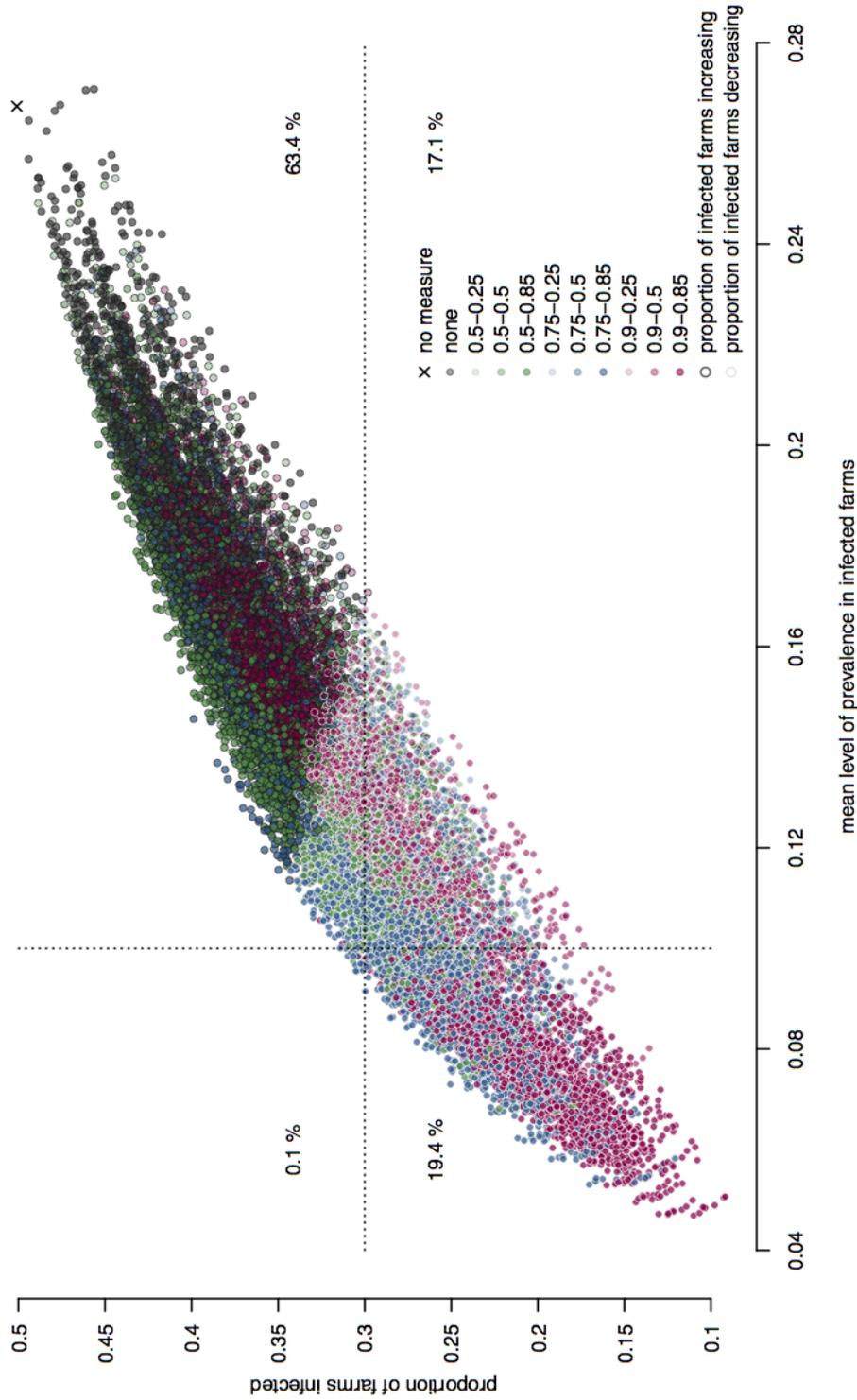
Evaluation of the effect of various control strategies according to the level of test at purchase implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.



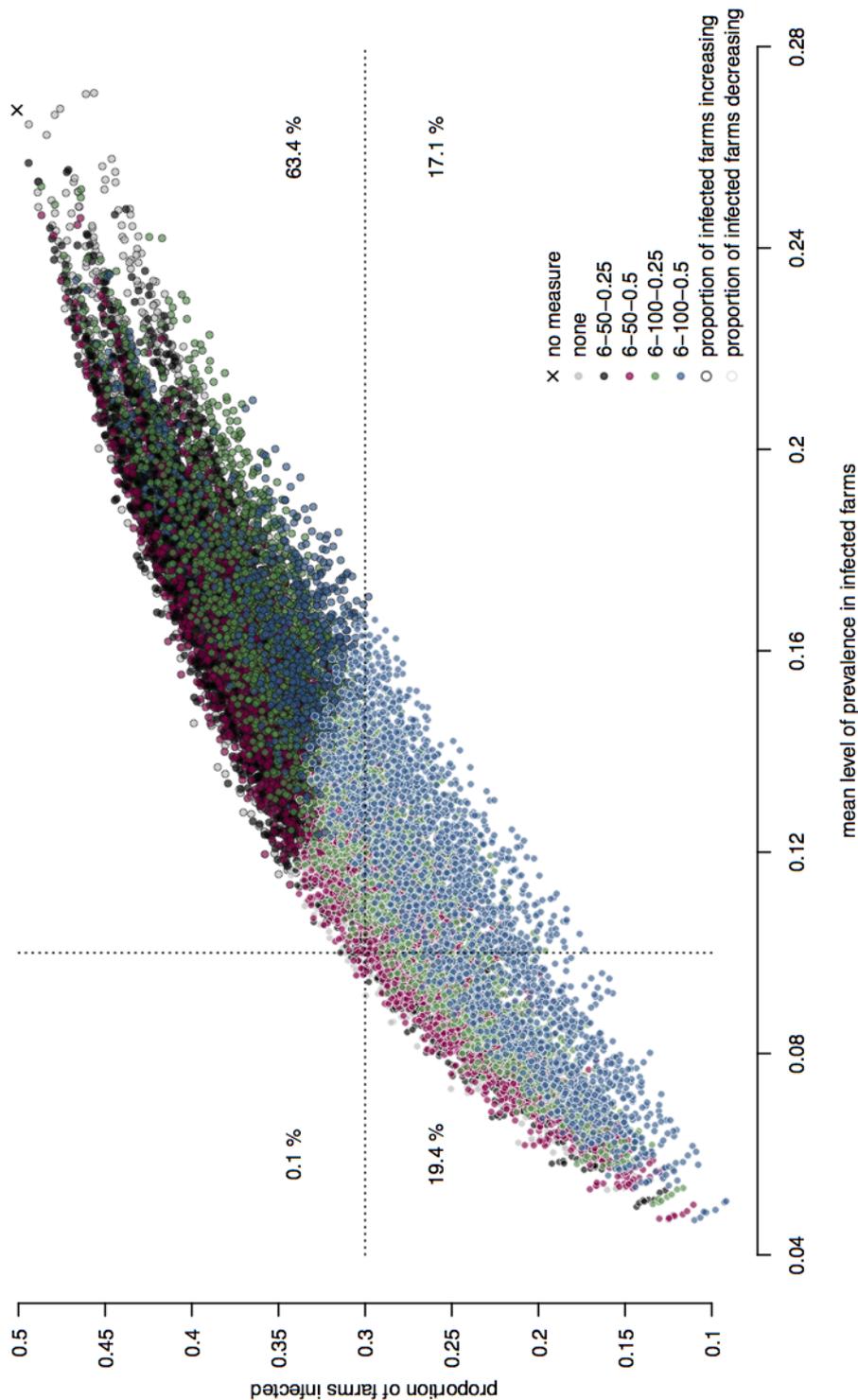
Evaluation of the effect of various control strategies according to the level of culling of I_C implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.



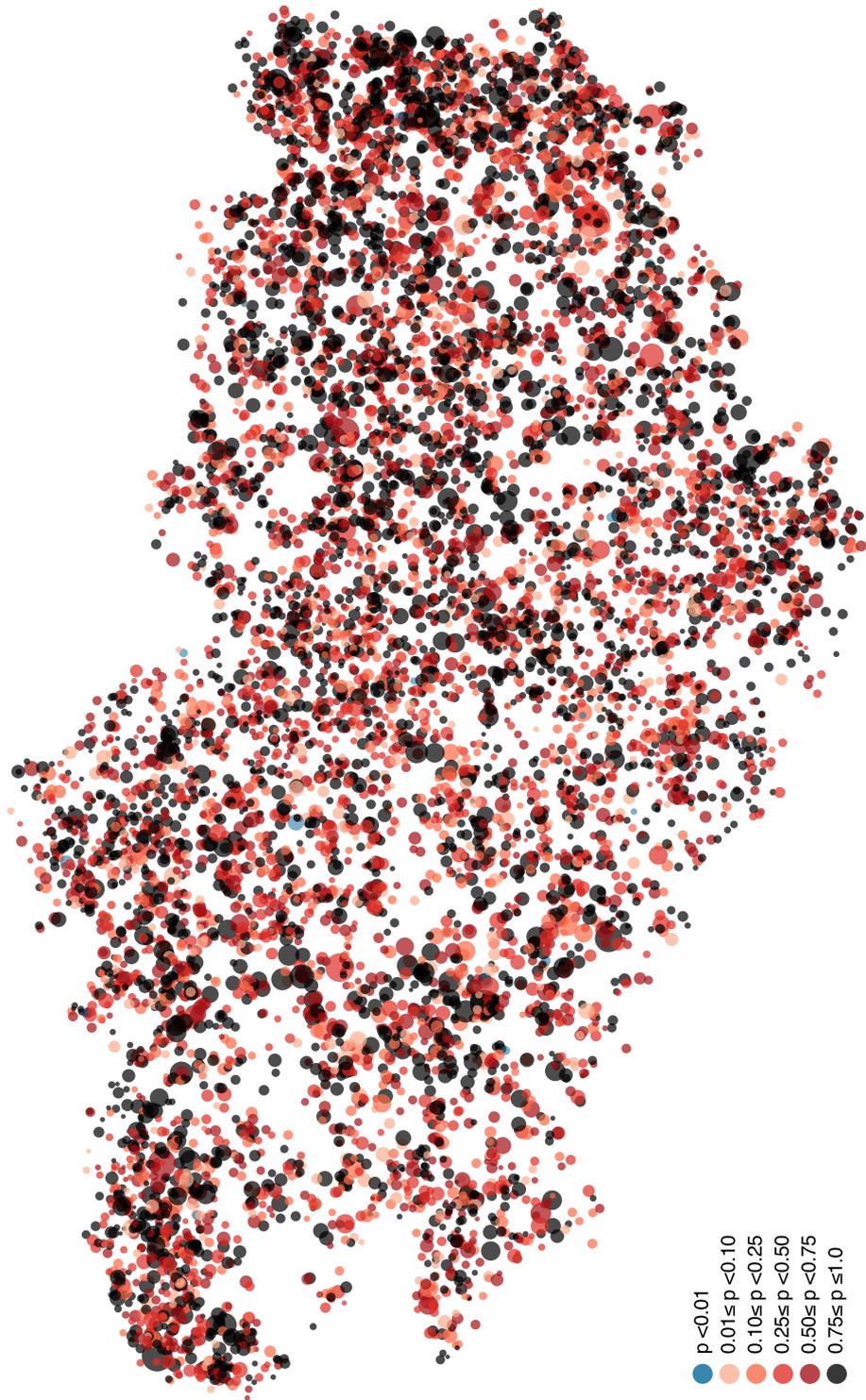
Evaluation of the effect of various control strategies according to the level of hygiene improvement implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.



