

NNT : 2016SACLS538

THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
PRÉPARÉE À L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N°570

Santé Publique

Spécialité de doctorat : Épidémiologie

Par

Mlle Aurore Palisson

RÔLES DES CONTACTS ENTRE BOVINS
DANS LA CIRCULATION D'AGENTS INFECTIEUX
IMPORTANCE RESPECTIVE
DU COMMERCE ET DU PÂTURAGE
POUR LA TUBERCULOSE BOVINE

Thèse présentée et soutenue à l'Anses (Maisons-Alfort), le 19 décembre 2016

Composition du Jury

Mme Laurence Meyer	Directeur de recherche, Inserm	Présidente
M. Dominique Bicout	Directeur de recherche, VetAgro Sup	Rapporteur
Mme Véronique Chevalier	Directeur de recherche, CIRAD	Rapporteur
Mme Barbara Dufour	Professeur, ENVA	Examinatrice
M. Vladimir Grosbois	Chercheur, CIRAD	Examineur
M. Claude Saegerman	Professeur, Université de Liège	Examineur
M. Benoit Durand	Directeur de recherche, Anses	Directeur de thèse
Mme Aurélie Courcoul	Chercheur, Anses	Co-directrice de thèse

Travaux réalisés à l'Anses, Laboratoire de Santé Animale, Unité d'Épidémiologie

14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort Cedex

REMERCIEMENTS

En premier, j'adresse mes remerciements à **Benoit Durand** et **Aurélie Courcoul**, mes directeurs de thèse, pour votre encadrement, votre écoute, votre disponibilité, votre soutien et votre aide précieuse tout au long de ce travail. Je suis consciente d'être très chanceuse de vous avoir comme encadrants.

Mes remerciements vont également à **Laurence Meyer**, qui a accepté de présider le jury de cette thèse ; ainsi qu'à **Véronique Chevalier** et **Dominique Bicot**, qui ont bien voulu être rapporteurs de ce travail ; et à **Barbara Dufour**, **Vladimir Grosbois** et **Claude Saegerman**, qui ont accepté d'être examinateurs.

Je remercie aussi le **Ministère de l'Agriculture** et l'**Université Paris-Sud** pour le financement de ce travail ; ainsi qu'à l'**École Doctorale de Santé Publique** et à l'**Anses**. Ce travail n'aurait pu voir le jour sans leur soutien.

Je tiens également à adresser mes remerciements à **Lisa Cavalerie**, **Annelise Tran**, **Elisabeta Vergu** et **Alexandre Fediaevsky** pour votre participation à mon comité de thèse et vos conseils avisés.

Mes remerciements vont aussi aux personnes qui ont participé, de près ou de loin à ce projet, et qui m'ont aidé à le réaliser : **Carole Sala**, pour votre typologie d'élevages, **Bénédicte Grimard**, pour vos lumières sur les pratiques d'élevages en France ; **Pauline Ezanno**, pour vos réflexions et vos connaissances sur les réseaux des mouvements de bovins ; **Lisa Cavalerie**, **Marie-Béatrice Alvado-Brette**, **Fabrice Chevalier**, **Philippe Gay**, **Pierre Jabert** et **Eric Moget** pour votre aide pour m'orienter dans le labyrinthe du programme de lutte français contre la tuberculose bovine ; **Audrey Bourgeois** pour votre aide pour toutes les questions administratives.

Merci également à l'unité EPI pour votre accueil : **François Moutou**, **Benoit Durand**, **Gina Zanella**, **Viviane Domarin**, **Aurélie Courcoul**, **Maud Marsot**, ainsi que les doctorants **Amine Bekara**, **Gaëlle Nicolas**, **Malika Bouchez-Zacria** et **Noémie Courtejoie** et tous les stagiaires (**Asma**, **Johanna**, **Timothé**, **Estelle**, **Roukaya**, **Aymar**, **Dimitri** et **Stéphane**). Depuis mon arrivée en janvier 2012 pour un stage de master jusqu'à la fin de ce travail en décembre 2016, merci pour l'ambiance chaleureuse, votre aide, vos conseils et votre soutien. Et bien sur, merci à **Lika** !

Merci aussi aux unités Epi-MAI et UCAS : **Barbara Dufour**, **Anne Praud**, **Julie Rivière**, **Pascal Hendrikx**, **Laure Bournez**, **Edouard Réveillaud**, **Marie-Pierre Chauzat**, **Isabelle Berta**, **Jean-Philippe Amat**, **Elena Arsevska** et **Catherine Delorme** pour les conseils et des moments complices.

Merci aux trois hommes qui m'ont transmis l'essence de l'esprit scientifique : **Michel Lagouge**, **Jean-Jacques Bénét** et **Benoit Durand**.

Merci aux relecteurs de ce manuscrit, qui ont vaillamment traqué les coquilles et fautes d'orthographe des derniers jours : **Muriel**, **Juliette**, **Maud**, **Gina**, **Malika** et **Julien**.

Merci à **ma mère et à mes grands-parents** pour votre amour et l'éducation que vous m'avez apportés.

Merci à **Sara**, pour ton amitié et ton soutien.

Merci à mes (futurs) collègues de **Sweet Arsenic**, pour notre grande et folle aventure !

Merci à **mes amis du monde de l'imaginaire**, qu'ils soient de JdR ou de GN, pour les rires, les moments intenses, l'évasion et les souvenirs partagés.

Et merci à mes quatre pattes, en particulier mes deux puces (de 40kg), **Jougy** et **Jacotte**, d'être là.

« Tout travail scientifique est une réalisation communautaire
et non pas l'œuvre d'un cavalier seul. »

Le sourire du flamant rose (1988)

Stephen Jay Gould

VALORISATION DES TRAVAUX

ARTICLES SCIENTIFIQUES INTERNATIONAUX DANS DES REVUES À COMITÉ DE LECTURE

Aurore Palisson, Aurélie Courcoul, Benoit Durand (en révision). Does geography allow an infectious disease of livestock invading a country? Network description of the French pastures and their vulnerability to the spread of infectious diseases. PLoS ONE.

Aurore Palisson, Aurélie Courcoul, Benoit Durand (2016). Role of cattle movements in bovine tuberculosis spread in France between 2005 and 2014. PLoS ONE. 11(3), e0152578. doi:10.1371/journal.pone.0152578.

ARTICLES SCIENTIFIQUES NATIONAUX DANS DES REVUES À COMITÉ DE LECTURE

Aurore Palisson, Jean-Jacques Bénet, Benoit Durand (2014). Évaluation du risque de transmission de la tuberculose bovine par les mouvements de bovins. Epidemiol. Sante Anim. 65, 115–121.

COMMUNICATIONS ORALES LORS DE CONGRÈS SCIENTIFIQUES

Aurore Palisson, Aurélie Courcoul, Benoit Durand (2015). Role of cattle movements in bovine tuberculosis spread in France between 2005 and 2014. ISVEE 14, Yucatan, Mexique. Présentée par Aurore Palisson.

Aurore Palisson, Jean-Jacques Bénet, Benoit Durand (2014). Évaluation du risque de transmission de la tuberculose bovine par les mouvements de bovins. Journées scientifiques de l'AEEMA, Maisons-Alfort, France. Présentée par Aurore Palisson.

POSTERS SCIENTIFIQUES LORS DE CONGRÈS SCIENTIFIQUES

Aurore Palisson, Jean-Jacques Bénet, Benoit Durand (2014). Quantification of the transmission risk of bovine tuberculosis by cattle trade. M.bovis conference, Cardiff, Pays de Galles. Présenté par Aurore Palisson.

Aurore Palisson, Jean-Jacques Bénet, Benoit Durand (2014). Quantification of the transmission risk of bovine tuberculosis by cattle trade. SVEPM conference, Dublin, Ireland. Présenté par Aurore Palisson. Prix des Posters.

AUTRES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Maud Marsot, Jean-Philippe Amat, Elena Arsevska, Aurélie Courcoul, Aurore Palisson, Julie Rivière (soumis). Le XIVème ISVEE à Mérida (3 au 7 novembre 2015). Epidemiol Sante Anim.

Maria Laura Boschioli, Lorraine Michelet, Amandine Hauer, Krystel de Cruz, Aurélie Courcoul, Sylvie Hénault, Aurore Palisson, Claudine Karoui, Franck Biet, Gina Zanella (sous press). Tuberculose bovine en France : cartographie des souches de *Mycobacterium bovis* entre 2000-2013. Bull. Épidémiologique Santé Anim. Aliment.

SOMMAIRE

Introduction générale	19
1. Agents pathogènes, individus et interactions.....	19
2. La tuberculose bovine en France	20
2.1. L'agent pathogène de la tuberculose bovine.....	20
2.2. Surveillance de la tuberculose bovine en France.....	22
2.3. Situation épidémiologique de la tuberculose bovine en France	29
2.4. Les facteurs de risque et facteurs associés statistiquement	31
3. Analyse de réseaux sociaux.....	35
3.1. Méthodes d'analyses de réseaux sociaux.....	35
3.2. Réseaux de mouvements d'animaux	43
3.3. Réseaux spatiaux.....	46
4. Modélisation dynamique	47
4.1. Concepts de la modélisation dynamique.....	47
4.2. Modèles pour la tuberculose bovine	51
5. Problématique.....	58
6. Stratégie scientifique.....	60
6.1. Rôle des contacts par le commerce	60
6.2. Rôle des contacts au pâturage	60
6.3. Reconstitution de la propagation de la tuberculose bovine en France	61
Chapitre 1 : Rôle des contacts par le commerce	63
1. Matériel et méthodes	64
1.1. Les données.....	64
1.2. Association des indicateurs réseaux avec l'infection par <i>M. bovis</i>	66
1.3. Association des voisinages réseaux et spatiaux avec l'infection par <i>M. bovis</i>	68
1.4. Réseaux des contacts potentiellement infectieux entre foyers	69
2. Résultats.....	70
2.1. Association des indicateurs réseaux avec l'infection par <i>M. bovis</i>	70
2.2. Association des voisinages réseaux et spatiaux avec l'infection par <i>M. bovis</i>	74
2.3. Réseaux des contacts potentiellement infectieux entre foyers	77
3. Discussion.....	83
Chapitre 2 : Rôle des contacts au pâturage	89
1. Matériel et méthodes	91
1.1. Les données.....	91
1.2. Risque structurel du réseau du pâturage.....	94
1.3. Efficacité des mesures de biosécurité.....	95
2. Résultats.....	97
2.1. Risque structurel du réseau du pâturage.....	97
2.2. Efficacité des mesures de biosécurité.....	103
3. Discussion.....	108

Chapitre 3 : reconstitution de la propagation de la tuberculose bovine en France	115
1. Matériel et méthodes	116
1.1. Les données.....	116
1.2. La conceptualisation du modèle inter-élevages	119
1.3. Les valeurs des paramètres du modèle	128
1.4. Les conditions initiales	131
1.5. Les scénarios	132
1.6. L'exploitation du modèle	134
2. Résultats.....	136
2.1. La comparaison des scénarios.....	136
2.2. L'exploitation du modèle	139
3. Discussion.....	145
Discussion générale	151
1. Bilan.....	151
1.1. Rôle des contacts par le commerce	151
1.2. Rôle des contacts au pâturage	152
1.3. Reconstitution de la propagation de la tuberculose bovine en France	153
1.4. Conclusions et conséquences opérationnelles	153
2. Méthodologie.....	154
3. Perspectives	156
Bibliographie.....	159
Annexes.....	171
Annexe 1 : Les intradermotuberculinations.....	173
Annexe 2 : Revue non exhaustive de facteurs de risque et facteurs statistiquement associés de la tuberculose bovine	177
Annexe 3 : Typologie d'élevages proposée par Carole Sala (Anses Lyon)	189
Annexe 4 : Libellés des cultures des données du Registre Parcellaire Graphique.....	197
Annexe 5 : Résultats supplémentaires du modèle dynamique	199
Annexe 6 : Article sur le rôle des contacts par le commerce.....	207
Annexe 7 : Article sur le rôle des contacts au pâturage.....	227

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Rythmes de prophylaxie de la tuberculose bovine pour l'année 2014 en France métropolitaine.	24
Figure 2. Incidence et prévalence cheptel de 1995 à 2014 en France.....	29
Figure 3. Distribution des foyers incidents de tuberculose bovine en France métropolitaine de 2000 à 2014.....	30
Figure 4. Résultats de la campagne Sylbatub 2013 - 2014.....	31
Figure 5. Exemple de réseau non dirigé.....	37
Figure 6. Illustration du degré d'un nœud.....	37
Figure 7. Illustration de la notion de composant.....	38
Figure 8. Représentation statique.....	42
Figure 9. Représentation dynamique.....	42
Figure 10. Illustration de la longueur de la chaîne de transmission entrante..	43
Figure 11. Illustration de la différence entre les modèles déterministes et les modèles stochastiques.	48
Figure 12. Exemple d'un modèle SIR à compartiments.....	49
Figure 13. Exemple de modèle SIR individu-centré.....	50
Figure 14. Distribution des coefficients des deux modèles de régression logistique multivariés avec une méthode de ré-échantillonnage (1 000 permutations).....	73
Figure 15. Courbe ROC.....	74
Figure 16. Courbe ROC du modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction de la présence d'au moins un foyer dans les voisinages réseaux et spatiaux.....	76
Figure 17. Distribution spatiale des résidus.....	76
Figure 18. Premier composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0120.....	78
Figure 19. Second composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0120.....	79
Figure 20. Composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0821.....	80
Figure 21. Premier composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0134.....	81
Figure 22. Second composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0134.....	82
Figure 23. Densité de pâtures.....	93
Figure 24. Évolution d'indicateurs réseaux pour les réseaux des pâtures avec des largeurs croissantes de zones tampon.....	98
Figure 25. Répartition géographique des cinq plus grands composants pour les réseaux des pâtures construits avec des largeurs croissantes des zones tampon.....	100
Figure 26. Évolution d'indicateurs réseaux pour les réseaux des exploitations avec des largeurs croissantes de zones tampon.....	102
Figure 27. Répartition géographique des cinq plus grands composants pour les réseaux des	

exploitations construits avec des largeurs croissantes des zones tampon.....	103
Figure 28. Efficacité de la suppression des nœuds pour le réseau des exploitations construit avec une largeur de la zone tampon de 1,5 mètre.	104
Figure 29. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 1,5 mètre.	105
Figure 30. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 70 mètres.....	106
Figure 31. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 130 mètres.....	106
Figure 32. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 240 mètres.....	107
Figure 33. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 500 mètres.....	107
Figure 34. Diagramme de transition de l’état de santé d’un animal x	123
Figure 35. Diagramme de transition de l’état d’un animal x vis-à-vis de la détection et du contrôle de l’infection.	126
Figure 36. Synthèse des sorties du modèle calculées afin d’estimer l’efficacité du système de surveillance.	135
Figure 37. Hiérarchisation des scénarios en fonction de la distance entre les indicateurs des simulations et des observations.....	139
Figure 38. Résultats du dépistage et du contrôle de l’infection pour le scénario 0-100-3.	141
Figure 39. Résultats du dépistage et du contrôle de l’infection pour le scénario 100-0-2.	141
Figure 40. Incidence apparente annuelle.....	142
Figure 41. Incidences cumulées réelles et apparentes (exprimées en proportion d’élevages infectés dans le département par rapport à l’ensemble des élevages infectés).....	144
Figure 42. Graphique utilisé pour interpréter les IDC.	175
Figure 43. Exemples de résultats cheptel lors d'IDC.	175
Figure 44. Réseau des principaux facteurs de risque et facteurs statistiquement associés pour la tuberculose bovine.....	188

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des trois spoligotypes majeurs en France entre 2000 et 2013 .	21
Tableau 2. Valeurs de sensibilité et de spécificité des tests de dépistage.	26
Tableau 3. Résultats de la surveillance de la faune sauvage pour les saison de chasse 2013 et 2014.	31
Tableau 4. Articles analysant les réseaux de mouvements d’animaux d’élevage en Europe.	44
Tableau 5. Synthèse de modèles dynamiques portant sur la propagation de la tuberculose bovine chez les bovins.	55
Tableau 6. Paramètres infectieux utilisés ou estimés dans certains des modèles présentés.	57
Tableau 7. Informations incluses dans l’extrait de la Base de Données Nationale d’Identification (BDNI) fourni par la Direction Générale de l’Alimentation (DGAI).	64
Tableau 8. Cause d’entrée et de sortie des bovins.	65
Tableau 9. Classification des élevages.	65
Tableau 10. Nombre de foyers déclarés par campagne entre juillet 2010 et juin 2014.	70
Tableau 11. Modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction d’indicateurs réseaux (degré entrant et intermédiarité de nœuds).	71
Tableau 12. Modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction d’indicateurs réseaux (longueur de la chaîne entrante de transmission et intermédiarité de nœuds).	72
Tableau 13. Modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction de la présence d’au moins un foyer dans les voisinages réseaux et spatiaux.	75
Tableau 14. Description des réseaux des trois spoligotypes les plus fréquents en France entre juillet 2005 et juin 2014.	77
Tableau 15. Moyenne des valeurs d’intermédiarité des liens du voisinage réseau et du voisinage spatial inclus dans les composants de plus de 10 nœuds pour chacun des trois réseaux.	83
Tableau 16. Exemples de mesures de biosécurité à court ou long terme.	90
Tableau 17. Caractéristiques des pâtures françaises.	93
Tableau 18. Indicateurs réseaux décrivant cinq réseaux des pâtures construits avec des largeurs de zones tampon croissantes.	98
Tableau 19. Indicateurs réseaux décrivant cinq réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon croissantes.	102
Tableau 20. Seuil de percolation des réseaux des exploitations et efficacité des trois types de biosécurité à l’échelle de la population d’exploitations agricoles.	105
Tableau 21. Comparaison du réseau de contacts par le pâturage entre élevages bovins présents dans la BDNI (réseau reconstruit) et du réseau des exploitations du RPG (largeur des zones tampon prise en compte : 1,5 mètre).	118
Tableau 22. Classification des élevages pour la campagne.	118
Tableau 23. Domaines de définition des variables d’états.	119

Tableau 24. Variables d'états pour un bovin x au pas de temps t .	119
Tableau 25. Paramètres du modèle.	120
Tableau 26. Autres variables.	121
Tableau 27. Définition des lots selon les types d'élevages.	122
Tableau 28. Définition des lots selon les types d'élevages.	129
Tableau 29. Valeurs des trois paramètres pour les 25 scénarios.	133
Tableau 30. Comparaison des 25 scénarios.	137
Tableau 31. Modalité d'infection des élevages.	140
Tableau 32. Grille de lecture de l'IDS (Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237)	173
Tableau 33. Grille de lecture de l'IDC.	174
Tableau 34. Libellés des cultures dans les données RPG	197
Tableau 35. Taux de détection annuels pour les deux scénarios les plus proches des données observées.	199
Tableau 36. Taux d'extinction annuels de l'infection.	199
Tableau 37. Distribution de l'incidence apparente cumulée entre 2005 et 2014 dans les simulations.	200
Tableau 38. Distribution de la proportion des foyers dépistés à l'abattoir dans les simulations.	200
Tableau 39. Incidence apparente annuelle par département dans les données observées.	201
Tableau 40. Incidence apparente annuelle moyenne par département dans les données simulées (scénario 100-0-2).	202
Tableau 41. Incidence apparente annuelle moyenne par département dans les données simulées (scénario 0-100-3).	203
Tableau 42. Rythmes de prophylaxie par département dans les données observées.	204
Tableau 43. Rythmes de prophylaxie par département dans les données simulées (scénario 100-0-2).	205
Tableau 44. Rythmes de prophylaxie par département dans les données simulées (scénario 0-100-3).	206

INDEX DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APDI	Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection
APMS	Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance
ASP	Agence de Services et de Paiement
BDNI	Base de Données Nationale d'Identification
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIRAD	Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement
DEFRA	<i>Department for Environment, Food and Rural Affairs</i>
DGAI	Direction Générale de l'Alimentation
DRAFF	Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt
EDE	Établissement Départemental d'Élevage
ENVA	École Nationale Vétérinaire d'Alfort
FCO	Fièvre Catarrhale Ovine
IDC	Intradermotuberculination comparative
IDS	Intradermotuberculination simple
IDT	Intradermotuberculination
IFN γ	Interferon Gamma
IR	<i>Incidence Ratio</i>
OIE	Organisation Mondiale de la Santé Animale (Office Internationale des Épizooties)
ONCFS	Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAC	Politique Agricole Commune
PACA	Provence - Alpes - Côte d'Azur
PAF	<i>Population Attributable Fraction</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPG	Registre Parcellaire Graphique
SIG	Système d'Information Géographique
VIF	<i>Variance Inflation Factor</i>
VLA	<i>Veterinary Laboratories Agency</i>
VNTR	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. AGENTS PATHOGÈNES, INDIVIDUS ET INTERACTIONS

Lors de l'étude d'un agent infectieux, trois sujets doivent être abordés. En premier, les caractéristiques de l'agent lui-même, par exemple, « Quelle est sa pathogénie ? Quels signes cliniques peut-il induire ? ». Le deuxième sujet à étudier concerne les individus qui peuvent être infectés : « Quelles espèces sont sensibles ? Quelles espèces sont réceptives ? ». Enfin, le troisième sujet porte sur la transmission de l'agent pathogène : « Comment se transmet l'agent infectieux ? Par quelles interactions entre individus ? Par des contacts directs ou indirects ? ». Par conséquent, un système épidémiologique comporte trois composants d'égale importance : un agent infectieux, des individus et des interactions entre les individus.

Ces interactions entre individus sont un des piliers de la vie en groupe, y compris chez les animaux (Krause and Ruxton, 2002). Humains comme animaux ont des interactions entre individus de leur espèce ou avec des individus d'autres espèces. Ces interactions peuvent être proactives (par exemple, pour communiquer au sujet de leurs besoins physiologiques : nourriture, reproduction, sommeil), ou elles peuvent être contraintes (par exemple, lors de mouvements d'individus ou de populations : immigration pour raisons politiques ou sécuritaires, ventes de bovins). Elles influencent la structure du groupe, qui, à son tour, déterminent les caractéristiques de processus s'y déroulant, dont la transmission d'agents pathogènes (Griffin and Nunn, 2012 ; Macintosh *et al.*, 2011).

Ainsi, lors d'épidémie, la structure du groupe va déterminer la probabilité qu'un de ses individus soit infecté par l'agent pathogène en fonction de sa position dans ledit groupe (Bull *et al.*, 2012; Christley *et al.*, 2005). Cependant, l'infection de l'individu (dans le cas de maladies avec des symptômes perceptibles) va également avoir un effet rétroactif sur les interactions au sein de groupe. Typiquement, lorsque nous sommes malades, nous avons tendance à rester chez nous et/ou à maintenir les autres à distance avec un : « désolé(e), je suis malade ». Par conséquent, la probabilité d'infection d'un individu dépend de la structure du groupe, mais cette dernière évolue avec la propagation et les caractéristiques de l'infection.

Enfin, un système épidémiologique peut être considéré à différentes échelles en gardant toujours ces trois composants. Prenons l'exemple de deux personnes vivant dans le même appartement. L'une des deux est infectée par un agent pathogène et, par ses interactions avec elle, pourra infecter l'autre personne. Nous avons ici un premier niveau avec un agent pathogène, des personnes et des

interactions entre ces personnes. Mais ces deux personnes vivent dans le même appartement. Nous pouvons donc aussi considérer l'appartement comme une source d'agent pathogène. Selon les contacts de ses occupants avec ceux des appartements voisins, l'agent pathogène peut se propager d'un appartement à un autre, formant un deuxième niveau. Ce deuxième niveau se compose toujours de l'agent pathogène, mais également d'appartements (regroupant des individus infectés ou non) et d'interactions entre appartements (en fonction des contacts entre leurs occupants). Et nous pouvons multiplier les niveaux, en considérant les immeubles regroupant les appartements, les villes où sont situés ces immeubles, voire les pays de ces villes. Dans tous les cas, nous aurons un agent pathogène, des « individus » (personnes, animaux, groupes, voire objets avec les virus informatiques) et des interactions entre les individus. Ensuite, le choix de l'échelle pour l'étude du système épidémiologique dépend de l'objectif de l'étude.

2. LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

2.1. L'AGENT PATHOGÈNE DE LA TUBERCULOSE BOVINE

La tuberculose bovine est une infection contagieuse principalement due à *Mycobacterium bovis*, bactérie appartenant au complexe *tuberculosis*. Ce complexe comprend entre autres *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose humaine. *M. bovis* est pathogène chez la majorité des mammifères dont le bovin (*Bos taurus*), le blaireau européen (*Meles meles*), le sanglier (*Sus scrofa*), le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) et l'humain (Ashford *et al.*, 2001).

Bien que très importante pour une bactérie non sporulée, les conditions précises de la persistance de *M. bovis* dans l'environnement sont controversées. Les études de laboratoire indiquent que les principaux facteurs influençant la survie de la bactérie dans le sol sont la température, l'humidité, le pH, l'exposition au soleil, l'oxygène et la microflore locale. Il a été montré que la bactérie peut survivre jusqu'à deux ans dans du lisier utilisé pour l'épandage. Cependant, ces résultats sont des résultats de laboratoire et peuvent varier selon les conditions de terrain (Humblet *et al.*, 2009).

La tuberculose bovine est une zoonose majeure, mais les cas humains sont rares en France grâce à la pasteurisation du lait. En effet, la contamination chez l'Homme s'effectuait principalement par la consommation de lait cru infecté (Ashford *et al.*, 2001). En moyenne, l'infection par *Mycobacterium bovis* représente 3,1% des cas de tuberculose humaine dans le monde, mais avec de grandes variations : de l'ordre de 2% pour les États-Unis (CDC, 2011) face à 16% en Tanzanie (El-Sayed *et al.*, 2016). En plus de la consommation de lait cru, un risque zoonotique persiste chez les techniciens d'abattoir et les chasseurs lors des découpes des carcasses infectées.

La tuberculose bovine est une infection chronique des bovins, d'évolution lente. L'expression clinique de l'infection est rare, même lors d'atteintes multiviscérales. Les symptômes, lorsqu'ils existent, sont peu caractéristiques (anorexie, amaigrissement, dyspnée, toux). Trois formes d'infection sont possibles :

- La forme respiratoire (la plus fréquente) avec des lésions des organes respiratoires et des nœuds lymphatiques associés,
- La forme digestive avec des lésions des organes digestifs et des nœuds lymphatiques associés,
- La forme généralisée avec des lésions dans l'ensemble des tissus.

Chez les bovins, le plus souvent, la contamination se fait via les aérosols, mais peut se faire également par ingestion (OIE, 2016).

Le typage moléculaire permet de distinguer les isolats de *M. bovis*. Une des méthodes est le spoligotypage (Aranaz *et al.*, 1996). Elle consiste en l'analyse d'une région génomique spécifique des mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Elle permet de connaître la présence ou l'absence de 43 séquences spécifiques nommées « spacers » (Haddad *et al.*, 2001). Le profil moléculaire obtenu est le spoligotype. Les différentes souches sont alors classées selon leur spoligotype (ex : le spoligotype SB0120). La distinction des isolats selon le spoligotype est une des méthodes employée pour investiguer l'origine d'un foyer en complément d'autres méthodes de typage moléculaire. Une base de données internationale en ligne (<http://www.mbovis.org/>) recense l'ensemble des spoligotypes identifiés dans le monde. Cette base de données permet d'obtenir des informations sur chaque spoligotype. Une seconde méthode, plus discriminante, compare le nombre de répétitions de séquences (*Variable Number Tandem Repeat* ou VNTR) dans des régions du génome à fort taux de mutation (Allix *et al.*, 2006). Hauer *et al.* (2015) ont étudié la répartition de 1 334 isolats français de *Mycobacterium bovis* pour la période 2000 – 2013. Ces isolats provenaient de bovins, mais aussi d'animaux de la faune sauvage (sangliers, cerfs et blaireaux). Ils ont montré que les trois spoligotypes dominants étaient le SB0120, le SB0134 et le SB0121 (Tableau 1).

Spoligotype	Pourcentage des isolats	Nombre de VNTR différents	Localisation géographique majoritaire
SB0120	25%	53	Dordogne et Côte d'Or
SB0134	11%	20	Côte d'Or et Normandie
SB0121	3,5%	63	Ouest de la France

Tableau 1. Répartition des trois spoligotypes majeurs en France entre 2000 et 2013 (Hauer *et al.*, 2015).

2.2. SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

Selon la directive du conseil européen 64/432/EEC, le système de surveillance de l'infection chez les bovins se compose de deux dispositifs : l'inspection post-mortem à l'abattoir et le dépistage prophylactique sur animaux vivants.

2.2.1. Surveillance à l'abattoir

Le premier dispositif consiste en l'inspection systématique des carcasses de tous les bovins abattus. Deux protocoles d'inspection *post-mortem* (selon l'âge des bovins : plus ou moins de six semaines) sont définis par le rectificatif au règlement (CE) n°854/2004 du 29 avril 2004. Ils sont fondés sur l'inspection et parfois l'incision des sites fréquents de lésions de tuberculose. Le protocole pour les bovins de plus de six semaines exige les procédures suivantes :

- Un examen visuel de la tête et de la gorge ; une incision et un examen des ganglions lymphatiques sous-maxillaires, rétro-pharyngiens et parotidiens ; un examen des masséters externes et internes ; un examen visuel détaillé de la bouche et de l'arrière-bouche ; un examen visuel et une palpation de la langue ; retrait et examen visuel des amygdales,
- Une inspection de la trachée et de l'œsophage ; un examen visuel et une palpation des poumons, une incision et un examen des poumons et des ganglions bronchiques et médiastinaux ; ouvertures longitudinales de la trachée et des principales ramifications bronchiques et incisions des poumons au niveau du tiers terminal perpendiculairement à leur grand axe (non nécessaire si les poumons sont exclus de la consommation humaine),
- Un examen visuel du péricarde et du cœur et une incision longitudinale de façon à ouvrir les ventricules et traverser la cloison inter-ventriculaire,
- Un examen visuel du diaphragme,
- Un examen visuel et une palpation du foie et de ses ganglions lymphatiques rétro-hépatiques et pancréatiques, une incision de la surface gastrique du foie et à la base du lobe carré pour examiner les canaux biliaires,
- Un examen visuel du tractus gastro-intestinal, du mésentère, des ganglions lymphatiques stomacaux et mésentériques, une palpation et si nécessaire une incision des ganglions lymphatiques stomacaux et mésentériques,
- Un examen visuel et si nécessaire une palpation de la rate,
- Un examen visuel des reins et une incision, si nécessaire des reins et de leurs ganglions lymphatiques,
- Un examen visuel de la plèvre et du péritoine,
- Un examen visuel des organes génitaux,
- Un examen visuel et si nécessaire une palpation et une incision de la mamelle et de ses ganglions lymphatiques.

Les sites les plus fréquemment touchés sont en premier les poumons et nœuds lymphatiques intra-thoraciques, puis les nœuds lymphatiques de la tête (Whipple *et al.*, 1996). Les lésions des nœuds lymphatiques mésentériques et du reste de la carcasse sont plus rares et leur incision est

laissée à la discrétion de l'inspecteur. Cependant, la sensibilité de l'inspection *post-mortem* dépend fortement des abattoirs et en particulier de la vitesse de la chaîne et de l'expérience de l'inspecteur (Dufour and Bénet, 2013 ; Frankena *et al.*, 2007 ; More and Good, 2006).

L'article 22 de l'arrêté du 15 septembre 2003 précise que les lésions suspectes font l'objet de prélèvements pour la mise en œuvre d'examen histopathologiques et bactériologiques.

2.2.2. Dépistage prophylactique

2.2.2.1. Intradermotuberculation

Le dépistage de l'infection sur les animaux vivants s'effectue dans le cadre de la prophylaxie obligatoire pour les bovins de plus de six semaines, ainsi que dans le cas de contrôles lors d'introduction d'animaux. L'article 8 de l'arrêté du 15 septembre 2003 précise que le dépistage est réalisé par recherche de réaction allergique. Celui-ci est réalisé par la technique d'intradermotuberculation (IDT) qui peut être simple (IDS – utilise la tuberculine bovine) ou comparative (IDC – utilise la tuberculine bovine et la tuberculine aviaire) (détails de la réalisation et de la lecture des IDT en annexe 1). L'IDS, plus facile à réaliser, est préférée pour la prophylaxie. L'IDC est favorisée en cas de réactions non spécifiques trop fréquentes en IDS (suite à la vaccination contre la paratuberculose ou à la circulation de mycobactéries non tuberculeuses). L'article 1 de l'arrêté du 18 novembre 2009 précise que les opérations de prophylaxie collective de la tuberculose sont rendues obligatoires par IDC dans l'ensemble des élevages de la Côte-d'Or, ainsi que dans certaines communes de l'Yonne.

2.2.2.2. Dosage de l'interféron gamma

Un dernier moyen de dépistage de l'allergie peut être réalisé en laboratoire : le dosage de l'Interféron Gamma (IFN γ). Il s'effectue à partir d'un prélèvement sanguin et le dosage doit être réalisé dans les heures qui suivent le prélèvement. Contrairement aux IDT, il ne nécessite qu'une seule intervention et ne dépend pas de l'intervenant. Cependant, son coût est plus élevé que celui des IDT. Une IDS coûte environ 2 à 3 € selon les départements et une IDC entre 5 et 8 €. Pour le dosage de l'IFN γ , il faut compter de l'ordre de 50 €.

L'utilisation de l'IFN γ en remplacement de l'IDT n'est pas autorisée par la Commission européenne. Un protocole expérimental a été mis en œuvre en France de 2012 à 2015 afin d'évaluer la possibilité de remplacer les tests de reconrôle, 42 jours suivant une IDT non négative, par un dosage de l'IFN γ dans les jours suivant l'IDT non négative (utilisation en série des tests - Note de service DGAL/SDSPA/N2013-8162).

2.2.2.3. Rythmes de dépistage

Par défaut, le rythme de dépistage départemental en prophylaxie est annuel. Mais les rythmes de dépistage peuvent être allégés en fonction des taux annuels d'incidence cheptel des six dernières années dans chaque département (article 13 de l'arrêté du 15 septembre 2003) :

- Rythme biennal si l'incidence cheptel annuelle est inférieure à 1% depuis 2 ans ;
- Rythme triennal si l'incidence cheptel annuelle est inférieure à 0,2% depuis 4 ans ;
- Rythme quadriennal, voire prophylaxie obligatoire arrêtée, si l'incidence cheptel annuelle est inférieure à 0,1% depuis 6 ans.

Lors de variations importantes de la prévalence au sein d'un même département, un zonage peut être mis en place. Dans ce cas, le rythme de tuberculination est défini par commune et non pour l'ensemble du département. Du fait des faibles incidences, les tuberculinations obligatoires sont arrêtées dans de nombreux départements (Figure 1).

