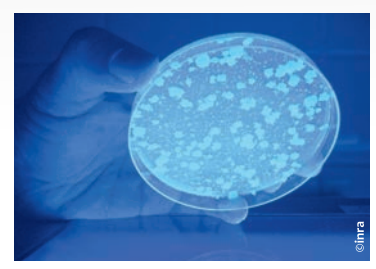


MiHMΣS

Modélisation multi-échelles,
de l'Intra-Hôte à la Métapopulation,
de la propagation d'agents pathogènes
pour Évaluer des Stratégies de maîtrise

Maîtriser
les maladies
infectieuses
en élevage



LE PROJET MIHMES

Des modèles pour comprendre et prédire l'occurrence des maladies animales en élevage

MIHMES (Modélisation multi-échelles, de l'Intra-Hôte à la Métapopulation, de la propagation d'agents pathogènes pour Évaluer des Stratégies de maîtrise) est un projet qui vise à produire des connaissances scientifiques et des méthodes pour aider à la gestion des maladies animales infectieuses enzootiques et des risques en santé publique vétérinaire.

Le projet est centré sur les maladies infectieuses en élevages bovins et porcins. Il privilégie une approche de modélisation pour comprendre très précisément les mécanismes sous-jacents au processus d'infection et produire ainsi des outils d'aide à la décision utilisables par les professionnels (vétérinaires, organismes à vocation sanitaire, éleveurs...). Ces logiciels permettront d'évaluer l'efficacité épidémiologique mais aussi économique des mesures de prévention et de maîtrise de l'impact

des maladies enzootiques mises en place à l'échelle de l'exploitation d'élevage, de la région ou de la filière de production.

Le projet MIHMES est coordonné par Pauline Ezanno, chercheuse à l'UMR « « Biologie, Épidémiologie et Analyse de Risque en santé animale » (BioEpAR) du centre Inra d'Angers-Nantes. Il repose sur un partenariat entre 5 équipes de recherche françaises et une équipe suédoise ayant des compétences en mathématiques, informatique, infectiologie, immunologie, épidémiologie et économie. Ce consortium est adossé à l'Institut Carnot en Santé Animale. Le projet, lancé début 2012 pour 5 ans, est financé dans le cadre des Investissements d'Avenir à hauteur de 6 millions d'euros dont 1,2 M€ financés par l'Agence Nationale de la Recherche et 200 k€ par le Fond Européen de Développement Régional des Pays-de-la-Loire

“ Grâce à la modélisation, nous allons développer des logiciels qui aideront à adopter les mesures les plus pertinentes pour maîtriser une épidémie dans un troupeau mais aussi limiter les risques de transmission entre exploitations d'élevage ”

Pauline Ezanno

Coordinatrice du projet MIHMES

Les maladies infectieuses étudiées

Le projet MIHMES se focalise sur quatre maladies infectieuses enzootiques majeures des bovins et porcins, responsables de lourdes pertes économiques pour les éleveurs.

- La Fièvre Q, responsable d'avortements chez les bovins, est provoquée par la bactérie *Coxiella burnetii* qui se transmet principalement par voie respiratoire. Sa particularité est de pouvoir développer des formes de survie s'apparentant à des spores, résistantes dans l'environnement ainsi qu'à des désinfectants chimiques. Lorsque les conditions climatiques sont favorables (temps sec, vent dominant), elle peut être disséminée sur de grandes distances (plusieurs kilomètres), ce qui conditionne la dynamique de l'infection et la difficulté de la gestion sanitaire.

- La **paratuberculose** est une entérite (inflammation de l'intestin) dont le germe responsable est *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (Map). Map infecte principalement les veaux *in utero*, par consommation de lait ou de colostrum provenant d'une vache infectée, ou par contamination indirecte de leur environnement. Les animaux nouvellement infectés vont mettre jusqu'à 15 ans avant de présenter des signes cliniques de la maladie mais vont contaminer les bâtiments d'élevage et les pâturages avoisinants. La paratuberculose est une maladie incurable largement répandue.