Evaluation of the effect of various control strategies according to the level of calf management implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.

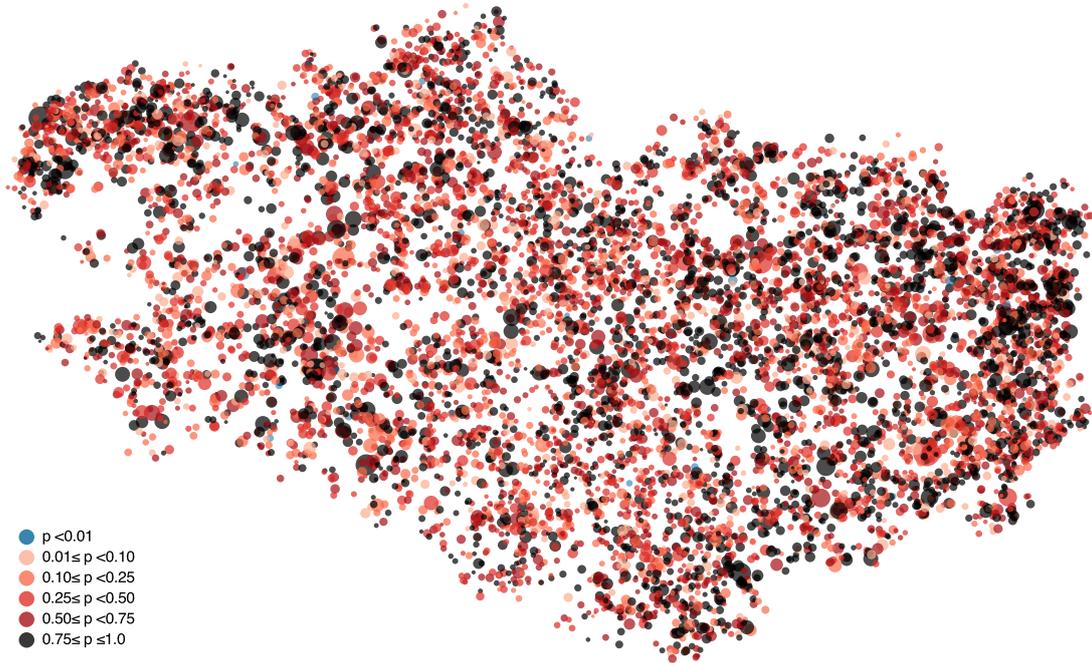


Evaluation of the effect of various control strategies according to the level of test-and-cull implemented. Proportion of farms infected versus the mean level of prevalence within infected herds. Each particle corresponds to a scenario. Dotted lines corresponds to the initial level for the proportion of farms infected and the mean level of prevalence within infected herds. The color of the particles contours corresponds to the trend in the proportion of infected farms at the end of the period of simulation (three last years) : black for the scenarios with the prevalence in infected herds increasing and white for scenarios where it declines. Percentages in each of the four panels correspond to proportion of scenarios.

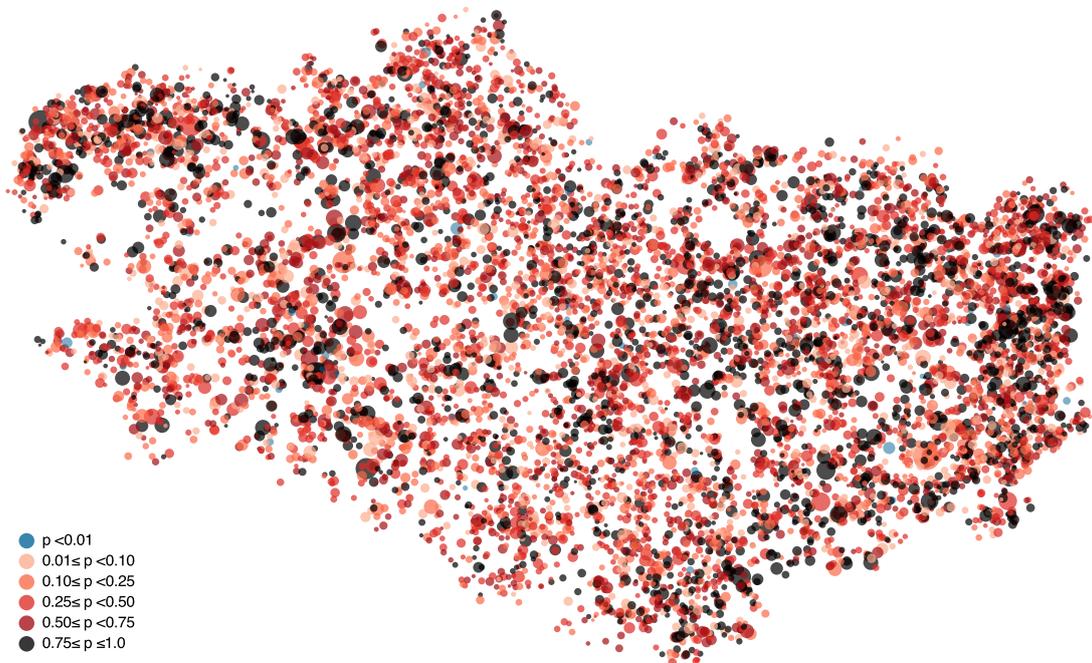


- $p < 0.01$
- $0.01 \leq p < 0.10$
- $0.10 \leq p < 0.25$
- $0.25 \leq p < 0.50$
- $0.50 \leq p < 0.75$
- $0.75 \leq p \leq 1.0$

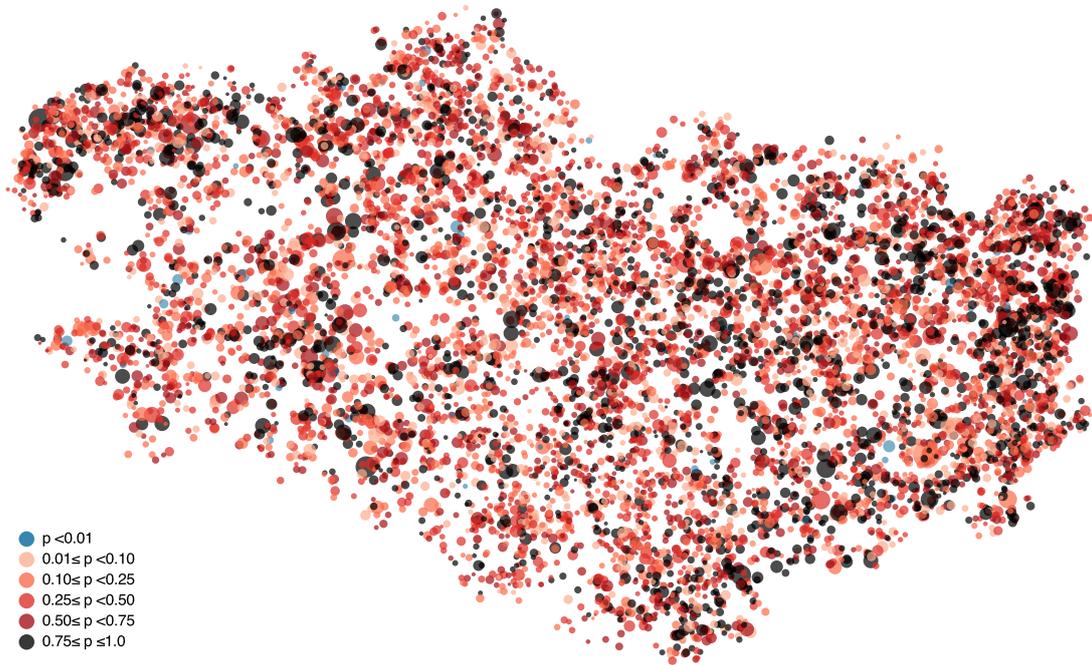
Ref. (no measure)