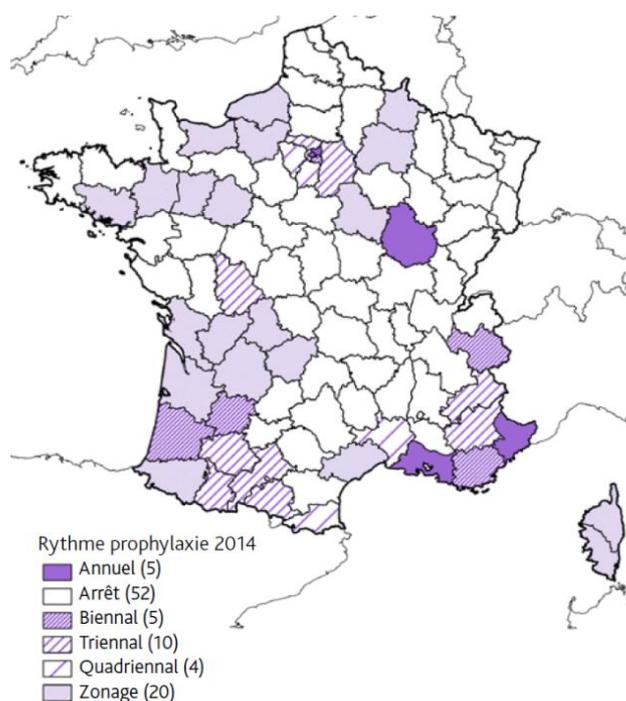


Figure 1. Rythmes de prophylaxie de la tuberculose bovine pour l'année 2014 en France métropolitaine (Cavalerie et al., 2015).

2.2.2.4. Contrôle à l'introduction

Des dépistages peuvent également être réalisés lors de contrôles à l'introduction. Ils consistent alors en une IDT individuelle des bovins vendus. Les IDT doivent être effectuées dans les quinze jours précédant le départ ou suivant l'arrivée des animaux dans le nouvel élevage.

Les contrôles à l'introduction sont obligatoires pour l'ensemble des mouvements sauf dérogation (article 14 de l'arrêté du 15 septembre 2003 modifié). Cette dérogation concerne les bovins provenant d'un élevage officiellement indemne de tuberculose bovine, à la condition que le transfert entre l'élevage d'origine et l'élevage de destination n'excède pas 6 jours. Cependant, les bovins provenant d'élevages classés à risque (par exemple, les élevages en lien épidémiologique avec un foyer de tuberculose bovine) ou les élevages à taux de rotation supérieur à 40% ne sont pas concernés par la dérogation. Dans le cas des élevages classés à risque, le contrôle s'effectue avant le départ du bovin de l'élevage d'origine.

En cas de résultats non négatifs, le ou les animaux doivent être conservés dans leur élevage d'origine, et, afin de préciser le diagnostic, recontrôlés ou envoyés à l'abattoir.

2.2.3. Tests de confirmation de l'infection

L'annexe B de la directive européenne 64/432/EEC indique que la présence de *M. bovis* peut être établie par des examens histologiques ou bactériologiques. La PCR (*polymerase chain reaction*) peut également être utilisée pour mettre en évidence la présence d'ADN de la bactérie.

Les analyses sont réalisées sur des nœuds lymphatiques anormaux et des organes parenchymateux (poumons, foie, rate). En cas d'absence de lésions visibles sur la carcasse de l'animal (lors d'une inspection *post-mortem* ou d'un abattage diagnostique), des échantillons doivent être prélevés sur les sites où la présence de la bactérie est la plus probable : nœuds lymphatiques rétropharyngiens, pulmonaires, médiastinaux et maxillaires (forme respiratoire), ainsi que les nœuds lymphatiques supramammaires, mésentériques ou hépatiques (forme digestive).

L'analyse histologique utilise une coloration de Ziehl-Neelsen, mais des techniques de fluorescences peuvent également être choisies. Le diagnostic repose sur la présence de lésions histologiques caractéristiques (nécrose caséuse, minéralisation, cellules géantes plurinucléées - OIE, 2016).

L'examen bactériologique nécessite la mise en culture en aérobie des bactéries présentes dans les prélèvements (après préparation). Les milieux de culture utilisés sont des milieux à l'œuf entier (Lowenstein-Jensen, Coletsos). Mais des géloses au sang ou des milieux agar-agar (comme les Middlebrook 7H10 ou 7H11) peuvent aussi être employés. Les échantillons sont incubés à 37°C pendant 10 à 12 semaines (minimum de 8 semaines). Sur les milieux enrichis en pyruvate, les colonies de *M. bovis* apparaissent lisses et blanchâtres. Elles sont sensibles, entre autres, à la streptomycine (OIE, 2016). L'identification peut être faite par hybridation, PCR ou spoligotypage.

La PCR peut également être utilisée en parallèle de la culture bactérienne sur les échantillons

(après préparation) car elle donne un résultat plus rapide. Cependant, des traces d'ADN peuvent être découvertes que cet ADN soit viable (ce qui indique l'infection) ou non (ce qui indique le contact avec la mycobactérie mais pas forcément l'infection).

2.2.4. Sensibilités et spécificités des tests de dépistage

Les tests mis en œuvre pour dépister l'infection ne sont pas parfaits (Tableau 2). L'imperfection intrinsèque des IDT, couplée à une prévalence animale faible et une taille importante des élevages, sont responsables d'une valeur prédictive positive faible, c'est-à-dire une probabilité faible que le résultat positif corresponde effectivement à une infection tuberculeuse. C'est pourquoi le dépistage systématique de tous les élevages n'est plus indiqué. A l'heure actuelle, le dépistage doit être ciblé sur les élevages à risque (Bénet and Dufour, 2014).

Test	Sensibilité	Spécificité
Inspection post-mortem	0,71 [0,38 - 0,92]	1,00 [0,99 - 1,00]
Abattage diagnostique	0,96 [0,82 - 1,00]	ND
IDS	0,94 [0,49 - 1,00]	0,91 [0,70 - 1,00]
IDC	0,61 [0,37 - 0,82]	1,00 [0,99 - 1,00]
PCR	0,14 [0,00 - 0,98]	1,00 [1,00 - 1,00]
Histologie	0,63 [0,15 - 0,93]	1,00 [0,95 - 1,00]
Bactériologie	0,74 [0,46 - 0,94]	0,99 [0,73 - 1,00]

Tableau 2. Valeurs de sensibilité et de spécificité des tests de dépistage (VLA, 2011). ND : non disponible.

2.2.5. Actions de police sanitaire

2.2.5.1. Lors de suspicion

Que ce soit suite au dépistage ou à l'inspection d'abattoir, si l'infection par *M. bovis* est soupçonnée, l'élevage est considéré comme suspect. Il est alors placé sous Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance (APMS) et sa qualification « indemne de tuberculose bovine » est suspendue. Des contrôles par IDT sont réalisés dans l'élevage suspect (le plus rapidement possible lors de suspicion à l'abattoir ou 42 jours après les IDT lors de suspicion en prophylaxie). La suspension de qualification de l'élevage est levée si toutes les IDT sont négatives. Dans le cas contraire, les animaux réagissants, c'est-à-dire non négatifs, peuvent être envoyés à l'abattoir pour un abattage diagnostique (article 23 de l'arrêté du 15 septembre 2003) et la qualification demeure suspendue.

Parallèlement, des enquêtes épidémiologiques sont réalisées. Le but de ces enquêtes est de repérer les élevages en lien épidémiologique avec l'élevage suspect. En premier lieu, les mouvements des bovins de l'élevage suspect sont étudiés. Les enquêtes « amont » cherchent les élevages d'où proviennent les bovins achetés par l'élevage suspect. Ces élevages peuvent être à l'origine de

l'infection. Les enquêtes « aval » cherchent les élevages détenant des bovins vendus par l'élevage suspect car ces élevages peuvent avoir été contaminés par les bovins achetés. Les enquêtes épidémiologiques permettent également de définir les élevages ayant des pâtures voisines de celles de l'élevage suspect ou partageant du matériel avec ce dernier.

Si l'infection est confirmée dans un élevage, des IDT ou l'abattage diagnostique des animaux en lien épidémiologique avec cet élevage peuvent être demandés (article 23 de l'arrêté du 15 septembre 2003).

2.2.5.2. Après confirmation de l'infection

L'article 12 de l'arrêté du 15 septembre 2003, définit un bovin infecté de tuberculose bovine dans les cas suivants :

- Signes cliniques associés à une IDT positive,
- Isolement et identification de *M. bovis*, *M. caprae* ou *M. tuberculosis*,
- Observation de lésions histologiques évocatrices de tuberculose et IDC positive,
- Observation de lésions histologiques évocatrices de tuberculose et PCR positive,
- PCR positive confirmée par la mise en évidence spécifique de l'ADN bactérien de *M. bovis*, *M. caprae* ou *M. tuberculosis*,
- PCR positive chez un animal provenant d'un élevage suspect ou susceptible d'être infecté.

Les articles 12 et 21 de l'arrêté du 15 septembre 2003 définissent un élevage suspect d'être infecté comme un élevage avec un bovin présentant :

- Des lésions évocatrices de tuberculose à l'abattoir ou lors d'une autopsie,
- Des lésions histologiques évocatrices de tuberculose,
- Une PCR positive (si l'animal est issu d'un élevage officiellement indemne),
- Une réaction non négative en IDT.

Un élevage est déclaré susceptible d'être infecté lorsqu'un lien épidémiologique a été établi avec un animal infecté de tuberculose.

Aucun traitement n'est autorisé pour les animaux infectés. Les élevages infectés sont placés sous Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection (APDI) et tous les animaux doivent être abattus. Une dérogation à l'abattage total est possible dans le cadre de l'article 31 de l'arrêté du 15 septembre 2003 pour les races d'intérêt local. Par l'arrêté du 18 août 2014, cette dérogation a été étendue à tout élevage bovin en faisant la demande à sa direction départementale de la protection des populations.

2.2.6. Surveillance de la faune sauvage

Sous certaines conditions, les mammifères de la faune sauvage peuvent constituer des réservoirs pour l'infection des bovins par *M. bovis*. Haydon *et al.* (2002) définissent un réservoir comme une ou plusieurs populations ou environnements épidémiologiquement liés dans lesquels l'agent pathogène peut se maintenir et contaminer la population cible (ici les bovins). Des populations sauvages sont décrites dans plusieurs pays comme réservoirs de *M. bovis* vis-à-vis de l'infection des bovins : populations de blaireaux en Grande Bretagne (Delahay *et al.*, 2001), de phalangers-renards (*Trichosurus vulpecula*) en Nouvelle-Zélande (de Lisle *et al.*, 2001) ou de sangliers en Espagne (Naranjo *et al.*, 2008). Or, la présence d'un réservoir d'infection pour les bovins dans la faune sauvage limite l'impact des mesures de lutte contre l'infection (Hars *et al.*, 2010).

La densité d'animaux peut également être un problème. En effet, la densité de population et les facteurs favorisant le rassemblement d'animaux de la faune sauvage sont corrélés à l'augmentation de la prévalence d'infection par les bactéries du complexe *M. tuberculosis* (Castillo *et al.*, 2011).

En France, des lésions des poumons et du foie ont été observées chez trois cerfs élaphe tués à la chasse dans la forêt de Brotonne en 2001 (Zanella *et al.*, 2008a). Depuis, l'infection a été dépistée chez des blaireaux, des sangliers et des cervidés (Payne *et al.*, 2013 ; Zanella *et al.*, 2008b). Il est donc nécessaire de surveiller l'infection également dans la faune sauvage.

Jusqu'en 2011, la surveillance de la faune sauvage en France était uniquement une surveillance événementielle. La découverte de cas reposait sur des découvertes fortuites lors d'éviscération d'animaux tués à la chasse, lors d'analyses d'animaux dans le cadre du réseau SAGIR, ou lors d'enquêtes épidémiologiques ponctuelles. Le réseau SAGIR est un réseau de surveillance épidémiologique de la faune sauvage. Ce réseau a été créé sur un partenariat entre l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS) et les Fédérations de chasseurs. Dans le cadre de ce réseau, les animaux de la faune sauvage trouvés morts ou malades, sont conduits au laboratoire départemental d'analyses vétérinaires pour établir le diagnostic (réseau SAGIR : <http://www.oncfs.gouv.fr/Reseau-SAGIR-ru105>).

Afin d'améliorer la surveillance, un dispositif national, Sylvatub, a été mis en place fin 2011. Son rôle va de la centralisation de données à l'élaboration de protocoles de surveillance événementielle ou programmée, en passant par une réflexion sur les procédures d'échantillonnage (Rivière *et al.*, 2012).

2.3. SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

2.3.1. Pour les bovins

En 1954, la prévalence cheptel était de l'ordre de 25% en France (Dufour et Bénét, 2013). Les mesures de lutte ont permis de faire diminuer la prévalence jusqu'à atteindre une prévalence de 0,1% en 1994. Depuis, la prévalence cheptel est restée inférieure à cette valeur et la France a été reconnue officiellement indemne de tuberculose bovine en 2001, selon la décision européenne CD/2001/26. La directive européenne 64/432/EEC fixe les conditions pour être reconnu officiellement indemne :

- L'incidence cheptel annuelle est inférieure à 0,1% depuis 6 ans ;
- La prévalence cheptel instantanée au 31 décembre est inférieure à 0,1% depuis 6 ans ;
- Chaque bovin est identifié conformément à la législation européenne ;
- Tous les bovins abattus sont soumis à une inspection *post-mortem* ;
- Les procédures de suspension et de retrait du statut officiellement indemne pour les élevages sont respectées.

Le statut « officiellement indemne » est conservé tant que ces conditions sont respectées.

Malheureusement, cela ne signifie pas que l'infection soit éradiquée sur le territoire. On note même une recrudescence du nombre de foyers depuis un peu plus d'une dizaine d'années (Figure 2). Depuis 2004, environ une centaine de nouveaux élevages sont déclarés infectés chaque année. En 2014, l'incidence cheptel annuelle était de 105 foyers, soit un taux de 0,05%. Plus de la moitié des foyers de 2014 (60%) ont été identifiés grâce au dépistage en prophylaxie. Dans un cas sur cinq (20%), l'infection a été dépistée suite à une découverte d'abattoir. Enfin, les enquêtes épidémiologiques ont permis de découvrir 18% des foyers. Près de la moitié des foyers incidents étaient localisés en Aquitaine (en particulier en Dordogne, dans les Pyrénées-Atlantiques et dans les Landes). La Bourgogne est également une région fortement infectée avec des foyers en Côte d'Or, dans la Nièvre et dans l'Yonne (Figure 3 ; Cavalerie *et al.*, 2015).

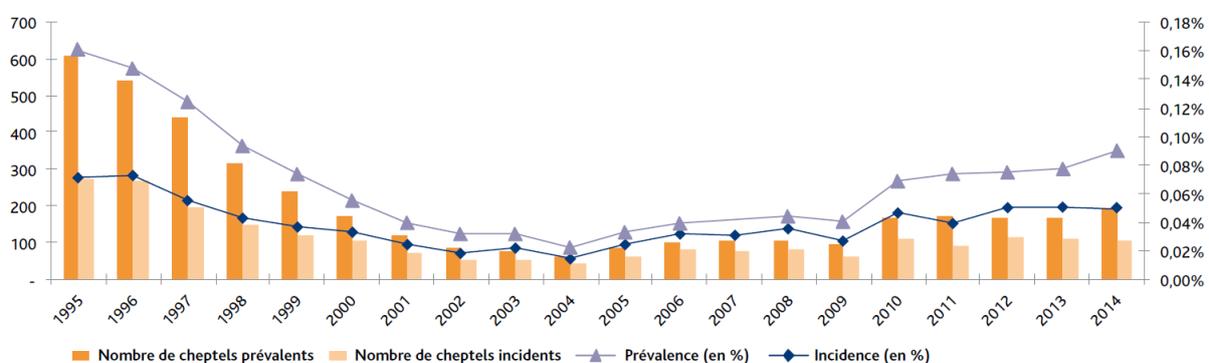


Figure 2. Incidence et prévalence cheptel de 1995 à 2014 en France (Cavalerie *et al.*, 2015).

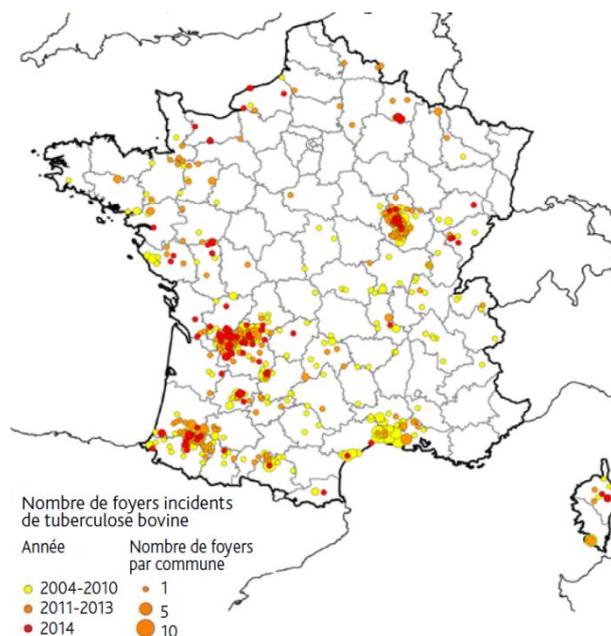


Figure 3. Distribution des foyers incidents de tuberculose bovine en France métropolitaine de 2000 à 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015).

Le nombre de bovins soumis au dépistage est faible. Pour l'année 2013, moins de 5% de l'ensemble des bovins du territoire métropolitain ont été soumis au dépistage de prophylaxie. En effet, les données du recensement agricole de 2010 indiquent un cheptel bovin national de 19 506 209 têtes (données en ligne Disar : <http://agreste.agriculture.gouv.fr>, rubrique recensement agricole 2010), alors que 690 754 bovins ont été soumis au dépistage en 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015).

2.3.2. Pour la faune sauvage

En France, des cerfs, des sangliers et des blaireaux ont été détectés comme infectés (Tableau 3, Figure 4). Cependant, la faune sauvage n'est pas considérée actuellement comme une source majeure de contamination en France (Hars *et al.*, 2011). En effet, la source de ces infections semble être les bovins porteurs de *M. bovis*. Entre 2001 et 2014, tous les animaux sauvages tuberculeux ont été détectés autour de foyers bovins et les spoligotypes isolés ont toujours été ceux des foyers correspondants (Cavalerie *et al.*, 2015 ; Dufour and Bénét, 2013 ; Richomme *et al.*, 2013).

Nombre d'animaux positifs en culture pour <i>M. bovis</i> (nombre d'animaux avec analyses)	
Blaireaux	
2014	86 (2 727)
2013	74 (1 719)
Sangliers	
2014	44 (1 372)
2013	26 (1 318)
Cervidés	
2014	0 (380)
2013	4 (330)

Tableau 3. Résultats de la surveillance de la faune sauvage pour les saisons de chasse 2013 et 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015).

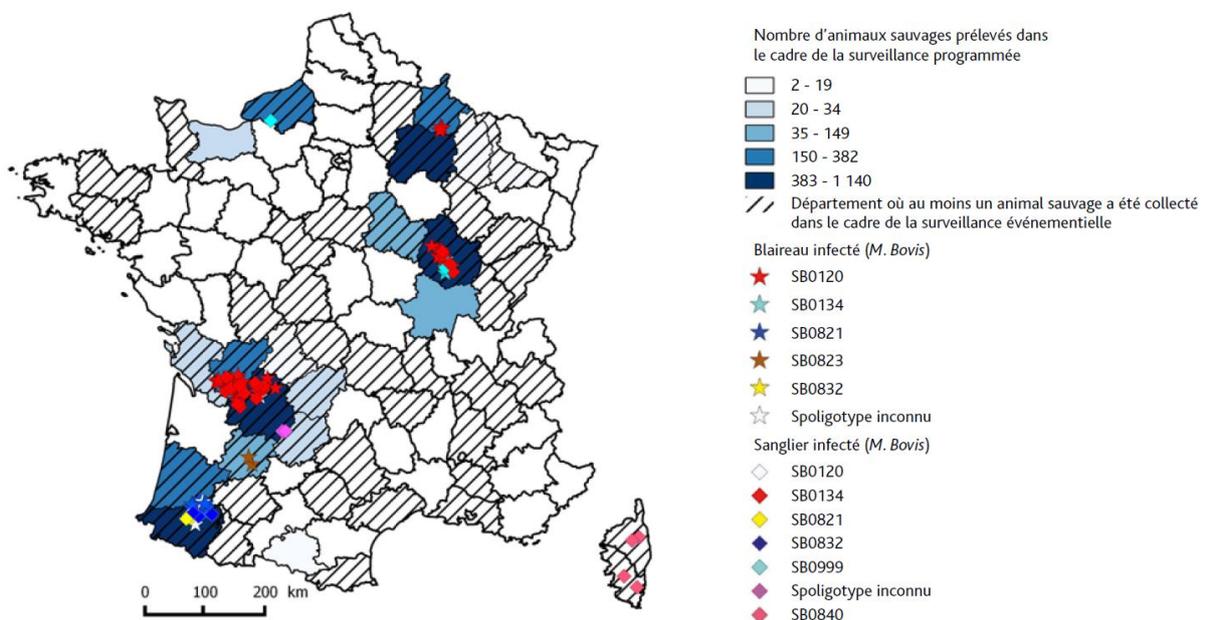


Figure 4. Résultats de la campagne Sylbatub 2013 - 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015).

2.4. LES FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS ASSOCIÉS STATISTIQUEMENT

De nombreuses études portent sur les facteurs de risque de la tuberculose bovine dans le monde, dont celle de Marsot *et al.* (2016) qui a porté spécifiquement sur les facteurs de risque en France. Ces études ont été réalisées à différentes échelles (individuelle, élevage, locale) et différents pays et leurs résultats varient selon les régions. Ces variations sont dues aux différences entre les pratiques d'élevages, entre les programmes de dépistage et de contrôle, entre les incidences cheptels ou entre les densités de populations sauvages (Skuce *et al.*, 2012). Il existe également plusieurs articles faisant le bilan de ces facteurs de risque (Broughan *et al.*, 2016 ; Humblet *et al.*, 2009 ; Skuce *et al.*, 2012).

Nous ne présenterons ici que les facteurs majeurs associés à l'infection. Un bilan plus détaillé est présenté en annexe 2 de ce manuscrit.

Certaines études signalent des facteurs de risque et d'autres, des facteurs associés statistiquement. Un facteur de risque possède un lien causal avec l'infection. Ce lien causal n'est pas démontré dans le cas des facteurs associés statistiquement.

2.4.1. L'antécédent d'infection

Ce facteur de risque correspond au risque de récurrence. C'est un des facteurs de risque majeur de l'infection (Gilbert *et al.*, 2005 ; Karolemeas *et al.*, 2011 ; Olea-Popelka *et al.*, 2004). Ce risque de récurrence peut perdurer pendant au moins cinq ans après le dépistage de l'infection (White *et al.*, 2013). Théoriquement, l'abattage total des foyers permet de contrôler ce risque. En effet, le risque de récurrence est majoritairement dû à des animaux dont l'infection n'a pas été dépistée lors de précédents assainissements partiels (même si la persistance de la bactérie dans l'environnement peut également jouer un rôle).

2.4.2. L'introduction de bovins

L'introduction d'animaux est un autre facteur de risque majeur de l'infection (Gopal *et al.*, 2006 ; Johnston *et al.*, 2005). L'augmentation du risque d'infection suite à l'introduction de bovins peut être due à plusieurs phénomènes. Premièrement, la simple introduction d'animaux augmente le risque pour un élevage par rapport à un élevage n'achetant pas d'animaux (Ramírez-Villaescusa *et al.*, 2009). Deuxièmement, le risque d'infection augmente pour un élevage achetant des bovins à des élevages de zones à forte prévalence par rapport à un élevage achetant des bovins à des élevages de zones à faible prévalence (Gates *et al.*, 2013). Enfin, le risque d'infection augmente également pour des élevages achetant des bovins à des élevages dont l'infection va être détectée dans les années suivant l'achat, par rapport à des élevages n'achetant pas à des élevages *a posteriori* détectés infectés (Berrian *et al.*, 2012 ; Johnston *et al.*, 2011). Ce facteur de risque dépend aussi du nombre d'animaux achetés (Carrique-Mas *et al.*, 2008). De même, l'âge des animaux achetés modifie l'augmentation du risque (White *et al.*, 2013). Ainsi, un élevage n'achetant que des animaux jeunes sera moins à risque qu'un élevage achetant principalement des animaux adultes, les animaux adultes étant plus à risque d'être infectés que les animaux jeunes (Pollock and Neill, 2002).

Green and Cornell (2005) ont déterminé qu'une diffusion de la bactérie sur plus de 5 km était très probablement due à un mouvement de bovins. Enfin, Green *et al.* (2008) ont estimé que les mouvements de bovins étaient responsables de 16% des foyers de 2004 en Grande Bretagne (sachant que 9% des foyers restaient d'origine inconnue et pouvaient être dus à des mouvements non déclarés).

2.4.3. Un nombre élevé de bovins

Il semblerait *a priori* plausible que la taille de l'élevage soit un facteur associé à la tuberculose bovine (Brooks-Pollock and Keeling, 2009 ; Olea-Popelka *et al.*, 2004). En effet, l'augmentation du nombre d'animaux, et en particulier de la densité de bovins, augmente la probabilité et la fréquence de contact entre eux. Il est donc raisonnable de penser qu'une taille d'élevage importante augmente la transmission intra-élevage de la bactérie. De plus, les élevages de grande taille ont généralement des pâtures plus grandes que les élevages de petite taille (Humblot *et al.*, 2009). Cela augmente la probabilité que ces pâtures soient voisines de pâtures d'autres élevages. De même, cela signifie une augmentation du risque d'avoir un voisin infecté ou d'être en contact avec des animaux de la faune sauvage. Enfin, une taille d'élevage importante est associée à d'autres pratiques d'élevage comme un fort taux de rotation ou une production intensive (Reilly and Courtenay, 2007). Ces élevages achètent donc plus souvent des bovins. Par conséquent, une taille d'élevage importante augmente la transmission inter-élevages de la bactérie.

Cependant, à cause de l'imperfection des tests diagnostiques, plus la taille de l'élevage augmente, plus le risque d'avoir un faux positif augmente (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006 ; Monaghan *et al.*, 1994). Donc effectivement, avec l'augmentation de la taille de l'élevage, nous avons plus de chance d'avoir des animaux positifs et de détecter l'infection (Porphyre *et al.*, 2008). En conclusion, ce facteur est à considérer avec précaution.

2.4.4. L'élevage laitier

Au Royaume-Uni et en Nouvelle Zélande, l'atelier laitier est rapporté plus à risque d'infection que l'atelier allaitant (Karolemeas *et al.*, 2011 ; Porphyre *et al.*, 2008 ; Ramírez-Villaescusa *et al.*, 2010 ; Vial *et al.*, 2011), alors que nous dénombrons plus de foyers allaitants que de foyers laitiers en France. Les différences de pratiques d'élevage sont probablement la cause de cette divergence. Les vaches laitières sont soumises à une production intensive, ce qui est un facteur associé à l'infection (van Arendonk and Liinamo, 2003). De plus, le rassemblement des vaches devant la salle de traite augmente les contacts entre animaux et donc le risque de transmission intra-élevage de l'infection (Barlow *et al.*, 1997). L'ensemble augmente le risque d'avoir de nombreux animaux infectés. Or, en augmentant le nombre d'animaux infectés au sein de l'élevage, nous augmentons la probabilité de dépistage de l'infection. Ainsi, la prévalence apparente pour les élevages laitiers peut paraître plus élevée que pour les élevages allaitants.

Au contraire, l'atelier allaitant augmente le risque de diffusion inter-élevages. En effet, généralement les élevages allaitants sont de plus grande taille que les élevages laitiers. De plus, la reproduction pour les élevages allaitants est assurée par la monte naturelle. Mais la nécessité

d'introduire des mâles augmente le risque d'introduction d'un bovin infecté. Au contraire, les élevages laitiers recourent principalement à l'insémination artificielle. Ils sont donc moins exposés à ce risque. Enfin, les bovins des élevages allaitants sont plus souvent sur les pâtures que les bovins des élevages laitiers. Cela augmente la probabilité de contacts entre bovins d'élevages voisins, ainsi qu'entre bovins et faune sauvage, les deux étant des facteurs de risque de l'infection (*cf. infra*).

2.4.5. Le voisinage avec un élevage infecté

Le voisinage avec un élevage infecté est le troisième facteur de risque majeur de la tuberculose bovine (Griffin *et al.*, 1993 ; Johnston *et al.*, 2011 ; Marsot *et al.*, 2016 ; Munroe *et al.*, 1999). Pour la limite de voisinage, nous pouvons considérer le contact direct ou un disque d'un kilomètre de rayon (White *et al.*, 2013). Nous pouvons aussi considérer un disque de 6 km de rayon. En effet, d'après l'étude de Green *et al.* (2008), le meilleur modèle, pour estimer la part de la transmission locale dans la diffusion de la tuberculose bovine, est celui utilisant un rayon de 6 km autour des bâtiments des foyers pour définir la zone à risque. La propagation de l'infection peut se faire par contacts directs ou indirects *via* le partage de bâtiments, de matériels ou de pâtures ainsi que par les contacts par-dessus les clôtures (Gilbert *et al.*, 2005 ; Kaneene *et al.*, 2002).

2.4.6. Le contact avec la faune sauvage infectée

Le contact avec la faune sauvage est le dernier facteur de risque majeur de la tuberculose bovine (Kaneene *et al.*, 2002).

Les animaux de la faune sauvage peuvent contaminer les bovins par contact direct ou indirect (Kaneene *et al.*, 2002). Mais les contacts directs semblent rares (Humblet *et al.*, 2009). Cependant, en Nouvelle-Zélande, Norton *et al.* (2005) ont observé une modification de comportements des phalangers-renards d'Australie (*Trichosurus vulpecula*) lors des stades cliniques avancés d'infection à *M. bovis*. Ces changements de comportement facilitent les contacts entre les phalangers-renards et les bovins, par exemple, en augmentant l'activité diurne.

Néanmoins, le mode de transmission principal de la bactérie de la faune sauvage aux bovins reste une transmission par contact indirect. Les bovins peuvent être infectés par les urines, les sécrétions bronchiques ou les fèces contaminés (Humblet *et al.*, 2009). Des blaireaux ont pu être observés dans des stabulations, des mangeoires, près des réserves de foin et des silos ou près des fosses à lisier (Payne, 2014). Dans ces cas, la probabilité de contact indirect est élevée.

Une fois qu'une espèce de la faune sauvage est infectée, *M. bovis* peut circuler dans l'ensemble de l'écosystème (Holt *et al.*, 2003 ; Michel *et al.*, 2006 ; Renwick *et al.*, 2007).

Le plus souvent, en cas de contamination de la faune sauvage, la solution envisagée est l'abattage massif des espèces infectées. Mais cela n'empêche pas la contamination de nouveaux individus *via* les foyers bovins. Brooks-Pollock *et al.* (2014) ont montré que l'environnement, dont la faune sauvage, ne contribue que faiblement à l'apparition de nouveaux cas d'infection en Grande Bretagne. Son effet semble même diminuer rapidement en l'absence de foyers bovins.

BILAN DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

La tuberculose bovine est une infection due à *Mycobacterium bovis* et une zoonose. Chez les bovins, l'infection est chronique. Les symptômes rares et peu spécifiques, couplés à l'imperfection des tests, rendent la lutte contre l'infection difficile. La France est officiellement indemne de tuberculose bovine mais une centaine de nouveaux foyers sont dépistés chaque année.

Les principaux mécanismes de propagation de l'infection décrits de par le monde sont l'introduction d'animaux infectés, les contacts au pâturage avec les animaux infectés d'autres élevages, les contacts avec les animaux de la faune sauvage infectés et la résurgence de l'infection malgré un assainissement.

3. ANALYSE DE RÉSEAUX SOCIAUX

Les méthodes d'analyse de réseaux sociaux sont des outils d'études des structures de groupes à plusieurs échelles (de la personne à la population). Ce sont des méthodes générales appliquées dans beaucoup de domaines, tel que les transports (Colizza *et al.*, 2006 ; Sen *et al.*, 2003), la communication (Moreno *et al.*, 2004) ou la propagation d'agents infectieux (Balcan *et al.*, 2009 ; Tuckwell *et al.*, 1998). Elles sont également utilisées en épidémiologie vétérinaire, principalement pour analyser les mouvements d'animaux (Büttner *et al.*, 2013 ; Mweu *et al.*, 2013 ; Ortiz-Pelaez *et al.*, 2006).

3.1. MÉTHODES D'ANALYSES DE RÉSEAUX SOCIAUX

L'analyse de réseaux sociaux trouve ses racines dans la théorie des graphes afin d'étudier les interactions entre individus, ainsi que leurs schémas et leurs conséquences (Wasserman and Faust, 1994). L'étude porte sur un groupe d'individus : le réseau (*network*). Les individus, représentés par des nœuds (*nodes*), sont reliés entre eux en fonction de leurs interactions représentées par des liens (*links*).

Ces liens peuvent être dirigés (*directed*) avec un nœud de départ et un nœud d'arrivée (typiquement lors de mouvements d'individus) ou non dirigés (*undirected*). Un exemple de réseau non dirigé est un réseau de voisinage où l'interaction « être voisin » est symétrique : « A est voisin de B » est équivalent à « B est voisin de A ». Au contraire, dans un réseau dirigé, l'interaction représentée n'est pas symétrique : « des individus de la ville A sont allés dans la ville B » n'est pas équivalent à « des individus de la ville B soient allés dans la ville A ».

Lorsque les interactions entre deux nœuds sont répétées, un même lien peut représenter l'ensemble de ces interactions. L'ensemble des interactions sont alors consolidées en un seul lien. Dans ce cas, un lien indiquera que l'interaction a eu lieu au moins une fois entre les deux nœuds. Mais il est également possible de prendre en compte le nombre de fois où l'interaction a lieu en attribuant un poids au lien, proportionnel au nombre de répétitions. Les liens sont alors dits pondérés (*weighted*).

3.1.1. Réseaux statiques

Les premiers indicateurs développés dans les méthodes d'analyses de réseaux sociaux ont été des indicateurs statiques. Conceptuellement, cela signifie que les interactions entre individus sont considérées de la même façon quelle que soit leur chronologie. De nombreux indicateurs réseaux existent pour l'analyse de réseaux statiques (Dubé *et al.*, 2009). Dans cette partie, ne seront développés que ceux utilisés dans ce travail.

Le nombre de nœuds (aussi appelé la taille du réseau), noté N , et le nombre de liens, noté L , donnent des informations sur la taille du réseau. Ils permettent de calculer la densité (*density*) du réseau, c'est-à-dire le nombre de liens observés parmi l'ensemble des liens possibles, soit $2L/N(N-1)$ pour les réseaux non dirigés et $L/N(N-1)$ pour les réseaux dirigés (Wasserman and Faust, 1994). Nous pouvons aussi nous intéresser à la longueur (*path length*) entre deux nœuds, c'est-à-dire le nombre de liens à emprunter, en partant d'un nœud donné, pour atteindre un autre nœud donné (De Nooy *et al.*, 2005). La plus courte distance (*shortest path length*) entre deux nœuds donnés est appelée le géodésique (*geodesic*). Le diamètre (*diameter*) du réseau est le plus long de ces géodésiques (Wasserman and Faust, 1994). Enfin, la transitivité (*transitivity*) mesure la probabilité que deux nœuds voisins soient voisins d'un même troisième (Figure 5 ; Watts and Strogatz, 1998).

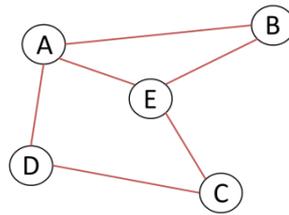


Figure 5. Exemple de réseau non dirigé. En noir et nommés de A à E : les nœuds ; en rouge : les liens. Le nombre de nœuds est de 5. Le nombre de liens est de 6. La densité du réseau est de 0,6. Les longueurs de chemins entre A et C sont : 2 pour le chemin AE-EC, 2 pour le chemin AD-DC, 3 pour le chemin AB-BE-EC. Le géodésique pour la paire de nœuds AC est donc de 2. La transitivité de ce réseau est de 0,33.