- La **diarrhée virale bovine (BVD)** entraîne des manifestations cliniques variées allant d'une infection aiguë à la mort causée par la maladie des muqueuses. C'est une maladie très répandue. Dans la plupart des cas, les animaux sont infectés pendant quelques semaines, l'infection entraînant une réduction temporaire des défenses immunitaires et favorisant des infections secondaires. Cependant, chez une vache pleine, l'infection peut entraîner la perte du veau ou la naissance d'un veau infecté permanent immunotolérant (IPI) qui sera extrêmement contagieux toute sa vie. La plupart des IPI meurent dans leur première année de vie, mais certains n'ont aucun signe extérieur et peuvent même se reproduire, donnant aussi naissance à des veaux IPI.

- Le **Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP)**, également appelé maladie de « l'oreille bleue », est une maladie virale répandue qui touche les porcs domestiques. Le SDRP associe deux syndromes : un trouble de la reproduction chez les truies et une maladie respiratoire chez les porcelets. Le trouble de la reproduction se caractérise par une stérilité, des avortements ou la naissance de porcelets faibles qui meurent souvent, peu après la naissance, d'une maladie respiratoire et d'infections secondaires.

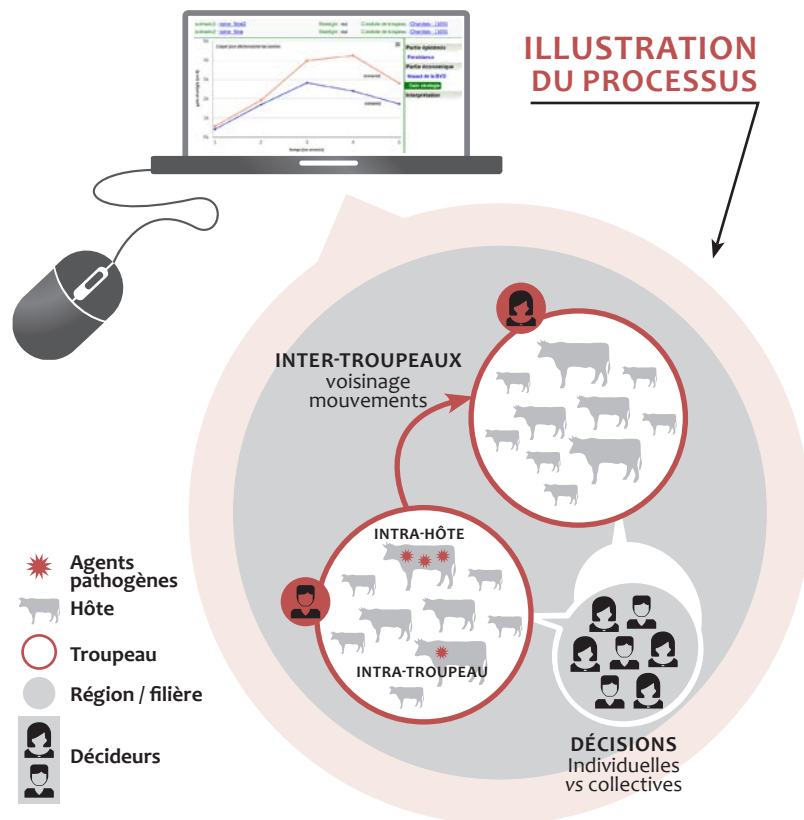
AXES DE TRAVAIL

AXE 1
DE L'INTRA-HÔTE
AU TROUPEAU
 Réponse immunitaire
 Couplage : modèle immuno-épidémiologique
 Variabilité des agents pathogènes

AXE 2
DU TROUPEAU À LA
MÉTAPOPULATION
 Multi-échelles - Réseau de contacts, voisinage, vent
 Contribution relative des routes de transmission

AXE 3
TENIR COMPTE
DES DÉCISIONS
 Microéconomie/décision individuelle des éleveurs
 Décision collective/stratégie incitative - Couplage : modèles épidémiologique et économique

AXE 4
OUTILS D'AIDE
À LA DÉCISION
 Gestion intégrée de la santé des animaux
 Maladies enzootiques
 Simulateurs, interfaces, bases de données



Pauline Ezanno

Coordnatrice du projet de recherches MIHMES
 UMR Inra/Oniris BioEpAR, Inra Angers-Nantes
 Mail | pauline.ezanno@oniris-nantes.fr
 www.inra.fr/mihmes

MODÉLISATION MULTI-ÉCHELLES, pour décrypter la complexité

Pour mieux comprendre et gérer les maladies animales enzootiques infectieuses et les risques de santé publique vétérinaire, les mécanismes d'infection doivent être décryptés à différentes échelles : au niveau de l'animal, du troupeau et des troupeaux voisins. La maîtrise de la maladie repose alors non seulement sur des décisions individuelles des gestionnaires locaux, mais aussi sur des décisions collectives et des incitations globales. Un ensemble d'éléments qui sera intégré dans la modélisation.