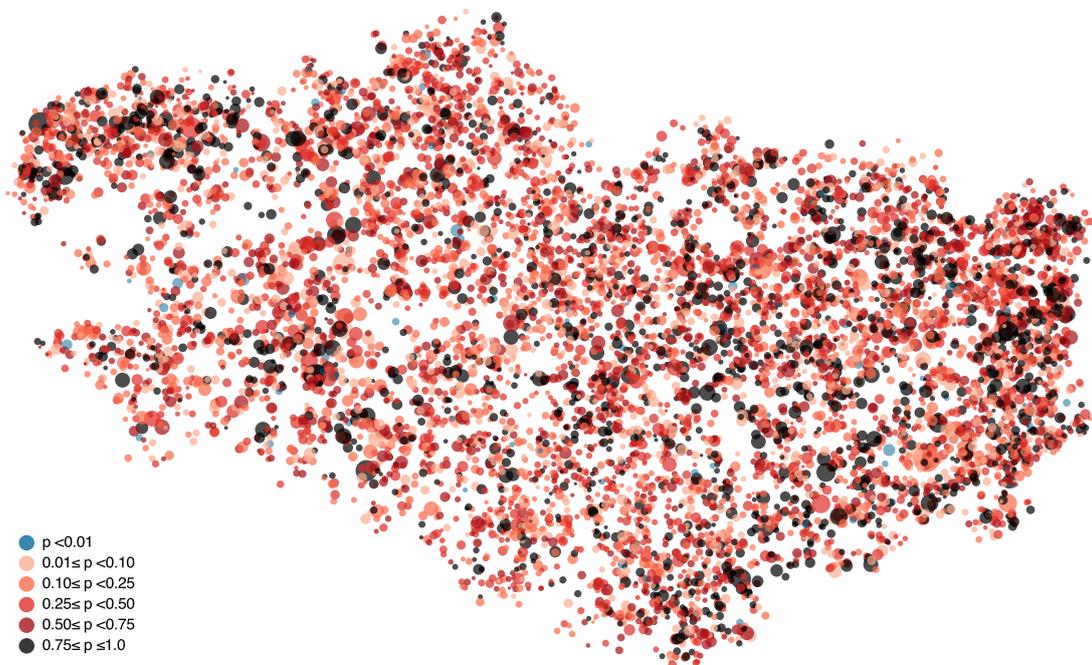
Cluster A



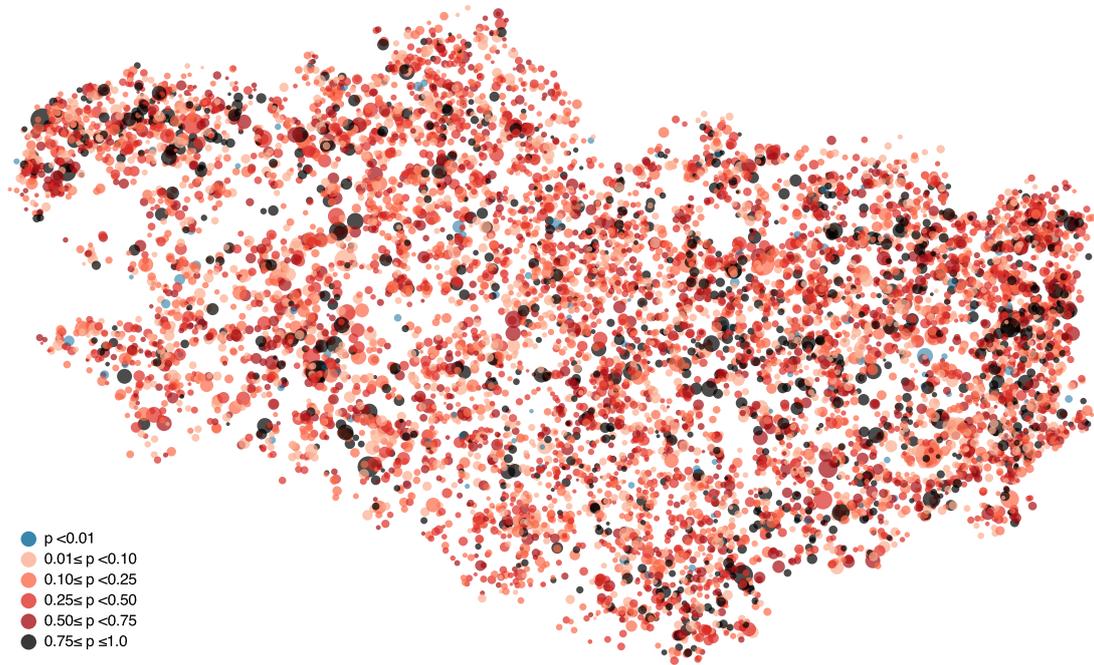
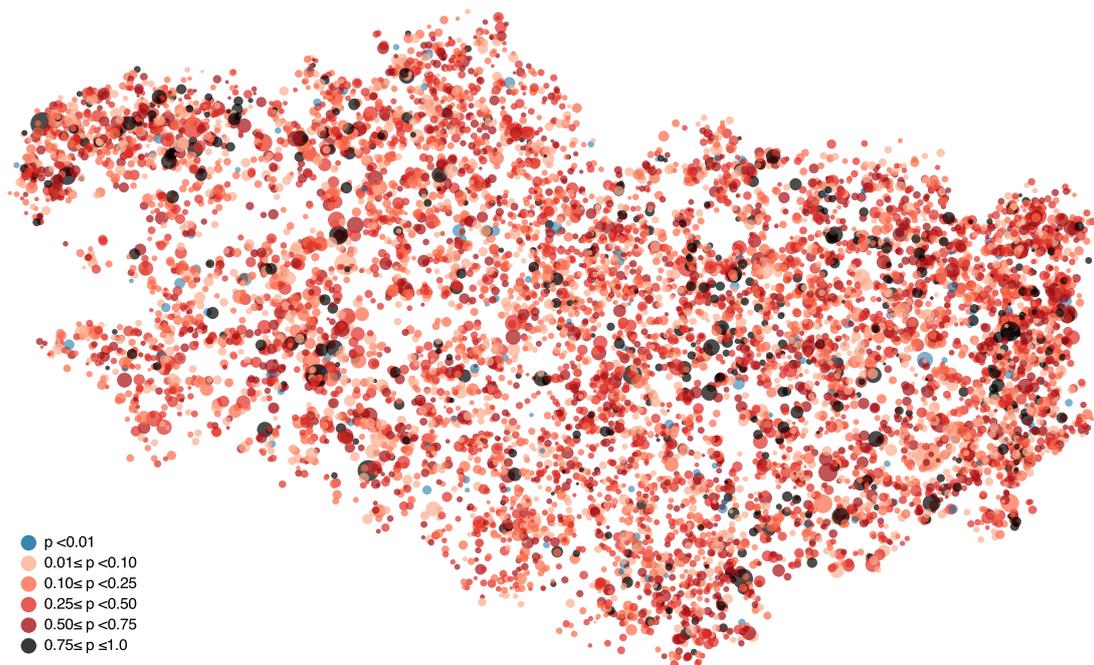
Cluster B



Cluster C



Cluster D

Cluster *E*Cluster *F*

7

Apport des données épidémiologiques dans la compréhension de la propagation de *Map*

7.1 Contexte de l'étude (ce titre est peut être à revoir)

7.1.1 *Objectif et démarche*

Les données représentent une mines de renseignements concernant la compréhension des mécanismes régissant la propagation d'un agent pathgène. Leur étude peut permettre d'en tirer directement des informations, qui pourront par exemple servir à fixé la valeur d'un paramètre ou déterminer l'influence et la contribution des mécanismes afin de statuer sur leur prise en compte. Cependant, ces données peuvent également servir à fournir de l'information de manière indirecte. En effet, les données sont le résultats de processus faisant intervenir des mécanismes dont les paramètres peuvent être plus ou moins bien connus car non observables directement sur le terrain. Ainsi, il existe de l'information cachée derrières les données, qui peut être extraite à l'aide de différentes méthodes d'inférence en fonction du type de données et du modèle.

L'objectif de cette partie et donc d'utiliser l'information présente dans les données épidémiologiques disponibles afin d'apporter des connaissances supplémentaires sur des paramètres plus ou moins incertains jouant un rôle important dans la propagation de *Map*. Il est proposé de se focaliser sur trois paramètres jouant un rôle majeur à diférentes échelles.

D'une part, la probabilité d'introduction d'un animal infecté lors d'échanges commerciaux, qui se révèle être non pas la seule source de contamination possible mais le principale mécanisme étant à l'origine de l'introduction de l'infection. Dans le modèle ce paramètres est définie comme égale à la situation moyenne au sein de la métapopulation, faisant l'hypothèse que la situation épidémiologique à l'extérieur de la métapopulation est équivalente à ce qui se passe à l'intérieur de cette dernière. Cependant, il pourrait être envisagé que les situations différent et que le risque

soit différent entre une introduction provenant de l'intérieur ou l'extérieur de la métapopulation.

D'autre part, la transmission via l'environnement général (β_g), représente la voie d'infection majeure au sein d'une population. Le taux de transmission via l'environnement général est par conséquent un des paramètres les plus important du modèle. Dans le cas du modèle intra-troupeau développé par Marcé et al. (2011a), la valeur attribué au paramètre engendrait des prédictions en accord avec les données utilisées pour comparaison. Cependant, ce modèle représente le cas d'une population fermée et ne prend pas en compte d'introduction possible d'individus infecté via des échanges commerciaux qui pourrait impacter les contributions des différentes voies d'infection.

Enfin, la sensibilité du test diagnostique utilisé, bien qu'il ne soit pas directement lié à la propagation de l'agent pathogène, est un paramètre au rôle majeur concernant la qualité des données d'observations et comme outil pouvant être utilisé dans certaines mesures de biosécurité. 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, permettant de connaître le niveau de prévalence observée à une date données. Il est alors envisagé d'utiliser cette information pour tenter 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 mettre en oeuvre l'estimation de paramètres.

7.1.2 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 élevages 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 lié à une suspicion de signes cliniques chez un animal.

Le recrutement des troupeaux entrant en plan de maîtrise ou de certification et faisant

partie de ce fait du suivi se fait sur la base du volontariat. Ainsi, chaque année de nouveaux troupeaux entre dans le jeu de données. Les troupeaux peuvent également sortir du suivi pour deux raisons principales : soit parce que 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, et 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 très faible.

Dans le cas de test négatif, 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 sont échelonnées entre 1998 et 2013 (avec 99.5% des données entre 2005 et 2013).

La base de données contient 462 225 prélèvements 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 naissances, 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% - 446322), le reste étant de la PCR (3.8% - 17481) et de la culture

fécale (<1% - 199). La base comprend 8179 troupeaux, avec un nombre de prélèvements par troupeaux s'étalant de 1 à 1697. Une majorité des troupeaux ont moins de 100 prélèvements et 1585 troupeaux n'en n'ont qu'un seul. Les dépistages réalisés dans le cadre du suivi ont lieux environ tous les 2 ans, ce délai pouvant varier entre les départements et les troupeaux.

Table 7.1 – Nombre de prélèvements par individus

Nb prélèvements par individu	Nb total	Nb ELISA	Nb PCR	Nb CF
1	203 611	209 599	15 831	180
2	66 544	63 160	640	8
3	22 380	20 420	54	
4	7 995	6 881	7	
5	3 130	2 671	1	
6	1 156	799	2	
7	406	235		
8	104	25		
9	13	1		
10	1			
14	1			

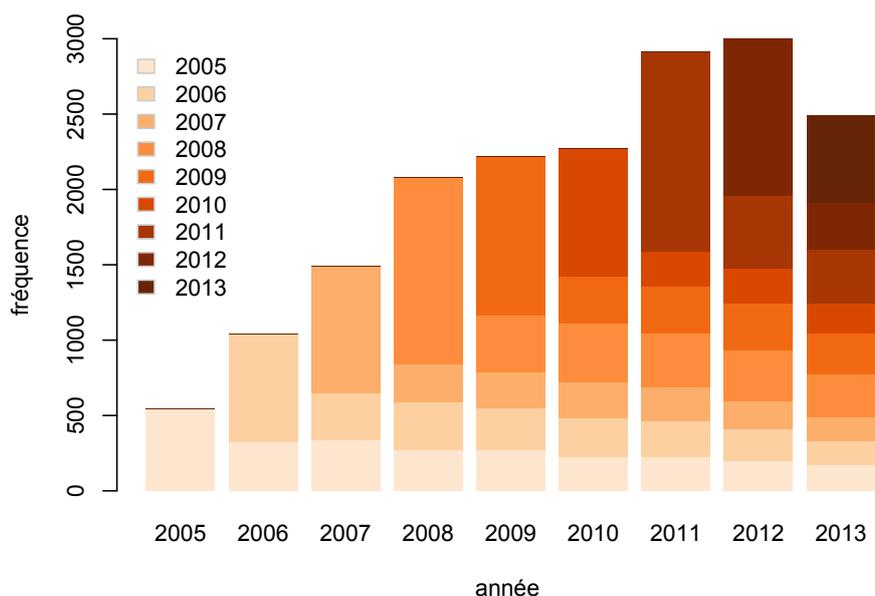


Figure 7.1 – Distribution par année du nombre de troupeaux ayant eu au moins un animal testé dans l'année, stratifiée en fonction de la première année de dépistage.

7.1.3 Traitement et complétion des données

L'information nécessaire à la mise en oeuvre de la méthode d'estimation correspond à des prévalences observées ponctuelles échelonnées dans le temps, pour les animaux de 2 ans et plus. Afin d'obtenir une information la plus précise possible, il est nécessaire que les prévalences soient calculées à partir du maximum d'informations disponibles. Ici, on considère le calcul des prévalences dans les troupeaux quand il existe des données pour au minimum 30 individus ou

50% des individus, de la catégories d'intérêt (i.e. les animaux 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 précises de ces données afin d'éviter, dans la mesure du possible, l'omission d'informations pouvant être utilisées.

Le processus de reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux nécessite différentes étapes de sélection puis de traitement des données, elles sont résumées ci dessous :

$$D_0 \xrightarrow{\underbrace{\quad}_{S^1}} D_1 \xrightarrow{\underbrace{\quad}_{E}} \dots \xrightarrow{\quad} D_2 \xrightarrow{\underbrace{\quad}_{S^2}} D_3$$

Une première sélection (S^1) des données (D_0) permet d'obtenir un sous-ensemble des données, D_1 , correspondant aux individus susceptible de contribuer au calcul de la prévalence. La seconde étape (E) consiste à enrichir D_1 en utilisant l'informations contenue dans les données, et aboutit à la création d'un nouveaux jeux 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 de manière plus précise ci-après.

7.1.3.1 Sélection d'une population d'étude potentielle

Les étapes de sélection intervenant dans le processus de reconstruction sont soumises à différentes contraintes, liées d'une part au protocole de simulation, exigeant que les troupeaux possèdent au moins un dépistage de dépistage exhaustif au cours de la période simulée, et d'autre part, à l'utilisation du modèle en métapopulation et ses caractéristiques.