D'autres indicateurs se concentrent sur la centralité des éléments du réseau (les nœuds et les liens). Ainsi, le degré (degree) indique le nombre de liens rattachés à un nœud donné (Wasserman and Faust, 1994). Pour les réseaux dirigés, le degré entrant (in-degree) indique le nombre de liens entrant dans le nœud (interactions vers le nœud) et le degré sortant (out-degree), le nombre de liens sortant (interaction provenant du nœud - Figure 6). Un nœud avec un degré élevé a beaucoup d'interactions avec ses voisins.

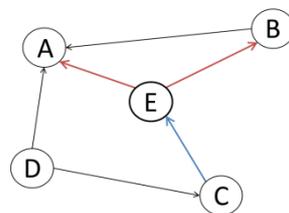


Figure 6. Illustration du degré d'un nœud. Le degré entrant de E est 1 (flèche bleue). Son degré sortant est 2 (flèches rouges). L'intermédiarité de E (cf. *infra*) est de 3 (trois géodésiques le traversent CE-EA, CE-EB et DC-CE-EB). L'intermédiarité du lien bleu est de 5 (géodésiques passant par le lien : CE, CE-EA, CE-EB, DC-CE, DC-CE-EB).

Un autre indicateur de centralité des nœuds est l'intermédiarité de nœuds (betweenness centrality), souvent simplifié en « l'intermédiarité » (Freeman, 1978). Pour un nœud donné, l'intermédiarité est égale au nombre de géodésiques passant par le nœud (Figure 6). Elle peut être normalisée selon l'Équation 1. Un nœud ayant une intermédiarité élevée contrôle de nombreux chemins entre des paires de nœuds.

$$B_{norm_i} = \frac{2B_i}{N^2 - 3N + 2}$$

Équation 1. Normalisation de l'intermédiarité. Avec B_{norm_i} l'intermédiarité normalisée du nœud i ; B_i l'intermédiarité du nœud i ; N le nombre de nœuds.

Nous pouvons aussi parler de l'intermédiarité de liens (*edge betweenness centrality*). Par extension de la définition de l'intermédiarité pour les nœuds, l'intermédiarité de liens, pour un lien donné, est égal au nombre de géodésiques passant par le lien (Figure 6).

Enfin, une dernière famille d'indicateurs concerne la connectivité du réseau. Celle-ci se mesure selon le nombre et la taille de sous-graphes, appelés composants (*components*), au sein du réseau (Robinson *et al.*, 2007). Un composant est un ensemble de nœuds tel que tous les nœuds de l'ensemble soient mutuellement accessibles (Figure 7). Pour les réseaux dirigés, nous distinguons les composants fortement connectés (*strong components*) et les composants faiblement connectés (*weak components*). Un composant d'un réseau dirigé est fortement connecté s'il existe un chemin reliant chaque nœud du composant en suivant la direction des liens. Si aucun chemin ne permet de prendre en compte la direction des liens, alors le composant est dit faiblement connecté. Un composant peut également être décrit comme géant (*giant component*) s'il regroupe un grand nombre de nœuds du réseau, le seuil dépendant des auteurs (Kao *et al.*, 2007). La présence d'un composant géant dans un réseau est un indicateur de la facilité avec laquelle un agent pathogène peut s'y propager. En effet, vu que tous les nœuds sont mutuellement accessibles, il suffit que l'agent pathogène atteigne un seul de ces nœuds pour pouvoir se propager à l'ensemble du composant (Kao *et al.*, 2006). C'est pourquoi, la taille d'un composant géant fortement connecté est un bon indicateur de la taille possible d'une épidémie affectant le réseau étudié (Kao *et al.*, 2006 ; Kiss *et al.*, 2006).

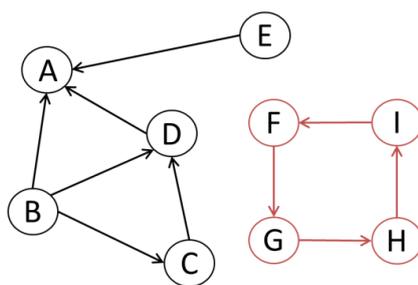


Figure 7. Illustration de la notion de composant. Le réseau contient deux composants : le composant noir, faiblement connecté, avec les nœuds {A,B,C,D,E} et le composant rouge, fortement connecté, avec les nœuds {F,G,H,I}. Le sous-graphe avec les nœuds {A,B,C,D} forme une communauté (*cf. infra*).

Il est également possible de définir des communautés (*community*) au sein d'un réseau (Girvan and Newman, 2002). Les communautés sont des groupes de nœuds ayant plus d'interactions entre eux qu'avec les autres nœuds du réseau (Figure 7). Plusieurs algorithmes existent pour déterminer les communautés, dont un algorithme utilisant l'intermédiarité de liens. Le concept de cet algorithme

suppose que les liens reliant des communautés sont des liens dont l'intermédiarité est très élevée. En effet, tous les géodésiques reliant les nœuds des deux communautés passent par ces liens. Les communautés sont ensuite identifiées en retirant progressivement les liens avec les intermédiarités les plus élevées.

3.1.2. Topologie des réseaux

En fonction de leur structure et de leurs propriétés (déterminées par des indicateurs réseaux), les réseaux peuvent être classés en différentes familles telles que :

- Les réseaux aléatoires (*random*), dont les liens sont aléatoires et les nœuds homogènes ;
- Les réseaux réguliers (*lattice*), dont l'agencement des nœuds forme une trame régulière et où seuls les nœuds adjacents sont reliés entre eux ;
- Les réseaux de « petits mondes » (*small-world*), où les nœuds adjacents sont reliés entre eux comme dans un réseau régulier, mais il existe en plus des liens reliant des nœuds éloignés et permettant de parcourir rapidement le réseau ;
- Les réseaux « libre d'échelle » (*scale-free*), où une faible proportion de nœuds, les plus centraux, regroupent une forte proportion des liens.

Les réseaux libre d'échelle naissent d'un attachement préférentiel des nœuds : les nœuds vont se lier préférentiellement à des nœuds centraux plutôt qu'à des nœuds isolés. Nous pouvons y observer une hiérarchisation des nœuds en fonction de leur centralité. Cette hiérarchie facilite la propagation d'un agent pathogène avec les nœuds très centraux (*super spreader*) qui peuvent propager l'infection à de nombreux autres nœuds.

3.1.3. Analyses de percolation

Lors de l'étude d'un réseau, l'objectif est de comprendre son comportement. La description de sa structure n'est qu'un des volets de cette étude, un autre étant la compréhension de l'articulation entre la structure du réseau et son comportement (Newman, 2010). Par exemple, nous pouvons étudier la résilience d'un réseau au cours d'un processus comme la propagation d'un agent infectieux.

Pour illustrer ce concept, Newman (2010) donne l'exemple de la vaccination d'individus. Théoriquement, par sa vaccination, un individu se protège autant lui-même que son entourage vis-à-vis d'une infection (phénomène d'immunité collective - *herd immunity*). En effet, un individu vacciné ne participe plus à la propagation de l'infection. Cela équivaut à le supprimer du réseau de contact du point de vue de la propagation de l'agent infectieux. Cet effet permet de protéger l'ensemble de la population en ne vaccinant qu'une fraction des individus.

De la même façon que nous pouvons supprimer des nœuds (individus) pour étudier la résilience du réseau, nous pouvons également supprimer des liens. Dans son livre, Sahimi (1994) prend

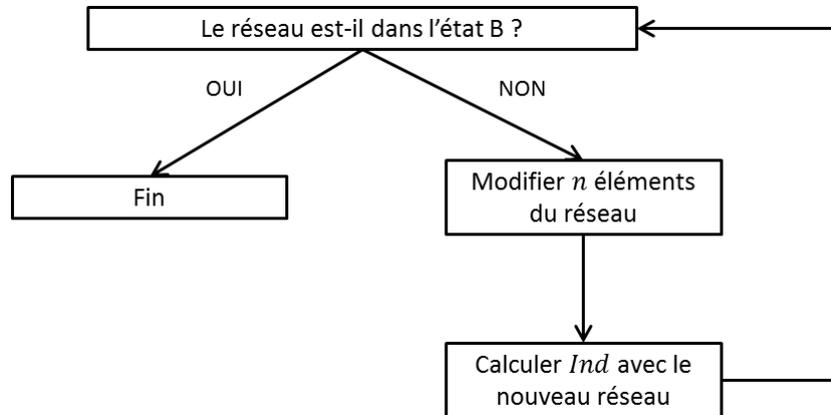
l'exemple des routes de Minneapolis. Il explique que pour aller à son bureau, il devait traverser Minneapolis. Or, certaines routes étaient parfois bloquées suite à des chutes de neige, à des trains arrêtés sur les voies ferrées, à des débordements des lacs ou à des magasins s'étalant sur les routes. Selon la proportion de routes qui étaient bloquées, il pouvait, ou non, se rendre à son travail. Si trop de routes étaient bloquées, il lui était impossible d'atteindre son bureau ; par contre, si suffisamment de routes étaient dégagées, il pouvait aller à son travail. Il est possible de transposer ce raisonnement à un réseau : les liens représentent alors les routes et les nœuds, les intersections. Dans ce contexte, le blocage d'une route correspond à la suppression d'un lien. Il existe donc une valeur seuil du nombre de routes dégagées telle que si la proportion de routes dégagées est inférieure à cette valeur seuil, il est impossible de traverser Minneapolis ; au contraire, si la proportion de routes dégagées est supérieure à cette valeur seuil, la traversée devient possible.

Cet exemple illustre bien la théorie de percolation qui porte sur la perméabilité d'un milieu à un fluide (notion étendue à la perméabilité d'un système vis-à-vis d'un processus). La théorie de percolation considère une transition de phase d'un état imperméable à un état perméable (ou inversement) pour un système. Le point critique, où la transition d'un état vers l'autre a lieu, est appelé le seuil de percolation. Plus le seuil de percolation est faible, plus la transition est facile. Appliquée à un réseau, la théorie de percolation est un modèle simple de la désorganisation du réseau au cours d'un processus (Sahimi, 1994).

L'analyse de percolation d'un réseau peut porter autant sur les nœuds (exemple de la vaccination) que sur les liens (exemple des routes de Minneapolis). De plus, les éléments du réseau peuvent être modifiés aléatoirement ou en fonction de leurs valeurs d'indicateurs réseaux (attaques ciblées) (Newman, 2010). La résilience des réseaux face à ces modifications dépend de leur structure. Ainsi, un réseau libre d'échelle (à cause de l'attachement préférentiel), comme le réseau internet, se montre très robuste face à des attaques aléatoires (seuil de percolation élevé) et très vulnérable face à des attaques ciblées sur les nœuds les plus centraux (seuil de percolation faible) (Albert *et al.*, 2000 ; Cohen *et al.*, 2001, 2000).

Informatiquement, une analyse de percolation se traduit par un algorithme itératif au cours duquel un nombre prédéfini d'éléments du réseau sont modifiés à chaque itération jusqu'au changement d'état. Le nombre d'éléments modifiés au total correspond alors au seuil de percolation. Cela nécessite la définition des deux états du réseau (l'état de départ A et l'état B après la transition de phase) ainsi que de l'indicateur *Ind* permettant de qualifier l'état du réseau (état A ou état B) et de n , le nombre d'éléments du réseau qui sont modifiés à chaque itération. L'algorithme général est celui décrit ci-dessous (Algorithme 1). Le passage du réseau de l'état A à l'état B permet l'estimation

du seuil de percolation p_c tel que si $p < p_c$ le réseau est dans l'état A et si $p > p_c$ le réseau est dans l'état B (avec $p = n \times i$ et i le nombre d'itérations) .



Algorithme 1. Algorithme général de percolation. Avec l'état B, l'état du réseau après la transition étudiée ; n le nombre d'éléments du réseau modifié à chaque itération ; Ind l'indicateur permettant de qualifier l'état du réseau (état A ou état B).

Meyers (2006) explique que les mesures de contrôle d'une épidémie peuvent être modélisées grâce à l'analyse de percolation. En effet, les mesures de contrôle peuvent viser, entre autre, à rendre la propagation plus difficile en diminuant les contacts entre individus (par exemple, en fermant les écoles ou les aéroports) ou à immuniser des individus de la population (par exemple, par la vaccination). La première catégorie est modélisée en supprimant des liens, alors que la seconde catégorie est modélisée en supprimant des nœuds. En comparant les seuils de percolation entre différents types de mesures de contrôle, il est possible de déterminer les types de mesures les plus efficaces (celles avec les seuils de percolation les plus faibles).

3.1.4. Réseaux dynamiques

Alors que les réseaux statiques ne prennent pas en compte la chronologie des interactions, les réseaux dynamiques permettent d'ajouter la dimension temporelle. Prenons l'exemple de trois individus A, B et C. Que A ait rencontré B avant ou après que celui-ci ait rencontré C ne change pas la représentation statique de leurs interactions : A est en contact avec C par l'intermédiaire de B (Figure 8). Au contraire, la représentation dynamique permet de différencier la situation où A a rencontré B avant que celui-ci ait rencontré C (A et C ont alors été en contact par l'intermédiaire de B) et celle où A a rencontré B après que celui-ci ait rencontré C (A et C n'ont pas été en contact par l'intermédiaire de B - Figure 9).

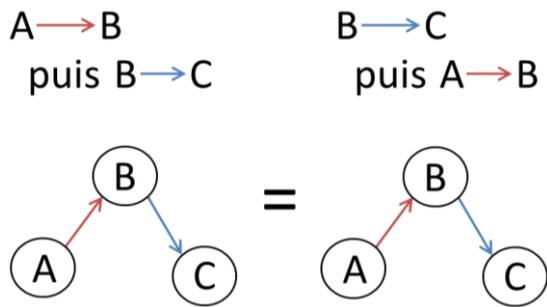


Figure 8. Représentation statique. Quel que soit l'ordre chronologique des interactions entre A, B et C, les nœuds A et C sont en contact par l'intermédiaire de B.

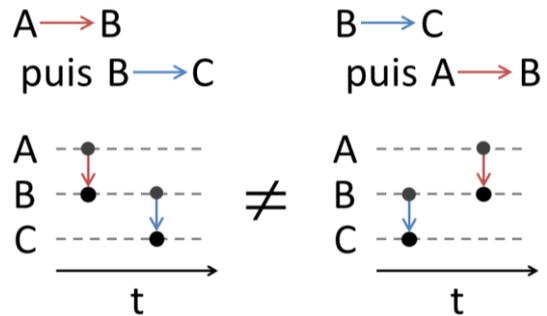


Figure 9. Représentation dynamique. Selon l'ordre chronologique des interactions entre A, B et C, les nœuds A et C ne sont en contact par l'intermédiaire de B que si l'interaction entre A et B est antérieure à l'interaction entre B et C.

Cette différence peut être fondamentale dans certaines conditions, en particulier dans le cas d'événements ponctuels qui ne sont pas amenés à se répéter comme c'est le cas de mouvements d'animaux. Vernon and Keeling (2009) ont démontré que les prédictions des analyses statiques étaient moins exactes que les prédictions des analyses dynamiques, en particulier pour les tailles d'épidémies. Bajardi *et al.* (2011) ont également prouvé que l'agrégation des données pour les analyses statiques peut masquer des processus dynamiques, limitant l'efficacité de modifications structurelles étudiées. Cependant, ils expliquent aussi que des processus statiques et dynamiques coexistent dans les réseaux.

Les méthodes spécifiques des analyses dynamiques sont encore peu développées en épidémiologie vétérinaire. Jusqu'à très récemment (2011-2012), les études combinaient des agrégations des données sur des fenêtres de temps courtes (le mois - Natale *et al.*, 2009 - ou la semaine - Rautureau *et al.*, 2010) et l'évolution d'indicateurs statiques au cours du temps (Dutta *et al.*, 2014 ; Kao *et al.*, 2006). Mais de nouvelles méthodes deviennent progressivement disponibles (Lentz *et al.*, 2013 ; Nöremark *et al.*, 2011). Par exemple, Nöremark *et al.* (2011) ont défini la longueur de la chaîne de transmission entrante (*ingoing contact chain*) qui indique le nombre de nœuds ayant accès directement ou indirectement au nœud désigné pendant un pas de temps prédéfini. Cependant, l'utilisation de ces nouvelles méthodes sur des réseaux de grande taille (centaines de milliers de nœuds) est encore laborieuse.

Un autre exemple est l'étude de Mweu *et al.* (2013) portant sur les mouvements de bovins au Danemark entre 2000 et 2009. Ils ont construit 120 réseaux mensuels avec les nœuds représentant les établissements vendant ou achetant des bovins (élevages, centres d'insémination, marchés) et les liens représentant les mouvements des animaux (mouvements individuels, liens dirigés). L'ensemble des réseaux comprenait 50 494 nœuds et 4 204 895 liens. Ensuite, ils ont suivi l'évolution d'indicateurs au cours du temps, dont la densité du réseau, les degrés, l'intermédiarité, et les tailles des plus grands composants. Comme pour le réseau italien, ils ont déterminé que le réseau de mouvements d'animaux danois était un réseau libre d'échelle avec des propriétés de réseaux de petits mondes. Ils ont aussi observé des variations des indicateurs réseaux au fil des mois, en particulier pour la taille des composants géants.

Référence	Pays	Espèce
Christley <i>et al.</i> , 2005	Royaume-Uni	Bovine
Webb, 2006, 2005	Royaume-Uni	Ovine
Bigras-Poulin <i>et al.</i> , 2006	Danemark	Bovine
Kao <i>et al.</i> , 2006	Royaume-Uni	Bovine
Kiss <i>et al.</i> , 2006	Royaume-Uni	Ovine
Ortiz-Pelaez <i>et al.</i> , 2006	Royaume-Uni	Bovine et ovine
Bigras-Poulin <i>et al.</i> , 2007	Danemark	Porcine
Robinson and Christley, 2007	Royaume-Uni	Bovine
Martínez-López <i>et al.</i> , 2009	Espagne	Porcine
Natale <i>et al.</i> , 2009	Italie	Bovine
Rautureau <i>et al.</i> , 2010	France	Bovine
Volkova <i>et al.</i> , 2010a	Ecosse	Ovine
Volkova <i>et al.</i> , 2010b	Ecosse	Bovine
Nöremark <i>et al.</i> , 2011	Suède	Bovine et porcine
Rautureau <i>et al.</i> , 2012	France	Porcine
Büttner <i>et al.</i> , 2013	Allemagne	Porcine
Mweu <i>et al.</i> , 2013	Danemark	Bovine
R. P. Smith <i>et al.</i> , 2013	Royaume-Uni	Porcine
Dutta <i>et al.</i> , 2014	France	Bovine

Tableau 4. Articles analysant les réseaux de mouvements d'animaux d'élevage en Europe. Les articles sont classés par ordre chronologique de publication.

3.2.2. En France

Le réseau de mouvements de bovins français a été décrit lors de deux études, celle de Rautureau *et al.* (2010) et celle de Dutta *et al.* (2014). Les deux études ont construit des réseaux dirigés dont les nœuds représentaient des établissements (élevages, marchés et centres de rassemblement) et les liens, les mouvements entre deux nœuds. Dans le cas de Rautureau *et al.*, les mouvements entre deux établissements étaient agrégés en un seul lien. Au contraire, dans le cas de Dutta *et al.*, les liens

étaient pondérés selon le nombre d'animaux ayant transité entre les deux établissements. L'étude de Rautureau *et al.* a porté sur les données de 2005, et celle de Dutta *et al.* sur les données entre 2005 et 2009. Les deux études ont décrit les données selon plusieurs pas de temps (annuel, mensuel, trimestriel et hebdomadaire). Les résultats présentés ici sont les résultats pour les réseaux annuels.

Pour l'année 2005, 263 907 élevages, 1 315 centres et 76 marchés ont été répertoriés. Parmi ces établissements, de l'ordre de 245 000 établissements ont vendu ou acheté des bovins cette année-là. En parallèle d'une diminution du nombre d'élevages bovins de 3,6% (données de recensement agricole), une baisse de 14,7% du nombre d'établissement a été observée entre 2005 et 2009. Sur cette période, 65% des établissements étaient actifs (vendaient ou achetaient au moins un bovin dans l'année) tous les ans.

Pour l'année 2005, les réseaux annuels des deux études comportaient de l'ordre de 1,3 millions de liens. Ce nombre a diminué de 23% entre 2005 et 2009. Environ 20% des liens se répétaient d'une année sur l'autre et seuls 3% des liens étaient présents tous les ans entre 2005 et 2009. Les liens représentaient des mouvements de moins de 100 km en moyenne. Dans le cas des mouvements directement entre élevages, 85% figuraient des mouvements de moins de 200 km.

Les degrés moyens des établissements dans les réseaux annuels étaient de l'ordre de 11, sans différence significative entre les années (tout comme pour la distribution de l'intermédiarité). Les indicateurs de centralité des marchés et des centres de rassemblement étaient supérieurs à ceux des élevages. La moyenne des géodésiques était environ de 5 et le diamètre des réseaux de 25. Les plus grands composants des réseaux annuels regroupaient environ 40% des nœuds (45% pour Rautureau *et al.*, et entre 39% et 42% annuellement pour Dutta *et al.*). Les deux études ont démontré que le réseau des mouvements de bovins en France était de type libre d'échelle.

Les deux études ont utilisé des analyses de percolation pour estimer l'efficacité de mesures de lutte contre la propagation d'infection. Ces analyses ont consisté en la suppression de nœuds soit aléatoirement, soit selon des critères de types d'établissements (fermeture uniquement des marchés et des centres de rassemblement) ou d'indicateurs de centralité (dont le degré et l'intermédiarité). Dans les deux cas, la fragmentation du plus grand composant était utilisée comme indicateur de transition de phase des réseaux. L'objectif de Rautureau *et al.* était d'aboutir à ce que le plus grand composant regroupe moins de 50 nœuds. Cela s'est révélé impossible par la fermeture uniquement des marchés et des centres de rassemblement. Par contre, il a suffi de fermer entre 1 et 2% des nœuds les plus centraux pour atteindre cet objectif. Les résultats étaient équivalents pour Dutta *et al.* : une fermeture de moins de 3% des établissements les plus centraux de l'année en cours

permettait de réduire la taille du plus grand composant de 80%. Au contraire, cette taille avait diminué de seulement 10% après une fermeture aléatoire de 10% des nœuds.

En conclusion, le réseau du commerce de bovins en France est un réseau de grande taille, libre d'échelle, et avec un composant majoritaire fortement connecté. Ce réseau est robuste face aux attaques aléatoires mais vulnérable face aux attaques ciblées selon la centralité des établissements.

BILAN SUR LES RÉSEAUX DE MOUVEMENTS DE BOVINS EN FRANCE

Les mouvements de bovins en France ont concerné 250 000 élevages entre 2005 et 2009 avec de l'ordre de 1,3 million de mouvements par an. La majorité des mouvements entre élevages se sont faits sur de courtes distances (< 200 km). Le réseau généré avec ces mouvements était un réseau libre d'échelle. Les distributions des indicateurs de centralité sont restées stables d'une année sur l'autre. Un composant géant, regroupant environ 40% des nœuds, était visible sur les réseaux annuels entre 2005 et 2009. Le réseau était robuste face aux attaques aléatoires mais vulnérables face aux attaques ciblées selon les indicateurs de centralité (dont l'intermédiarité de nœuds).

3.3. RÉSEAUX SPATIAUX

Pour beaucoup de structures d'interactions, la dimension spatiale doit également être prise en compte. Par exemple, la majorité de nos connaissances et amis sont spatialement proches de nous ; les réseaux de transports et de distributions d'électricité dépendent de la distance ; la transmission d'un agent pathogène n'est pas uniforme sur un territoire (Barthélemy, 2011). Que ce soit pour les réseaux d'internet, des neurones ou des routes, leurs structures dépendent de contraintes spatiales car ils s'inscrivent dans des espaces à 2 ou 3 dimensions. Les réseaux de deux dimensions, dont les liens ne se coupent pas, sont appelés des réseaux planaires (*planar*) comme, par exemple, le réseau routier. Les autres réseaux spatiaux sont qualifiés de non planaires (*non-planar*) comme le réseau de transport aérien. Enfin, un modèle simple de réseaux spatiaux sont les réseaux géométriques (*geometric graphs*) (Dall and Christensen, 2002). Ce sont des réseaux dont les nœuds sont des entités localisées dans un plan et les liens sont construits par des règles géométriques. La règle la plus simple est une distance entre les nœuds inférieure à un seuil. Cela signifie que deux nœuds sont reliés s'il existe une intersection non nulle entre des disques de rayon égal au seuil, les disques étant centrés sur les nœuds.

Du fait des contraintes spatiales, la distribution des degrés des réseaux spatiaux présente généralement un pic (en particulier pour les réseaux planaires). Quant à l'intermédiarité, celle-ci présente une distribution large avec des valeurs plus élevées pour les nœuds proches du barycentre du réseau (Barthélemy, 2011). De plus, il est plus facile de relier des nœuds spatialement proches que des nœuds éloignés. En effet, le gain apporté par ces liens longue distance doit compenser leur coût accru. Par exemple, une longue route pourra relier deux villes éloignées mais sera plus chère à construire qu'une route courte. En conséquence, la transitivité de ces réseaux est plus élevée que celle des réseaux sans composante spatiale.

Plusieurs réseaux spatiaux ont été décrits en détail, comme les réseaux des transports aériens (Barrat *et al.*, 2004 ; Dall'Asta *et al.*, 2006 ; Guimerà and Amaral, 2004), les réseaux routiers (Buhl *et al.*, 2006; Cardillo *et al.*, 2006) ou l'internet (Yook *et al.*, 2002). Plusieurs études se sont également intéressées à la vulnérabilité de ces réseaux par des analyses de percolation (Kinney *et al.*, 2005 ; Latora and Marchiori, 2005). Ils se sont tous montrés vulnérables à des attaques ciblées sur les nœuds avec les valeurs d'intermédiarité les plus élevées. Cependant, à notre connaissance, ni la structure, ni la vulnérabilité du réseau de contacts entre animaux au pâturage n'ont été décrites dans la littérature, alors que l'on dénombrait près de 3,1 millions d'îlots agricoles avec des pâtures en France en 2010 (données pour la Politique Agricole Commune).

4. MODÉLISATION DYNAMIQUE

4.1. CONCEPTS DE LA MODÉLISATION DYNAMIQUE

Les modèles sont des représentations simplifiées de phénomènes complexes. Plus particulièrement, en épidémiologie, les modèles dynamiques représentent la propagation d'un agent pathogène au sein d'une population au cours du temps. Ils permettent d'étudier la transmission de l'agent pathogène (en distinguant les mécanismes de transmission – Camacho *et al.*, 2014 – ou en estimant des paramètres de transmission – Tuncer and Le, 2014 – ou en reconstruisant des arbres de transmission – Jombart *et al.*, 2014) ou d'aider à la décision pour les mesures de lutte contre sa propagation (Gog *et al.*, 2002 ; Kernéis *et al.*, 2008).

Selon la gestion de l'aléatoire dans un modèle, celui-ci sera qualifié de déterministe (*deterministic*) ou de stochastique (*stochastic*). Un modèle déterministe ne prend pas en compte d'effet aléatoire. Il modélise le comportement moyen de l'infection. Pour un jeu de paramètres et de conditions initiales donnés, les prédictions du modèle seront toujours identiques. Au contraire, un modèle stochastique prend en compte l'aléatoire. Les paramètres sont définis par des lois de probabilités et les événements sont tirés au sort. Pour le même jeu de paramètres et de conditions initiales, les prédictions du modèle seront différentes à chaque itération du modèle. Ainsi, pour

déterminer les distributions des prédictions du modèle, de nombreuses itérations du modèle, réalisées avec les mêmes jeux de paramètres, sont nécessaires. Par exemple, la probabilité d'obtenir face en lançant une pièce équilibrée est de $1/2$. Avec un modèle déterministe, cela signifie que sur 10 lancers, 5 seront des faces. Par contre, avec un modèle stochastique, chaque simulation de 10 lancers donnera un nombre de faces différents (en moyenne 5 lancers), ce nombre suivant une loi binomiale de paramètres 10 et $1/2$ (Figure 11). Par la variabilité engendrée, les modèles stochastiques sont particulièrement pertinents pour les petites populations, où une différence d'un individu peut être essentielle (Vynnycky and White, 2010).

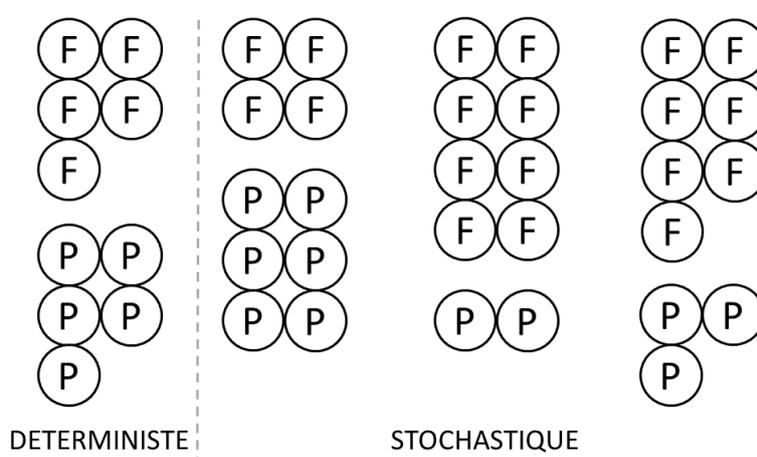


Figure 11. Illustration de la différence entre les modèles déterministes et les modèles stochastiques. Les deux modèles représentent 10 lancers d'une pièce équilibrée (la probabilité d'obtenir face est de $1/2$). Dans le cas du modèle déterministe, la moitié des lancers donnent face (5). Pour le modèle stochastique, les 10 lancers sont répétés 3 fois et le nombre de lancers donnant face (4, 8, 7) suit une loi binomiale de paramètres 10 et $1/2$.

Une autre caractéristique des modèles est la dimension temporelle. Les événements modélisés peuvent être en temps discret (*discrete*) ou continu (*continuous*). Un modèle discret calcule les variables à chaque pas de temps (le mois, le jour). Les événements modélisés ont donc lieu de façon régulière. Au contraire, dans un modèle en temps continu, des probabilités vont générer le délai jusqu'au prochain événement (voire l'événement à modéliser si plusieurs événements sont possibles). Par conséquent, le temps écoulé entre chaque événement n'est pas prédéterminé. Les modèles en temps continu sont plus proches de la réalité mais plus gourmands en ressources informatiques.

Il existe plusieurs conceptions possibles de modèles dynamiques représentant la population, allant du modèle à compartiments (*compartmental model*) au modèle individu-centré (*individual-based model*). Dans un modèle à compartiments, les individus de la population sont répartis en sous-

groupes, appelés compartiments. Au sein d'un compartiment, les individus sont considérés comme identiques. Chaque compartiment peut ainsi être défini par rapport à un état de santé. Un modèle classique est le modèle SIR (Kermack and McKendrick, 1927) où les états de santé possibles sont : Susceptibles (les individus sont susceptibles), Infectieux (les individus sont infectés et peuvent transmettre l'agent pathogène) et Retirés (les individus sont guéris et immunisés contre l'agent pathogène). Concernant les interactions entre individus, une hypothèse fréquente est que tous les individus de la population modélisée se mélangent de façon homogène (*homogeneous mixing*). C'est le cas du modèle de Bajardi *et al.* (2011) qui ont étudié la propagation du virus H1N1 de la grippe par les transports aériens. Mais cette simplification est souvent considérée comme irréaliste. Une autre approche est d'utiliser des réseaux de contacts pour modéliser des contacts hétérogènes entre individus, comme par exemple, le modèle de Hu *et al.* (2009) qui modélisent la propagation d'un virus informatique *via* le réseau wifi de plusieurs villes.

Ces modèles à compartiments représentent la propagation de l'agent pathogène et comptabilisent le nombre d'individus au sein de chaque compartiment, ainsi que par les flux d'individus entre ces compartiments (Figure 12). Il est possible d'affiner le modèle en multipliant les compartiments pour prendre en compte des facteurs d'hétérogénéité (l'âge, le sexe, les souches d'agents pathogènes, la localisation géographique, etc.). Par exemple, afin de modéliser la circulation de la paratuberculose selon l'âge des animaux, Beaunée *et al.* (2015) ont multiplié chaque état de santé par le nombre de classes d'âge. Il est également possible d'ajouter des composantes démographiques avec un flux entrant (par exemple, les naissances) et un flux sortant (par exemple, les morts).



Figure 12. Exemple d'un modèle SIR à compartiments. Les individus de la population sont regroupés en trois compartiments selon leur état de santé : Susceptibles (vert), Infectieux (rouge) ou Retirés (bleu).

À l'autre extrême, les modèles individu-centrés décrivent chaque individu de la population avec ses attributs propres (numéro d'identification, âge, sexe, état de santé, localisation géographique - Figure 13). Généralement, ces modèles sont stochastiques. Ils permettent de prendre en compte facilement des contacts hétérogènes entre individus, par exemple, par des réseaux de contacts (Chen *et al.*, 2013). Ils permettent également de générer des phénomènes d'émergence, comme une distribution hétérogène de l'agent pathogène sur un territoire, grâce aux dynamiques individuelles.

Les états de santé peuvent être les mêmes que pour des modèles à compartiments. Par exemple, Stehlé *et al.* (2011) ont construit un modèle SEIR où les individus pouvaient être dans les états : Susceptibles, Exposés (les individus sont infectés par l'agent pathogène mais pas encore infectieux), Infectieux et Retirés. De plus, comme pour les modèles à compartiments, la population peut être décrite par le nombre d'individus dans chaque état de santé. Les modèles individu-centrés sont plus réalistes que les modèles à compartiments ; en contrepartie, ils nécessitent plus de ressources informatiques.

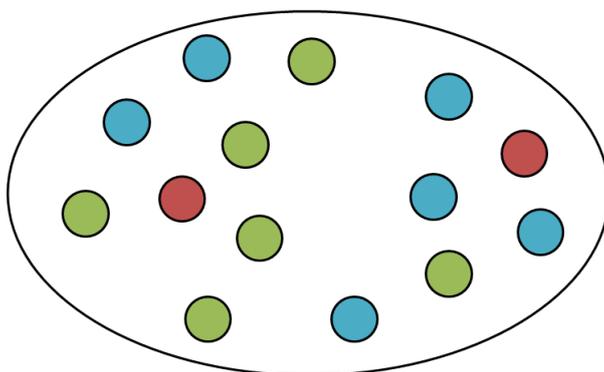


Figure 13. Exemple de modèle SIR individu-centré. Chaque disque représente un individu de la population, la couleur indiquant l'état de santé : vert pour Susceptible, rouge pour Infectieux, bleu pour Retiré.