Modéliser la réponse immunitaire de l'animal à l'infection...

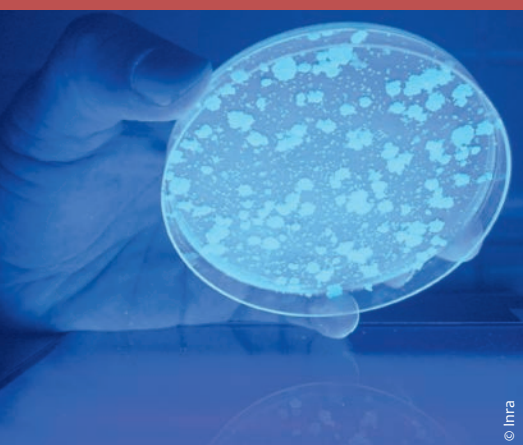
Les animaux sont différents les uns des autres. Du fait de ses caractéristiques propres (immunité innée) et des expositions antérieures (immunité acquise / adaptative), chaque animal a une sensibilité particulière à une infection donnée. Il n'y répondra pas de la même façon et n'aura pas des symptômes de même ampleur. Lors de la vaccination par exemple, le système immunitaire de l'animal va réagir. Ces processus seront décrits pour définir les caractéristiques du vaccin à cibler.

... l'intégrer à l'échelle du troupeau...

Un troupeau est un ensemble d'animaux en interaction. Représenter les réponses immunitaires individuelles à l'échelle d'un troupeau permet non seulement de représenter finement l'hétérogénéité de sensibilité des animaux à l'infection mais aussi de prédire l'immunité d'un troupeau et son impact sur la propagation des agents pathogènes. En élevage, les animaux sont élevés en lots d'âges ou de stades physiologiques homogènes, ce qui influence le mode de propagation des agents pathogènes. Cet élément est à prendre en compte au même titre que les actions mises en œuvre par l'éleveur qui, pour des raisons économiques et de temps de travail, cible généralement les animaux à traiter.

... et l'élargir à la région

Une région est un ensemble d'exploitations d'élevage en interaction. Un agent pathogène peut s'y propager du fait des mouvements d'animaux, des relations de voisinage, du vent... La proportion d'animaux infectés dans un troupeau (ou prévalence de l'infection) a une incidence sur le risque de transmission aux troupeaux en contact. Cette prévalence est souvent variable entre troupeaux et au cours du temps pour un troupeau donné, en lien avec la dynamique locale de l'infection et l'intensité des contacts entre troupeaux.