Les étapes de sélection s'opèrent en deux temps. La première contrainte évoquée ne peut être appliquée avant d'avoir reconstruit les données, car il n'est pas possible de déterminer l'existence et le nombre de dépistages de dépistages éligibles à la simulation au sein des troupeaux sans passer par l'étape de reconstruction. Concernant la deuxième contrainte la situation est différente. Elle peut être appliquée avant ou pendant la reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux. 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 structures des populations simulées.

En effet, 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. race, 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 caractéristiques de ces dernières (i.e. taille, démographie, échanges commerciaux, etc.), par la prise en compte de données démographiques spécifiques à chaque troupeau. Pour être modélisées, les exploitations devaient répondre à certains critères : être une exploitation de type laitière et comporter un minimum de 15 individus femelles de type laitier.

L'utilisation du modèle impose alors certaines contraintes sur les données sérologiques pouvant être prises en compte. De plus, 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 au critères suivants :

- le prélèvement doit avoir eu lieu entre 2005 et 2013 (pour concorder avec les données de détentions),
- l'animal doit avoir séjourné dans une des exploitations considérées dans le modèle en métapopulation,
- l'animal doit être de type laitier et de sexe femelle,
- le résultat du test diagnostic doit être *positif* ou *négatif* (on ne prend pas en compte les prélèvements identifiés comme *ininterprétable*)

L'application de ces critères aboutit à la sélection de 5352 troupeaux et 317 481 prélèvements pouvant potentiellement être utilisés.

7.1.3.2 Reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux

L'objectif du processus de reconstruction est triple. Il va permettre, d'une part, de déterminer quels dépistages peuvent être considérés viables pour les calculs de prévalences observées, et d'autre part, de compléter les séries de prélèvements déjà éligibles. Enfin, il va également permettre de trouver de nouveaux dépistages éligibles, cachés par la configuration de la distribution des prélèvements dans le temps.

La reconstruction se déroule en trois étapes : (1) le recensement des individus testés, (2) la projection des individus ayant eu un test positif 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 est utilisé afin de déterminer le statut des animaux (dépistage positif ou négatif). Et d'autre part, les données de détention 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 étapes de la reconstruction 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 dates données.

Descriptions des étapes de la reconstruction (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 alors 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, 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 les dépistages 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 ces deux ans, dans le cas contraire, et 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 l'animal ne soit plus testé par la suite, ils 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 être étalés sur une période de temps restreinte au lieu d'être réalisés à un seul moment. Pour chaque troupeau, un ensemble de dates de dépistage candidates à l'éligibilité sont déterminées : les dates présentant au moins un individu testé (déterminé dans l'étape E^1). Ensuite, pour chaque troupeau et chaque date retenus, la complétion se fait comme suit. Si un animal était présent dans le troupeau à la date à compléter et possède une date de prélèvement dans un intervalle de 4 semaines avant ou après la date à compléter, une complétion potentielle existe. Si l'individu n'a pas été prélevé à la date candidate, il est alors comptabilisé dans les prélèvements ayant

eu lieu à cette date.

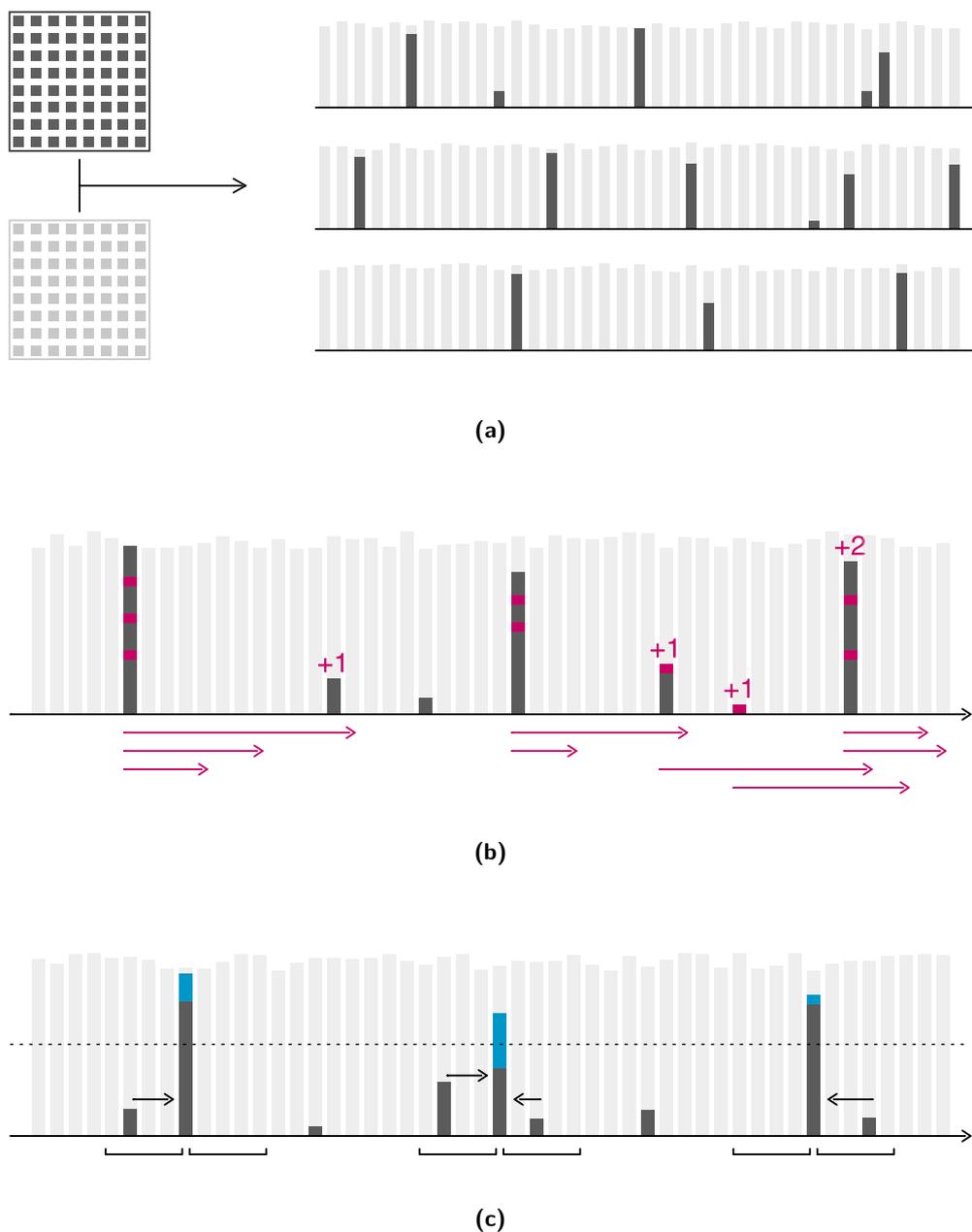


Figure 7.2 – Les étapes de la reconstruction de l'historique sérologique des troupeaux : (a) le recensement des données, (b) la projection des individus testés positifs et (c) la complétion des données.

7.1.3.3 Description des données utilisables

La deuxième étape de sélection (S^2) permet d'obtenir le jeu de données finale (D_3). La population d'étude comptabilise alors 2030 troupeaux possédant au moins un dépistage viable pour le calcul de la prévalence.

⇒ Description à compléter + Figure 7.3.

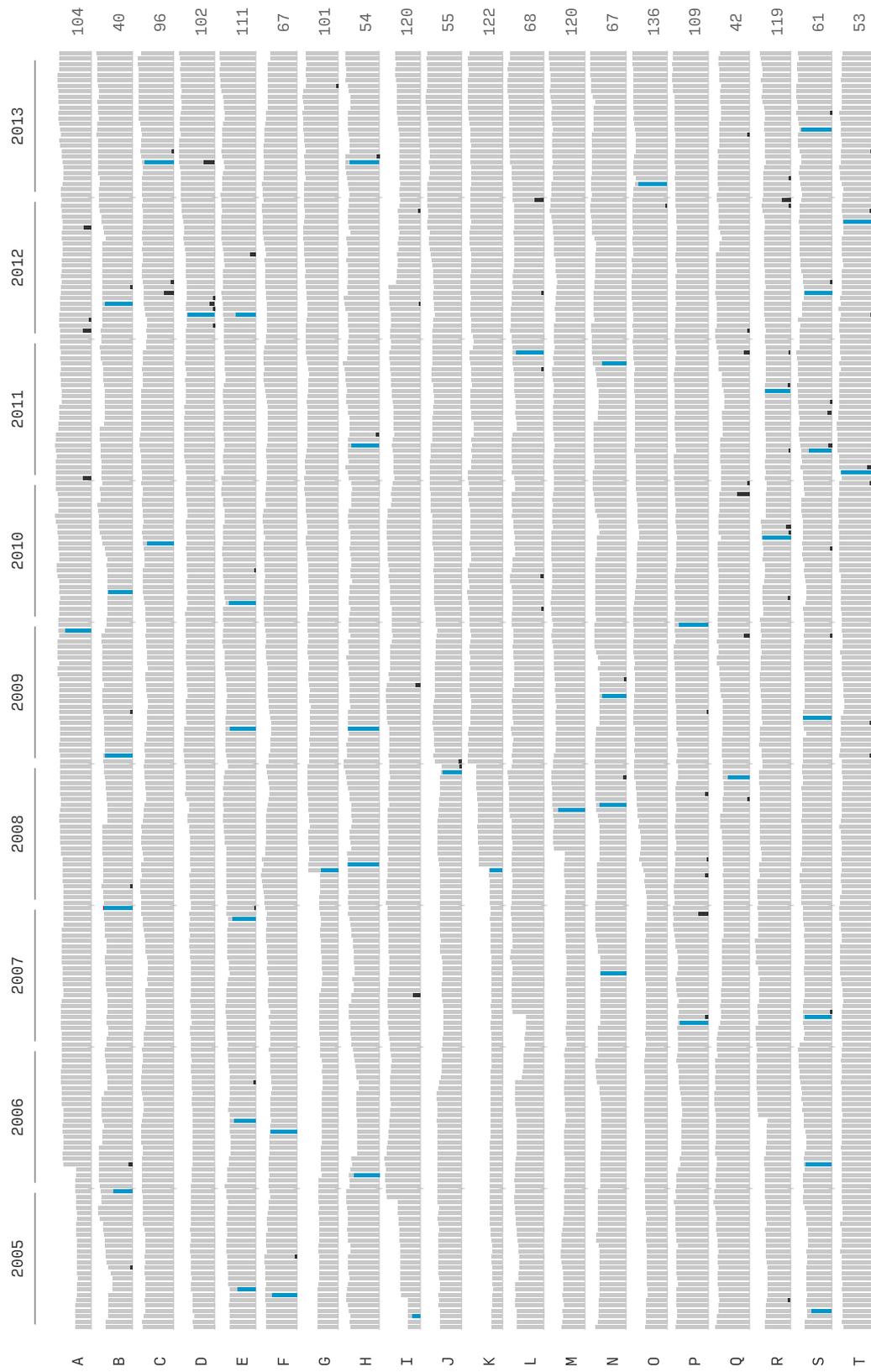


Figure 7.3 – Exemple de trajectoires pour quelques troupeaux, les barres grises correspondent aux effectifs en femelles laitières âgés d’au moins deux ans, dont le maximum atteint est indiqué à droite. Les barres noires et bleues correspondent aux nombres de prélèvements, respectivement en dessous et au dessus du seuil fixé.