Le dernier niveau de complexité présenté ici est la différence entre une transmission de l'infection dépendante de la fréquence de contacts (frequency dependence) ou de la densité d'individus (density dependence). Cette différence porte sur la conceptualisation du nombre de contacts qu'un individu peut avoir avec d'autres individus de la population. Dans le cas d'une transmission dépendante de la fréquence, le taux de contacts infectants (un contact infectant étant un contact entre un individu infectieux et un individu susceptible entraînant l'infection de l'individu susceptible) est constant et ne dépend pas de la taille de la population. La transmission de l'agent pathogène dépend donc de la fréquence de contacts entre deux individus. La force d'infection s'écrit alors sous la forme $\beta \frac{I}{N}$ avec β le taux de transmission, I le nombre d'individus infectieux et N la taille de la population. Au contraire, dans le cas des modèles dépendant de la densité, le taux de contacts infectieux augmente lorsque la taille de la population augmente. Ainsi, la transmission de l'agent pathogène dépend de la densité de la population. Dans ce cas, la force d'infection s'écrit βI avec β le taux de transmission et I le nombre d'individu infectieux.

4.2. MODÈLES POUR LA TUBERCULOSE BOVINE

Il existe déjà plusieurs modèles dynamiques pour la tuberculose bovine dans différents pays (principalement le Royaume-Uni). Les objectifs de ces modèles incluent :

- L'estimation de paramètres infectieux (Conlan *et al.*, 2012 ; Phepa *et al.*, 2016),
- L'estimation des valeurs de sensibilité et de spécificité de tests diagnostiques (R. L. Smith *et al.*, 2013),
- L'estimation du rôle d'une voie de transmission dans la propagation de l'infection, par exemple, le rôle de la faune sauvage infectée (Delahay *et al.*, 2013 ; Graham *et al.*, 2013),
- L'estimation de l'efficacité de mesures de lutte contre l'infection (Fischer *et al.*, 2005 ; Rossi *et al.*, 2015).

Nous nous limiterons, ici, à ne présenter que des modèles dynamiques portant sur l'infection chez les bovins (Tableau 5). Les caractéristiques de ces modèles sont variées. Ainsi, même si la grande majorité des modèles sont stochastiques, les modèles de Cox *et al.* (2005) et de Phepa *et al.* (2016) sont des modèles déterministes. Certains modèles sont en temps continu (Conlan *et al.*, 2012 ; Phepa *et al.*, 2016; Rossi *et al.*, 2015), alors que les autres sont en temps discret, avec des pas de temps allant du jour (Barlow *et al.*, 1997 ; Brooks-Pollock *et al.*, 2014 ; Kean *et al.*, 1999) au mois (Bekara *et al.*, 2014b ; Perez *et al.*, 2002 ; R. L. Smith *et al.*, 2013). Seuls quelques modèles sont des modèles individu-centrés (Barlow *et al.*, 1997 ; Fischer *et al.*, 2005 ; Kean *et al.*, 1999 ; Perez *et al.*, 2002) alors que les autres sont des modèles à compartiments.

Concernant la transmission de l'infection, certains auteurs ont utilisé une transmission dépendant de la densité (Barlow *et al.*, 1997 ; Conlan *et al.*, 2012 ; Cox *et al.*, 2005 ; Kean *et al.*, 1999) et d'autres une transmission dépendant de la fréquence (Bekara *et al.*, 2014b ; Brooks-Pollock *et al.*, 2014 ; Fischer *et al.*, 2005 ; Perez *et al.*, 2002 ; Phepa *et al.*, 2016 ; Rossi *et al.*, 2015). La majorité des modèles miment une dynamique au sein d'un élevage (Barlow *et al.*, 1997 ; Bekara *et al.*, 2014b ; Conlan *et al.*, 2012 ; Perez *et al.*, 2002 ; R. L. Smith *et al.*, 2013) en partant le plus souvent de la situation d'un élevage avec un seul animal infecté et modélisent la transmission de l'infection au sein de cet élevage. Mais certains modèles couplent cette dynamique intra-élevage avec une dynamique inter-élevages (Brooks-Pollock *et al.*, 2014 ; Fischer *et al.*, 2005 ; Rossi *et al.*, 2015). Cela signifie qu'en plus de la transmission de l'infection au sein d'un élevage, l'infection peut se propager à d'autres élevages soit par les mouvements d'animaux, soit par le voisinage avec un élevage infecté. Certains modèles ajoutent également la propagation de l'infection par la faune sauvage infectée ou l'environnement (Brooks-Pollock *et al.*, 2014 ; Conlan *et al.*, 2012 ; Phepa *et al.*, 2016). Enfin, trois des modèles étudient également la propagation de l'infection entre différentes espèces : Cox *et al.* (2005) pour les bovins et les blaireaux au Royaume-Uni, Kean *et al.* (1999) pour les bovins et les phalangers-renards en Nouvelle Zélande et Phepa *et al.* (2016) pour les bovins et les buffles en

Afrique du Sud.

Tous les modèles présentés ont utilisé des états de santé Susceptible (*S*), Exposé (*E*) et Infectieux (*I*). Un état de santé, spécifique à la tuberculose bovine, est parfois ajouté : l'état de santé Occulté (*O*) (Barlow *et al.*, 1997 ; Conlan *et al.*, 2012 ; Fischer *et al.*, 2005 ; Kean *et al.*, 1999 ; R. L. Smith *et al.*, 2013). Dans l'état de santé Occulté, un individu est infecté mais non infectieux et l'infection ne peut être dépistée, au contraire de l'état de santé Exposé où l'infection peut être dépistée par les IDT. Enfin, aucun modèle n'utilise d'état de santé Retiré (*R*) puisque les individus infectés le sont à vie.

Modèle	Population modélisée et objectifs	Caractéristiques du modèle	États de santé et individus	Remarques
Barlow <i>et al.</i> , 1997	Population : un élevage bovin d'Hohotaka (Nouvelle Zélande) Objectifs : (i) estimer des paramètres infectieux et (ii) tester des mesures de lutte	Individu-centré Temps discret (jour) Transmission densité dépendante Dynamique intra-élevage uniquement	SOEI Bovins	Pays : Nouvelle Zélande Une version déterministe et une version stochastique Pas de propagation par la faune sauvage infectée ou l'environnement
Bekara <i>et al.</i> , 2014b	Population : un élevage bovin français Objectif : estimer des paramètres infectieux	Stochastique À compartiments Temps discret (mois) Transmission fréquence dépendante Dynamique intra-élevage uniquement	SEI Bovins	Pays : France Pas de propagation par la faune sauvage infectée ou l'environnement
Brooks-Pollock <i>et al.</i> , 2014	Population : les élevages bovins de Grande Bretagne Objectifs : (i) estimer des paramètres infectieux et (ii) tester des mesures de lutte	Stochastique À compartiments Temps discret (jour) Transmission fréquence dépendante Dynamique intra- et inter-élevages	SEI Bovins	Pays : Royaume-Uni Transmission inter-élevage par le commerce et le voisinage Propagation par l'environnement et la faune sauvage infectée
Conlan <i>et al.</i> , 2012	Population : un élevage de Grande Bretagne Objectif : estimer des paramètres infectieux	Stochastique À compartiments Temps continu Transmission densité dépendante Dynamique intra-élevage uniquement	SOEI et SOI Bovins	Pays : Royaume-Uni Pression d'infection extérieure appliquée sur les élevages

Modèle	Population modélisée et objectifs	Caractéristiques du modèle	États de santé et individus	Remarques
Cox <i>et al.</i> , 2005	Population : les bovins et les blaireaux de Grande Bretagne Objectif : estimer des paramètres infectieux	Déterministe À compartiments Temps discret (an) Transmission densité dépendante Dynamique intra- et inter-espèces	SI Bovins Blaireaux	Pays : Royaume-Uni Un modèle bovin et un modèle blaireau
Fischer <i>et al.</i> , 2005	Population : les élevages bovins des Pays-Bas Objectif : tester des mesures de lutte	Stochastique Individu-centré Temps discret (semaine) Fréquence dépendance Dynamique intra- et inter-élevages	SOEI Bovins	Pays : Pays-Bas Transmission inter-élevages uniquement par le commerce de bovins Pas de propagation par la faune sauvage infectée ou l'environnement
Kean <i>et al.</i> , 1999	Population : les élevages bovins et les phalangers-renards d'Hohotaka (Nouvelle Zélande) Objectifs : (i) estimer des paramètres infectieux et (ii) estimer le rôle de la faune sauvage infectée	Stochastique Individu-centré Temps discret (jour) Transmission densité dépendante Dynamique intra- et inter-espèces	SOEI Bovins Phalangers-renards	Pays : Nouvelle Zélande Un modèle bovin et un modèle phalanger-renard Utilise le modèle de Barlow <i>et al.</i> (1997)
Perez <i>et al.</i> , 2002	Population : les élevages laitiers bovins d'Argentine Objectifs : (i) estimer des paramètres infectieux et (ii) tester des mesures de lutte	Stochastique Individu-centré Temps discret (mois) Fréquence dépendante Dynamique intra-élevage uniquement	SEI Bovins	Pays : Argentine Pas de propagation par la faune sauvage infectée ou l'environnement

Modèle	Population modélisée et objectifs	Caractéristiques du modèle	États de santé et individus	Remarques
Phepa <i>et al.</i> , 2016	Population : les bovins et les buffles d'Afrique du Sud Objectif : estimer des paramètres infectieux	Déterministe À compartiments Temps continu Transmission fréquence dépendante Dynamique intra- et inter-espèces	SEI Bovins Buffles	Pays : Afrique du Sud Propagation par l'environnement (persistance de l'agent pathogène avec une décroissance au cours du temps) Un modèle bovin et un modèle buffle
Rossi <i>et al.</i> , 2015	Population : les élevages laitiers bovins d'Emilia-Romagna (Italie) Objectif : tester des mesures de lutte	Stochastique À compartiments Temps continu Transmission fréquence dépendante Dynamique intra- et inter-élevages	SEI Bovins	Pays : Italie Transmission inter-élevages uniquement par le commerce de bovins Pas de propagation par la faune sauvage infectée ou l'environnement Contacts entre élevages générés grâce à des indicateurs réseaux (réseaux de mouvements des bovins)
R. L. Smith <i>et al.</i> , 2013	Population : un élevage bovin des États-Unis Objectifs : (i) estimer les sensibilités et spécificités des tests diagnostiques et (ii) tester des mesures de lutte	Stochastique À compartiments Temps discret (mois) Dynamique intra-élevage uniquement	SOEI Bovins	Pays : États-Unis Pas de propagation par la faune sauvage infectée ou l'environnement Un modèle dont la transmission dépend de la fréquence et un modèle dont la transmission dépend de la densité

Tableau 5. Synthèse de modèles dynamiques portant sur la propagation de la tuberculose bovine chez les bovins. *S* (susceptible) : individus non infectés ; *O* (occultés) : individus infectés mais non infectieux dont l'infection ne peut être dépistée ; *E* (exposés) : individus infectés non infectieux dont l'infection peut être dépistée par les IDT ; *I* (infectieux) : individus infectieux et dont l'infection peut être dépistée par tous les tests diagnostic ou de confirmation.

Dans les modèles, certains paramètres impactent fortement la dynamique de l'infection. En premier, le taux de transmission de l'infection qui représente la probabilité pendant un temps donné qu'un individu infectieux ait un contact avec un individu susceptible et que ce contact mène à la contamination de l'individu susceptible (Vynnycky and White, 2010). Ce paramètre est généralement noté β et se mesure en unité de temps⁻¹. La valeur de ce paramètre varie selon les modèles de propagation de la tuberculose bovine (Tableau 6). Les modèles dont la transmission dépend de la densité, utilisent des taux de transmission en individu⁻¹ x temps⁻¹. Barlow *et al.* (1997) ainsi que Kean *et al.* (1999) ont estimé ce paramètre de l'ordre de 10^{-4} animal⁻¹ x mois⁻¹ pour les élevages bovins de Nouvelle Zélande. En parallèle, pour les modèles dont la transmission dépend de la fréquence, Fischer *et al.* (2005) et Perez *et al.* (2002) ont choisi des valeurs de l'ordre de 0,1 à 0,5 mois⁻¹. Certains auteurs distinguent également les taux de transmission selon les lieux de contact, certains lieux étant plus favorables que d'autres à la transmission de l'infection. Ainsi, Bekara *et al.* (2014b) ont fait la différence entre le taux de transmission des animaux dans les bâtiments (de l'ordre de 0,5 mois⁻¹) et le taux de transmission des animaux sur les pâtures (de l'ordre de 0,1 mois⁻¹). De même, dans leurs estimations des taux de transmission, Brooks-Pollock *et al.* (2014) distinguent les taux de transmission pour les contacts entre bovins d'un même élevage (0,05 mois⁻¹), pour les contacts des bovins avec les élevages voisins infectés (0,01 mois⁻¹) et pour les contacts des bovins avec des sources environnementales d'infection (10^{-3}).

Les seconds et troisièmes paramètres correspondent aux durées des états occulté et exposé. En moyenne, la durée de l'état occulté est de l'ordre du mois, alors que la durée de l'état exposé est de plusieurs mois, voire de l'ordre de l'année (Tableau 6).

Modèle	Force d'infection	Taux de transmission		Durée de l'état Occulté		Durée de l'état Exposé	
		Valeur publiée	Équivalent en mois ⁻¹	Valeur publiée	Équivalent en mois	Valeur publiée	Équivalent en mois
Barlow <i>et al.</i> , 1997	βI	$2,7 \times 10^{-5} \text{ animal}^{-1} \times \text{jour}^{-1} \dagger$	$8,2 \times 10^{-4}$	22 jours [14 - 22]	0,7 [0,5 - 0,7]	180 jours [90 - 270]	6 [3 - 9]
Kean <i>et al.</i> , 1999	βI	$4,75 \times 10^{-3} \text{ animal}^{-1} \times \text{an}^{-1} \dagger$	$4,0 \times 10^{-4}$	ND	ND	ND	ND
Conlan <i>et al.</i> , 2012	$\frac{\beta I}{\left(\frac{H}{H_m}\right)^q} + \chi$	ND	ND	28 jours [1 - 119] †	0,9 [0,03 - 3,9]	406 jours [116 - 827] †	13 [4 - 27]
Bekara <i>et al.</i> , 2014b	$\beta \frac{I}{N}$	Dans les bâtiments : $0,43 \text{ mois}^{-1} [0,16 - 0,84] \dagger$ Sur les pâtures : $0,08 \text{ mois}^{-1} [0,01 - 0,32] \dagger$	Dans les bâtiments : $0,43 [0,16 - 0,84]$ Sur les pâtures : $0,08 [0,01 - 0,32]$	NA	NA	3,5 mois [2 - 8] †	3,5 [2 - 8]
Brooks-Pollock <i>et al.</i> , 2014	$\beta \frac{I}{N}$	Par les bovins : $0,61 \text{ an}^{-1} [0,05 - 1,54] \dagger$ Par le voisinage : $0,15 \text{ an}^{-1} [0,05 - 0,31] \dagger$ Par l'environnement : $0,014 \text{ an}^{-1} [0,003 - 0,034] \dagger$	Par les bovins : $0,05 [4,2 \times 10^{-3} - 0,13]$ Par le voisinage : $0,01 [4,2 \times 10^{-3} - 0,02]$ Par l'environnement : $1,2 \times 10^{-3} [2,5 \times 10^{-4} - 2,8 \times 10^{-3}]$	NA	NA	11,1 ans [3,3 - 25,7] †	133 [40 - 308]
Fischer <i>et al.</i> , 2005	$\beta \frac{I}{N}$	$0,10 \text{ semaine}^{-1} [0,02 - 0,14]$	$0,4 [0,08 - 0,56]$	5,9 semaines [4,4 - 7,7]	1,5 [1,1 - 1,9]	33 semaines [25 - 100]	8 [6 - 25]
Perez <i>et al.</i> , 2002	$\beta \frac{I}{N}$	$2,2 \text{ an}^{-1} [0 - 7,9] \dagger$	$0,2 [0 - 0,7]$	NA	NA	scénarios [1 - 48] mois	[1 - 48]

Tableau 6. Paramètres infectieux utilisés ou estimés dans certains des modèles présentés. † : estimé avec le modèle grâce à des données terrains ; NA : non applicable pour le modèle ; ND : non disponible

BILAN DES MODÈLES DYNAMIQUES DE LA TUBERCULOSE BOVINE

La majorité des modèles dynamiques portant sur la tuberculose bovine chez les bovins sont des modèles stochastiques à compartiments en temps discret (pas de temps quotidien ou mensuel). Ils modélisent une transmission dépendante de la fréquence ou de la densité d'animaux infectieux (avec peut-être une tendance à une transmission dépendante de la fréquence dans les modèles récents) selon une dynamique intra-élevage avec un taux de transmission faible. Peu de ces modèles intègrent la propagation de l'infection par la faune sauvage.

5. PROBLÉMATIQUE

En France, la lutte contre la tuberculose bovine nécessite un investissement par l'État de l'ordre de 20 millions d'euros par an (Cavalerie *et al.*, 2015). En parallèle, la vente de bovins au sein de l'Union Européenne représente un marché annuel d'environ un milliard d'euros. La perte du statut officiellement indemne du pays impacterait directement les échanges intra-communautaires et les exportations d'animaux vers les pays tiers. De même, le traumatisme psychologique de l'abattage total chez les éleveurs est reconnu. Enfin, on peut poser la question de l'acceptabilité de l'abattage total des bovins d'un élevage alors que seulement 1 à 3 animaux présentent des lésions. Plus qu'un enjeu zoonotique, la lutte contre la tuberculose bovine pose donc des enjeux économiques, éthiques et sociétaux. Par conséquent, il y a une véritable nécessité pour la recherche, de participer à l'amélioration de la lutte contre l'infection.

Les quatre principaux mécanismes de propagation de la tuberculose bovine sont :

- l'introduction d'animaux infectés,
- les contacts au pâturage avec les animaux infectés d'autres élevages,
- les contacts avec les animaux de la faune sauvage infectée,
- la résurgence de l'infection malgré un assainissement.

Pendant la période 2005 - 2014, même si des animaux sauvages infectés ont été détectés en France, ces cas restent liés à des foyers bovins. À l'échelle du territoire, les populations sauvages étant encore peu infectées, elles ne sont pas considérées comme un réservoir d'infection pour les bovins. La propagation par la faune sauvage infectée n'est donc pas considérée comme un mécanisme de propagation majeur pour la France sur cette période. De même, grâce à l'abattage total, le risque de résurgence est maîtrisé en France et n'est pas un mécanisme majeur de propagation de *M. bovis* pendant cette période. Par conséquent, les deux mécanismes *a priori* les plus importants, dans la propagation de l'infection entre 2005 et 2014, sont les interactions entre élevages par le commerce de bovins et par le pâturage. Avec les 5 millions de mouvements de bovins par année et les 3,1 millions d'îlots de pâtures déclarées à l'Union Européenne, autant le commerce

que le pâturage peuvent avoir un rôle important. Selon l'importance respective de chacun de ces mécanismes de propagation, les moyens de lutte les plus appropriés seront différents. Ainsi, si le commerce a un rôle prépondérant, des moyens de lutte efficaces seront les contrôles à la vente. Par contre, si c'est le pâturage qui a un rôle prépondérant, des mesures de biosécurité, comme la construction de doubles clôtures ou la non-concomitance de bovins sur des pâtures voisines, seront plus efficaces. Or, l'importance de ces deux mécanismes de propagation est conditionnée par deux réseaux de contacts distincts et *a priori* de structures différentes. D'un côté, le réseau de mouvements des bovins, représentant des contacts indirects asymétriques entre élevages par le commerce, est un réseau libre d'échelle. De l'autre, le réseau du pâturage, représentant des contacts directs et indirects symétriques entre bovins sur des pâtures voisines, est un réseau spatialisé qui n'a pas encore été étudié.

La structure d'un réseau influence les caractéristiques des épidémies qui circuleront sur ce réseau (Dubé *et al.*, 2009 ; Keeling, 2005 ; Shirley and Rushton, 2005). Par exemple, les réseaux de transports aériens sont des réseaux libre échelle. Selon ce type de réseau, un agent pathogène peut circuler rapidement sur de longues distances, avec des zones d'ensemencement éloignées. Au contraire, le réseau routier est un réseau avec un maillage régulier. L'infection circulera plus lentement au sein de ce type de réseau et il sera possible d'observer un front de propagation de l'infection (exemple de la propagation de la peste noire au XIV^{ème} siècle - Colizza *et al.*, 2007). De plus, des réseaux de contacts peuvent influencer différemment la propagation d'une infection selon l'échelle. Par exemple, Balcan *et al.* (2009) ont décrit l'influence du réseau aérien et du réseau routier dans la circulation d'une grippe pandémique. Pour cela, ils ont utilisé un modèle stochastique à compartiments dirigé par des données de densité de population, de flux de passagers entre aéroports et de flux de personnes circulant par les routes. Ils ont conclu que le nombre d'individus infectés était conditionné presque uniquement par le réseau aérien (échelle globale). Cependant, l'ajout du réseau routier augmentait le nombre d'individus infectés localement, en périphérie des aéroports (échelle locale).

En matière de tuberculose bovine, nous pouvons donc penser que le réseau de commerce de bovins et le réseau du pâturage structurent de façon différente la propagation de l'infection entre élevages. L'objectif de cette thèse est de quantifier les rôles respectifs des échanges commerciaux de bovins et des contacts au pâturage « par-dessus la clôture » dans la circulation de la tuberculose bovine en France.

6. STRATÉGIE SCIENTIFIQUE

6.1. RÔLE DES CONTACTS PAR LE COMMERCE

Le premier axe de ce travail a concerné la propagation de l'infection par le commerce. Le rôle du commerce a été étudié dans plusieurs pays, comme en Grande Bretagne, où Green *et al.* (2008) ont montré qu'au moins 16% des foyers de 2004 étaient dus aux mouvements de bovins (face à 75% des foyers imputables à la transmission locale la même année). Cependant, qu'en est-il en France ? Est-ce que le commerce de bovins peut jouer un rôle similaire ?

6.1.1. Déterminer s'il existe une association entre la structure des échanges commerciaux et le statut sanitaire vis-à-vis de la tuberculose bovine

Pour caractériser la structure des échanges commerciaux d'un élevage bovin, nous pouvons utiliser l'analyse de réseaux et calculer des indicateurs de centralité (les degrés, l'intermédiarité ou la longueur de la chaîne de transmission entrante). Dans un premier temps, nous avons donc cherché à quantifier l'association entre ces indicateurs de centralité et la présence de l'infection au sein d'un élevage.

6.1.2. Comparer le rôle du commerce avec celui de la transmission locale

Dans un second temps, nous avons cherché à comparer le rôle du commerce avec celui de la transmission locale dans le risque d'infection. Pour cela, nous avons caractérisé chaque paire d'élevages par deux types de distance : la distance dans le réseau de commerce et la distance euclidienne. Ainsi, nous avons pu déterminer si un élevage possédait un élevage infecté dans son voisinage réseau (distance sur le réseau inférieure à un seuil) ou dans son voisinage spatial (distance euclidienne inférieure à un seuil). Nous avons ensuite comparé la force de l'association entre le statut infecté / non infecté des élevages et la présence d'élevages infectés dans leurs deux voisinages (voisinage réseau pour la part du commerce et voisinage spatial pour la part de la transmission locale).

6.2. RÔLE DES CONTACTS AU PÂTURAGE

Le deuxième axe de cette étude a porté sur la propagation de l'infection au pâturage par contacts par-dessus la clôture. Pour cela, nous sommes passés de l'échelle nationale (pour le commerce) à l'échelle locale (pour le pâturage).

6.2.1. Décrire le risque structurel du réseau de contacts entre bovins au pâturage

Le réseau de contacts entre bovins au pâturage n'ayant jamais été décrit, nous avons tout d'abord analysé le risque structurel de ce réseau quant à la propagation de *M. bovis*. Pour cela, nous avons utilisé des méthodes d'analyses de réseaux sociaux, dont les indicateurs permettent de décrire le risque structurel d'un réseau vis-à-vis de la propagation d'une infection.

6.2.2. Déterminer des mesures de lutte efficaces vis-à-vis de la propagation d'agents pathogènes par les contacts au pâturage

Dans une seconde partie, nous avons étudié les mesures de lutte pouvant limiter la propagation de l'infection sur ce réseau grâce à des analyses de percolation. En utilisant plusieurs types d'attaques sur le réseau (aléatoires ou ciblées, ainsi que différentes altérations des éléments du réseau), nous avons modélisé plusieurs mesures de lutte et nous avons cherché à déterminer quelles mesures de lutte (types d'attaques sur le réseau) étaient les plus efficaces.

6.3. RECONSTITUTION DE LA PROPAGATION DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

Notre dernier objectif était de développer un outil permettant de représenter la circulation de *M. bovis* en France. *M. bovis* peut infecter un bovin pendant des années avant que sa présence ne soit suspectée. Par conséquent, il est nécessaire de prendre en compte l'histoire de vie des bovins lorsque nous étudions la propagation de la tuberculose bovine. Nous avons donc conceptualisé et implémenté un modèle dynamique individu-centré, couplant les dynamiques intra- et inter-élevages, avec des contacts entre élevages par le commerce et au pâturage. L'exploitation de ce modèle nous permettra à terme de mieux comprendre la propagation de l'infection, notamment en quantifiant de manière plus précise le rôle de chacun de ces réseaux dans la propagation de l'infection et de comparer l'efficacité de différentes mesures de surveillance et de contrôle.

CHAPITRE 1 : RÔLE DES CONTACTS PAR LE COMMERCE

Les objectifs de cette partie ont été de quantifier le rôle des contacts par le commerce et de le comparer avec celui de la transmission locale. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser des mesures d'analyse de réseaux sociaux. En effet, les indicateurs de centralité (degré entrant, degré sortant, intermédiarité, longueur de la chaîne de transmission entrante) permettent de déterminer la place d'un élevage dans le réseau de mouvements de bovins. Si les contacts par le commerce ont un rôle important dans la propagation de *Mycobacterium bovis* en France, alors les élevages les plus centraux seront plus à risque que les autres vis-à-vis de l'infection. Nous pouvons donc nous attendre à une différence de la distribution des indicateurs de centralité entre les élevages infectés et les élevages non infectés. Dans une première partie de ce chapitre, cette différence a été quantifiée par un modèle statistique de régression logistique.

Le statut sanitaire d'un élevage vis-à-vis de l'infection dépend également de ses voisins, c'est-à-dire des élevages avec qui il est en contact. Ce contact peut être dû au commerce ou à la proximité géographique (transmission locale). Pour cela, nous avons défini les voisins d'un élevage au sein du réseau des mouvements de bovins (appelé « le voisinage réseau ») ou par la proximité géographique (appelé « le voisinage spatial »). Dans une deuxième partie, nous avons pu quantifier l'association entre le statut sanitaire d'un élevage et la présence d'un élevage infecté dans son voisinage réseau ou spatial.

Enfin, quel que soit le rôle des contacts par le commerce d'un point de vue quantitatif, ce dernier est le seul des mécanismes de propagation de l'infection qui permette une transmission sur de longues distances. Toujours dans l'objectif de comparer le rôle des contacts par le commerce avec celui de la transmission locale, nous avons donc construit des réseaux d'élevages infectés selon les trois spoligotypes les plus fréquents en France entre 2005 et 2014. Nous avons ensuite relié les élevages infectés voisins (voisinage réseau ou voisinage spatial) de même spoligotype. Grâce à des indicateurs réseaux portant sur les liens, ces réseaux ont permis de comparer qualitativement les rôles des contacts par le commerce et celui de la transmission locale, ce qui forme l'objet de la troisième partie de ce chapitre.

Cette étude a fait l'objet d'un article (« *Role of cattle movements in bovine Tuberculosis spread in France between 2005 and 2014* ») publié dans PLOS One en mars 2016 et présenté en annexe 6 de ce manuscrit.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. LES DONNÉES

En France, chaque bovin est identifié avec un numéro unique et les éleveurs doivent déclarer chaque naissance, mouvement ou mort dans les sept jours suivant l'événement. Ces déclarations sont répertoriées dans la Base de Données Nationale d'Identification (BDNI) de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) du Ministère de l'Agriculture. Dans le cadre de cette thèse, la DGAI nous a fourni un extrait de cette base de données pour la période 2005 – 2014. Cela correspondait à neuf campagnes de production, une campagne de production débutant le 1er juillet de chaque année et se terminant le 30 juin de l'année suivante. Les données concernaient tous les bovins ayant été présents sur le territoire français métropolitain au moins une journée entre le 1er juillet 2005 et le 30 juin 2014 (73 642 624 enregistrements), ainsi que tous les événements s'étant déroulés entre ces deux dates (176 607 129 enregistrements, voir Tableau 7).

Tableaux de données	Liste des champs
Bovins	Numéro d'identifiant unique du bovin Sexe du bovin Race du bovin Race du père du bovin Race de la mère du bovin Type de production de l'animal (laitier ou allaitant) Date de naissance du bovin Identifiant de la mère du bovin Date du premier vêlage (pour les vaches uniquement) Numéro EDE de l'élevage de naissance du bovin
Événements	Numéro d'identifiant unique du bovin Numéro EDE de l'élevage Date d'entrée du bovin dans l'élevage Cause d'entrée du bovin dans l'élevage (voir Tableau 8) Date de sortie du bovin de l'élevage Cause de sortie du bovin de l'élevage (voir Tableau 8)

Tableau 7. Informations incluses dans l'extrait de la Base de Données Nationale d'Identification (BDNI) fourni par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI).

	Nombre d'événements
Entrée d'un bovin	
Naissance	66 827 339
Achat	17 143 734
Prêt	11 786 660
Autre	824
Sortie d'un bovin	
Vente	35 107 449
Boucherie	33 810 250
Mort	9 143 435
Héritage	1 445 266
Présomption de sortie	700 289
Auto-consommation	641 883

Tableau 8. Cause d'entrée et de sortie des bovins.

Ces données ont permis de construire, pour une période de temps donnée, un réseau de mouvements de bovins dont les nœuds étaient des élevages et les liens représentaient les mouvements de bovins entre ces élevages. Les liens de ce réseau étaient orientés de l'élevage vendeur vers l'élevage acheteur. Le nombre d'animaux vendus n'a pas été pris en compte (liens non pondérés). De plus, pour la période de temps considérée, tous les mouvements de bovins entre deux élevages donnés étaient agrégés en un seul lien même s'ils avaient eu lieu à des dates différentes. Enfin, les liens ne représentant que les mouvements de bovins entre élevages, nous n'avons pas représenté les naissances et les morts des animaux.

Pour chacune des neuf campagnes de production, nous avons classé les élevages selon quatre types (laitier, allaitant, mixte et autre). Cette classification était une simplification de la typologie d'élevage proposée par Carole Sala (Anses Lyon, *cf.* annexe 3) et s'appuyait sur le nombre de vêlages par races laitières, allaitantes et mixtes (Tableau 9).

Types d'élevage	Critères d'inclusion
Laitier	Plus de 10 vêlages de femelles de races laitières ou mixtes Moins de 10 vêlages de femelles de races allaitantes
Allaitant	Moins de 10 vêlages de femelles de races laitières Plus de 10 vêlages de femelles de races allaitantes ou mixtes
Mixte	Plus de 10 vêlages de femelles de races laitières Plus de 10 vêlages de femelles de races allaitantes
Autre	Moins de 10 vêlages de femelles de races laitières Moins de 10 vêlages de femelles de races allaitantes

Tableau 9. Classification des élevages. Tous les critères d'inclusion doivent être vérifiés pour qu'un élevage soit classé dans un type défini. Fondée sur la typologie d'élevage proposée par Carole Sala (Anses Lyon, *cf.* annexe 3).

La DGAI nous a également fourni la liste des foyers de tuberculose bovine entre juillet 2005 et juin 2014. Ces données incluaient le numéro d'identifiant unique des élevages et les dates de déclaration d'infection. De plus, le Laboratoire National de Référence a fourni les données concernant les spoligotypes isolés dans ces foyers lorsqu'ils étaient disponibles.

Afin d'estimer le rôle des contacts par le commerce, nous avons réalisé deux études cas-témoins rétrospectives. Dans ces deux études, les cas étaient les foyers pour lesquels le spoligotype était connu et avait été observé dans plusieurs foyers. Étaient donc exclus les foyers ne pouvant être reliés à aucun autre par les données de spoligotypage. Pour les élevages ayant été déclarés infectés plusieurs fois, seule la première date de déclaration d'infection a été considérée. Pour chaque cas, nous avons sélectionné un témoin. Ce témoin a été tiré au sort parmi les élevages non foyers du département. De plus, le témoin devait être en activité à la date de déclaration d'infection de son cas, c'est-à-dire que le témoin devait posséder au moins un bovin à cette date. Pour chaque cas et chaque témoin, la taille de l'élevage (nombre de vaches de plus de 2 ans au 1er juillet 2010), le type de l'élevage (Tableau 9) et la distance euclidienne au plus proche foyer de même spoligotype (le spoligotype du cas étant pris comme référence pour le témoin correspondant) ont été également déterminés.

1.2. ASSOCIATION DES INDICATEURS RÉSEAUX AVEC L'INFECTION PAR *M. bovis*

Afin de quantifier l'association entre des indicateurs réseaux et l'infection par *Mycobacterium bovis*, nous avons employé un modèle de régression logistique multivarié. Chaque observation correspondait à un élevage. La variable à expliquer était le statut sanitaire (infecté pour les cas, non infecté pour les témoins). Les variables explicatives étaient des indicateurs réseaux statiques ou dynamiques : le degré entrant, le degré sortant, l'intermédiarité de nœuds et la longueur de la chaîne de transmission entrante. De plus, trois variables à contrôler, connues pour être statistiquement associées à l'infection par *M. bovis*, ont été pris en compte : la taille de l'élevage, le type de l'élevage et la distance euclidienne au plus proche foyer de même spoligotype. Du fait du mode d'appariement entre cas et témoins (tirage au sort du témoin dans le même département que le cas), le département a été également pris en compte dans le modèle de régression logistique multivarié.

En France, les foyers sont soumis à des restrictions de mouvements des animaux dès que l'infection est suspectée et jusqu'à la levée de la suspicion ou l'assainissement de l'élevage. Cependant, seule la date de l'arrêté préfectorale portant déclaration de l'infection (date d'APDI) est disponible (et non la date de suspicion). Deux périodes peuvent être distinguées selon la date de suspicion : avant la date de suspicion (période pendant laquelle le cas et son témoin ont autant d'opportunité d'acheter ou de vendre des bovins) et après la date de suspicion (période pendant

laquelle le cas a moins d'opportunité d'achats ou de ventes d'animaux que son témoin, du fait des restrictions de mouvements qui s'appliquent à lui). Ainsi, afin que les cas soient représentatifs des élevages infectés, nous avons choisi de calculer les indicateurs réseaux avec les données de mouvements s'étant produits entre juillet 2005 et juin 2010 inclus, pour les foyers déclarés entre juillet 2010 et juin 2014 inclus. De ce fait, les variables explicatives ont été calculées avec des données n'induisant pas de biais liés aux restrictions de mouvement des foyers puisque ceux-ci n'ont été déclarés que durant des campagnes postérieures à juin 2010.