© Inra



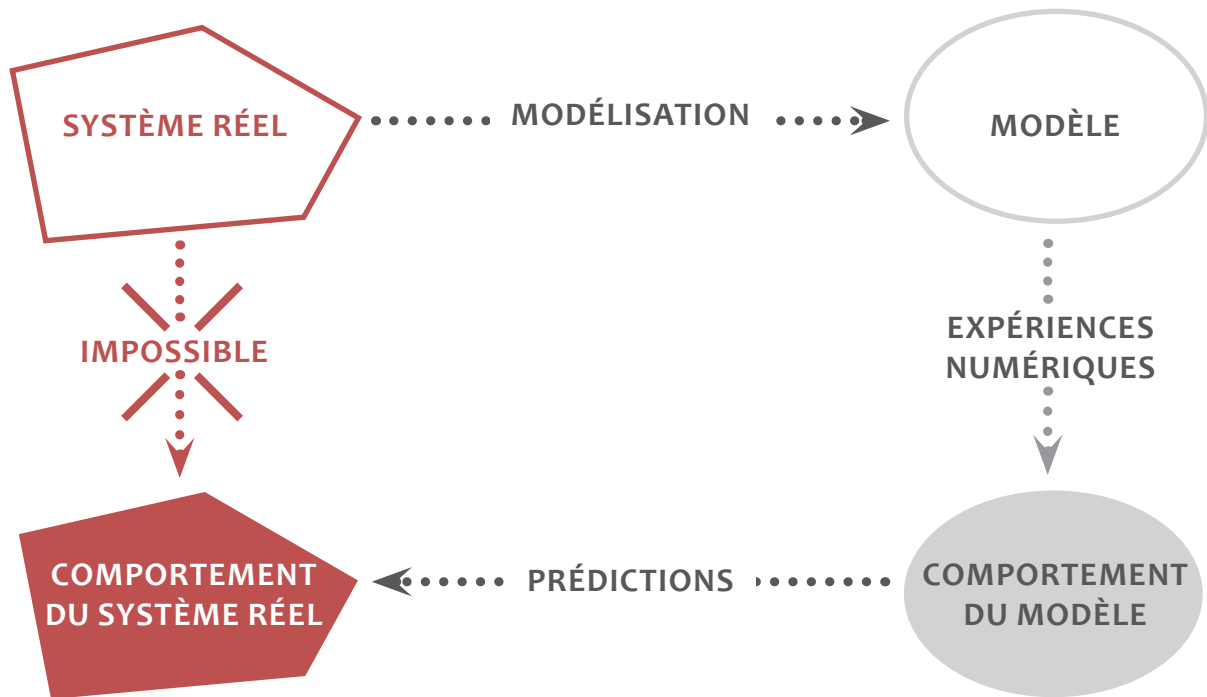
© Inra



© Inra

Qu'est-ce qu'un modèle épidémiologique ?

Il est impossible d'évaluer par expérimentation ou en conditions réelles d'élevage toutes les stratégies susceptibles de maîtriser la propagation d'un agent pathogène dans un troupeau. La modélisation aide à comprendre le fonctionnement d'un système biologique complexe et à prédire son évolution à différentes échelles temporelles et spatiales et sous différents scénarii de prévention ou de maîtrise. Cependant, la modélisation reste indissociable de l'expérimentation et des observations de terrain. Les données expérimentales et d'observation sont indispensables pour renseigner les paramètres du modèle et pour évaluer la pertinence de ses prédictions.



Modèle
épidémiologique
+
Modèle
économique
=
Formule
gagnante

Du fait du rôle majeur des décisions individuelles de gestion dans la diffusion des agents pathogènes, il en résulte des besoins de recherches interdisciplinaires. Une des idées force du projet Mihmes est de coupler des modèles microéconomiques qui représentent le processus de prise de décision des éleveurs avec des modèles épidémiologiques, qui modélisent la propagation des agents pathogènes tant au sein des troupeaux qu'entre les troupeaux.



Pauline Ezanno | Coordinatrice du projet de recherches MIHMES
UMR Inra/Oniris « Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale » (BioEpAR)
Mail : pauline.ezanno@oniris-nantes.fr
www.inra.fr/mihmes

MODÉLISER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

du porc au virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire

En Bretagne, une proportion importante des élevages porcins sont infectés par le virus du syndrome dysgénésique respiratoire porcin (SDRP). Il n'existe aucun traitement spécifique et les mesures mises en place dans les exploitations limitent la dispersion du pathogène et réduisent les symptômes sans éradiquer l'infection.

Les chercheurs du projet MIHMES sont donc intéressés aux mécanismes immunitaires en cause dans la durée et la sévérité de l'infection. Après les avoir identifiées, ils ont testé l'efficacité des mesures de maîtrise, à l'échelle de l'animal, par une approche de modélisation.

Mieux comprendre les mécanismes immunitaires pour mieux maîtriser la durée de la maladie

Le SDRP modifie plusieurs fonctions immunitaires sans que la réponse immunitaire de l'animal à l'infection ne soit complètement comprise. Elle est en effet très variable selon les animaux et les souches virales. Les chercheurs ont développé deux modèles de la réponse immunitaire au SDRP.

Le premier simule la dynamique des composantes immunitaires clés au cours de l'infection dans les poumons, site d'infection majeur du SDRP. Ce modèle est centré sur les interactions entre le SDRP et les cellules cibles du virus, appelées macrophages pulmonaires.

Le second simule le fonctionnement des différentes composantes supposées déterminantes pour combattre l'infection au SDRP.






Un modèle pour représenter la complexité

Par rapport aux modèles existants de réponse immunitaire, ces modèles apportent notamment une vision détaillée des relations entre cellules cibles et virus et une représentation de la manière dont le système immunitaire répond à l'infection.