7.2 Choix d'une méthode d'estimation

Les processus stochastiques sont souvent préférés aux processus simples dans la modélisation des systèmes naturels car ils permettent généralement de mieux représenter le comportement d'un système. En contre partie, ces modèles deviennent rapidement complexes, caractérisés par de nombreuses variables d'états, un grand nombre de paramètres et une non linéarité de leur comportement, rendant difficile ou impossible la spécification d'une fonction de vraisemblance. De plus, les données biologiques sont souvent incomplètes. Dans cette situation, les méthodes ABC (Approximate Bayesian computation) constituent une réponse au problème posé.

7.2.1 Bref aperçu des méthodes ABC

Les méthodes ABC ont été élaborées dans le but de pouvoir déduire une distributions a posteriori dans le cas où la fonction de vraisemblance serait impossible ou trop difficile à évaluer, et sont parmi les techniques les plus utilisées pour contourner le problème du calcul de la vraisemblance. Dans ces méthodes, l'évaluation de la vraisemblance est remplacé par une procédure basée sur des simulation intensives (Pritchard et al. 1999 ; Beaumont et al. 2002), et la comparaison entre les données observées et les données simulées.

Les méthodes ABC proposent d'estimer les paramètres d'un modèle par simulation, en étudiant la ressemblance entre le jeu de données observées et les jeux de données simulées. L'idée est simple : plus les données simulées sont semblables aux données observées, plus les valeurs des paramètres utilisés pour les simulations sont probables.

Prenons θ un 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 de θ étant données x . Les différentes étapes successives des méthodes ABC sont décrite ci dessous :

1. On tire aléatoirement une valeur pour le paramètres θ^* dans la distribution $\pi(\theta)$,
2. On simule un jeux de données x^* à partir du modèle ($f(x|\theta^*)$),
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, $d(x_0, x^*) \geq \epsilon$, alors on accepte la valeur θ^* . Le seuil de tolérance ϵ correspond au niveau de concordance souhaité entre x_0 et x^* .

Ces étapes sont répétées autant de fois que nécessaire, afin d'obtenir une distribution, $\pi(\theta|d(x_0, x^*) \geq \epsilon)$, formé à partir des différentes itérations de l'algorithme. L'idée étant de

saturer au mieux l'espace des paramètres. Si ϵ est suffisamment petit, alors la distribution $\pi(\theta | d(x_0, x^*) \geq \epsilon)$ représente une bonne approximation de la distribution a posteriori $\pi(\theta | x_0)$.

La définition de la distance $d(x_0, x^*)$ représente un point crucial de l'algorithme. C'est cette fonction qui permet de calculer l'écart de la simulation par rapport aux données, et donc d'accepter ou non une réalisation. Le calcul de cette distance, généralement compliqué quand il s'agit de prendre en compte l'ensemble des données, et souvent remplacé par la définition d'une statistique résumée, $S(x_0)$ et $S(x^*)$. La distance est alors définie sur la base de ces statistiques résumées par $d(x_0, x^*) = d'(S(x_0), S(x^*))$.

Une des caractéristique de cette méthode 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 méthode ABC la plus simple est l'ABC simulation-rejet (Pritchard et al. 1999 ; Beaumont et al. 2002), dont l'algorithme se déroule de la manière suivante :

- 1 Tirage aléatoire d'une valeur pour le paramètres θ^* dans la distribution $\pi(\theta)$,
- 2 Simulation d'un jeux de données x^* à partir du modèle ($f(x|\theta^*)$),
- 3 Si $d(x_0, x^*) \geq \epsilon$, la valeur θ^* est acceptée, sinon elle est rejetée,
- 4 Retourner en 1 jusqu'à obtenir le nombre d'acceptation souhaité.

Afin que cette approximation soit suffisamment précise, il est essentiel que le niveau d'acceptation ϵ soit significativement bas. Cela implique alors un nombre de rejets important et donc une augmentation des temps de simulation.

Afin de contourner ce problème, plusieurs version d'algorithme ABC ont été élaborés. Ici, c'est l'ABC-smc qui est choisis et présenté dans la section suivante.

7.2.2 Méthode choisie : l'ABC-SMC

- 1 Définir la distribution du prior $\pi(\theta)$.
Initialiser le nombre de répétition $t \leftarrow 0$.
- 2.0 Initialiser le nombre de particles $i \leftarrow 1$.
- 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 afin d'obtenir $\theta^{**} \sim K_t(\theta|\theta^*)$, ou K_t correspond au noyau

de perturbation.

Si $\pi(\theta^{**}) = 0$, retourner à l'étape **2.1**.

Simuler un jeu de données de candidat $x^* \sim f(x|\theta^{**})$.

Si $d(x^*, x_0) \geq \epsilon_t$, retourner à l'étape **2.1**.

2.2 Si $d(x^*, x_0) < \epsilon_t$ 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 $t > 0$, $w_t^{(i)} = \frac{\pi(\theta_t^{(i)})}{\sum_{j=1}^N w_{t-1}^{(j)} K_t(\theta_{t-1}^{(j)}, \theta_t^{(i)})}$

Si $i < N$ alors $i = i + 1$, retourner à l'étape **2.1**.

3 Normaliser les poids.

Si $t < T$, alors $t = t + 1$, retourner à l'étape **2.0**.

7.3 Mise en oeuvre

7.3.1 Paramétrisation de l'algorithme ABC-SMC et implémentation

Description des paramètres de tuning utilisés (noyau de perturbation, définition des seuils de rejet, ...).

Description de l'implémentation, méthodes utilisés afin de réduire les temps de calculs...

7.3.2 Conditions de simulations

7.3.2.1 Entrée désynchronisée des troupeaux dans la simulation

Les informations qui ont été extraites des données ne nous permettent pas de définir un état initiale au même moment pour chacun des troupeaux. En effet, pour chaque troupeau, il est connue un ensemble de dépistages qui nous donnent des valeurs de prévalences observées à différents points dans le temps plus ou moins espacés mais qui ne sont pas synchronisés entre les troupeaux.

Pour l'ensemble des troupeaux avec au moins un dépistage éligible à la prise en compte pour l'étude, il est alors possible de définir un état initial à une date données, différentes pour chaque troupeau. Calculer un état initial, pour chaque troupeau, à une date commune se révèle alors très difficile, voir impossible, du fait que la dynamique passé du troupeau, ainsi que celle des autres troupeau au sein de la population, a pu influencer l'évolution de la dynamique épidémique.

De ce fait on utilise une entrée de façon désynchronisé des troupeaux dans la simulation (Figure 7.4). Par conséquent, chaque troupeau possèdent sa propre date d'entrée dans la simulation et de début de la dynamique. Les effectifs initiaux sont alors recalculé pour chaque troupeaux afin de prendre en compte la répartition dans les classes d'âges correspondantes à la date de début de la dynamique.

Pour un troupeau, avant son entrée dans la simulation, les mouvements entrant sont ignorés (déjà pris en compte dans le calcul de l'effectif à sa date de début de dynamique), et les mouvements sortant, 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 (i.e. un des paramètres à estimer).

7.3.2.2 Mesures de maîtrise

Les troupeaux faisant partis du suivi sont des troupeaux entrés en plan de maîtrise et qui par conséquent doivent mettre en place des mesures de biosécurité. Toutefois, les données ne

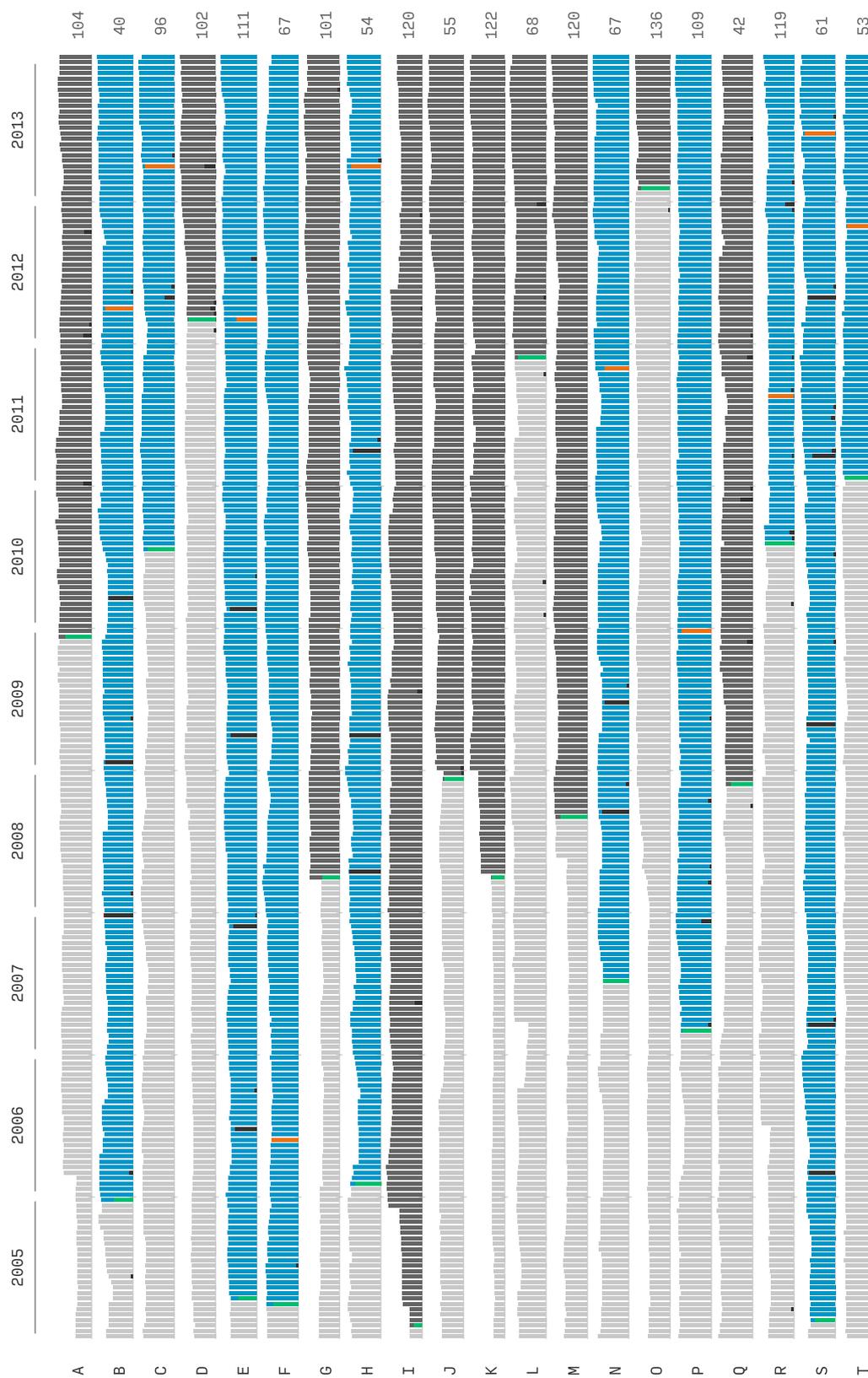


Figure 7.4 – Exemple de prise en compte des troupeaux lors de la simulation. En vert le point d'entrée dans la simulation, en bleu les dynamiques simulées pour les troupeaux avec au moins deux dépistages, en gris les dynamiques simulées pour les troupeaux avec un seul dépistage, en orange le dernier dépistage et en noir le nombre de prélèvements effectués.

contiennent aucune information sur le type de mesure et le niveau d'intensité qui a pu être mis en place au sein des troupeaux.

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 utilisé sont susceptible d'influencer les valeurs de paramètres estimées.