Nous avons dans un premier temps effectué une sélection des variables à inclure dans le modèle de régression logistique multivarié en retenant les variables explicatives avec un p inférieur à 0,20 en modèle de régression logistique univarié. Puis, nous avons calculé les coefficients de corrélation de Spearman deux à deux pour les variables sélectionnées. N'ont pas été inclus dans le même modèle multivarié les paires de variables pour lesquelles la corrélation était supérieure à 0,70. Dans ces cas, les modèles se distinguant par ces variables ont été comparés grâce au critère d'information d'Akaike (*Akaike Information Criterion, AIC*). Une différence supérieure à 4 indiquait la supériorité du modèle avec le plus petit AIC par rapport à un autre. Les variables quantitatives ont été découpées en quatre classes en suivant les quantiles de leurs distributions. Pour chaque modèle multivarié, nous avons vérifié que le facteur d'inflation de la variance (*Variance Inflation Factor, VIF*) était inférieur à 5, indiquant l'absence de multicolinéarité forte entre les variables. Enfin, la qualité d'ajustement des modèles a été estimée en calculant leur aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Par définition, les valeurs des indicateurs réseaux ne sont pas indépendantes les unes des autres, en particulier pour les nœuds qui sont proches dans le réseau. Par exemple, le degré entrant d'un nœud est directement corrélé aux degrés sortants de ses nœuds voisins. Du fait que ces variables explicatives ne sont pas indépendantes, une procédure de rééchantillonnage (*bootstrap*) a été utilisée afin de qualifier la significativité des *Odds Ratio* (OR) estimés par le modèle de régression logistique multivarié. L'hypothèse nulle testée était l'absence de relation entre le statut d'un élevage (foyer ou témoin) et les valeurs des indicateurs réseau qui lui sont associés. Pour tester cette hypothèse, nous avons construit 1 000 réseaux par permutation aléatoire du réseau d'origine et calculé, à partir de ces réseaux, 1 000 jeux de données. Les jeux de données comprenaient les degrés entrant, les degrés sortant et l'intermédiarité. Il n'a pas été possible de calculer la longueur de la chaîne de transmission entrante pour l'ensemble des jeux de données à cause d'un manque de ressources informatiques. Puis, nous avons utilisé chacun de ces jeux de données pour ajuster le modèle multivarié. Mille estimations des paramètres du modèle logistique ont ainsi été déterminées. Pour chaque indicateur réseau, la proportion de ces 1 000 estimations supérieures (ou inférieures) à l'estimation faite avec le réseau d'origine a été calculée. Cette proportion est une estimation

empirique de la valeur de p associée au paramètre.

1.3. ASSOCIATION DES VOISINAGES RÉSEAUX ET SPATIAUX AVEC L'INFECTION PAR *M. bovis*

Nous avons également employé un modèle de régression logistique afin de quantifier l'association entre l'infection par *M. bovis* et l'infection du voisinage, qu'il s'agisse du voisinage dans le réseau de mouvements de bovins ou du voisinage géographique. La variable à expliquer était le statut sanitaire (infecté pour les cas, non infecté pour les témoins) et les variables explicatives portaient sur les élevages proches de l'élevage sur le réseau de mouvements d'animaux (nommés « voisinage réseau ») et sur les élevages géographiquement proches de l'élevage (nommés « voisinage spatial »). De même que précédemment, la taille et le type de l'élevage ont été considérés comme des variables à contrôler. La variable d'appariement, c'est-à-dire le département, a, de nouveau, été pris en compte dans le modèle de régression logistique multivarié.

Soit l'élevage Y , un cas ou un témoin. Cet élevage Y a été considéré comme un élevage avec un foyer dans son voisinage réseau d'ordre n s'il existait au moins un foyer X et n élevages non infectés $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ tel que X a vendu des animaux à x_1 , qui a lui-même ultérieurement vendu des animaux à x_2 , et ainsi de suite jusqu'à x_n qui a finalement vendu des animaux à Y . Nous nous sommes restreints à un intervalle de temps de 5 ans maximum entre la première (X vers x_1) et la dernière (x_n vers Y) vente. De plus, pour un élevage Y cas, X a été considéré comme un foyer voisin sur le réseau de Y que si X et Y avaient le même spoligotype. Ainsi, trois variables explicatives binaires ont pu être définies en lien avec la présence de foyers dans le voisinage réseau : la présence/absence d'un foyer dans le voisinage réseau d'ordre 0 (voisin direct), 1 et 2.

De façon similaire au voisinage réseau, un élevage Y possédait un foyer dans son voisinage spatial d'ordre k s'il existait au moins un foyer X distant de k communes. Ainsi, X était dans le voisinage spatial d'ordre 0 de Y si les deux élevages étaient dans la même commune. S'ils étaient dans des communes limitrophes, X appartenait au voisinage spatial d'ordre 1. Si X était dans une commune limitrophe des communes du voisinage spatial de Y d'ordre $k-1$, alors X appartenait au voisinage spatial d'ordre k de Y . Un maximum de cinq années (au jour près) devait s'être écoulée entre la déclaration d'infection de X et de Y . De plus, pour les élevages cas, les spoligotypes de X et de Y devaient être identiques. Quatre variables explicatives binaires ont ainsi été définies pour le voisinage spatial, correspondant à la présence/absence d'un foyer dans le voisinage spatial d'ordre 0, 1, 2 ou 3.

Afin d'assurer l'absence de multicolinéarité forte entre les variables, le VIF devait être inférieur à 5. L'aire sous les courbes ROC a permis d'estimer la qualité prédictive des modèles. Enfin, nous avons comparé quantitativement les rôles du voisinage réseau et du voisinage spatial grâce aux

fractions de risque attribuable (*Population Attributable Fractions*, PAF). Cet indicateur permet d'estimer la proportion de cas dans la population statistiquement lié à l'exposition. Il prend en compte à la fois la force de l'association entre la variable d'intérêt et les variables explicatives (OR) et la proportion de la population exposée (Dohoo *et al.*, 2009).

1.4. RÉSEAUX DES CONTACTS POTENTIELLEMENT INFECTIEUX ENTRE FOYERS

Pour chaque spoligotype majeur identifié en France (un spoligotype majeur étant défini comme un spoligotype ayant été observé dans plus de 50 foyers entre 2005 et 2014), nous avons construit un réseau de foyers reliés par des contacts potentiellement infectieux. Dans ce réseau, les nœuds étaient les foyers déclarés entre 2005 et 2014 pour le spoligotype considéré et les liens représentaient l'existence d'un contact, potentiellement à l'origine de l'infection, entre les deux foyers. Ces liens pouvaient représenter un contact par le voisinage réseau d'ordre 0 à i ; ils étaient alors dirigés du vendeur vers l'acheteur. Ils pouvaient également représenter un contact par le voisinage spatial d'ordre 0 à j et étaient, dans ce cas, non dirigés. Les ordres maximaux (i et j) pour les deux types de voisinage (réseau et spatial) ont été choisis en s'appuyant sur les résultats de la régression logistique précédente (paragraphe 1.3). Enfin, l'année de déclaration des foyers ainsi que leur département (attributs des nœuds) ont également été pris en compte.

Nous avons calculé plusieurs indicateurs pour chaque réseau : le nombre de nœuds, le nombre de liens (pour le voisinage réseau et pour le voisinage spatial), le nombre de composants et le nombre de communautés (pour chaque composant de plus de 10 nœuds). Pour la délimitation des communautés, l'algorithme de détection des communautés selon l'intermédiarité de liens (Newman and Girvan, 2004) a été utilisé. Le test de Wilcoxon a permis d'estimer l'association entre le type de liens (voisinage réseau ou voisinage spatial) et l'intermédiarité de liens. Enfin, pour tous les composants de plus de 10 nœuds, l'association entre le type de liens et le fait que le lien connectait deux nœuds d'une même communauté ou deux nœuds de communautés distinctes a également été testé avec un test exact de Fisher.

Nous avons fait toutes les analyses et figures sur le logiciel R 3.1 (R Core Team, 2014) avec les packages *igraph* (Csardi and Nepusz, 2006), *EpiContactTrace* (Nöremark and Widgren, 2014), *car* (Fox and Weisberg, 2011), *pROC* (Robin *et al.*, 2011), *AF* (Dahlqwist and Sjolander, 2015) et *sp* (Pebesma and Bivand, 2005).

2. RÉSULTATS

2.1. ASSOCIATION DES INDICATEURS RÉSEAUX AVEC L'INFECTION PAR *M. bovis*

Entre juillet 2005 et juin 2010, 262 453 élevages ont vendu des animaux à au moins un autre élevage. Le réseau de mouvements de bovins français incluait donc 262 453 nœuds et 7 328 862 liens. De plus, 789 foyers de tuberculose bovine ont été déclarés entre juillet 2005 et juin 2014. Au moins un spoligotype a été identifié pour 648 de ces foyers. Environ la moitié de ces foyers (296) ont été déclarés entre juillet 2010 et juin 2014 (Tableau 10). Nous avons sélectionné ces 296 foyers comme les cas de la régression logistique multivarié ainsi que pour chacun d'entre eux, un élevage témoin tiré au sort dans le même département.

Campagne	Nombre de foyers
juillet 2010 - juin 2011	54
juillet 2011 - juin 2012	79
juillet 2012 - juin 2013	73
juillet 2013 - juin 2014	90

Tableau 10. Nombre de foyers déclarés par campagne entre juillet 2010 et juin 2014.

A l'issue de la sélection de variables, trois indicateurs de centralité ont été conservés dans le modèle multivarié : le degré entrant, l'intermédiarité de nœuds et la longueur de la chaîne de transmission entrante ($p < 0,20$ dans les modèles univariés). Un fort coefficient de corrélation (coefficient de Spearman de 0,76) a été observé entre le degré entrant et la longueur de la chaîne de transmission entrante. Par conséquent, deux modèles ont été comparés : le premier avec le degré entrant et l'intermédiarité de nœuds (Tableau 11), le second avec la longueur de la chaîne de transmission entrante et l'intermédiarité de nœuds (Tableau 12). Dans ces deux modèles, les effets de la taille de l'élevage, du type de l'élevage et de la distance euclidienne au plus proche foyer de même spoligotype ont été contrôlés. Les deux modèles avaient un VIF maximal inférieur à 5 (1,3 dans les deux cas). Les valeurs d'AIC étaient proches : 681 pour le modèle avec le degré entrant et 684 pour le modèle avec la longueur de la chaîne de transmission entrante.

	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Degré entrant				
[0 - 1]	58	89	Référence	
]1 - 3]	49	64	1,0 [0,5 - 2,0]	0,57 †
]3 - 9]	87	74	1,7 [0,8 - 3,5]	0,10 †
]9 - 7280]	102	69	2,4 [1,1 - 5,4]	0,01 †
Intermédiarité de nœuds				
0	44	64	Référence	
]0 - 1,28 x 10 ⁻⁶]	56	77	0,9 [0,4 - 2,1]	0,56 †
]1,28 x 10 ⁻⁶ - 1,03 x 10 ⁻⁵]	78	63	1,2 [0,5 - 2,8]	0,30 †
]1,03 x 10 ⁻⁵ - 0,0733]	118	92	1,4 [0,6 - 3,1]	0,22 †
Distance euclidienne au plus proche foyer de même spoligotype (km)				
0	133	21	Référence	
]0 - 8,46]	89	57	0,2 [0,1 - 0,4]	< 0,001
]8,46 - 24,7]	34	112	0,03 [0,01 - 0,05]	< 0,001
]24,7 - 710]	40	106	0,01 [0,01 - 0,03]	< 0,001
Taille de l'élevage				
[0 - 18]	58	84	Référence	
]18 - 42]	77	64	2,5 [1,1 - 6,3]	0,04
]42 - 74]	75	68	2,3 [0,9 - 6,0]	0,08
]74 - 374]	86	80	1,8 [0,7 - 4,9]	0,25
Type de l'élevage				
Allaitant	181	140	Référence	
Autre	66	77	0,9 [0,4 - 2,2]	0,79
Laitier	33	67	0,4 [0,2 - 0,7]	0,003
Mixte	16	12	1,1 [0,4 - 3,1]	0,89

Tableau 11. Modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction d'indicateurs réseaux (degré entrant et intermédiarité de nœuds). Modèle complet, AIC = 681 ; † : *p* empirique calculé par la méthode de rééchantillonnage ; en gras : *p* < 0,05.

	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Longueur de la chaîne de transmission entrante				
[0 - 11 500]	58	90	Référence	
]11 500 - 192 000]	76	72	1,7 [0,9 - 3,5]	0,12
]192 000 - 206 000]	76	72	1,4 [0,7 - 3,0]	0,34
]206 000 - 220 000]	86	62	2,2 [1,0 - 4,7]	0,04
Intermédiarité de nœuds				
0	44	64	Référence	
]0 - 1,28 x 10 ⁻⁶]	56	77	0,8 [0,4 - 1,8]	0,72 †
]1,28 x 10 ⁻⁶ - 1,03 x 10 ⁻⁵]	78	63	1,2 [0,5 - 2,6]	0,33 †
]1,03 x 10 ⁻⁵ - 0,0733]	118	92	1,5 [0,7 - 2,8]	0,12 †
Distance euclidienne au plus proche foyer de même spoligotype (km)				
0	133	21	Référence	
]0 - 8,46]	89	57	0,2 [0,1 - 0,4]	< 0,001
]8,46 - 24,7]	34	112	0,03 [0,01 - 0,05]	< 0,001
]24,7 - 710]	40	106	0,01 [0,01 - 0,03]	< 0,001
Taille de l'élevage				
[0 - 18]	58	84	Référence	
]18 - 42]	77	64	2,9 [1,2 - 7,3]	0,02
]42 - 74]	75	68	2,7 [1,1 - 7,0]	0,04
]74 - 374]	86	80	2,2 [0,8 - 6,0]	0,12
Type de l'élevage				
Allaitant	181	140	Référence	
Autre	66	77	1,1 [0,4 - 2,6]	0,91
Laitier	33	67	0,4 [0,2 - 0,8]	0,007
Mixte	16	12	1,2 [0,4 - 3,5]	0,70

Tableau 12. Modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction d'indicateurs réseaux (longueur de la chaîne entrante de transmission et intermédiarité de nœuds). Modèle complet, AIC = 684 ; † : *p* empirique calculé par la méthode de rééchantillonnage ; en gras : *p* < 0,05.

De façon significative, nous avons observé plus fréquemment des valeurs élevées de degré entrant (classe la plus élevée, OR de 2,4 [1,1 - 5,4], voir Figure 14) ou de longueur de la chaîne entrante de transmission (classe la plus élevée, OR de 2,2 [1,0 - 4,7]) chez les cas que chez les témoins. Nous n'avons pas pu utiliser la méthode de rééchantillonnage pour la longueur de la chaîne de transmission entrante. En effet, pour appliquer cette méthode, il fallait calculer l'indicateur réseau pour l'ensemble des nœuds du réseau. Ceci n'a pas été possible pour la longueur de la chaîne de transmission entrante à cause des temps de calcul trop importants.

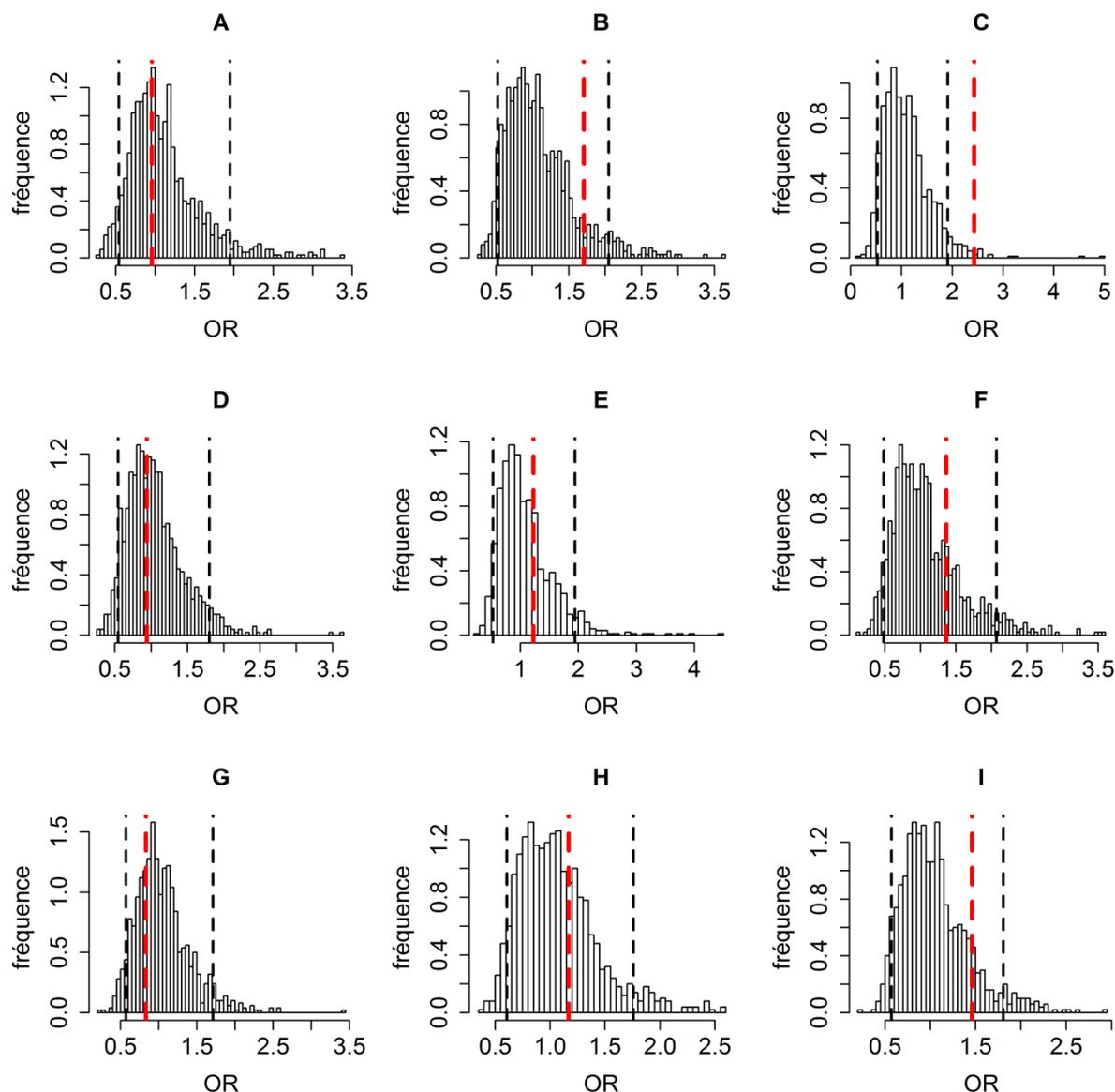


Figure 14. Distribution des coefficients des deux modèles de régression logistique multivariés avec une méthode de ré-échantillonnage (1 000 permutations). A, B, C : modèle incluant le degré entrant et l'intermédiarité des nœuds, distributions des OR pour les classes de degré entrant (A : [1 - 3], B : [3 - 9], C : [9 - 7280]); D, E, F : modèle incluant le degré entrant et l'intermédiarité des nœuds, distributions des OR pour les classes d'intermédiarité des nœuds (D : [0 - $1,28 \times 10^{-6}$], E : [$1,28 \times 10^{-6}$ - $1,03 \times 10^{-5}$], F : [$1,03 \times 10^{-5}$ - 0,0733]); G, H, I : modèle incluant la longueur de la chaîne de transmission entrante et l'intermédiarité des nœuds, distributions des OR pour les classes d'intermédiarité des nœuds (G : [0 - $1,28 \times 10^{-6}$], H : [$1,28 \times 10^{-6}$ - $1,03 \times 10^{-5}$], I : [$1,03 \times 10^{-5}$ - 0,0733]); lignes pointillées noires : 5^{ème} et 95^{ème} centiles ; lignes pointillées rouges : la valeur d'OR dans les deux modèles sans permutation.

Dans les deux modèles, chacune des variables à contrôler (la distance euclidienne au plus proche foyer de même spoligotype, la taille et le type de l'élevage) était significativement associée avec le risque d'infection par *M. bovis*. L'augmentation de la distance avec le plus proche foyer de même spoligotype diminuait le risque d'infection, alors qu'une taille d'élevage intermédiaire (entre 20 et 50 femelles adultes) augmentait ce risque. Enfin, les élevages laitiers étaient moins

fréquemment infectés que les élevages allaitants. Ce résultat était attendu. En effet, en moyenne, les vaches laitières sont abattues plus jeunes que les vaches allaitantes. De plus, elles ont moins souvent accès au pâturage. Ces deux facteurs diminuent le risque d'infection des vaches laitières par rapport aux vaches allaitantes.

Les aires sous les courbes ROC indiquaient un bon ajustement aux données pour les deux modèles avec une aire de 0,86 [0,83 - 0,89] pour le modèle incluant les degrés entrant et une aire de 0,85 [0,82 - 0,88] pour le modèle incluant la longueur de la chaîne de transmission entrante (Figure 15).

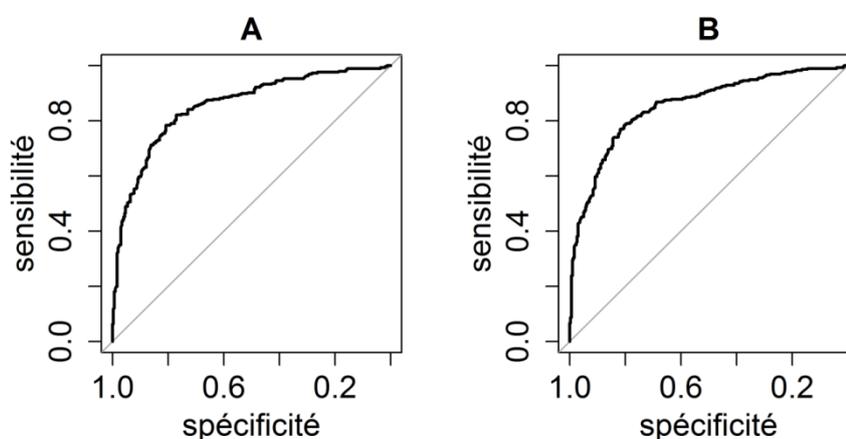


Figure 15. Courbe ROC. A : modèle incluant le degré entrant ; B : modèle incluant la longueur de la chaîne de transmission entrante.

2.2. ASSOCIATION DES VOISINAGES RÉSEAUX ET SPATIAUX AVEC L'INFECTION PAR *M. bovis*

Nous avons quantifié l'association des voisinages réseau et spatial avec l'infection par *M. bovis* grâce à un modèle de régression logistique multivarié portant sur 648 foyers et leurs 648 témoins. Les foyers devaient avoir été déclarés entre juillet 2005 et juin 2014 et leur spoligotype observé dans au moins un autre foyer.

Une association significative a été observée entre l'infection par *M. bovis* et le voisinage réseau d'ordre 0 (voisinage direct, OR = 2,9 [1,7 - 5,2]) ainsi qu'avec les voisinages spatiaux d'ordre 0 à 3 (OR décroissant de 4,2 à 1,7, voir le Tableau 13). De même que précédemment, une association significative de l'infection avec les deux variables à contrôler (la taille et le type de l'élevage) a été mise en évidence, avec des OR croissant avec la taille de l'élevage et des élevages laitiers moins fréquemment infectés que les élevages allaitants.

	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Présence d'au moins un foyer dans le voisinage réseau				
Ordre 0	116	31	2,9 [1,7 - 5,2]	< 0,001
Ordre 1	172	78	1,3 [0,8 - 2,0]	0,30
Ordre 2	249	161	1,2 [0,8 - 1,7]	0,44
Présence d'au moins un foyer dans le voisinage spatial				
Ordre 0	266	42	4,2 [2,8 - 6,5]	< 0,001
Ordre 1	411	114	3,7 [2,4 - 5,7]	< 0,001
Ordre 2	441	166	3,1 [2,0 - 4,9]	< 0,001
Ordre 3	455	233	1,7 [1,1 - 2,6]	0,03
Ordre 4	435	270	0,8 [0,5 - 1,3]	0,38
Taille de l'élevage				
[0 - 18]	128	196	Référence	
]18 - 42]	165	159	2,7 [1,5 - 4,8]	0,001
]42 - 74]	170	154	3,1 [1,7 - 5,9]	< 0,001
]74 - 374]	185	139	4,3 [2,2 - 8,2]	< 0,001
Type de l'élevage				
Allaitant	391	304	Référence	
Autre	155	186	1,5 [0,9 - 2,6]	0,14
Laitier	67	140	0,4 [0,2 - 0,6]	< 0,001
Mixte	35	18	1,3 [0,6 - 2,8]	0,51

Tableau 13. Modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction de la présence d'au moins un foyer dans les voisinages réseaux et spatiaux. En gras : $p < 0,05$.

L'aire sous la courbe ROC, de 0,86 [0,84 - 0,88], indiquait une bonne qualité d'ajustement du modèle (Figure 16). L'absence d'agrégation spatiale des résidus (Figure 17) a également été vérifiée visuellement.

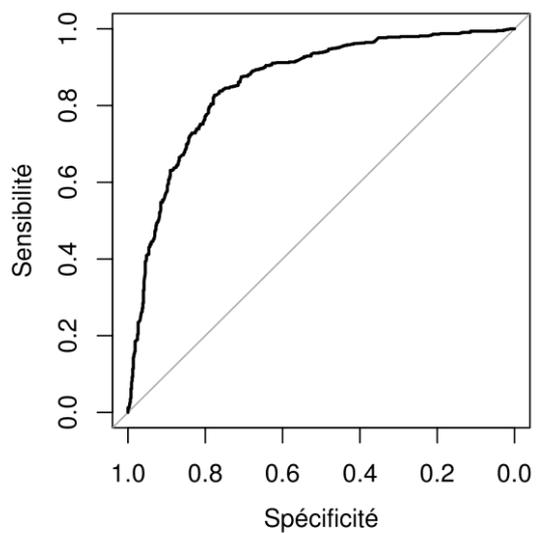


Figure 16. Courbe ROC du modèle de régression logistique multivarié du statut infecté/non infecté en fonction de la présence d'au moins un foyer dans les voisinages réseaux et spatiaux.

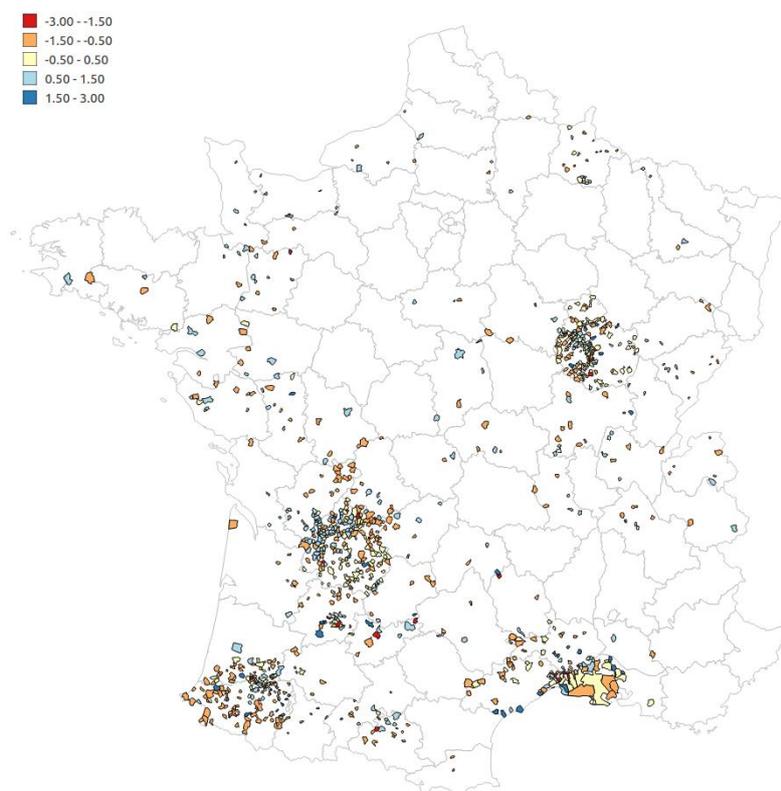


Figure 17. Distribution spatiale des résidus (moyenne par commune).

Enfin, le modèle complet a permis de calculer les fractions de risque attribuable (PAF) associées aux voisinages réseaux (ordre 0) et spatiaux (ordre 0 à 3). Avec une PAF de 12% [5% - 18%], le rôle du voisinage réseau semblait moindre que celui du voisinage spatial dont la PAF était de 73% [68% - 78%].

2.3. RÉSEAUX DES CONTACTS POTENTIELLEMENT INFECTIEUX ENTRE FOYERS

Les rôles des voisinages réseaux et spatiaux dans la propagation de *M. bovis* ont été analysés plus en détail dans cette partie, pour les trois spoligotypes observés dans plus de 50 foyers entre juillet 2005 et juin 2014 : SB0120 (BCG, 296 foyers), SB0821 (F7, 71 foyers) et SB0134 (GB35, 67 foyers). Pour chacun de ces spoligotypes, des réseaux de contacts potentiellement infectieux ont été construits. Seuls les ordres de voisinage, pour lesquels l'association avec le statut de l'élevage (foyer ou témoin) s'était avérée significative dans la régression logistique précédente (Tableau 13), ont été retenus. Par conséquent, deux nœuds étaient considérés liés par un contact potentiellement infectieux s'ils étaient dans leurs voisinages spatiaux d'ordre 0 à 3 ou si le premier nœud était dans le voisinage réseau d'ordre 0 du second nœud.

Le réseau du spoligotype SB0120 était découpé en 32 composants, dont deux regroupaient plus de 10 nœuds : un premier composant regroupant un tiers des nœuds (99/296) et un second composant regroupant la moitié des nœuds (157/296). Le réseau du spoligotype SB0821, quant à lui, était découpé en 6 composants, dont un composant qui incluait la plupart des nœuds (66/71). Enfin, le réseau du spoligotype SB0134 était découpé en 10 composants, dont deux de plus de 10 nœuds : un composant regroupant deux tiers des nœuds (44/67) et un composant regroupant un cinquième des nœuds (12/67, Tableau 14). Pour chaque réseau, la majorité des liens correspondaient à des liens du voisinage spatial.

	Nombre de nœuds	Nombre de liens du voisinage réseau	Nombre de liens du voisinage spatial	Nombre de communautés de plus de 10 nœuds	Figure associée
SB0120	296	39	4360		
1 ^{er} composant	99 (33%)	13	1919	2	Figure 18
2 nd composant	157 (53%)	25	2428	3	Figure 19
SB0821	71	9	680		
composant	66 (93%)	9	680	3	Figure 20
SB0134	67	5	367		
1 ^{er} composant	44 (66%)	4	326	2	Figure 21
2 nd composant	12 (18%)	0	39	1	Figure 22

Tableau 14. Description des réseaux des trois spoligotypes les plus fréquents en France entre juillet 2005 et juin 2014.

La Figure 18 représente le premier composant du réseau du spoligotype SB0120 (voir les autres figures pour les composants des autres réseaux). Dans la partie supérieure gauche de la figure, la couleur des nœuds correspond à l'année de déclaration du foyer, dans la partie supérieure droite à la communauté (seules les communautés de plus de 10 nœuds étant colorées) et dans la partie inférieure gauche au département.

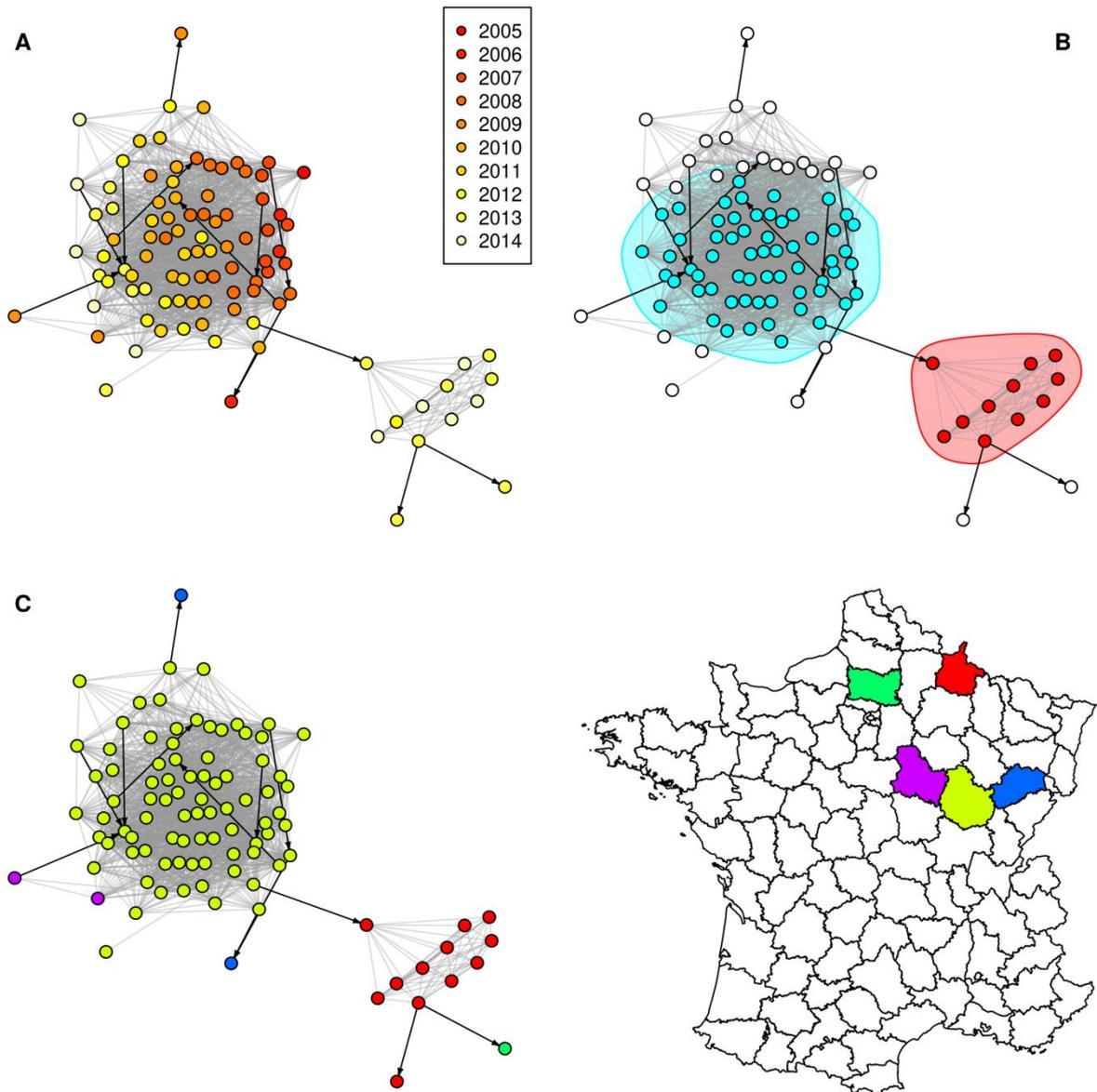


Figure 18. Premier composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0120. En gris : liens du voisinage spatial ; en noir : liens du voisinage réseau ; les nœuds sont colorés en fonction de (A) l'année de déclaration du foyer ; (B) la communauté (seules les communautés de plus de 10 nœuds sont colorées) ; (C) le département. La position des nœuds est identique pour les 3 représentations.