D'autre part, grâce au niveau de détail de ces modèles mathématiques aucun mécanisme supposé influencer lors de l'infection n'est négligé. La manière très différente dont les animaux peuvent réagir face aux souches plus ou moins virulentes de SRDP est aussi prise en compte. C'est aussi un moyen de tester l'efficacité des stratégies de maîtrise de la maladie et de déterminer l'effet possible d'un vaccin sur la réponse immunitaire.

En intégrant les principales interactions entre des mécanismes immunitaires complexes, la modélisation peut ainsi être utilisée pour aider à la conception de stratégies de vaccination plus efficaces.



Mieux contrôler les infections est un enjeu majeur en santé animale. Des stratégies de maîtrise et de prévention sont mises en place telles que l'adaptation de la conduite d'élevage, le traitement des animaux infectés, la vaccination... Ces stratégies ont un coût financier et identifier le meilleur compromis entre efficacité et faisabilité est indispensable. Pour ce qui est des infections respiratoires, la meilleure stratégie à l'échelle de l'animal est de promouvoir une réponse immunitaire efficace tout en limitant l'inflammation, responsable de dommages pulmonaires et aboutissant parfois à la mort de l'animal. Cela nécessite une bonne connaissance des interactions entre l'agent pathogène et le système immunitaire et des mécanismes déterminant la résolution de l'infection.



Catherine Belloc

UMR Inra/Oniris « Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale » (BioEpAR)

Mail : catherine.belloc@oniris-nantes.fr

www.inra.fr/mihmes

MODÉLISER LES DÉCISIONS INDIVIDUELLES

de vaccination des éleveurs

Les maladies animales enzootiques ont des conséquences négatives sur la productivité des troupeaux. La vaccination est une des stratégies pour contrôler la circulation de certains agents pathogènes, tant au sein du troupeau qu'entre troupeaux. Ces maladies n'étant pas réglementées, chaque éleveur demeure libre de décider d'agir ou non pour maîtriser la maladie. Dans le cadre du projet MIHMES, des chercheurs ont proposé une modélisation des prises de décisions de vaccination des éleveurs intégrant les décisions économiques mais aussi le contexte épidémiologique dans lequel elles s'inscrivent.

Des décisions individuelles déterminantes

Les scientifiques ont développé un modèle théorique qui met en évidence la façon dont les caractéristiques du vaccin influencent les décisions de vaccination de l'éleveur au fil du temps et la dynamique de la maladie qui en résulte.

L'éleveur décide chaque année de vacciner ou non son troupeau en fonction de différents critères : les conséquences économiques attendues de la vaccination, la situation épidémiologique locale et les caractéristiques spécifiques du vaccin. La vaccination peut non seulement être efficace l'année où elle est pratiquée mais aussi avoir des effets persistants sur l'état immunitaire du troupeau l'année suivante. Cela peut avoir pour conséquence de ne pas inciter les éleveurs à revacciner leur troupeau. Par contre, une décision de non vaccination entraîne une diminution de l'immunité du troupeau l'année suivante. L'agent pathogène est alors susceptible de se propager de nouveau plus facilement et avec plus de virulence dans le troupeau. Cette conséquence a, à son tour, une incidence sur le comportement de l'éleveur.



De la décision individuelle à la gestion collective des maladies

La façon dont l'éleveur va gérer une maladie transmissible non réglementée repose sur des arbitrages économiques qui lui sont propres. Cette décision aura non seulement des effets sur le statut sanitaire de son troupeau, mais peut aussi avoir des répercussions potentiellement non satisfaisantes sur le statut sanitaire des troupeaux d'autres éleveurs avec lesquels il est en relation (externalités).

Ainsi, lorsqu'un éleveur décide de vacciner son troupeau, il crée une externalité positive en contribuant à la protection des troupeaux des autres éleveurs. A contrario, s'il décide de ne pas vacciner, il participe à la circulation de l'agent pathogène en entretenant un foyer résiduel de maladie (externalité négative).

Les éleveurs peuvent ainsi adopter des comportements stratégiques de « passager clandestin », en cherchant à bénéficier des efforts des autres éleveurs sans contribuer directement à la maîtrise de la maladie. Il convient donc d'évaluer l'efficacité des choix faits non seulement à l'échelle de l'exploitation, mais aussi à une échelle collective. Cela peut impliquer la mise en place de mesures incitatives pour orienter les décisions individuelles vers un optimal collectif.