Au vu du peu d'informations disponibles il est décidé d'implémenter des actions de maîtrises s'apparentant principalement à des mesures de fond et des niveaux d'intensité et de couverture raisonnable, 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 bactérie (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 individus avec des signes cliniques au moment de l'échange et mis en place dans 50% des troupeaux. La sensibilité du test est fixé ou fait parti des paramètres estimés.

La prise en compte de mesures de biosécurité est nécessaire pour correspondre aux conditions du suivi sur le terrain, mais représentent également une source d'incertitude non négligeable qui pourra se répercuter sur les résultats de l'estimation.

7.3.2.3 Définition d'un état initial

L'état initiale de chaque troupeau concerne d'une part, la répartition des animaux au sein des classes d'âge, au moment ou il entre dans la simulation, et sont 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 initiale est plus compliqué. Les prévalences calculées à partir des dépistages sont des prévalences observées, et renseignent uniquement sur la prévalence apparente de la maladie. C'est prévalence apparentes correspond alors à

l'ensemble des individus reconnus positifs, et comptabilisent les vrai positifs et les faux positifs. Il est à noter que pour la paratuberculose, les méthodes de diagnostic présentent de très bonnes valeurs de spécificités, et par conséquent les faux positifs sont relativement rares.

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 d'en approximer une valeur par le calcul, à partir de la prévalence apparente et en tenant compte de la sensibilité et de la spécificité du test utilisés. La formule est la suivante (Rogan and Gladen, 1978) :

$$\text{Prévalence vraie} = \frac{\text{Prévalence apparente} + Sp - 1}{Se + Sp - 1}$$

Dans le cas présent elle correspond alors à une approximation de la prévalence vraie chez les individus femelles âgées d'au moins deux ans. Il est alors nécessaire de déterminer une valeur de prévalence générale au sein de la population, prenant en compte l'ensemble des individus.

Pour cela, il est considéré ici un pool 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)). Pour des prévalences, chez les animaux âgés d'au moins deux ans, entre 0 et 0.85 par pas de 0.01, il est généré 100 distributions possibles décrivant chacune la prévalence générale et la répartition par état de santé et par classe d'âge.

Ensuite pour chaque répétition et chaque troupeau, une distribution est tirée parmi celle correspondant au niveau de prévalence vraie en animaux âgés d'au moins deux ans, et est appliqué au troupeau pour définir son état initial vis-à-vis de l'infection.

7.3.2.4 Définition de la statistique résumée

La statistique résumée est défini ici par la prévalence observée au dernier dépistage exhaustif, pour les troupeaux ayant au moins deux dépistages de dépistage.

Afin de reproduire la situation d'échantillonnage des données et les conditions du dépistage, un échantillonnage du même nombre d'animaux testé dans les données, puis une simulation d'un test de dépistage pour chaque individu sélectionné est réalisé. Ceci permet alors d'obtenir un nombre d'individus testés positifs parmi ceux sélectionnés.

La distance utilisée pour comparer la prédiction du modèle aux données correspond alors à la somme des carrés des écarts entre le nombre d'animaux testés positifs lors de la simulation et celui présent dans les données.

7.4 Résultats

Différentes tentatives d'estimations des paramètres, impliquant un nombre de paramètres et des conditions différentes ont été mené de façon successives.

7.4.1 La probabilité d'introduction et la sensibilité du test diagnostic

L'estimation de la probabilité d'introduction d'un animal infecté et de la sensibilité de la méthode diagnostic en même temps aboutit a une convergence rapide pour la sensibilité, formant une distribution resseré autour d'une valeur proche de 0.09. Dans le cas de la probabilité d'introduction d'un animal infecté, il est plus difficile d'obtenir une distribution franche, cele ci restant assez large autour de 0.55.

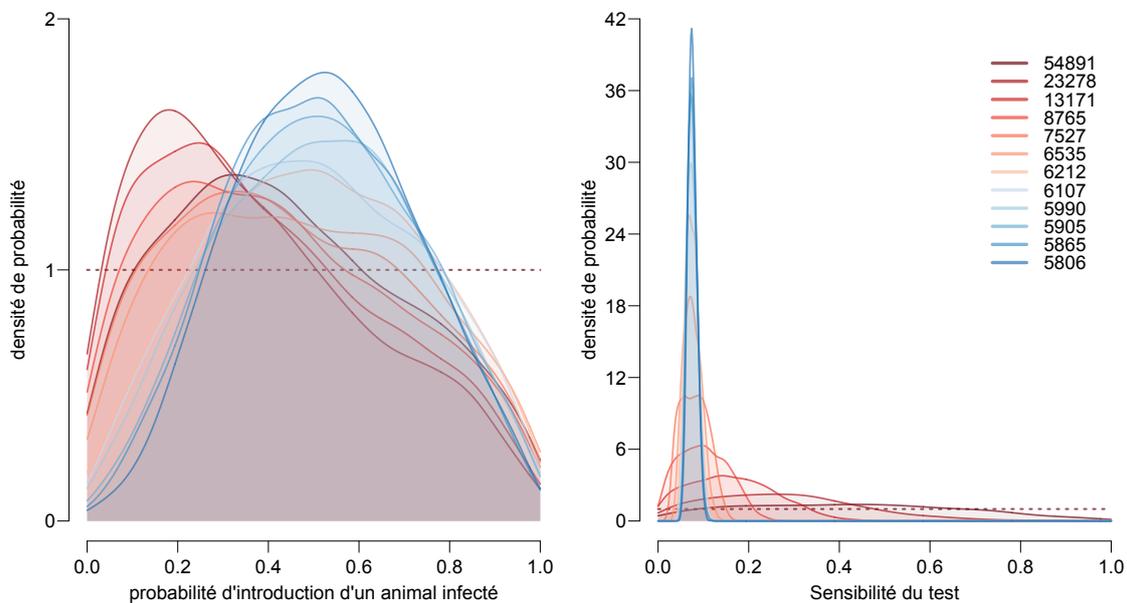


Figure 7.5 – Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et de la sensibilité du test diagnostic (Se), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic, pour le plus petit seuil utilisé.

Cette première tentative suggère alors que le test diagnostic aurait une sensibilité plus faible que ce qui était considéré, et la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat serait de l'ordre de 0.55, et donc bien plus élevé 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 diagnostic 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 résumé. Ce paramètre permet alors de piloter fortement les prédictions du modèle.

7.4.2 La probabilité d'introduction, à Se fixées

Suite au précédent résultat et à l'éventualité que la sensibilité ne pourrait pas être estimé de cette manière, une estimation de la probabilité d'introduction, par achat, d'un animal infecté a été réalisé pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic. Ainsi, on remarque clairement que la probabilité d'introduction diminue quand la sensibilité du test augmente, devenant proche de zéro dès lors que l'on utilise une sensibilité supérieur à 0.20.

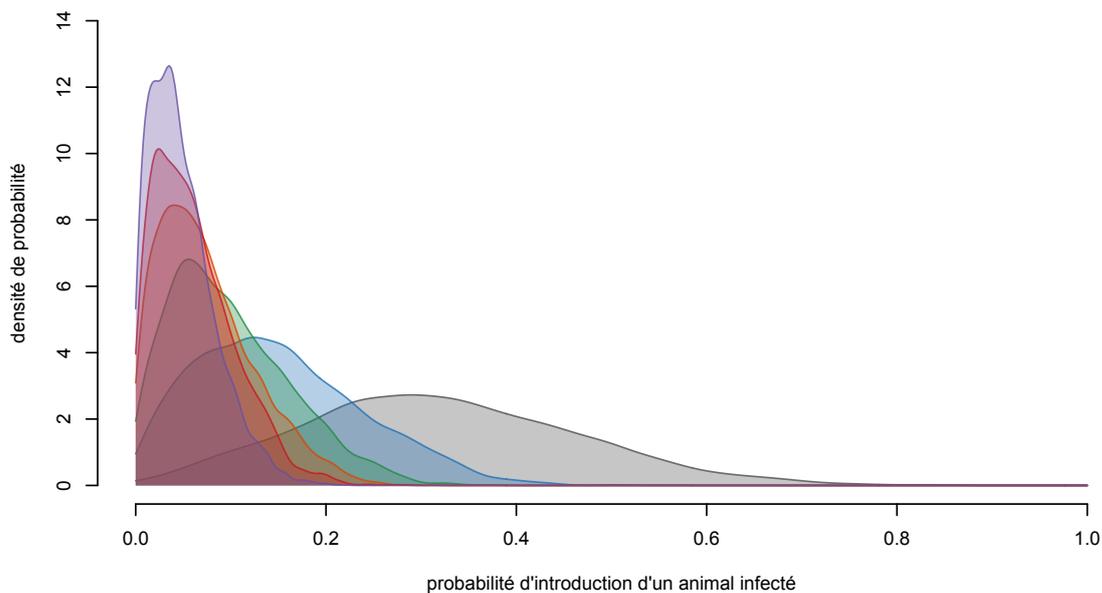


Figure 7.6 – Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic, pour le plus petit seuil utilisé.

7.4.3 La probabilité d'introduction et le taux de transmission

Ensuite, l'estimation conjointe de la probabilité d'introduction d'un animal infecté et du taux de transmission via l'environnement général a été réalisé en utilisant toujours une valeur fixée pour sensibilité du test diagnostic, à 0.25 ici.

L'estimation suggère alors une valeur proche de 0.18 pour la probabilité d'introduction et une valeur du taux de transmission via l'environnement général qui serait bien plus faible que la valeur initialement utilisé, et ici difficile à définir car la distribution obtenue se concentre sur la borne gauche du prior utilisé.

Il se peut que les mécanismes d'infection derrière ces deux paramètres se contre-balancent. La diminution du taux transmission via l'environnement général (β_g) pourrait être compensé par l'augmentation de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat, et inverse-

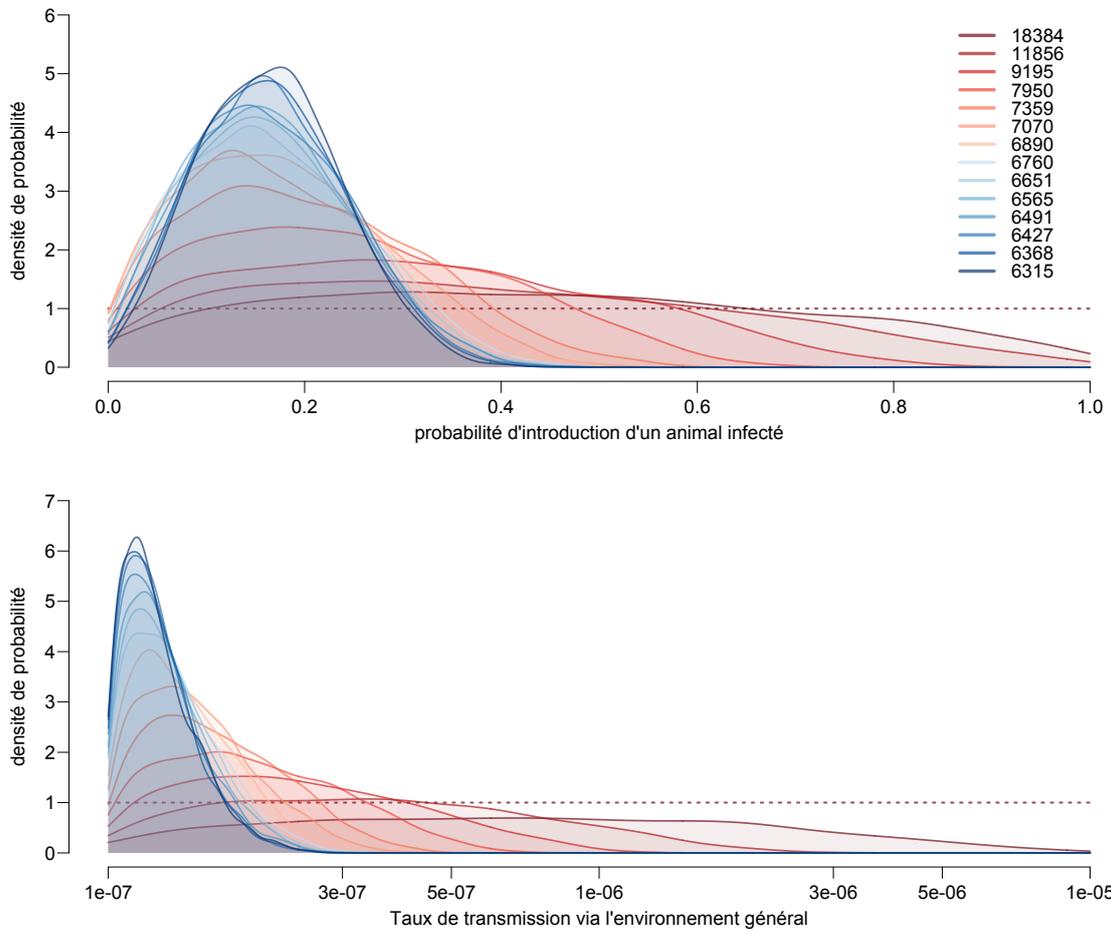


Figure 7.7 – Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p) et du taux de transmission via l'environnement général (β_g), pour différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic, pour le plus petit seuil utilisé.