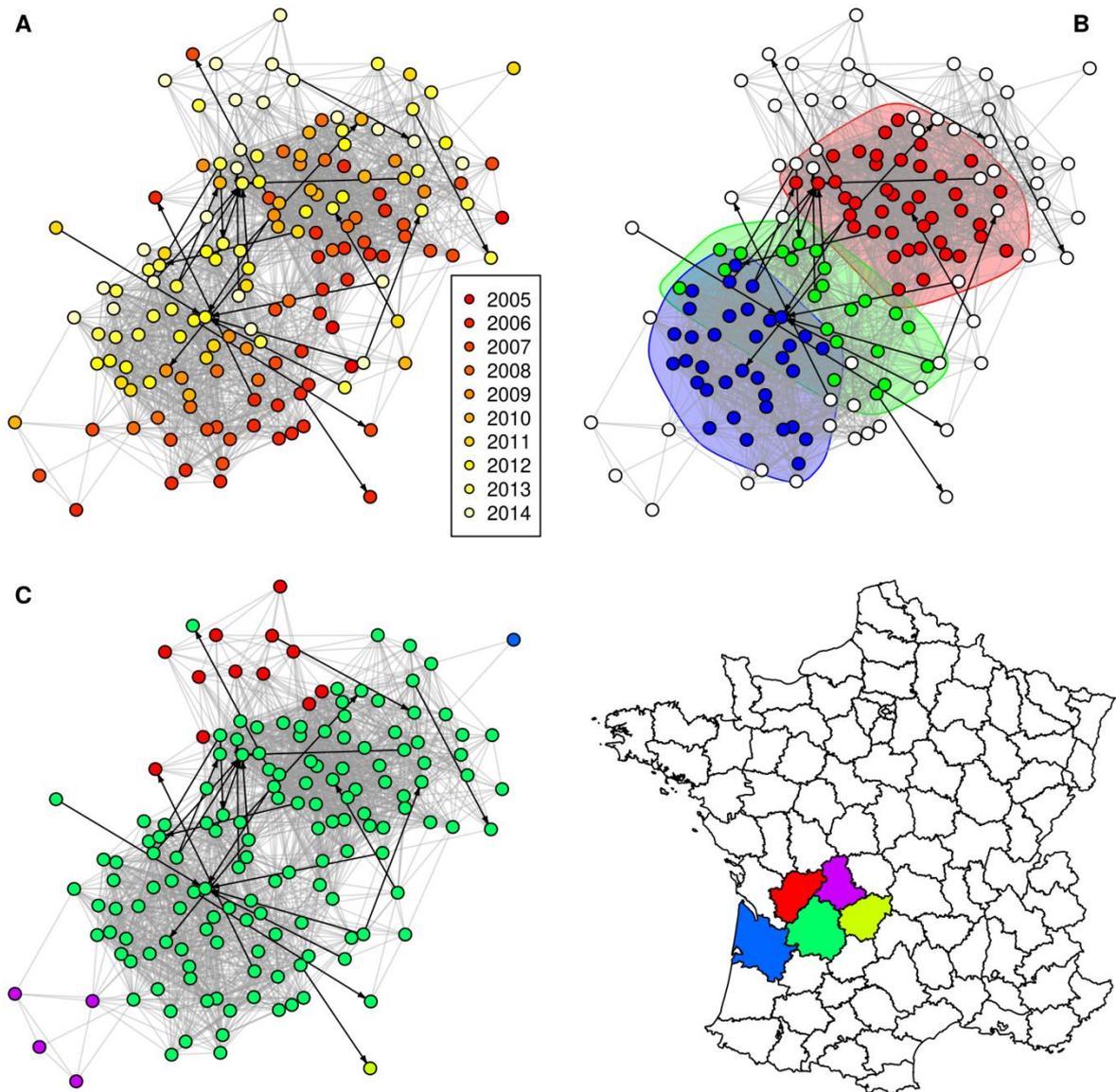


Figure 19. Second composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0120. En gris : liens du voisinage spatial ; en noir : liens du voisinage réseau ; les nœuds sont colorés en fonction de (A) l'année de déclaration du foyer ; (B) la communauté (seules les communautés de plus de 10 nœuds sont colorées) ; (C) le département. La position des nœuds est identique pour les 3 représentations.

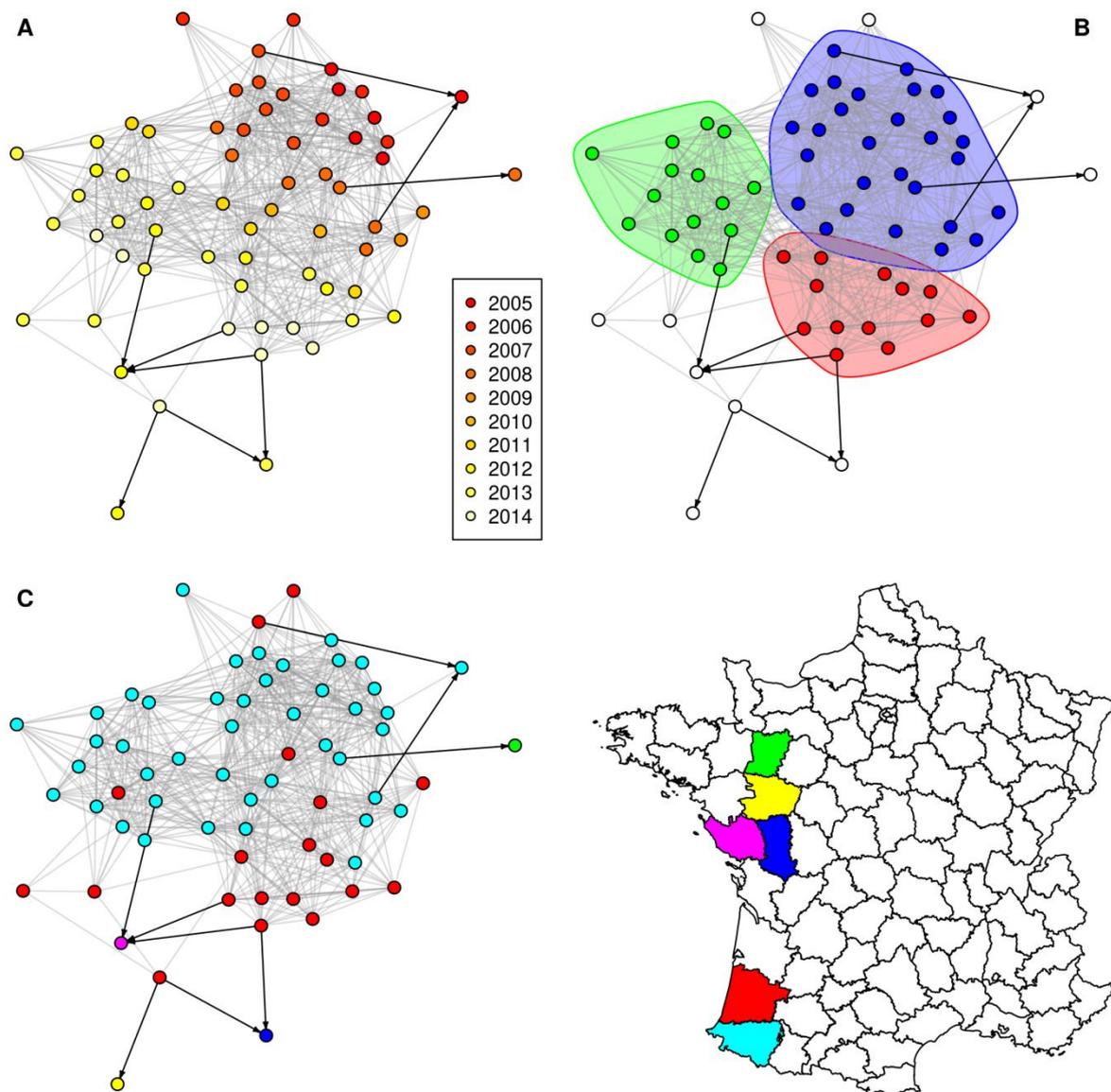


Figure 20. Composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0821. En gris : liens du voisinage spatial ; en noir : liens du voisinage réseau ; les nœuds sont colorés en fonction de (A) l'année de déclaration du foyer ; (B) la communauté (seules les communautés de plus de 10 nœuds sont colorées) ; (C) le département. La position des nœuds est identique pour les 3 représentations.

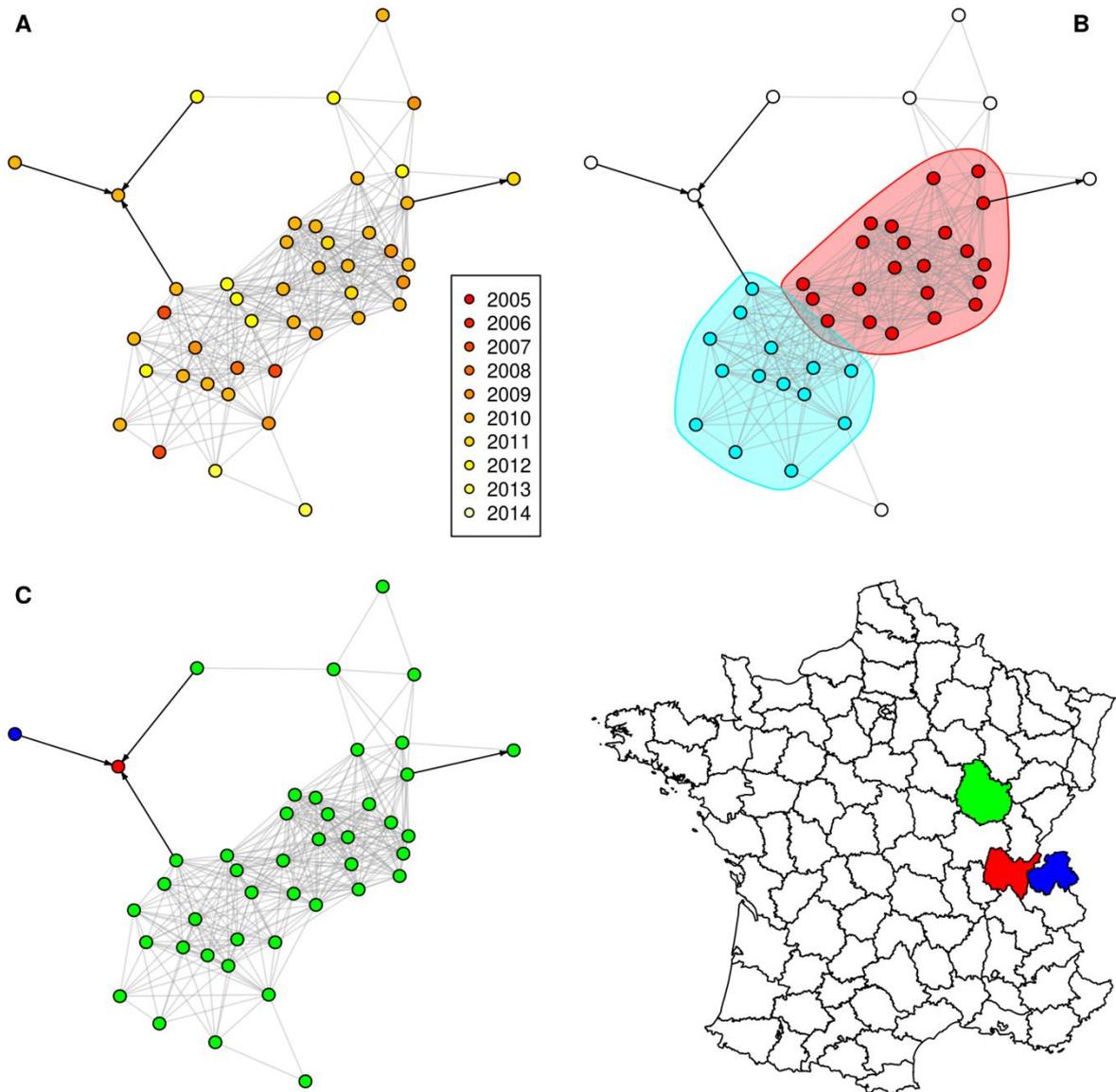


Figure 21. Premier composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0134. En gris : liens du voisinage spatial ; en noir : liens du voisinage réseau ; les nœuds sont colorés en fonction de (A) l'année de déclaration du foyer ; (B) la communauté (seules les communautés de plus de 10 nœuds sont colorées) ; (C) le département. La position des nœuds est identique pour les 3 représentations.

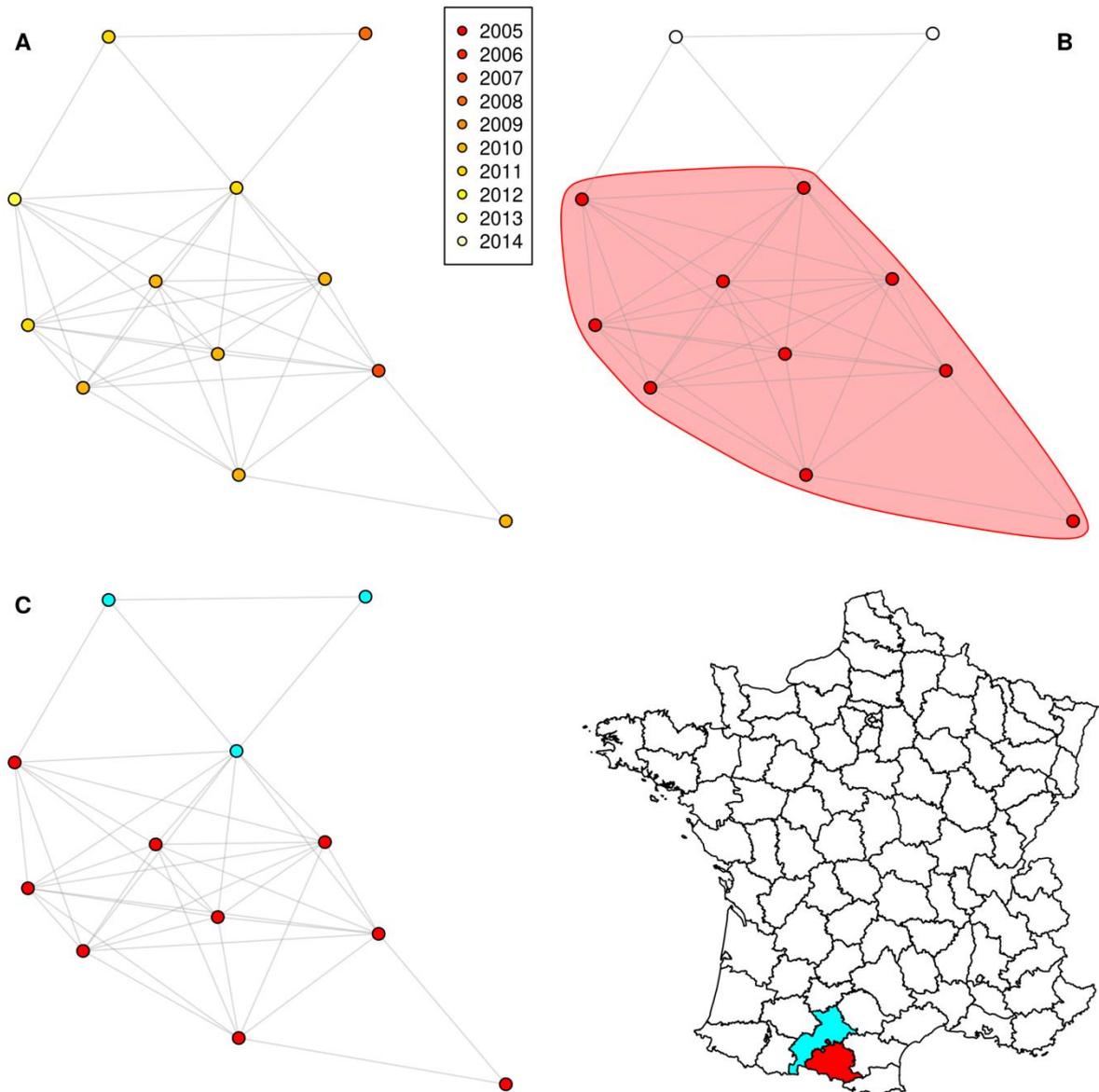


Figure 22. Second composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0134. En gris : liens du voisinage spatial ; en noir : liens du voisinage réseau ; les nœuds sont colorés en fonction de (A) l'année de déclaration du foyer ; (B) la communauté (seules les communautés de plus de 10 nœuds sont colorées) ; (C) le département. La position des nœuds est identique pour les 3 représentations.

Dans les deux composants de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0120 ou dans le composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0821, les valeurs d'intermédiarité des liens du voisinage réseau étaient significativement supérieures à celles des liens du voisinage spatial (Tableau 15). Dans les cinq figures, les flèches noires représentent les liens du voisinage réseau, alors que les traits gris les liens du voisinage spatial. Cette représentation permet de visualiser les différences de rôle entre les deux types de liens. Ainsi, il est aisé de voir que certains liens du voisinage réseau permettent de connecter des communautés qui resteraient autrement disjointes (voir Figure 18).

	Moyenne de l'intermédiarité des liens du voisinage réseau	Moyenne de l'intermédiarité des liens du voisinage spatial	<i>p</i> (test de Wilcoxon)
SB0120			
1 ^{er} composant	123,8	3,6	< 0,001
2 nd composant	129,8	10,7	< 0,001
SB0821			
composant	32,2	5,1	< 0,001
SB0134			
1 ^{er} composant	17,4	5,5	0,19
2 nd composant	-	2,5	-

Tableau 15. Moyenne des valeurs d'intermédiarité des liens du voisinage réseau et du voisinage spatial inclus dans les composants de plus de 10 nœuds pour chacun des trois réseaux.

Afin de confirmer cette observation, la proportion de liens connectant deux communautés a été calculée pour chaque type de lien. Nous avons observé que 85% (respectivement 100%) des liens du voisinage réseau connectaient des communautés distinctes, pour le premier (respectivement le second) composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0120. Ces proportions étaient significativement supérieures à celles des liens du voisinage spatial (24% pour le premier composant et 48% pour le second composant, $p < 0,001$ pour le test de Fisher). Nous avons observé cette même différence significative pour les liens du composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0821 avec 78% des liens du voisinage réseau connectant des communautés distinctes contre 31% des liens du voisinage spatial ($p = 0,006$). Par contre, nous n'avons pas pu montrer de différence significative pour les liens du premier composant de plus de 10 nœuds du réseau du spoligotype SB0134 ($p = 0,164$). De même, nous n'avons pas pu qualifier de différence pour le second composant du spoligotype SB0134 puisque ce composant n'incluait pas de liens du voisinage réseau (Tableau 14).

3. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'analyser le rôle du commerce de bovins dans la propagation de *Mycobacterium bovis* en France entre 2005 et 2014. Pour cela, nous avons couplé des méthodes d'analyse de réseaux sociaux et des modèles de régression logistique. Dans un premier temps, à l'échelle nationale, une association statistique a été mise en évidence entre l'infection des élevages et des valeurs élevées de degré entrant (OR = 2,4 [1,1 - 5,4]) ou de longueur de la chaîne de transmission entrante (OR = 2,2 [1,0 - 4,7]). Ce résultat est cohérent puisque ces deux indicateurs sont fortement corrélés et que plus un élevage achète de bovins, plus il a de risque d'acheter un bovin infecté (Ribeiro-Lima *et al.*, 2015).

Dans un deuxième temps, à l'échelle des communes, le rôle du commerce de bovins (voisinage réseau) a été comparé à celui de la transmission locale (voisinage spatial). Une association statistique a pu être montrée entre l'infection et l'achat de bovins directement à des foyers (voisinage réseau d'ordre 0, OR = 2,9 [1,7 - 5,2]). L'association statistique entre infection et voisinage spatial avec un foyer s'est avérée plus large et porter sur les voisinages d'ordre 0 à 3. Les OR diminuaient de 4,2 [2,8 - 6,5] pour un élevage de la même commune qu'un foyer, jusqu'à 1,7 [1,1 - 2,6] pour un élevage situé à 3 communes de distance du plus proche foyer. Sachant que la superficie moyenne d'une commune française est de 16 km², soit équivalente à un carré de 4 km de côté, cela signifie une augmentation du risque d'infection jusqu'à environ 12 km autour des foyers. Cela est cohérent avec l'hypothèse de De La Cruz *et al.* (2014) d'une transmission locale jusqu'à 14 km autour des foyers en Espagne. Cette valeur est cependant supérieure, quoique du même ordre de grandeur, que les 6 km de rayon de la zone à risque autour des foyers décrite en Grande Bretagne par Green *et al.* (2008). Ce résultat peut s'expliquer par des différences du morcellement et de l'utilisation des pâtures entre les pays (Dommergues *et al.*, 2012). La transmission locale peut en effet regrouper les contacts directs entre bovins malgré les clôtures, les contacts avec des animaux infectés de la faune sauvage ou des mouvements locaux non déclarés (Biek *et al.*, 2012) sans que nous puissions les distinguer dans notre étude.

Nous avons également pu estimer des fractions de risque attribuable pour les voisinages réseaux et spatiaux. La fraction de risque attribuable pour le voisinage réseau était de 12% [5% - 18%], alors que celui du voisinage spatial était de 73% [68% - 78%]. Ces valeurs sont cohérentes avec les 16% et 75% estimés en Grande Bretagne par Green *et al.* (2008) pour la transmission par le commerce et pour la transmission locale, respectivement. Cependant, comme l'ont montré Brooks-Pollock *et al.* (2014) en Grande Bretagne, il est probable que la majorité des foyers aient plusieurs origines (commerce et transmission locale).

Dans un dernier temps, nous avons construit des réseaux de contacts potentiellement infectieux entre foyers pour les trois spoligotypes identifiés le plus fréquemment en France : SB0120, SB0821, SB0134. Les mouvements de bovins permettaient souvent la connexion entre des communautés autrement disjointes. Il est donc vraisemblable que les mouvements de bovins permettent l'introduction de l'agent pathogène dans des zones non infectées et que la transmission locale soit plutôt impliquée dans la propagation de l'agent pathogène au sein d'une zone infectée. Par conséquent, bien que les estimations de fraction de risque attribuable puissent suggérer que les mouvements de bovins aient un rôle quantitativement plus faible que celui de la transmission locale, ils sont probablement essentiels à la dynamique globale de la maladie en France.

Dans la littérature, le rôle attribué aux mouvements de bovins dans la propagation de l'agent

pathogène varie selon le pays (voire la région) et le taux d'incidence. Par exemple, Gates *et al.* (2013) ont montré que la source la plus probable de l'infection pour les élevages écossais était l'introduction de bovins provenant de zones endémiques, l'Écosse étant une zone à faible incidence. En Angleterre, Carrique-Mas *et al.* (2008) ont conclu que l'introduction d'un bovin infecté était la seule origine possible de l'infection pour les élevages sans antécédent de tuberculose bovine et Gilbert *et al.* (2005) que les indicateurs portant sur les mouvements de bovins étaient les plus informatifs sur l'état d'infection d'un élevage. Ribeiro-Lima *et al.* (2015) ont expliqué que la source principale de *M. bovis* était les mouvements de bovins pour les 12 foyers du Minnesota dépistés en 2008. Au contraire, en Irlande, Clegg *et al.* (2008) ont estimé que seulement 6% des suspicions pouvaient être attribuées à un achat récent d'un bovin infecté. Dans le Michigan, Okafor *et al.* (2011) ont établi que les mouvements de bovins n'étaient pas l'origine la plus probable de l'infection de la majorité des foyers. Ces conclusions, *a priori* contradictoires, suggèrent une différence dans l'importance relative des mécanismes de propagation de l'agent pathogène selon des zones géographiques : un rôle plus important pour les mouvements de bovins dans les zones à faible incidence que dans les zones à forte incidence. Cette même conclusion est avancée dans plusieurs études (Biek *et al.*, 2012 ; Clegg *et al.*, 2008 ; Gates *et al.*, 2013 ; Green *et al.*, 2008).

Nous avons pris en compte une période de 5 ans avant la déclaration du foyer lors du calcul des indicateurs réseaux. En effet, la transmission de *M. bovis* est lente et son dépistage est difficile : un animal peut s'être infecté plusieurs années avant que son infection ne soit détectée. Il est donc nécessaire de prendre en compte une longue période de temps pour le calcul des indicateurs réseaux, les indicateurs d'une année pouvant ne pas être suffisants pour prédire le statut de l'élevage. Cependant, d'autres épizooties ont eu lieu durant cette période de 5 années, dont l'épizootie de Fièvre Catarrhale Ovine (FCO) en 2007 et 2008. Cette épizootie aurait pu biaiser nos résultats en modifiant les indicateurs réseaux suite aux restrictions de mouvements imposées dans les départements infectés (par exemple, par la note de service DGAL/SDSPA/N2007-8084). Néanmoins, Dutta *et al.* (2014) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les distributions des différents indicateurs pour les réseaux annuels de mouvements de bovins de 2005 à 2009. Par conséquent, il est peu probable que l'épizootie de FCO ait impacté nos résultats.

En France, quand un élevage est déclaré infecté par l'agent de la tuberculose bovine, des enquêtes épidémiologiques sont réalisées afin de déterminer les élevages ayant été en contact avec le foyer (ceux à qui l'élevage a vendu ou acheté des animaux et ceux ayant des pâtures ou des bâtiments proches de l'élevage). Par conséquent, un élevage infecté qui appartient aux voisinages réseaux et spatiaux d'un foyer a plus de chance d'être déclaré infecté qu'un élevage infecté isolé. Cela pourrait avoir induit des biais dans notre étude, en augmentant artificiellement les foyers dans

les voisinages des cas par rapport aux témoins. Cependant, comme les élevages enquêtés lors de ces investigations épidémiologiques sont à la fois ceux du voisinage réseau et ceux du voisinage spatial du foyer, il est peu probable que ces investigations aient biaisé nos résultats en ce qui concerne les rôles relatifs du commerce et de la transmission locale.

Le spoligotype était la seule donnée moléculaire disponible pour quasiment l'ensemble des foyers entre 2005 et 2014. Néanmoins, le spoligotype utilise des marqueurs génétiques qui mutent peu ; il a donc un faible pouvoir discriminant, en particulier pour les spoligotypes les plus fréquents (Hauer *et al.*, 2015). Cela peut avoir induit une surestimation du rôle des mouvements des bovins ou de la transmission locale. En effet, nous avons fait l'hypothèse d'une relation entre foyers de même spoligotype, alors qu'elle n'existe peut-être pas dans la réalité. Cependant, le fait d'envisager chaque spoligotype comme le marqueur d'une épizootie distincte est une originalité et un point fort de notre étude. Dans le futur, nos analyses pourront être affinées en utilisant des données moléculaires plus discriminantes comme les VNTR (Allix *et al.*, 2006 ; Skuce *et al.*, 2005).

En s'appuyant sur nos résultats, nous pouvons dire que les mesures de contrôle ciblant les mouvements d'animaux peuvent limiter la propagation de *M. bovis* des régions infectées vers les régions non infectées. Dans cette optique, le Département de l'Environnement, de l'Alimentation et des Affaires rurales (*Department for Environment, Food and Rural Affairs*, DEFRA) au Royaume-Uni a proposé l'ajout de tests obligatoires post-mouvements pour les bovins quittant des zones infectées en direction des zones non infectées, en complément des tests obligatoires pré-mouvements (DEFRA, 2015). Cependant, les intradermotuberculinations ont une sensibilité limitée. Ainsi, une méta-analyse de l'Agence des Laboratoires Vétérinaires (*Veterinary Laboratories Agency*, VLA) du Royaume-Uni a estimé la sensibilité médiane de l'IDS à 0,94 mais avec un intervalle de confiance à 95% entre 0,49 et 1,00 (VLA, 2011). Comme les IDT pré- ou post-mouvements sont des tests individuels, ils peuvent produire de nombreux faux négatifs, en particulier après un stress physiologique (comme le transport entre deux élevages). Par conséquent, les mesures de contrôle individuelles ciblant uniquement les mouvements d'animaux ne peuvent produire que des résultats limités.

BILAN SUR LE RÔLE DES CONTACTS PAR LE COMMERCE

Afin de quantifier le rôle des contacts par le commerce dans la propagation de *Mycobacterium bovis*, nous avons couplé des méthodes d'analyse de réseaux sociaux et de modélisation statistique. Dans un premier temps, nous avons estimé la force de l'association entre le statut sanitaire (infecté / non infecté) et des indicateurs de centralité. Nous avons pu observer que les élevages infectés ont plus diversifié leurs vendeurs de bovins que les autres.

Puis, dans le but de comparer le rôle des contacts par le commerce avec celui du rôle de la transmission locale, nous avons défini les notions de voisinage réseau et de voisinage spatial. Nos analyses ont montré que les contacts par le commerce ont été une origine probable pour 12% [5 - 18] des infections, face à 73% [68 - 78] pour la transmission locale. Cependant, en étudiant des réseaux de foyers de même spoligotype, nous avons été à même d'observer que les contacts par le commerce ont semblé permettre de relier des foyers autrement dissociés.

En conclusion, bien que quantitativement moins important que le rôle des contacts au pâturage, les contacts par le commerce n'en restent pas moins essentiels à la propagation de la tuberculose bovine sur le territoire.

CHAPITRE 2 : RÔLE DES CONTACTS AU PÂTURAGE

La transmission locale semble jouer un rôle quantitativement plus fort que les contacts par le commerce dans la propagation de *M. bovis*. La transmission locale peut résulter d'au moins trois types de contacts différents : les contacts directs avec des bovins infectés malgré les clôtures, les contacts avec des animaux sauvages infectés et les mouvements locaux de bovins non déclarés (Biek *et al.*, 2012). Nous ignorons en France si l'un de ces types de contacts est prépondérant par rapport aux deux autres. Nous ne savons donc pas quelle mesure de contrôle sera la plus efficace.

Les contacts au pâturage regroupent les contacts directs entre bovins de différents élevages, les contacts indirects via le prêt de matériel ou le partage de ressources (exemple des points d'eau), les contacts avec les animaux de la faune sauvage infectés ou d'autres voies potentielles de transmission indirecte. Bien que d'autres mécanismes de propagation existent, nous avons décidé de nous concentrer uniquement sur le rôle des contacts au pâturage pour cette partie. Cela correspondrait à la propagation de l'infection dans une situation où les autres voies majeures de propagation (en particulier les contacts par le commerce) seraient contrôlées.

Le but de mesures de biosécurité est de diminuer le risque d'introduction et de diffusion d'un agent pathogène au sein et entre des exploitations. Saegerman *et al.* (2012) ont construit une classification des mesures de biosécurité selon leurs finalités :

- Limiter le risque d'introduction (*bio-exclusion*),
- Limiter le risque de propagation de l'agent pathogène au sein de l'exploitation (*bio-compartmentation*),
- Limiter le risque de propagation de l'agent pathogène aux autres exploitations (*bio-containment*),
- Limiter le risque de contamination humaine (*human bio-contamination*),
- Limiter le risque de contamination environnementale (*environmental bio-contamination*).

À partir de cette classification, nous avons considéré trois types de mesures de biosécurité dans cette étude : (i) les mesures de biosécurité intra-exploitation (pour limiter le risque de propagation de l'agent pathogène au sein de l'exploitation), (ii) les mesures de biosécurité inter-exploitations (pour limiter le risque de propagation de l'agent pathogène aux autres exploitations) et (iii) les mesures de biosécurité stricte (pour limiter le risque de propagation de l'agent pathogène au sein d'une exploitation, ainsi que sa propagation à d'autres exploitations). Le Tableau 16 donne des exemples de mesures à court ou long terme pour chacun de ces types de biosécurité. Cependant, même en supposant une efficacité parfaite de ces mesures à l'échelle de l'exploitation (exemple d'une clôture qui serait imperméable à l'agent pathogène), nous ignorons dans combien

d'exploitations ces mesures devraient être implémentées pour être efficaces à l'échelle de la population.

Type de mesures de biosécurité	Objectif	Mesures sur le court terme	Mesures sur le long terme
Mesures de biosécurité stricte	Limiter le risque de propagation de l'agent pathogène au sein d'une exploitation, ainsi que sa propagation à d'autres exploitations	Confinement des animaux dans les bâtiments	Réorganisation de l'utilisation des sols et mise en place d'une distance minimale entre pâtures
Mesures de biosécurité intra-exploitation	Limiter le risque de propagation de l'agent pathogène au sein de l'exploitation	Blocage des animaux sur les pâtures	Association d'une pâture avec un lot d'animaux
Mesures de biosécurité inter-exploitations	Limiter le risque de propagation de l'agent pathogène aux autres exploitations	Rotation pour l'utilisation de pâtures voisines	Renforcement des clôtures, plantation de haies

Tableau 16. Exemples de mesures de biosécurité à court ou long terme.

Les objectifs de cette étude ont porté sur le rôle des contacts au pâturage dans la propagation de la tuberculose bovine sur le territoire. Pour cela, il s'agissait dans un premier temps, de décrire le risque structurel du pâturage (cela n'ayant jamais été fait à notre connaissance), puis de déterminer les mesures de lutte efficaces vis-à-vis de la propagation par les contacts au pâturage de l'agent pathogène.

Les analyses de réseaux sociaux sont fréquemment utilisées pour étudier les risques structurels de systèmes (*cf.* introduction générale). Pour cela, nous pouvons utiliser plusieurs indicateurs réseaux (dont la densité ou la transitivité) mais aussi étudier la fragmentation du réseau et la présence d'un composant géant. Par conséquent, cette approche est pertinente pour ce travail. Un avantage de cette approche est que le risque structurel est générique et peut être qualifié pour plusieurs agents pathogènes. Par exemple, en plus de la transmission de *M. bovis*, la transmission directe entre bovins par-dessus les clôtures est bien décrite dans le cas du virus de la diarrhée virale bovine (BVD) (Lindberg and Alenius, 1999 ; Valle *et al.*, 1999). Le vent peut transporter les agents pathogènes de la fièvre Q ou de la fièvre aphteuse sur plusieurs centaines de mètres (Alexandersen *et al.*, 2003 ; Nusinovici *et al.*, 2015). Enfin, la distance de vol d'insectes de la famille des *Culicoïdes* ou des *Culex*, vecteurs de plusieurs agents pathogènes dont le virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) (Mellor and Wittmann, 2002), le virus de Schmallenberg (Elbers *et al.*, 2013) ou le virus de la fièvre de

la vallée du rift (FVR) (Faburay *et al.*, 2016), peut dépasser le kilomètre (Ciota *et al.*, 2012 ; Elbers *et al.*, 2015). Ainsi, en définissant des pâtures en contact selon une distance seuil et en faisant varier cette distance, nous pouvons étudier le risque structurel du réseau du pâturage pour plusieurs agents pathogènes.

La seconde partie de cette étude se concentre sur l'estimation de l'efficacité des trois types de mesures de biosécurité (stricte, intra-exploitation, inter-exploitations) à l'échelle de la population des exploitations détentrices de pâtures. Pour cela, nous avons mis en œuvre trois analyses de percolation avec trois types d'altérations du réseau (une pour chaque type de mesures). La première altération du réseau consiste en une suppression de nœuds afin de modéliser des mesures de biosécurité stricte (exemple du confinement d'animaux dans les bâtiments). La deuxième s'appuie sur une division des nœuds pour modéliser des mesures de biosécurité intra-exploitation (exemple de blocage des animaux sur les pâtures). Enfin, la troisième altération modélise les mesures de biosécurité inter-exploitations (exemple du renforcement des clôtures) par une suppression de liens.

Cette étude a fait l'objet d'un d'article (« *Analysis of the spatial organization of pastures as a contact network, implications for potential disease spread and biosecurity in livestock, France, 2010* ») soumis à PLOS One en août 2016 et présenté en annexe 7.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. LES DONNÉES

Les données anonymisées du Registre Parcellaire Graphique (RPG) ont été obtenues pour l'année 2010 auprès de l'Agence de Services et de Paiement (ASP). Ces données contiennent les déclarations anonymisées des agriculteurs pour l'obtention des subventions de la Politique Agricole Commune (PAC). Chaque année, ces déclarations consistent en l'indication, par l'exploitant, de la localisation géographique et des contours des îlots qu'il détient. Un îlot est défini comme un ensemble de parcelles adjacentes d'un même exploitant. Ces îlots peuvent être utilisés pour une ou plusieurs cultures et doivent être délimités par des éléments permanents facilement repérables (comme des chemins ou des ruisseaux). L'exploitant doit également déclarer le(s) usage(s) agricole(s) de chaque îlot (selon des catégories prédéfinies, voir en annexe 4). Une partie (nombre fixé par la législation européenne) de ces déclarations est contrôlée par les administrations locales ; la constatation de fraudes pouvant entraîner un refus de subvention partiel ou total. Les déclarations PAC permettent aux exploitants d'obtenir des subventions mais ne sont pas obligatoires. Néanmoins, pour des raisons évidentes, nous pouvons penser que seule une faible proportion des exploitations agricoles ne fait pas de déclaration PAC.