© Inra

L'économie de la santé animale : un champ disciplinaire en émergence

L'économie de la santé animale a pour finalité de produire un ensemble solide de concepts, procédures et données destinées à servir de support à la prise de décision en matière d'optimisation de la gestion de la santé animale. Les approches développées peuvent être mobilisées à différentes échelles : l'exploitation agricole, mais également les bassins et filières de production, voire même l'économie nationale ou internationale. En matière de propagation et de maîtrise d'agents pathogènes au sein des élevages, les décisions individuelles des éleveurs sont déterminantes. La prise en considération de cette dimension individuelle des décisions est de nature à améliorer la capacité prédictive des modèles épidémiologiques.



Arnaud Rault & Stéphane Krebs

UMR Inra/Oniris «Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale (BioEpAR)

Mail : arnaud.rault@oniris-nantes.fr - stephane.krebs@oniris-nantes.fr

www.inra.fr/mihmes

DES OUTILS D'AIDE À LA GESTION

des maladies infectieuses en élevage

Illustration par la BVD en troupeau bovin allaitant

Le complexe maladie des muqueuses/diarrhée virale bovine (BVD) est un exemple de maladie enzootique impactant les élevages bovins dans de nombreuses régions d'Europe. En régions infectées, 25 à 75% des troupeaux sont touchés par cette maladie qui provoque des avortements, une baisse de la fertilité des vaches et une diminution de la productivité des troupeaux (réformes précoces et mortalité des veaux).

La modélisation au service des professionnels de l'élevage

Il est difficile de comparer des stratégies de maîtrise des maladies infectieuses sur la seule base d'observations de terrain, du fait de l'absence de situation de référence et de l'existence de nombreux facteurs impactant la circulation du virus. Utiliser des outils de modélisation s'avère alors pertinent pour évaluer un large panel de situations, toutes choses égales par ailleurs. Mais les modèles épidémiologiques de recherche sont rarement accessibles en autonomie aux gestionnaires de la santé animale (vétérinaires, GDS, éleveurs...). Peu d'outils réellement adaptés aux besoins de leurs utilisateurs sont actuellement disponibles en France, aucun ne concerne la BVD.

Dans le cadre du projet Mihmes, les chercheurs ont développé un outil d'aide à la gestion de la circulation du virus de la BVD en élevage bovin allaitant. Il permet d'estimer les pertes attendues dans un troupeau soit initialement indemne, soit infecté de manière persistante, par rapport à une situation sans BVD. Cet outil est destiné aux vétérinaires praticiens et aux GDS, et par leur biais aux éleveurs qu'ils conseillent. Un troupeau allaitant de type naisseur est considéré, avec une reproduction saisonnière.

L'outil est flexible, différentes tailles et conduites de troupeau pouvant être sélectionnées. La conduite du troupeau est définie par les périodes de mise à la reproduction, de pâturage et de vente, le taux de renouvellement des femelles reproductrices, et le niveau de productivité numérique au sevrage visé par l'éleveur.

Un risque externe d'introduire le virus est possible via les contacts de voisinage et les achats d'animaux. L'utilisateur peut choisir parmi de nombreux cas types définis par l'Institut de l'Élevage, ou définir lui-même un cas spécifique.

Interface de l'outil pour choisir un cas type ou définir soi-même les caractéristiques du troupeau

Gestion du troupeau

Conduite de troupeau choisie : Charolais - 11091

Bassin de production : Bassin Charolais

Système d'élevage : Bovins spécialisés : Naisseur de mâles et femelles maigres

Conduite de troupeau :

- Charolais - 11019 - En zone de moyenne montagne, produire du maigre jeune avec une conduite économe
- Charolais - 11020 - Des broutards lourds et des femelles maigres avec une conduite fourragère à chargement modéré
- Charolais - 11050 - En zone herbagère, une production classique de broutards repoussés
- Charolais - 11091 - Produire des taurillons maigres dans une exploitation tout berbe**
- Charolais - 11105 - 280 ha avec un salarié, une production de taurillons maigres avec une conduite raisonnée et économe

Perception du risque de perte : forte

Date de sevrage : 26/10/2015

Date de début de reproduction : 20/03/2015 Date de fin de reproduction : 20/07/2015