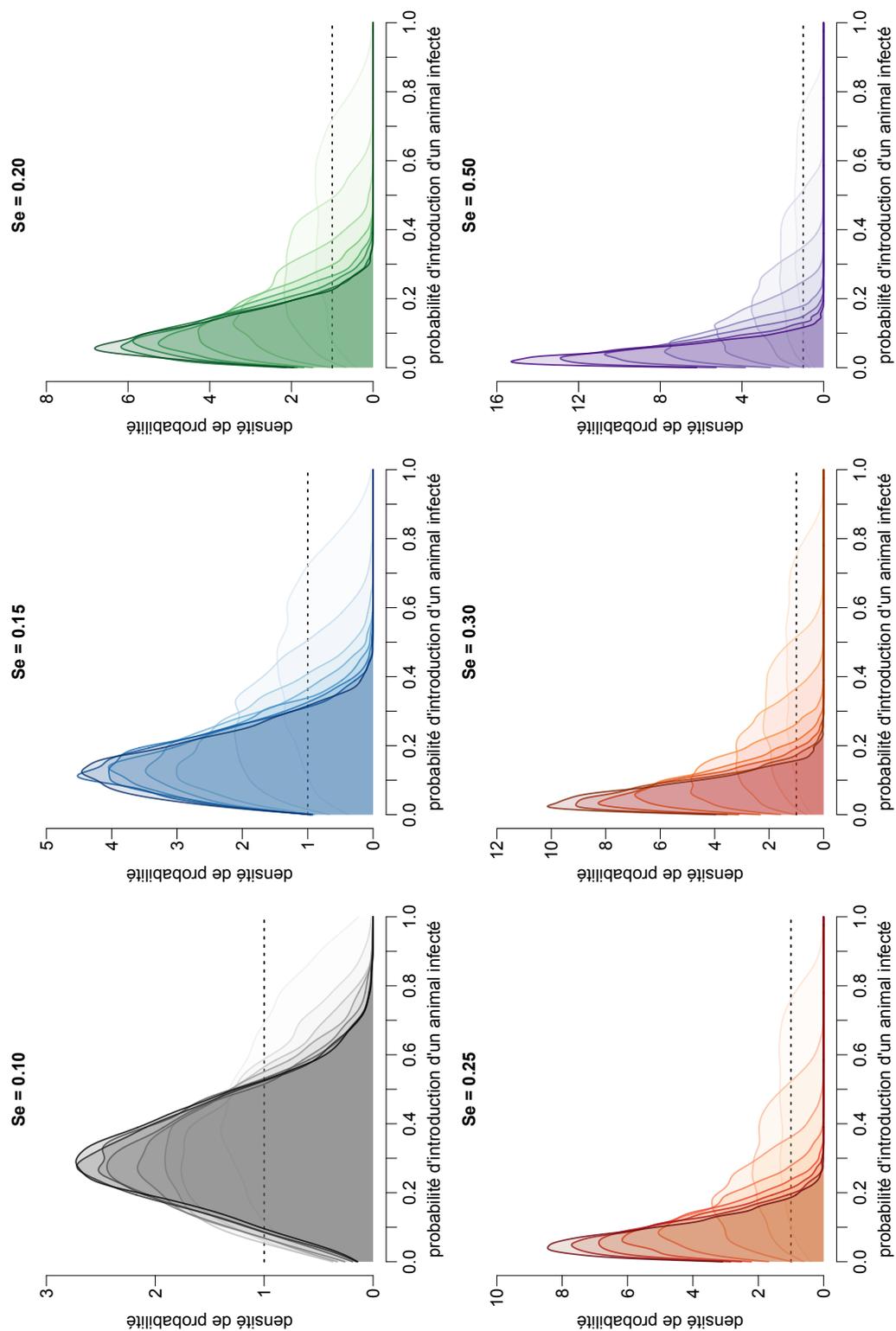


Figure 7.8 – Comparaison des estimations des distributions de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), pour différents seuils de rejet (intensité de couleur) et différentes valeurs de sensibilité du test diagnostic.

ment. De plus, sans être fixé sur la valeur de sensibilité du test diagnostique la plus appropriée, il est difficile statué sur ce résultat.

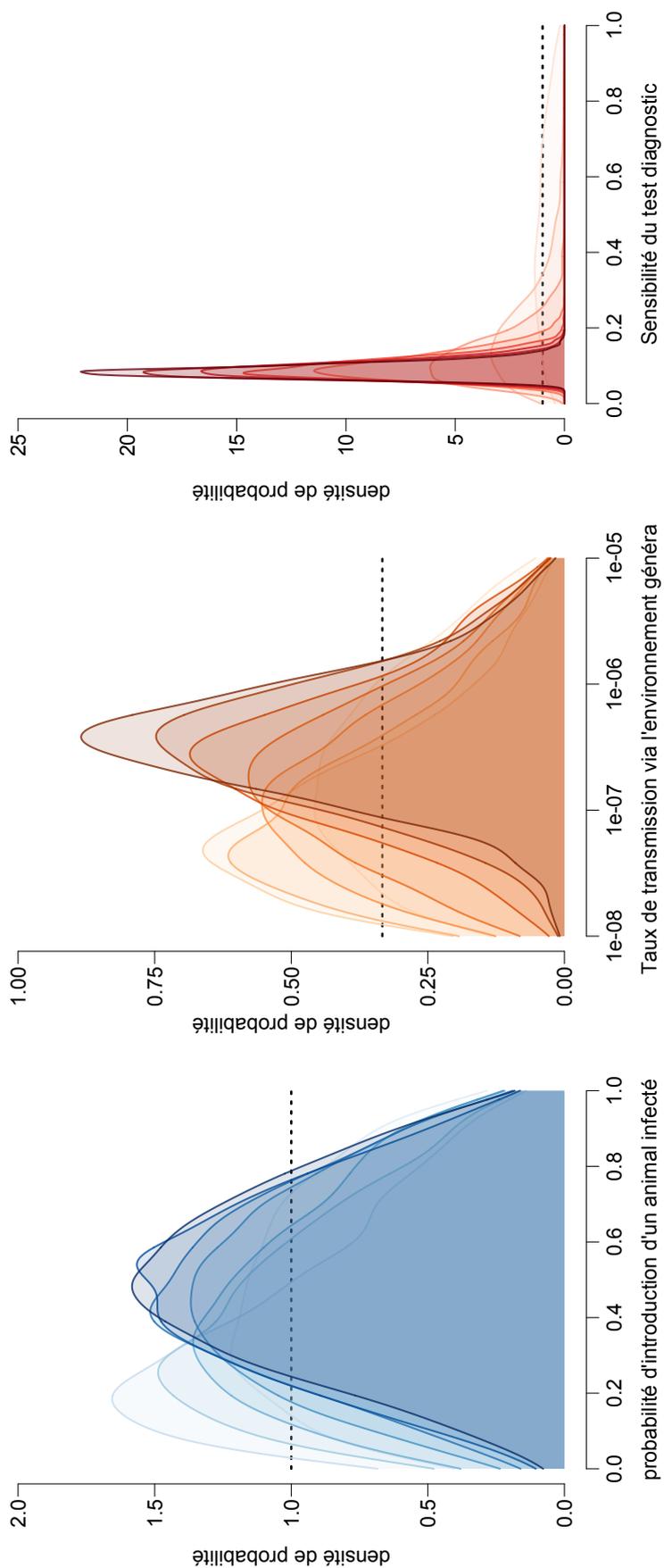


Figure 7.9 – Distributions *a posteriori* de la probabilité d'introduction d'un animal infecté par achat (p), du taux de transmission via l'environnement général (β_g) et de la sensibilité du test diagnostic (Se).

7.5 Discussion

Perspectives :

- ajouter différents niveaux de stratégie de maîtrise, sous la forme de sélection de modèle ?
- prise en compte des dépistages intermédiaires entre le premier et le dernier
- statistique résumé / distance différentes
- 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 être pris en compte dans le model. En effet, dans ce cas, les dépistages intermédiaires pourrait contribuer à faire diminuer la prévalence. Cependant cela demande un travail assez conséquent car il est nécessaire repenser la dynamique de population. Les réformes suites à un test sont déjà intégré dans les taux de réformes utilisé, il faut alors, soit recalculer les taux de réformes en dissociant les réformes après test et les autres, soit calquer toute la dynamique de pop sur les données mais quid de la réformes des Ic ?

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 tel qu'observé 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 d'avantage 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'acquérir 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 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. 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 opérationnelles sur le terrain (Beaunée et al., in prepa, 2015b).

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 prepb).

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., 2001b; 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 vue 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'exploitation bovines ou 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. 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.

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.

Il est à noter que seuls les troupeaux laitiers ont été représentés ici. Il est évident que 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 différent

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.

Bien que 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), 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 en termes de prévention de 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 maladie chronique, détectée 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 le 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 dès lors qu'il est nécessaire de composer avec l'offre et la demande du marché.

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.

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, 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.

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 perspectives intéressante pour la lutttes contre les maladie infectieuses touchant les animaux d'élevage (Brooks-Pollock et al., 2015), mais reste très complexe à mettre en place lorsque plusieurs critère 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. 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* et son influence sur l'infection et la pathogénèse a des implications importantes concernant le diagnostic (test de type PCR) et la mise au point de la paratuberculose (développement de vaccin efficace).

La diversité des agents pathogènes représente également une caractéristique des systèmes biologiques assez peu souvent prise en compte. Les études se focalisent généralement sur un seul agent pathogène à la fois mais les systèmes biologiques sont en réalité confrontés à la coexistence de nombreux agents pathogènes en même temps. 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'observations 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 dynamiques 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, celle-ci 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 pas 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.

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 (i.e. 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'instant pas encore été étudié. Les travaux de recherches à de telles échelles sont nécessaires afin de pouvoir mieux appréhender les risques de dissémination existant et de 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. Les maladies endémiques continuent de miner la viabilité des systèmes d'élevage. L'absence de tests diagnostiques efficaces demeure l'un des principaux obstacles à l'éradication des maladies endémiques des bovins telles que la paratuberculose. La mise en place de mesures de gestion pertinentes et novatrices de façon concertée sont essentielle afin de maîtriser la propagation des agents pathogènes. Le travail présenté ici pose les bases pour de prochaines études concernant la maîtrise de la paratuberculose d'une telle manière.