Les données incluent le contour de 6 123 259 îlots, leur(s) utilisation(s) (par exemple, la culture de céréales) et leurs caractéristiques (la surface et un identifiant anonyme d'agriculteur). Les îlots sont répertoriés dans une couche SIG (Système d'Information Géographique), chaque îlot étant représenté par un polygone. La précision de ces données est considérée comme bonne par les personnes qui utilisent ce SIG régulièrement dans leur activité professionnelle (par exemple, dans les DRAFF) : elles considèrent que les erreurs sur les contours des îlots sont de l'ordre de quelques mètres. Après consultation des utilisateurs de ce SIG, ont été considérés comme utilisés en tant que pâtures, les 3 159 787 îlots pour lesquels tout ou partie de la surface avait été déclaré être utilisé pour les codes culture « fourrage », « estives ou landes », « prairies permanentes » et « prairies temporaires ». Ces îlots correspondent à 52% du nombre total d'îlots. Pour 75% d'entre eux (2 367 008 îlots), l'intégralité de la surface de l'îlot était utilisée pour l'un des 4 codes culture précédents. Cette surface couvrait plus de la moitié de la superficie de l'îlot pour 88% (2 789 182 îlots) des îlots considérés comme étant utilisés en tant que pâtures. Par souci de simplification, ces îlots seront désignés par la suite par le terme « pâture ».

Les pâtures provenaient de 288 066 déclarations PAC que nous avons considérées comme correspondant à 288 066 exploitations agricoles. La majorité des pâtures étaient localisées dans la zone du Massif Central. Nous avons également observé de fortes densités dans les zones de montagne (les Vosges, le Jura, les Alpes et les Pyrénées) ainsi que dans le grand ouest et à la frontière avec la Belgique (Figure 23). Afin de caractériser les exploitations françaises possédant des pâtures, nous avons calculé le nombre total de pâtures par exploitation, la somme de leur superficie ainsi que leur éloignement. Pour cela, les pâtures d'une même exploitation ont été agrégées en un seul polygone. Puis, la distance entre les centroïdes des pâtures et le centroïde de ce polygone (nommé « centroïde des pâtures de l'exploitation agricole ») a été calculée pour chaque exploitation possédant des pâtures. Les résultats montrent qu'en moyenne, une exploitation agricole en 2010 possédait une dizaine de pâtures de petites superficies et distantes de quelques kilomètres (Tableau 17).

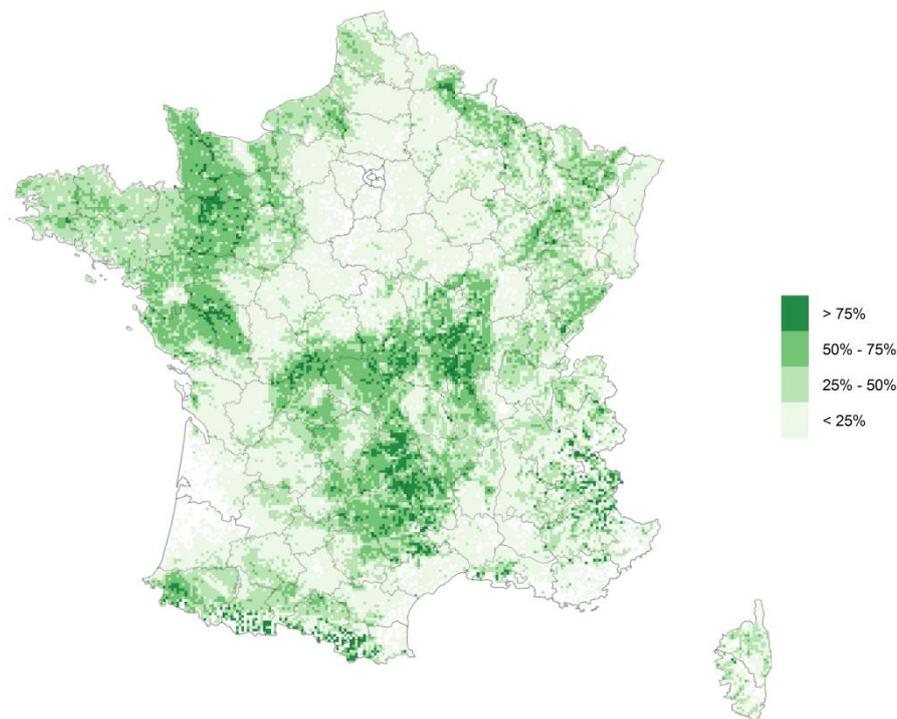


Figure 23. Densité de pâtures. Maillage carré (cellules de 16 km²) ; Densité calculée avec la somme des surfaces des pâtures dont le centroïde est dans la cellule.

	Moyenne	2,5ème centile	97,5ème centile
Surface d'une pâture (km ²)	0,050	0,001	0,259
Nombre de pâtures d'une exploitation agricole	11	1	42
Superficie totale des pâtures d'une exploitation agricole (km ²)	0,535	0,009	1,985
Distance entre le centroïde de la pâture et le centroïde des pâtures de l'exploitation agricole (km ²)	2,645	0,090	13,740

Tableau 17. Caractéristiques des pâtures françaises.

Les données étant anonymisées, nous ignorons les espèces détenues dans les exploitations agricoles. Cependant, nous pouvons penser que la majorité des données correspondent à des données d'élevages possédant des bovins. En effet, le recensement agricole de 2010 indique que les animaux de rente des espèces herbivores se répartissaient en 19 millions de bovins, contre 8 millions de petits ruminants (principalement des ovins) et 1 millions d'équins. Par conséquent, les bovins représentaient 68% des herbivores d'élevages. De plus, nous avons observé une forte corrélation entre le nombre de pâtures et le nombre de vaches (données BDNI, cf. chapitre 1) par département avec un coefficient de corrélation de Spearman de 0,82. Enfin, toujours d'après les données de la BDNI, le nombre total d'élevages bovins possédant des vaches était de 232 566 en 2010. D'après le recensement agricole de 2010, 97% de ces élevages bovins possédaient des pâtures et les utilisaient pour leurs animaux. Par conséquent, nous pouvons estimer que 225 589 élevages bovins possédaient

des pâtures (97% de 232 566), soit 78% des 288 066 exploitations décrites dans les données RPG. Sachant que ces 225 589 élevages bovins ne représentent que les élevages possédant des vaches, ces 78% sont donc une estimation minimale de la proportion d'exploitations agricoles détenant des bovins parmi les exploitations agricoles détenant des pâtures (certains élevages bovins pouvant ne posséder que des animaux non-reproducteurs comme des veaux ou des bœufs et pas de vaches).

Afin de construire un réseau du pâturage, nous avons dessiné des zones tampon autour des contours des pâtures. Deux pâtures ont été considérées comme étant « en contact » si l'intersection entre leurs zones tampon était non nulle. Afin de modéliser la transmission locale d'un agent pathogène, plusieurs largeurs de zones tampon ont été utilisées allant de 1,5 mètre (pour modéliser le contact direct mufler à mufler entre bovins par-dessus les clôtures) à 500 mètres (pour modéliser la transmission vectorielle). Pour une largeur de zone tampon donnée, deux réseaux ont été construits :

- Le « réseau des pâtures » dont les nœuds représentent les pâtures et les liens, une intersection non nulle entre les zones tampon de ces pâtures (donc, des contacts pouvant permettre la propagation d'un agent pathogène entre animaux présents sur des pâtures distinctes) ;
- Le « réseau des exploitations », calculé par agrégation du réseau précédent dont les nœuds représentent les exploitations détentrices de pâtures et les liens, l'existence d'une intersection non nulle entre les zones tampon d'au moins une pâture de chaque exploitation (donc, des contacts pouvant permettre la propagation d'un agent pathogène entre animaux d'exploitations différentes).

Étant donné que les contacts entre pâtures sont symétriques, ils ont été représentés par des liens non dirigés. De plus, nous avons agrégé en un seul lien tous les contacts entre deux pâtures (réseau des pâtures) ou entre des pâtures de deux exploitations définies (réseau des exploitations). Enfin, les animaux pouvant rester plusieurs semaines, voire plusieurs mois sur la même pâture, nous avons considéré ces réseaux comme des réseaux statiques. Cette situation correspond au cas où toutes les pâtures sont occupées par des animaux en même temps.

1.2. RISQUE STRUCTUREL DU RÉSEAU DU PÂTURAGE

Dans un premier temps, nous avons utilisé des méthodes d'analyse de réseaux sociaux afin de qualifier les risques structurels du pâturage en France.

1.2.1 Réseau des pâtures

Nous avons décrit les réseaux des pâtures construits avec des largeurs croissantes de zones tampon grâce à des indicateurs réseaux : le nombre de nœuds, le nombre de liens, la densité, la transitivité, les degrés et la taille du plus grand composant.

Dans les réseaux des pâtures, nous avons considéré les pâtures comme connectées si elles étaient suffisamment proches pour qu'il y ait une intersection de leurs zones tampon. Par conséquent, ces

réseaux représentent le risque de transmission d'un agent infectieux dans les cas où les animaux restent toujours sur les mêmes pâtures, c'est-à-dire s'ils ne sont pas déplacés d'une pâture à une autre. Cependant, les pratiques d'élevages usuelles incluent une rotation des animaux pour optimiser l'utilisation des pâtures. De tels mouvements, et plus généralement toutes les pratiques d'élevage permettant la propagation de l'agent pathogène entre les différentes pâtures d'une même exploitation, peuvent avoir un effet sur le risque structurel. Par conséquent, les contacts entre pâtures distantes mais appartenant à une même exploitation agricole, ont été modélisés comme des liens supplémentaires ajoutés avec une probabilité p . Pour un réseau des pâtures donné (c'est-à-dire pour une largeur donnée de zone tampon), nous avons considéré chaque paire possible de pâtures non-connectées et appartenant à la même exploitation, et ajouté aléatoirement au réseau un lien pour chacune de ces paires en effectuant un tirage de Bernoulli sous une probabilité p . Le seuil de p , tel que le plus grand composant du réseau des pâtures regroupe plus de 50% des nœuds, a ensuite été estimé (avec une précision de 0,5%) en utilisant un algorithme de bisection.

1.2.2. Réseaux des exploitations

De même que précédemment, nous avons décrit les réseaux des exploitations construits avec des largeurs croissantes de zones tampon à l'aide d'indicateurs réseaux : le nombre de nœuds, le nombre de liens, la densité, la transitivity, les degrés et la taille du plus grand composant.

1.3. EFFICACITÉ DES MESURES DE BIOSÉCURITÉ

Dans un second temps, nous avons réalisé trois analyses de percolation pour tester à l'échelle de la population l'efficacité des trois types de biosécurité (la biosécurité stricte, la biosécurité intra-exploitation et la biosécurité inter-exploitations). Ces analyses ont permis d'estimer le nombre d'éléments du réseau (nœuds ou liens) devant être modifiés (afin de simuler la mise en œuvre de mesures de biosécurité) pour que le plus grand composant inclue moins de 50% des nœuds du réseau. Ces trois analyses ont utilisé des variations du même algorithme (Algorithme 2).

- (i) sélectionner un nombre prédéfini q d'éléments du réseau (nœuds ou liens) ;**
- (ii) appliquer des modifications à ces éléments (de la simple suppression à des modifications complexes pour modéliser le type de biosécurité) ;**
- (iii) calculer le nombre de nœuds dans le plus grand composant du réseau ;**
- (iv) si ce nombre de nœuds est inférieur à 50%, c'est-à-dire si le composant géant a disparu, s'arrêter, sinon revenir à l'étape (i).**

Algorithme 2. Algorithme de percolation

Le résultat de cette procédure est la proportion de nœuds, appelée ci-dessous seuil de percolation, dans lesquels la mesure de biosécurité simulée a dû être appliquée pour faire disparaître le composant géant, pour chacun des trois types de biosécurité étudiés. L'efficacité des mesures de biosécurité est inversement proportionnelle au seuil de percolation : plus le seuil de percolation est élevé, moins les mesures sont efficaces.

En premier, nous avons comparé trois méthodes de sélection des nœuds (Algorithme 2, étape (i)) : sélection aléatoire, sélection selon le degré du nœud et sélection selon l'intermédierité du nœud (calculée avec les géodésiques de longueur inférieure ou égale à 3 pour des raisons de temps de calcul). La méthode de sélection ayant le seuil de percolation le plus faible a été considérée comme la plus efficace pour morceler le réseau. Les modifications mises en œuvre lors de l'étape (ii) de l'Algorithme 2 ont consisté dans ce cas en la suppression des nœuds sélectionnés. La méthode de sélection la plus efficace des trois a ensuite été conservée pour les analyses décrites ci-après.

Puis, nous nous sommes intéressés au nombre q de nœuds sélectionnés lors de l'étape (i) de l'Algorithme 2. Nous avons exprimé ce nombre q sous la forme de la proportion de nœuds sélectionnés par rapport au nombre de nœuds initial dans le réseau. Nous avons ensuite comparé les seuils de percolation obtenus pour des valeurs croissantes de q : 0,1%, 0,5%, 1%, 5% et 10%. La valeur de q offrant un bon compromis entre la précision de l'estimation du seuil de percolation et un temps de calcul raisonnable a été conservée pour les analyses suivantes.

Chacun des trois types de mesures de biosécurité étudiés (Tableau 16) a été modélisé par des modifications différentes (étape ii) appliquées aux nœuds sélectionnés à l'étape i de l'Algorithme 2 :

- biosécurité stricte : modélisée par des suppressions de nœuds, représentant, par exemple, le confinement des animaux dans les bâtiments ;
- biosécurité intra-exploitation : modélisée en clivant les nœuds sélectionnés (exploitations agricoles) en autant de nœuds qu'ils possédaient de pâtures, les nouveaux nœuds représentant des exploitations factices ne possédant qu'une seule pâture. Cette démarche représentait, par exemple, le blocage des mouvements d'animaux entre les pâtures d'une même exploitation ;
- biosécurité inter-exploitations : modélisée en supprimant des liens dans le réseau des exploitations, représentant, par exemple, l'ajout de doubles clôtures entre deux exploitations agricoles.

Nous avons réalisé l'ensemble de ces analyses sur R 3.1 (R Core Team, 2014) grâce au package *igraph* (Csardi and Nepusz, 2006), ainsi que les cartes avec le package *sp* (Pebesma and Bivand, 2005).

2. RÉSULTATS

2.1. RISQUE STRUCTUREL DU RÉSEAU DU PÂTURAGE

2.1.1. Réseaux des pâtures

Nous avons calculé le nombre de nœuds du plus grand composant pour trente réseaux des pâtures construits avec des largeurs de zones tampon croissantes (de 1,5 à 500 mètres) et observé que la taille du plus grand composant augmentait avec la largeur de la zone tampon. Quatre augmentations fortes de cette taille, séparées par trois plateaux, ont été mises en évidence : un premier plateau pour les largeurs des zones tampon entre 30 et 100 mètres, un deuxième plateau pour les largeurs entre 100 et 180 mètres et un troisième plateau pour les largeurs entre 180 et 300 mètres (Figure 24a). Au vu de l'allure de la courbe, cinq largeurs de zones tampon, donc cinq réseaux de pâtures, ont été choisis pour la suite des analyses : la largeur minimale (1,5 mètre), le milieu de chacun des trois plateaux (70, 130 et 240 mètres) et la largeur maximale (500 mètres).

Le réseau des pâtures construit avec la largeur minimale de zones tampon (1,5 mètres) était fortement fragmenté. En effet, le plus grand composant regroupait 0,1% des nœuds du réseau. Cette proportion a atteint les 50% pour le réseau des pâtures construit avec une largeur des zones tampon de 130 mètres. Enfin, le plus grand composant incluait quasiment toutes les pâtures françaises dans le réseau des pâtures construit avec la largeur maximale des zones tampon (Tableau 18).

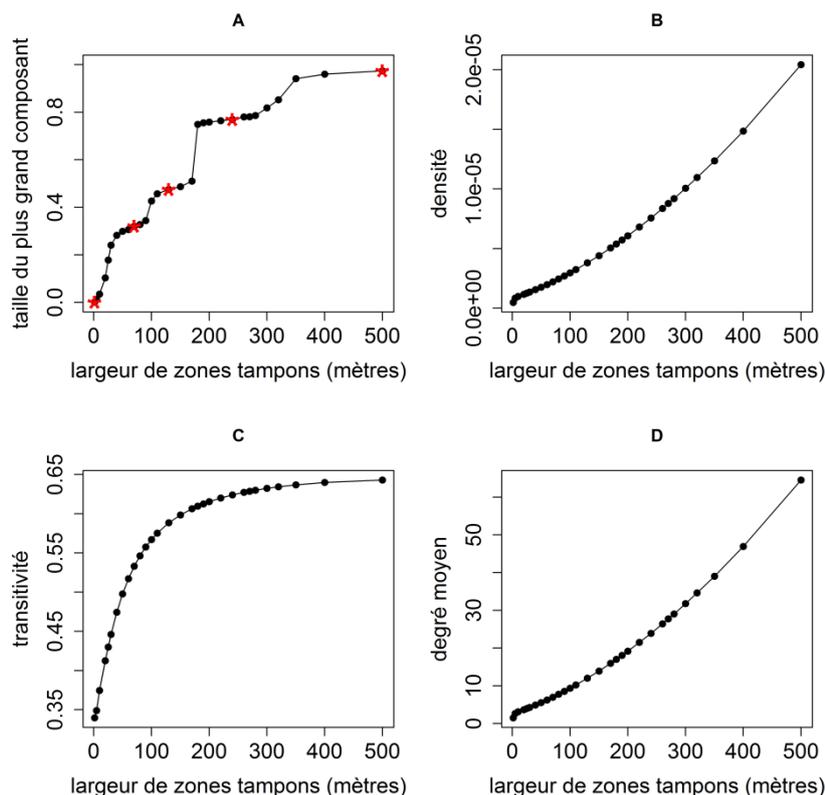


Figure 24. Évolution d'indicateurs réseaux pour les réseaux des pâtures avec des largeurs croissantes de zones tampon.

A : la taille du plus grand composant du réseau en proportion de pâtures françaises incluses (étoiles : largeurs des zones tampon dont les indicateurs sont détaillés dans les Tableau 18 et Tableau 19 : 1,5, 70, 130, 240 et 500 mètres) ; B : la densité du réseau ; C : la transitivité du réseau ; D : le degré moyen des nœuds.

Largeur de la zone tampon	1,5 m	70 m	130 m	240 m	500 m
Nombre de nœuds	3 159 787	3 159 787	3 159 787	3 159 787	3 159 787
Nombre de liens	2 438 620	11 049 232	18 978 231	37 794 387	101 984 579
Densité (x 10 ⁻⁶)	0,49	2,21	3,80	7,57	20,43
Transitivité	0,34	0,53	0,59	0,62	0,64
Degré moyen [2,5ème et 97,5ème centiles]	1,54 [0 - 5]	6,99 [1 - 18]	12,01 [1 - 32]	23,92 [3 - 64]	64,55 [9 - 173]
Nombre de nœuds dans le plus grand composant (proportion des pâtures françaises)	4 168 (0,1%)	1 011 136 (32%)	1 501 267 (48%)	2 429 220 (77%)	3 079 099 (97%)

Tableau 18. Indicateurs réseaux décrivant cinq réseaux des pâtures construits avec des largeurs de zones tampon croissantes.

Une intensification de la connectivité entre pâtures a également été observée avec l'augmentation de la largeur de la zone tampon (Tableau 18). La densité du réseau et le degré moyen des nœuds ont été multipliés par 42 entre le réseau des pâtures construit avec une largeur de la zone tampon de 1,5 mètre et le réseau des pâtures construit avec une largeur de 500 mètres (Figure 24b

et Figure 24d). Par construction (augmentation des largeurs des zones tampon), cette augmentation de connectivité s'est avérée locale. Ainsi, la transitivité a doublé entre le réseau des pâtures construit avec une largeur de 1,5 mètre des zones tampon et celui construit avec une largeur de 240 mètres. À partir d'une largeur de 240 mètres pour les zones tampon, la transitivité est restée stable autour de 0,64 (Figure 24c). Nous avons pu observer que le composant géant s'est formé par croissance puis fusion des différents composants du réseau (Figure 25).

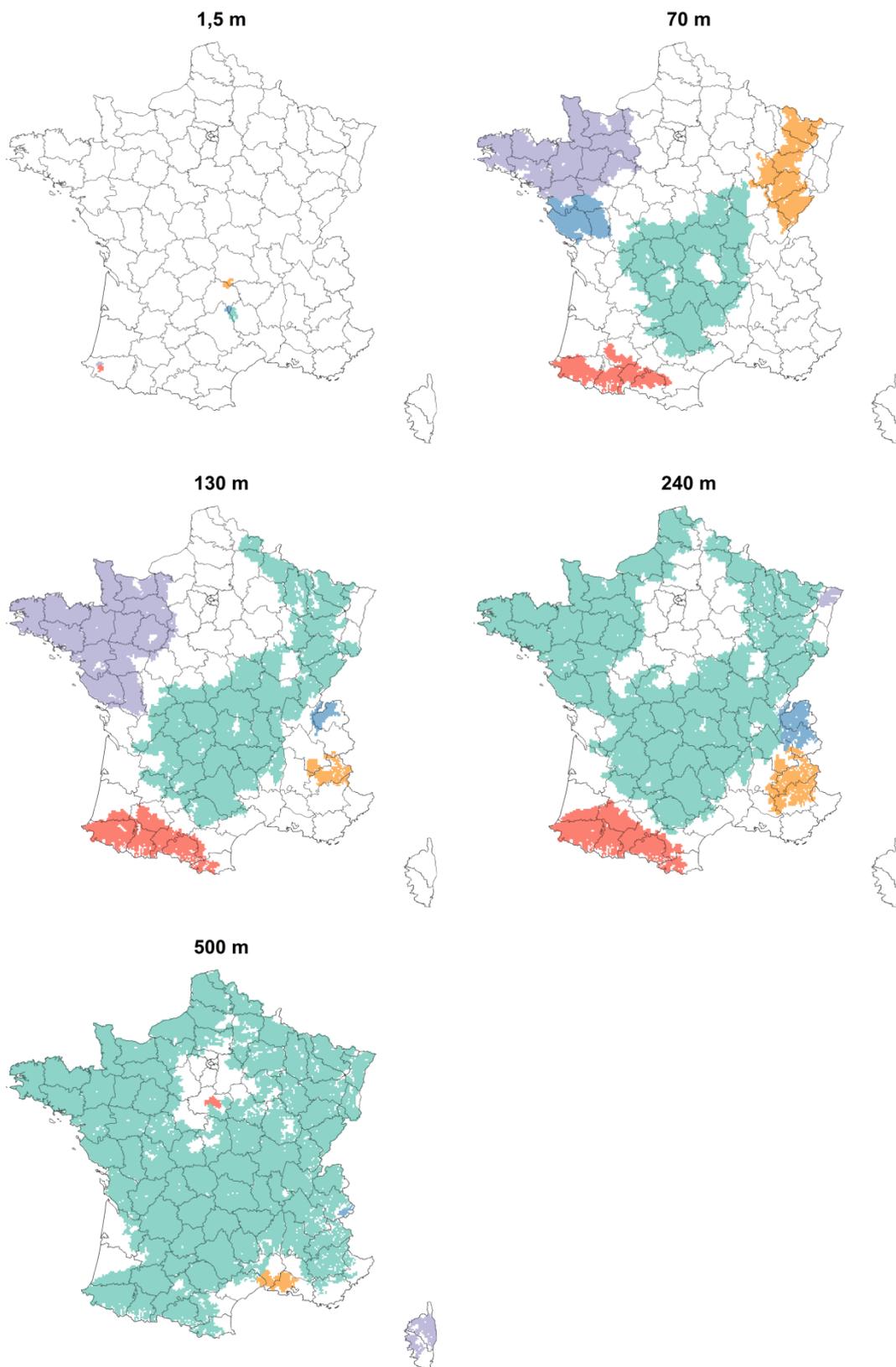


Figure 25. Répartition géographique des cinq plus grands composants pour les réseaux des pâtures construits avec des largeurs croissantes des zones tampon. Au-dessus des cartes sont indiquées les largeurs des zones tampon en mètres ; agrégation des pâtures selon un maillage carré (cellules de 16 km²) ; cellules colorées si elles appartiennent à au moins un des composants (une couleur par composant).

Afin d'analyser l'effet des mouvements d'animaux entre les pâtures sur la structure du réseau, nous avons ajouté des liens entre des pâtures non connectées d'une même exploitation avec une probabilité p . Pour le réseau des pâtures construit avec une largeur de la zone tampon de 1,5 mètre, le plus grand composant a regroupé 50% des pâtures françaises dès une probabilité p de 0,023. Cette probabilité seuil p a été inférieure à 0,010 pour les réseaux des pâtures construits avec des largeurs de la zone tampon supérieures (70, 130 et 240 mètres).

2.1.2. Réseaux des exploitations

Le réseau des exploitations est apparu bien plus connecté que le réseau des pâtures puisque le plus grand composant regroupait déjà plus de 80% des exploitations agricoles pour le réseau construit avec une zone tampon de 1,5 m (la largeur minimale, Figure 26a, Tableau 19, Figure 27). Cette proportion est montée jusqu'à 99% des exploitations pour le réseau construit avec une zone tampon de 500 m (la largeur maximale). La densité du réseau, ainsi que le degré moyen des nœuds, ont augmenté proportionnellement à la largeur de la zone tampon (pente : $0,18 \times 10^{-6}$ et 0,05, respectivement, voir Figure 26b et Figure 26d). Enfin, la transitivité du réseau a été multipliée par 1,6 entre les deux réseaux extrêmes (Figure 26c).

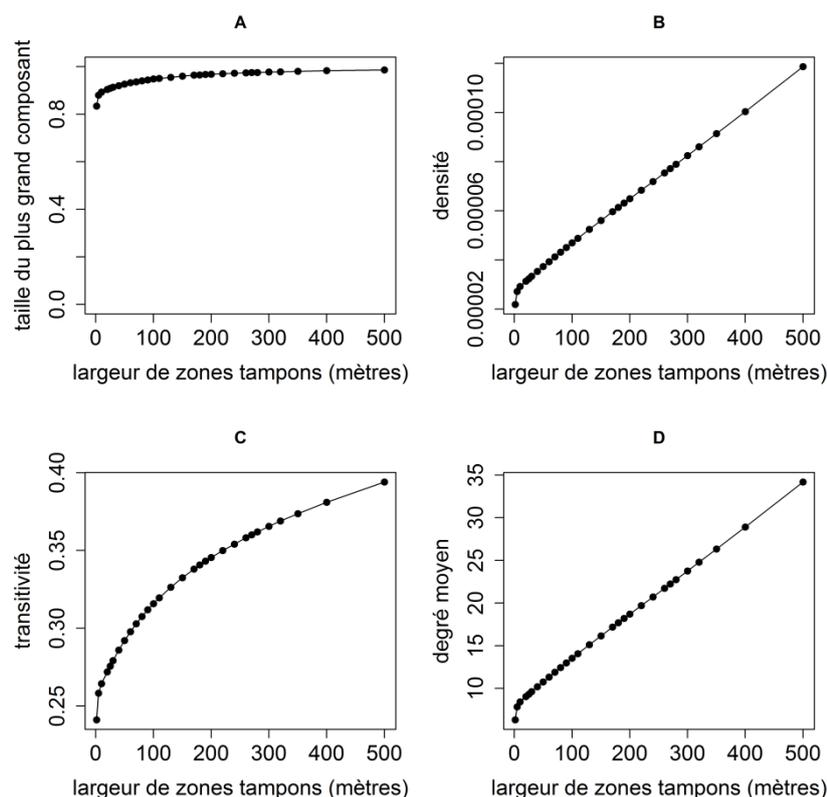


Figure 26. Évolution d'indicateurs réseaux pour les réseaux des exploitations avec des largeurs croissantes de zones tampon. A : la taille du plus grand composant du réseau en proportion d'exploitations agricoles françaises incluses ; B : la densité du réseau ; C : la transitivité du réseau ; D : le degré moyen des nœuds.

Largeur de la zone tampon	1,5 m	70 m	130 m	240 m	500 m
Nombre de nœuds	288 066	288 066	288 066	288 066	288 066
Nombre de liens	910 121	1 712 789	2 176 218	2 984 761	4 924 174
Densité ($\times 10^{-6}$)	21,94	41,28	52,45	71,94	118,68
Transitivité	0,24	0,30	0,33	0,35	0,39
Degré moyen [2,5ème et 97,5ème centiles]	6,32 [0 - 23]	11,89 [0 - 40]	15,11 [1 - 50]	20,72 [1 - 66]	34,19 [3 - 104]
Nombre de nœuds dans le plus grand composant (proportion des exploitations agricoles françaises)	240 349 (83%)	269 738 (94%)	275 177 (96%)	280 006 (97%)	283 983 (99%)

Tableau 19. Indicateurs réseaux décrivant cinq réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon croissantes.

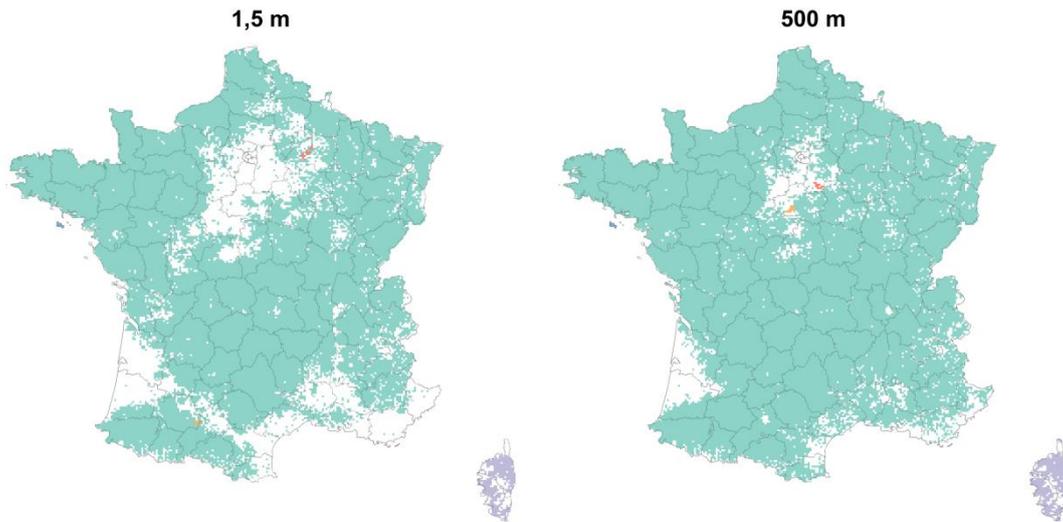


Figure 27. Répartition géographique des cinq plus grands composants pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs croissantes des zones tampon. Gauche : largeur de 1,5 mètre ; droite : 500 mètres ; agrégation des exploitations selon un maillage carré (cellules de 16 km²) ; cellules colorées si elles appartiennent à au moins un des composants (une couleur par composant).

2.2. EFFICACITÉ DES MESURES DE BIOSÉCURITÉ

La sélection ciblée de nœuds (selon les degrés ou selon l'intermédiarité) lors de l'étape (i) de l'Algorithme 2 s'est avérée plus efficace que la sélection aléatoire pour les analyses de percolation (Figure 28a). Le seuil de percolation était de 25% des nœuds du réseau initial pour la sélection aléatoire, 18% pour la sélection selon le degré et 17% pour la sélection selon l'intermédiarité. Par conséquent, nous avons décidé d'utiliser la sélection selon l'intermédiarité des éléments du réseau pour la suite des analyses de percolation.

Le nombre d'éléments q sélectionnés lors de l'étape (i) de l'Algorithme 2 s'est avéré avoir peu d'effet sur la valeur du seuil de percolation. Nous n'avons observé qu'une légère différence des seuils de percolation selon le nombre de nœuds supprimés (Figure 28b). Ainsi, le seuil de percolation était de 17% des nœuds du réseau initial pour 0,1% des nœuds sélectionnés, 17% pour 1% des nœuds sélectionnés et 15% pour 10% des nœuds sélectionnés. Par conséquent, la valeur de 1% a été conservée comme proportion du nombre d'éléments du réseau sélectionné lors de l'étape (i) de l'Algorithme 2. Cela a permis d'allier une précision du seuil de percolation correcte avec un temps de calcul raisonnable.

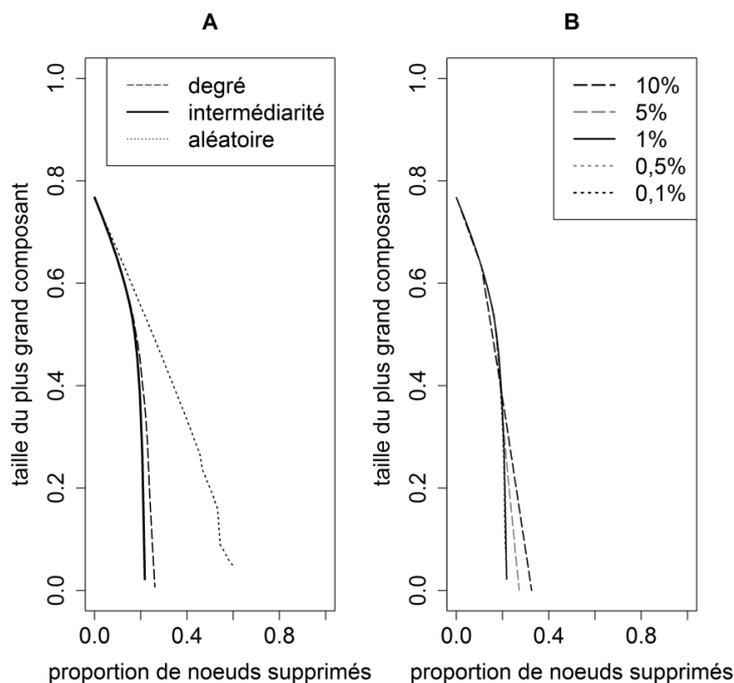


Figure 28. Efficacité de la suppression des nœuds pour le réseau des exploitations construit avec une largeur de la zone tampon de 1,5 mètre. A : comparaison du seuil de percolation selon le mode de sélection des nœuds (selon le degré, selon l'intermédiarité ou aléatoire) ; B : comparaison du seuil de percolation selon la proportion des nœuds sélectionnés lors de l'étape (i) de l'Algorithme 2 (0,1%, 0,5%, 1%, 5% ou 10%).