Date de mise en bâtiment : 01/12/2015 Date de mise au pâturage : 01/04/2015

Date de début des velages : 30/12/2014 Date de fin des velages : 01/05/2015

Gestion des ventes

Animaux	Saisons de ventes	Automne	Hiver	Printemps
Broutards	A-P	0 %	0 %	100 %
Broutardes	A-H	0 %	33 %	67 %

Nombre de génisses vendues à plus de 2 ans : 0



Un outil accessible via une interface web

L'outil permet d'évaluer deux types de stratégies de maîtrise : vaccination et dépistage-élimination. Ces stratégies peuvent être implémentées seules ou combinées. Concernant les stratégies de vaccination, l'utilisateur peut définir les animaux à vacciner (génisses, vaches) et la couverture (proportion d'animaux vaccinés), la fréquence (annuelle ou biennale), et les caractéristiques du vaccin utilisé (niveau de protection contre l'infection et contre la transmission verticale et durée de la protection).

Concernant les stratégies de dépistage-élimination, l'utilisateur peut définir le délai entre la naissance et l'élimination effective des veaux détectés comme étant infectés persistants (IPI), ainsi que les caractéristiques des tests utilisés (en termes de sensibilité et spécificité). Quel que soit le type de stratégie évaluée, l'utilisateur peut spécifier l'année de début et la durée de la (ou des) stratégie(s).

L'évaluation de l'impact de la BVD sur la productivité du troupeau et l'évaluation de l'efficacité des stratégies testées reposent à la fois sur des critères épidémiologiques (probabilité de présence du virus au cours du temps, nombre d'avortements et de mortalité d'IPI, prévalence de l'infection lorsque le virus est encore présent...) et sur des critères économiques (chiffrage avec vs sans circulation du virus, avec vs sans stratégie

de maîtrise implémentée, rapport coût-bénéfice des stratégies).

L'outil sera accessible par une interface web, pour délocaliser les ressources informatiques, l'utilisateur n'étant donc pas contraint par ses ressources propres. Un tel système d'accès facilite les mises à jour de l'outil et le suivi de son utilisation. Chaque utilisateur inscrit aura un espace permettant de sauvegarder ses résultats et la définition des scénarii associés. Il peut ensuite comparer graphiquement différents scénarii, pour par exemple hiérarchiser des stratégies testées dans un même contexte épidémiologique.

L'outil est actuellement testé par des utilisateurs potentiels. Il sera diffusé librement sur internet (<http://www.inra.fr/mihmes/Outreach/Decision-tools>) après cette phase, fin 2014. Des outils comparables sont en cours de développement pour aider à la maîtrise de la paratuberculose en troupeau bovin et à la maîtrise de la BVD et de la paratuberculose à l'échelle d'une région d'élevage.

Espace utilisateur pour la gestion des scénarii

Voici la liste de vos exécutions :

Scénarios	Actions	Date Heure	Stratégie	Situation	CT
naive_noStrat2	? → ✓ ✗	19/08/2014 12:19:46	non	naïve	Charolais - 11040
naive_noStrat_no_CT	? → ✓ ✗	19/08/2014 12:01:57	non	naïve	aucun
naive_Strat2	? → ✓ ✗	19/08/2014 11:59:39	oui	naïve	Charolais - 11031
endem_Strat	? → ✓ ✗	19/08/2014 10:39:48	oui	endémique	Charolais - 11040
endem_noStrat	? → ✓ ✗	19/08/2014 10:39:00	non	endémique	Charolais - 11040
naive_Strat	? → ✓ ✗	19/08/2014 10:34:31	oui	naïve	Charolais - 11031
naive_noStrat	? → ✓ ✗	19/08/2014 10:33:38	non	naïve	Charolais - 11010

Illustration par la comparaison de 2 scénarii de vaccination



Pauline Ezanno | Coordinatrice du projet de recherches MIHMES

UMR Inra/Oniris « Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale » (BioEpaR)

Mail : pauline.ezanno@oniris-nantes.fr

www.inra.fr/mihmes



Pauline Ezanno | coordinatrice du projet de recherches MIHMES
UMR Inra/Oniris "Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque en santé animale (BioEpAR)
Atlanpole-Chantrerie | CS 40706 | 44307 Nantes Cedex 3
Tél : 33 (0)2 40 68 76 52
www.inra.fr/mihmes



Le projet MIHMES a bénéficié des financements de