Il existe une nécessité en épidémiologie moderne de continuer à combiner observations de terrain, expérimentation 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 doit passer par une anticipation de l'attendue et de l'inattendue grâce à ce type d'approche intégré. Ceci passera forcément par la poursuite des recherches dans des domaines variés et un équilibre entre des questions théoriques et des 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.
- 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.
- 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.
- 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 prepa). Controlling the spread of *Mycobacterium avium* subsp. para- tuberculosis at a regional scale : towards a modeling tool.
- Beaunée, G., Vergu, E., and Ezanno, P. (in prepb). Titre à déterminer.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 B : Biological Sciences*, 282(1808) :20150374–20150374.
- 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.

- 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.
- 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., Seegers, H., Langlais, M., and Ezanno, P. (2011). Seasonal spread and control of Bluetongue in cattle. *Journal of theoretical biology*, 291 :1–9.
- 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*.
- Colizza, V., Barrat, A., Barthélemy, M., Valleron, A.-J., and Vespignani, A. (2007). Modeling the worldwide spread of pandemic influenza : baseline case and containment interventions. *PLoS medicine*, 4(1) :e13.
- 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. T. and Morgan, I. R. (1991). Epidemiological model of paratuberculosis in dairy cattle. *Preventive Veterinary Medicine*.
- 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.
- 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.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J., and Metz, J. (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 . . .*
- 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.
- 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., Ersbøll, 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.
- 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.
- 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. (2001a). The foot-and-mouth epidemic in Great Britain : pattern of spread and impact of interventions. *Science*, 292(5519) :1155–1160.
- Ferguson, N. M., Donnelly, C. A., and Anderson, R. M. (2001b). The foot-and-mouth epidemic in Great Britain : pattern of spread and impact of interventions. *Science*, 292(5519) :1155–1160.
- 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. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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*.
- 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., 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.
- 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.
- 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.
- Hess, G. (1996). Disease in metapopulation models : implications for conservation. *Ecology*.
- 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*.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Leonardo A Sechi, C. T. D. (2015). Mycobacterium avium ss. paratuberculosis Zoonosis – The Hundred Year War – Beyond Crohn’s Disease. *Frontiers in Immunology*, 6.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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., 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.
- 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.
- 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.
- 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. 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., 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Riley, S. (2007). Large-Scale Spatial-Transmission Models of Infectious Disease. *Science*, 316(5829) :1298–1301.
- 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.
- Rossmannith, 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.
- 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.
- 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).
- 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., 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., 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.
- 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.

- Valleron, A. (2000). Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series . . .*, 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 MIRU-VNTR 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. 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. and Weber, M. F. (2005). Development of a milk quality assurance program for paratuberculosis : from within-and between herd dynamics to economic decision analysis. In *Proceedings of the . . .*
- 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.
- Vernon, M. C. (2011). Demographics of cattle movements in the United Kingdom. *BMC Veterinary Research*, 7(31) :31.
- 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.
- 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., 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., 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.
- 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.

Annexes

Liste des publications

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

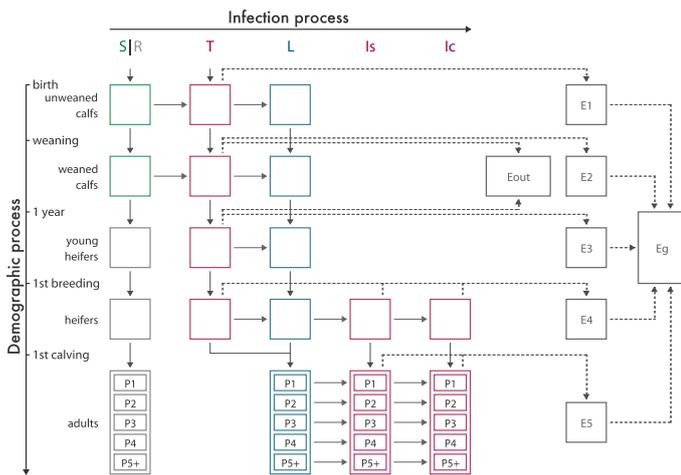


Figure 1: Conceptual model of the spread of *Map* in a closed dairy herd. *S*, susceptible; *R*, resistant; *T*, transiently infectious; *L*, latently infected; *I_s*, *I_c*, subclinically and clinically infectious, respectively. *E_i*, indoor environment in housing *i*, with *i* ∈ [1;5] (depends on 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]

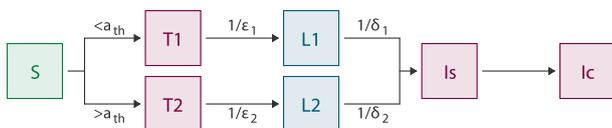


Figure 2: Implementation of the age-effect on pathogenesis: a_{th} , age threshold; ϵ_i , δ_i : mean duration of health states T_i , L_i , respectively, $i \in \{1,2\}$. Assumptions: $\epsilon_1 > \epsilon_2$, $\delta_1 < \delta_2$ and $\epsilon_1 + \delta_1 < \epsilon_2 + \delta_2$.

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 T_1 and $T_2 \rightarrow$ no influence. Difference in average sojourn times spent in L_1 and $L_2 \rightarrow$ moderate influence on the prevalence (fig. 3a) and incidence (fig. 3b) (in agreement with [2]).

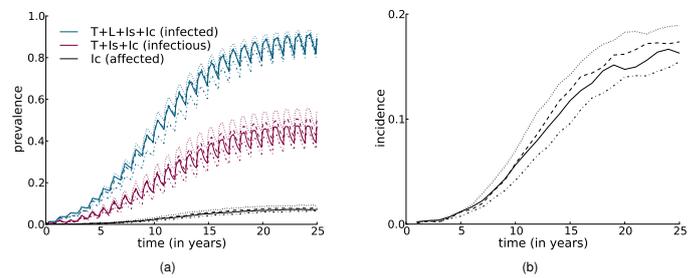


Figure 3: Mean prevalence (a), and mean annual incidence (b) over time, for persistently infected herds, for different assumptions on age-dependence expressed through $(\delta_1 - \delta_2)$: no dependence (dashed-dotted line), weak (plain line), moderate (dashed line), strong (dotted line).

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).

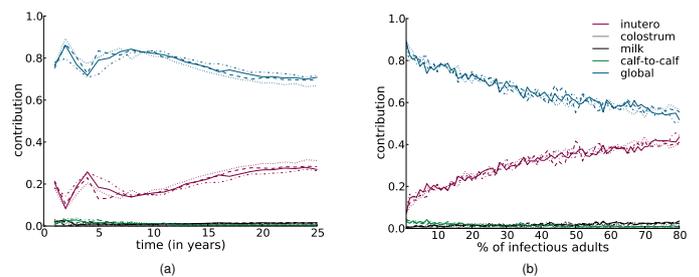


Figure 4: Mean relative contribution of the five transmission routes of *Map* in persistently infected herds, to (a) weekly incidence and (b) prevalence level, for different assumptions on age-dependence expressed through $(\delta_1 - \delta_2)$: no dependence (dashed-dotted line), weak (plain line), 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)

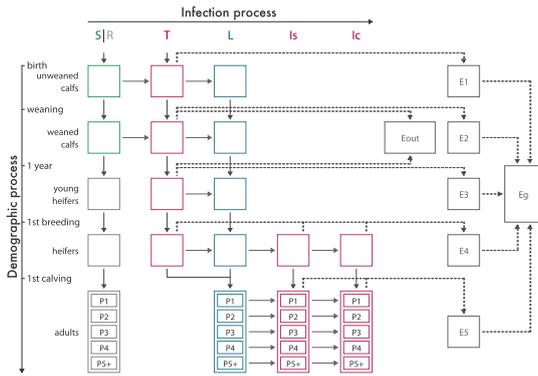


Figure 1: Conceptual model of the spread of *Map* in a closed dairy herd. *S*, susceptible; *R*, resistant; *T*, transiently infectious; *L*, latently infected; *I_s*, *I_c*, subclinically and clinically infectious, respectively. *E_i*, indoor environment in housing *i*, with *i* ∈ [1;5] (depends on 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

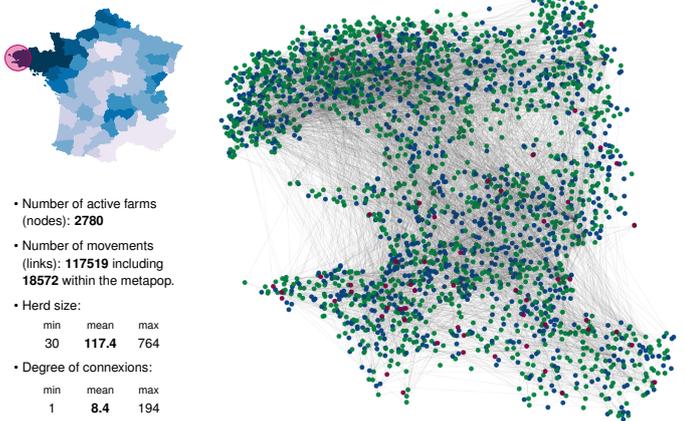


Figure 2: Diagram shows farms (points) at their geographical locations and corresponding animal movements (grey lines). Weights associated to links are not indicated. Different colors correspond to different types of farms according to flow direction: • source and destination (60%), • source only (38%), • destination only (2%)

	min	mean	max
• Number of active farms (nodes):	30	117.4	764
• Number of movements (links):	1	8.4	194
• Degree of connexions:	1	49	882
• Strength of connexions: (number of animals exchanged)	1	49	882

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

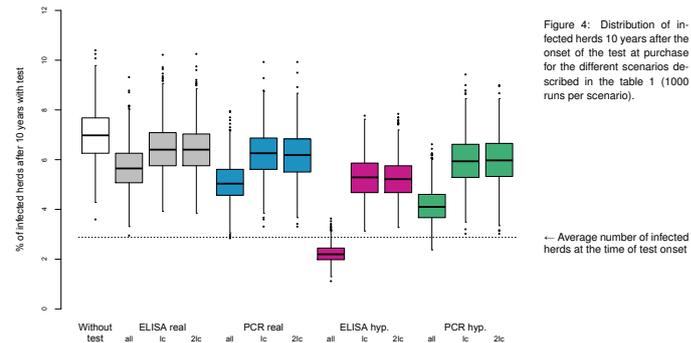


Figure 4: Distribution of infected herds 10 years after the onset of the test at purchase for the different scenarios described in the table 1 (1000 runs per scenario).

⇒ 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-BIN-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, mécanisme majeur 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. Notre 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 définie 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 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 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

Animals trade movements form complex and dynamic networks of contacts between herds, and are the major mechanism of pathogens spread. Bovine paratuberculosis, due to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (Map), is a widespread endemic disease, transmitted among cattle through trade movements of undetected infected animals. This disease with a strong economic impact induces production losses and premature culling. 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 thesis is to better understand the spread of Map at a regional scale using a modeling approach, and 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 herds 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 wholesalers holdings. Applied to the Brittany region, the model allows the assessment of 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 to inform on the risk of introducing an infected animal through animal purchase and the within-herd transmission rate. The effectiveness of controlling Map will depend on an efficient coordination of interventions and available diagnostic tools.

Key Words: epidemiological model, multiscale modeling, metapopulation, contact network, Bayesian inference, paratuberculosis, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, control strategies