Nous avons obtenu les plus faibles seuils de percolation lorsque la procédure de modification mise en œuvre lors de l'étape (ii) de l'Algorithme 2 a consisté en la suppression de nœuds (biosécurité stricte) : il a fallu supprimer de 17 à 42% des nœuds selon la largeur des zones tampon afin de maintenir une taille du plus grand composant du réseau inférieure à 50% des nœuds (voir Tableau 20 et de la Figure 29 à la Figure 33). Concernant les mesures de biosécurité intra-exploitation, le seuil de percolation était de 31% pour le réseau des exploitations construit avec une largeur des zones tampon de 1,5 mètre. Il était compris entre 63% et 69% pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon entre 70 et 130 mètres. Concernant le réseau construit avec une largeur de 240 mètres, le seuil s'est élevé à 79%. Enfin, nous n'avons pas pu déterminer de seuil de percolation pour le réseau des exploitations avec la largeur maximale des zones tampon (500 mètres). Ceci est logique puisque le réseau des pâtures, pour cette largeur de zone tampon, contenait déjà un composant regroupant plus de 50% des nœuds. Finalement, concernant les mesures de biosécurité inter-exploitations, un seuil de percolation entre 30% et 35% a été estimé, quel que soit la largeur des zones tampon. Ainsi, à l'exception du cas des mesures de biosécurité inter-exploitations, la largeur des zones tampon a eu un effet marqué sur le seuil de percolation, en particulier entre les réseaux construits avec une largeur de zones tampon de 1,5 mètre et de 70 mètres (Tableau 20).

Largeur de la zone tampon	1,5 m	70 m	130 m	240 m	500 m
Nombre de nœuds	288 066	288 066	288 066	288 066	288 066
Nombre de liens	910 121	1 712 789	2 176 218	2 984 761	4 924 174
Biosécurité stricte	50 122 (17%)	80 732 (28%)	89 912 (31%)	102 263 (35%)	120 446 (42%)
Biosécurité intra-exploitation	89 175 (31%)	182 441 (63%)	199 637 (69%)	221 760 (79%)	/
Biosécurité inter-exploitations	316 239 (35%)	599 738 (35%)	753 994 (35%)	979 594 (33%)	1 499 845 (30%)

Tableau 20. Seuil de percolation des réseaux des exploitations et efficacité des trois types de biosécurité à l'échelle de la population d'exploitations agricoles. Seuil de percolation : nombre d'éléments (nœuds/liens) du réseau devant être modifié (supprimé/clivé) afin que le plus grand composant regroupe moins de 50% des nœuds ; biosécurité stricte : nombre de nœuds supprimés ; biosécurité intra-exploitation : nombre de nœuds clivés ; biosécurité inter-exploitations : nombre de liens supprimés ; « / » : absence de seuil de percolation.

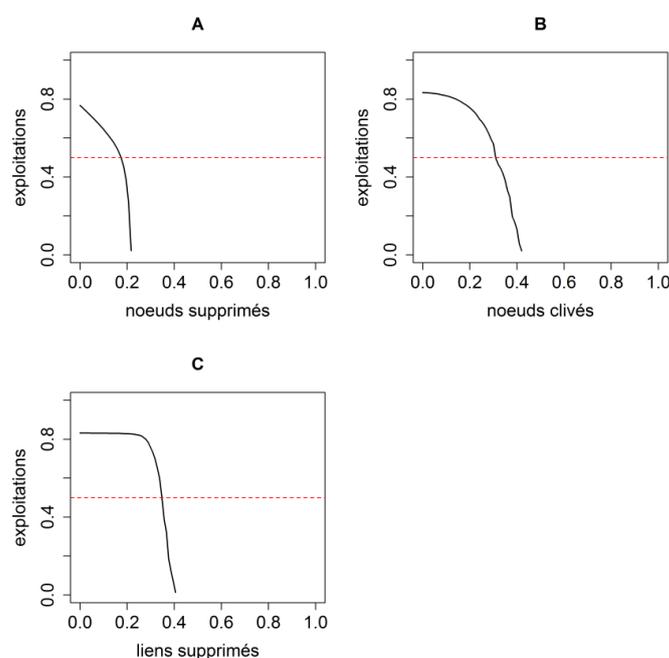


Figure 29. Évolution de la proportion d'exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d'éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 1,5 mètre. A : mesures de biosécurité stricte : suppression de nœuds ; B : mesures de biosécurité intra-exploitation : clivage de nœuds ; C : mesures de biosécurité inter-exploitations : suppression de liens ; lignes pointillées rouges : 0,5 (seuil utilisé pour la définition de la disparition du composant géant).

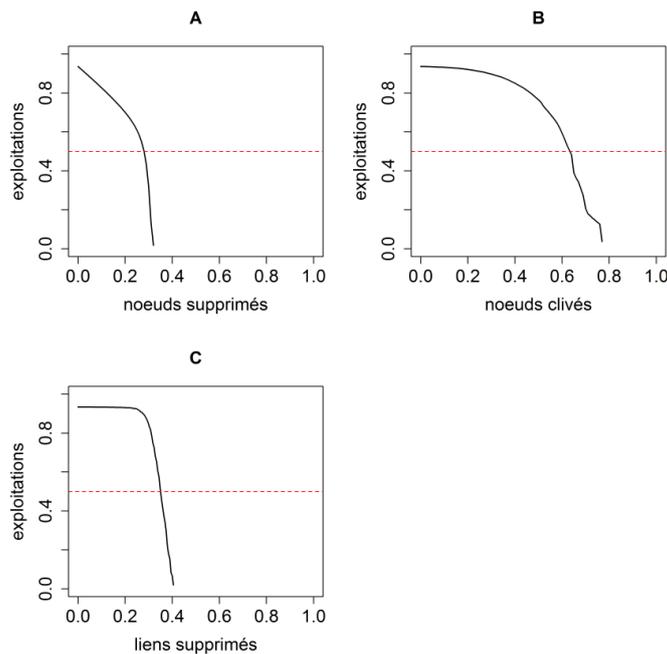


Figure 30. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 70 mètres. A : mesures de biosécurité stricte : suppression de nœuds ; B : mesures de biosécurité intra-exploitation : clivage de nœuds ; C : mesures de biosécurité inter-exploitations : suppression de liens ; lignes pointillées rouges : 0,5 (seuil utilisé pour la définition de la disparition du composant géant).

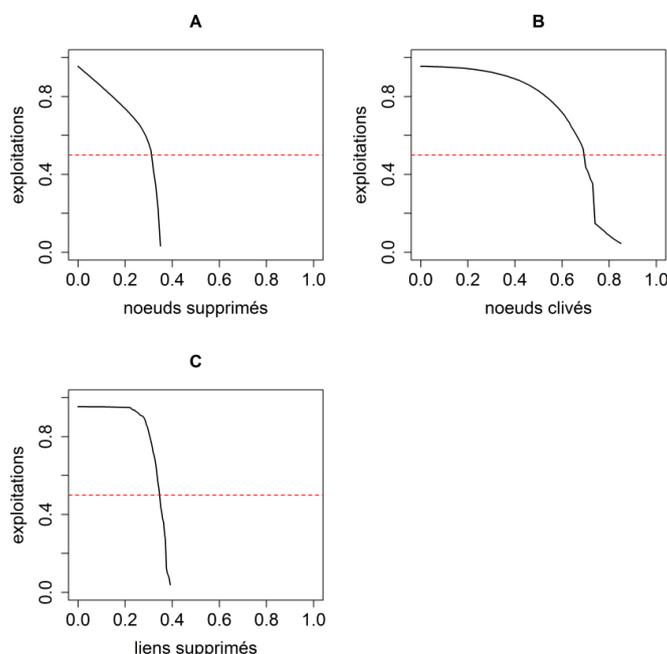


Figure 31. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 130 mètres. A : mesures de biosécurité stricte : suppression de nœuds ; B : mesures de biosécurité intra-exploitation : clivage de nœuds ; C : mesures de biosécurité inter-exploitations : suppression de liens ; lignes pointillées rouges : 0,5 (seuil utilisé pour la définition de la disparition du composant géant).

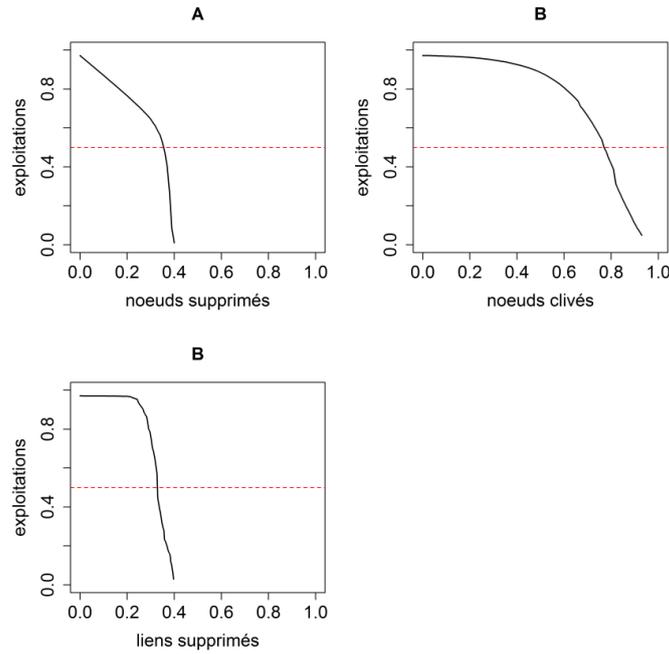


Figure 32. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 240 mètres. A : mesures de biosécurité stricte : suppression de nœuds ; B : mesures de biosécurité inter-exploitations : suppression de liens ; lignes pointillées rouges : 0,5 (seuil utilisé pour la définition de la disparition du composant géant).

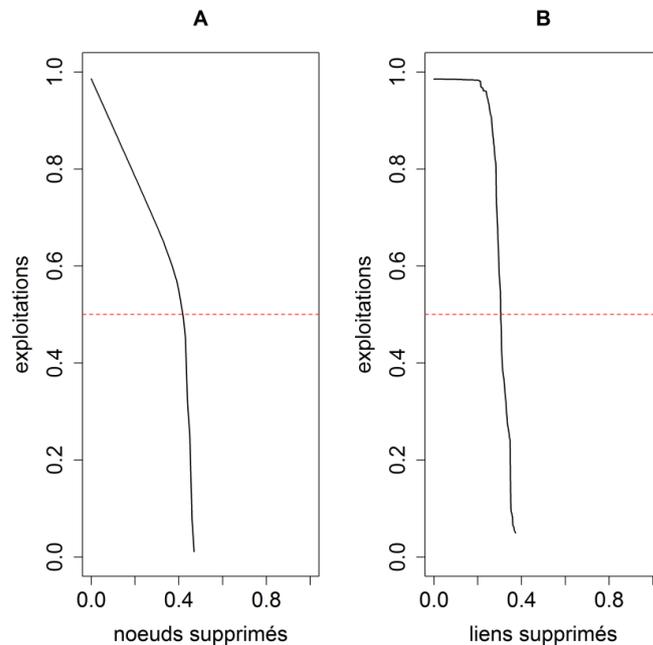


Figure 33. Évolution de la proportion d’exploitations dans le plus grand composant en fonction de la proportion d’éléments modifiés pour les trois analyses de percolation pour les réseaux des exploitations construits avec des largeurs de zones tampon de 500 mètres. A : mesures de biosécurité stricte : suppression de nœuds ; B : mesures de biosécurité inter-exploitations : suppression de liens ; lignes pointillées rouges : 0,5 (seuil utilisé pour la définition de la disparition du composant géant).

3. DISCUSSION

Un des objectifs de cette partie était d'analyser le risque structurel de propagation d'agents infectieux sur les pâtures françaises en 2010. En utilisant les données du RPG, la structure spatiale du pâturage a été représentée sous la forme de réseau de contacts. L'analyse de ce réseau a permis de répondre à deux objectifs : (i) décrire le risque structurel du réseau du pâturage (ii) et déterminer l'efficacité de mesures de lutte vis-à-vis de la propagation par les contacts au pâturage.

Pour cette étude, nous nous sommes appuyés sur les déclarations des exploitants agricoles pour l'obtention des subventions de la PAC, déclarations préalablement rendues anonymes par l'ASP. Ces données étant anonymes, les espèces détenues dans les exploitations étaient inconnues. Cependant, grâce à des données indépendantes du RPG (données du recensement agricole de 2010 et données BDNI, voir la section matériels et méthodes), nous avons estimé que plus de 78% des exploitations du RPG correspondaient à des élevages bovins. Le contrôle des demandes d'aides de la PAC est réalisé par les services de l'État. Par conséquent, nous pouvons considérer les données comme de bonne qualité. De plus, bien que les demandes d'aides ne soient pas obligatoires, nous pouvons estimer, pour des raisons évidentes, que la proportion d'exploitants ne les réalisant pas est faible. Néanmoins, à cause de cette faible proportion d'exploitations manquantes, nous avons pu sous-estimer le risque structurel du réseau du pâturage concernant la propagation d'agents pathogènes.

Les contours disponibles ne concernaient que des îlots, c'est-à-dire des regroupements de parcelles appartenant à un même exploitant. Par simplification, îlots et parcelles ont été confondus, un îlot étant considéré comme une pâture dès qu'une des parcelles était une pâture. Ceci a pu augmenter, par construction, le nombre de pâtures en contacts en élargissant leur surface. Cependant, pour 75% des îlots considérés comme des pâtures, toutes les parcelles de l'îlot étaient des pâtures. Cette proportion est montée à 88% en tolérant que les parcelles de pâtures recouvrent plus de la moitié de la surface de l'îlot. En outre, les grandes largeurs (> 70 mètres) des zones tampon ont permis de pallier cette simplification sachant que la surface moyenne des pâtures (et donc des îlots) était inférieure à 1 km² (cf. Tableau 17). Par conséquent, il est peu probable que la schématisation de l'îlot comme une seule pâture ait influé les résultats.

Nous avons utilisé plusieurs largeurs de zones tampon lors de la construction des réseaux : un lien entre deux pâtures a été tracé lorsque leur distance était inférieure à un seuil prédéfini. Une modélisation plus fine aurait associé une pondération à chacun de ces liens en fonction de la distance séparant les pâtures. Cette modélisation aurait été plus réaliste pour les grandes largeurs de zones tampon (représentant notamment la transmission vectorielle). Cependant, le modèle plus simple pour lequel nous avons opté, nous a permis de modéliser d'une même manière les contacts directs et indirects entre exploitations ainsi que la transmission vectorielle, sans avoir à estimer des

paramètres propres à chacune de ces voies de transmission.

L'efficacité, à l'échelle de la population, de plusieurs types de biosécurité (biosécurité stricte, biosécurité intra-exploitation, biosécurité inter-exploitations) a été analysée avec des analyses de percolation, en supposant une efficacité parfaite de ces mesures à l'échelle de l'exploitation agricole. Certes, une telle hypothèse peut paraître optimiste. Cependant, le fait de prendre en compte une efficacité imparfaite impliquerait simplement une augmentation des seuils de percolation. En effet, à l'échelle de la population, une mesure non parfaite devra être implémentée dans plus d'exploitations agricoles pour avoir la même efficacité qu'une mesure de biosécurité parfaite.

Une zone tampon de 1,5 mètre de largeur représente un contact direct entre des animaux domestiques par-dessus les clôtures tout en prenant en compte la précision des contours des îlots dans les données (quelques mètres). Pour cette largeur de la zone tampon, nous avons observé que le réseau des pâtures était très fragmenté avec le plus grand composant regroupant moins de 1% des pâtures françaises. Cependant, cette fragmentation a diminué avec les zones tampon plus larges. Avec le réseau des pâtures construit avec une largeur de 240 mètres, 75% des nœuds ont été regroupés dans le plus grand composant. Ce pourcentage est monté à 97% pour le réseau des pâtures construit avec une largeur de 500 mètres. De ces résultats, nous avons pu conclure que le réseau des pâtures n'était pas favorable à la transmission directe d'agents infectieux entre animaux par-dessus la clôture (réseau construit avec une largeur de la zone tampon de 1,5 mètre). Par contre, ce réseau est favorable à la transmission indirecte ou vectorielle d'agents pathogènes (réseau construit avec une largeur de la zone tampon de 500 mètres). Cependant, en prenant en compte les contacts entre pâtures d'une même exploitation agricole (par des ajouts aléatoires de liens entre pâtures d'une même exploitation), même le réseau des pâtures construit avec une largeur de la zone tampon de 1,5 mètre devient favorable à la propagation d'agents infectieux. En effet, il a suffi d'une probabilité de l'ordre de 0,02 pour regrouper dans un même composant 50% des pâtures françaises. Cette probabilité a été inférieure à 0,01 pour le réseau des pâtures construit avec une largeur de zone tampon supérieure. En conclusion, malgré sa fragmentation, un agent pathogène peut facilement diffuser au sein du réseau des pâtures.

Au contraire du réseau des pâtures, le réseau des exploitations a une connectivité beaucoup plus forte avec un composant regroupant 83% des exploitations agricoles détenant des pâtures dès une largeur des zones tampon de 1,5 mètre (99% pour une largeur de 500 mètres). Nous avons pu légèrement sous-estimer cette connectivité étant donné qu'aucune information n'a permis d'identifier les pâtures collectives. Ces pâtures, possédées par plusieurs exploitations, augmentent les contacts entre exploitations sur les pâtures. Néanmoins, ces pâtures collectives sont rares en France (moins de 1 500 déclarées lors du recensement agricole de 2010).

Les trois analyses de percolation permettant de modéliser trois types de biosécurité, ont montré la difficulté de lutter contre la propagation d'un agent pathogène au sein du réseau du pâturage. La première analyse de percolation a consisté en la suppression de nœuds afin de modéliser une biosécurité stricte des exploitations agricoles (par exemple, le blocage d'animaux dans les bâtiments). Afin de limiter la transmission directe entre animaux domestiques par-dessus la clôture (largeur de la zone tampon de 1,5 mètre), il faudrait implémenter ces mesures dans plus de 17% des exploitations agricoles françaises. Cette proportion est supérieure à 30% pour la propagation due à une transmission indirecte (largeur de la zone tampon > 130 mètres) et en supposant une efficacité parfaite de ces mesures à l'échelle des exploitations. Limiter les mouvements des animaux domestiques entre les pâtures (biosécurité intra-exploitation) pourrait être également un moyen de limiter la propagation d'agents infectieux. Cependant, cette mesure doit être appliquée dans un grand nombre d'exploitations (plus de 60%) pour se montrer efficace contre un agent infectieux avec une transmission indirecte. Le dernier type de biosécurité étudié a été la biosécurité inter-exploitations (par exemple, en renforçant les clôtures). Il est intéressant de noter que le seuil de percolation pour cette analyse est resté stable quel que soit la largeur des zones tampon avec un seuil entre 30 et 35% des liens devant être supprimés. Le seuil de percolation a augmenté avec la largeur des zones tampon, mais le nombre total de liens a également augmenté. C'est pourquoi cette proportion est demeurée stable. Par conséquent, il semble possible de diminuer le risque structurel du réseau des exploitations concernant la propagation d'un agent infectieux. Cependant, quel que soit le type de biosécurité, les mesures doivent être mises en œuvre dans un grand nombre des exploitations agricoles pour être efficaces à l'échelle de la population.

Il est intéressant de noter que les seuils de percolation pour les mesures de biosécurité intra-exploitation dépassent les 50% pour les largeurs de zones tampon supérieures à 70 mètres. Cela peut sembler étonnant, puisque nous avons défini le seuil de percolation comme le nombre d'exploitations devant appliquer les mesures de biosécurité pour que moins de 50% des exploitations n'appartiennent pas au plus grand composant. Cependant, cette analyse de percolation se fonde sur le clivage de nœuds et non leur suppression. Par conséquent, les exploitations ne sont pas retirées du réseau et peuvent toujours faire partie du plus grand composant, alors même que les mesures de biosécurité y sont appliquées : il suffit qu'une de leurs pâtures, donc un des nœuds les représentant, appartiennent à ce composant. De plus, en isolant chaque pâture des exploitations, nous opérons progressivement une transition du réseau des exploitations vers le réseau des pâtures. Or, les réseaux des pâtures présentent un composant regroupant plus de 50% des pâtures dès une largeur de zone tampon de 130 mètres. Ainsi, il est logique que les seuils de percolation soient si élevés (et en particulier > 50%) pour cette analyse.

L'évolution de la taille du plus grand composant en fonction de la largeur de la zone tampon était irrégulière avec plusieurs plateaux séparés par des augmentations brutales (voir Figure 24a). Nous expliquons cette allure par la coexistence de deux processus. Dans un premier temps, l'augmentation de la largeur des zones tampon induit une augmentation lente de la taille des composants (les plateaux). L'agrandissement se poursuit jusqu'à mettre en contact deux grands composants. Dans ce cas, ces derniers fusionnent, provoquant une augmentation brutale du nombre de nœuds dans le composant.

Contrairement au réseau du pâturage, les réseaux de mouvements d'animaux ont été décrits pour différentes espèces (dont les bovins) et différents pays avec les méthodes de réseaux sociaux. Lors des premières études sur ces réseaux, ceux-ci ont été analysés comme des réseaux statiques (Kiss *et al.*, 2006 ; Ortiz-Pelaez *et al.*, 2006). Cependant, les réseaux de mouvements sont en réalité des réseaux dynamiques puisqu'ils représentent des événements ponctuels pouvant entraîner la propagation d'agents infectieux entre exploitations. Vernon et Keeling (2009) ont montré que cette composante dynamique des mouvements fausse les résultats des analyses statiques et de nos jours, les études des réseaux de mouvements d'animaux appliquent des méthodes d'analyses dynamiques (Bajardi *et al.*, 2011 ; Dutta *et al.*, 2014 ; Mweu *et al.*, 2013). De la même façon que les réseaux de mouvements, le réseau de contacts au pâturage possède également une composante temporelle. En effet, les animaux ne restent sur les pâtures que durant une période donnée (de l'ordre de plusieurs semaines, voire plusieurs mois) et les animaux de pâtures voisines ne sont pas forcément présents en même temps au pâturage. Cependant, comme expliqué précédemment, alors que les mouvements représentent des événements ponctuels, le pâturage représente de longues périodes de contacts pendant lesquelles la propagation d'un agent pathogène peut se produire. L'approximation par un réseau statique semble donc plus appropriée pour le réseau du pâturage que pour un réseau de mouvements d'animaux. De plus, les données qui permettraient de faire une analyse dynamique du réseau du pâturage, c'est-à-dire les dates de présence des différents lots d'animaux sur chaque pâture, n'existent pas. Néanmoins, si ces données s'avéraient disponibles un jour, une analyse dynamique serait une approche intéressante et complémentaire de notre analyse statique.

La transitivité représente la probabilité que deux exploitations voisines soient voisines d'une même troisième. Pour les réseaux des pâtures, la transitivité est comprise entre 0,34 et 0,64 selon la largeur des zones tampon. Cet indicateur est un peu plus faible dans le cas des réseaux d'exploitations, avec des valeurs entre 0,24 et 0,39. Nous pouvons comparer ces valeurs à celles obtenues pour les réseaux de mouvements d'animaux : Rautureau *et al.* (2010) ont estimé une transitivité de 0,005 pour le réseau annuel de mouvements de bovins en France, Mweu *et al.* (2013) une valeur de 0,027 [0,013 - 0,125] pour les réseaux mensuels de mouvements de bovins aux Pays-

Bas et Nöremark *et al.* (2011) une valeur de 0,00193 [0,00091 - 0,00295] pour les réseaux mensuels de mouvements de bovins en Suède. Par conséquent, que ce soit pour les réseaux des pâtures ou les réseaux des exploitations, la transitivity du réseau du pâturage était 10 à 100 fois supérieure à celles des réseaux de mouvements de bovins. Cette différence est due à la composante spatiale du réseau du pâturage. En effet, il est plus probable de partager un même voisin pour deux exploitations du fait de leurs pâtures (et d'une proximité géographique) plutôt que d'achats de bovins.

Il est également intéressant de comparer le réseau du pâturage avec celui des mouvements de bovins concernant les seuils de percolation. Rautureau *et al.* (2010) ont conclu qu'il suffisait de fermer moins de 1% des établissements pratiquant le commerce de bovins (principalement les marchés et les négociants) pour arrêter la propagation d'un agent infectieux au sein du réseau de mouvements de bovins. Cela signifie que la fermeture d'un petit nombre d'établissements ciblés est très efficace pour limiter la propagation. Les mêmes résultats ont été obtenus dans d'autres pays et pour d'autres espèces, comme pour le réseau des mouvements de bovins en Italie (Natale *et al.*, 2009), le réseau de mouvements des porcins en Allemagne (Büttner *et al.*, 2013) ou le réseau de mouvements des ovins en Grande Bretagne (Kiss *et al.*, 2006). Au contraire, il est bien plus difficile de limiter la propagation d'agent infectieux au sein du réseau du pâturage à cause de la forte connectivité des pâtures entre elles. Ce contraste semble principalement dû à la différence de structure des deux réseaux. Au contraire du réseau du pâturage, le réseau de mouvements des bovins possède des propriétés de type libre d'échelle (voir les travaux de Dutta *et al.*, 2014, et de Rautureau *et al.*, 2010). Au sein de réseaux libres d'échelle, les nœuds les plus connectés jouent un rôle prépondérant dans la propagation d'un agent pathogène. Par conséquent, les mesures de biosécurité ciblant ces nœuds sont particulièrement efficaces (Kiss *et al.*, 2006). Le réseau du pâturage, quant à lui, est un réseau spatial. Les contraintes physiques du terrain influencent donc la vulnérabilité du réseau (Barthélemy, 2011).

La propagation au pâturage ne représente qu'une des voies de propagation d'un agent pathogène, les mouvements d'animaux étant une autre voie importante. Bien que cela soit impossible à l'heure actuelle à cause de l'anonymisation des données RPG, il serait intéressant de combiner les données du pâturage avec les données de mouvements d'animaux afin d'étudier le risque structurel global de l'élevage français avec des méthodes d'analyse de réseaux sociaux.

Cette étude a porté sur le risque structurel du pâturage français d'un point de vue général. Mais que pouvons-nous en conclure du point de vue plus spécifique de la tuberculose bovine ? Les réseaux construits ici avec une largeur de zones tampon de 1,5 mètre ont permis de modéliser la transmission directe par-dessus les clôtures, voie de transmission décrite pour *M. bovis*. Mais l'agent de la tuberculose bovine peut également se propager localement. White *et al.* (2013) ont décrit une

transmission au voisinage sur un kilomètre autour des foyers. Green *et al.* (2008), quant à eux, ont estimé que la transmission locale pouvait propager l'infection sur 6 km autour des foyers. Cette propagation locale à plus longue distance pourrait être due à des pratiques d'élevages (comme le prêt de taureau) et aux contacts avec des animaux infectés de la faune sauvage. Or, le pâturage est déjà favorable à la propagation d'agents pathogènes pour une largeur de zone tampon de 500 mètres (soit une distance entre pâtures de un kilomètre). Par conséquent, nous pouvons en conclure qu'il l'est également pour la propagation de *M. bovis*.

Cependant, il est possible que la facilité avec laquelle la bactérie peut se propager sur le réseau du pâturage varie selon les régions. En effet, des différences de pratiques d'élevages existent entre les régions (élevages laitiers du grand ouest face aux élevages allaitants du centre de la France). Il existe également des différences de densité de populations sauvages selon les zones. Par exemple, pour 2010, la densité de sangliers pour la Côte d'Or a été estimée à 4,3 animaux/km², alors qu'elle a été de 1,3 animaux/km² pour les Pyrénées Atlantiques (estimation à partir des tableaux de chasse, données ONCFS). Il serait donc intéressant de qualifier ce risque structurel à une échelle plus locale que celle de cette étude, par exemple, à l'échelle de petites régions agricoles pour prendre en compte la diversité des paysages.

Dans un second temps, interrogeons-nous sur les mesures de biosécurité possibles face à *M. bovis*. L'infection des bovins étant chronique et le plus souvent asymptomatique, le confinement des animaux (que ce soit en bâtiment ou sur des pâtures) *ad vitam aeternam* est impossible. Une première série de mesures sur le court terme serait de limiter les pratiques d'élevages favorisant les contacts indirects entre exploitations (comme le partage de pâtures, les points d'eau communs ou les prêts de matériels). Dans un second plan, sur un plus long terme, une solution serait de replanter des haies pour limiter les contacts directs entre bovins de plusieurs élevages. Néanmoins, cette mesure devrait être prise dans plus de 35% des exploitations pour être efficace à l'échelle de la population. Une autre solution à long terme pourrait être une réorganisation du pâturage, par exemple, avec une distance minimale entre deux pâtures. Étant une mesure de biosécurité stricte, cette mesure serait parmi les plus efficaces et nécessiterait d'être instaurée dans une exploitation sur cinq (en priorité les exploitations avec les pâtures les plus centrales) pour contrôler la transmission par contacts directs. Enfin, associer les pâtures avec les lots d'animaux pour limiter la transmission de l'infection au sein d'une exploitation pourrait également être envisageable. Cependant, au vu des seuils de percolation pour les mesures de biosécurité intra-exploitation, il est probable que l'application seule de cette mesure soit insuffisante pour limiter la propagation de *M. bovis* au pâturage.

BILAN SUR LE RÔLE DES CONTACTS AU PÂTURAGE

Les objectifs de cette partie ont porté sur le rôle des contacts au pâturage dans la propagation de l'agent de la tuberculose bovine. Dans un premier temps, notre but a été de décrire le risque structurel du réseau du pâturage par des méthodes d'analyse de réseaux sociaux. Puis, nous avons voulu déterminer des mesures de lutte efficaces vis-à-vis de cette propagation en employant des analyses de percolation.

Même si les pâtures semblent peu connectées aux premiers abords, la connectivité du réseau du pâturage est en fait très élevée lorsque nous regardons les exploitations détentrices de pâtures : à partir d'une exploitation donnée, il est possible d'atteindre quasiment toutes les autres exploitations. Il est donc facile pour *Mycobacterium bovis* de se propager par les contacts au pâturage. De plus, malheureusement, peu de mesures semblent réellement efficaces pour limiter la propagation de l'agent infectieux au pâturage. Bien que des mesures ciblant les exploitations les plus centrales se montrent plus pertinentes que des mesures aléatoires, elles nécessitent d'être implémentées au niveau d'environ un quart des exploitations pour être efficaces. Les mesures les plus efficaces sont celles qui limitent la propagation de l'infection autant entre les pâtures d'une même exploitation qu'entre les pâtures d'exploitations différentes.

En conclusion, la structure du réseau du pâturage est favorable à la propagation de l'infection et cette propagation est difficile à enrayer par des mesures ne s'appliquant qu'aux pâtures.

CHAPITRE 3 : RECONSTITUTION DE LA PROPAGATION DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

Nous avons pu voir que le réseau du commerce de bovins et le réseau du pâturage sont tous deux favorables à la propagation de l'agent de la tuberculose bovine. Les deux mécanismes qui définissent ces réseaux, c'est-à-dire les contacts par le commerce et les contacts au pâturage, sont complémentaires, même si le rôle des contacts au pâturage semble quantitativement plus fort que celui des contacts par le commerce.

Afin de quantifier plus précisément le rôle de ces deux mécanismes, l'objectif de cette partie a été de construire un modèle dynamique permettant de reproduire la circulation de l'infection en France entre 2005 et 2014.

La tuberculose bovine est une infection chronique, d'évolution lente, souvent asymptomatique et avec un taux de transmission faible. Par conséquent, pour modéliser la propagation de son agent pathogène, il a fallu pouvoir considérer individuellement les bovins. En effet, selon leur historique, deux bovins d'un élevage n'auront pas le même risque d'être infecté et d'excréter la bactérie. Un bovin infecté peut ainsi passer par plusieurs élevages avant que son infection ne soit dépistée. À l'inverse, un bovin peut avoir été en présence d'un bovin infecté sans être lui-même infecté. Afin de pouvoir prendre en compte l'histoire de vie des bovins (c'est-à-dire la séquence d'élevages où ils ont vécu), l'approche choisie a été un modèle dynamique individu-centré.

Pour les mêmes raisons, il a été nécessaire de modéliser la dynamique intra-élevage de l'infection. Bekara *et al.* (2014b) ont publié un modèle de la dynamique intra-élevage en France dont les paramètres infectieux (taux de transmission et temps de latence) ont été estimés en utilisant des données de terrain. Ce modèle est un modèle dynamique à compartiments, en temps discret (pas de temps mensuel) avec une transmission dépendante de la fréquence d'animaux infectieux. Le statut des bovins y est représenté par trois états : susceptible, exposé et infectieux. Ce modèle, adapté en modèle individu-centré, a servi de base pour la dynamique intra-élevage. Puis, il a fallu ajouter la dynamique inter-élevages avec les contacts par le commerce et au pâturage. Comme nous avons voulu reconstruire la circulation de la tuberculose bovine, nous avons choisi de construire un modèle dirigé par les données (c'est-à-dire dans lequel les données de population, telles que la liste des bovins de chaque élevage et leurs mouvements, sont explicitement intégrées), afin de reproduire le plus fidèlement possible la dynamique de population réelle.

Une fois validé, ce modèle nous permettra de quantifier le rôle de chacun des mécanismes de propagation mais également de comparer des programmes de lutte pour déterminer les plus à même d'éradiquer l'infection sur le territoire français.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. LES DONNÉES

1.1.1. Les données de la BDNI

Afin de simuler la propagation de la tuberculose bovine sur le territoire français pour la période 2005 - 2014, nous avons utilisé les données de la BDNI pour cette période (*cf.* chapitre 1). En effet, la BDNI renferme l'histoire de vie de tous les bovins présents sur le territoire français métropolitain (naissance, mouvements vers un autre élevage, mort). À partir des données de la BDNI, nous avons généré un tableau de données contenant pour chaque bovin présent sur le territoire entre juillet 2005 et juin 2014 : le numéro d'identifiant unique du bovin, le numéro EDE de l'élevage, le mois d'entrée du bovin dans l'élevage, le mois de sortie du bovin dans l'élevage, le sexe du bovin, sa date de naissance, la date de son premier vêlage (pour les femelles uniquement) et une variable binaire valant 1 si le bovin est sorti vers l'abattoir (ou s'il est mort) ou 0 sinon. Ce tableau contenait 256 873 664 enregistrements pour 82 890 044 bovins détenus par 298 420 élevages.

1.1.2. Les données du RPG

Les données anonymisées du RPG (*cf.* chapitre 2) nous ont fourni des informations sur la localisation géographique des pâtures et donc sur les potentiels contacts au pâturage entre animaux d'élevages différents. Nous avons utilisé ces informations pour construire une matrice d'adjacence des pâtures entre les élevages bovins répertoriés dans la BDNI.

Pour cela, nous avons calculé la probabilité qu'une paire d'exploitations enregistrées dans le RPG soit en contact par des pâtures voisines. Le siège social de chaque exploitation du RPG a été localisé de façon arbitraire dans la commune comprenant le plus grand nombre de ses pâtures. Ainsi, nous avons pu calculer le nombre d'exploitations par commune dans les données anonymisées du RPG (noté N_i pour la commune i). Toujours à partir des données du RPG, nous avons calculé, pour chaque paire de communes i et j , le nombre de paires d'exploitations (noté $X_{i,j}$) en contact au pâturage (dans le cas où $j = i$, les deux exploitations étaient localisées dans la même commune). Nous avons considéré comme « en contact », des exploitations du RPG possédant des pâtures dont les bordures étaient distantes de moins de 3 mètres, c'est-à-dire les exploitations en contact selon le réseau des exploitations construit avec une largeur de zone tampon de 1,5 mètre (*cf.* chapitre 2). Enfin, nous avons calculé la probabilité $p_{i,j}$ qu'une exploitation de la commune i soit en contact avec une

exploitation de la commune j , selon les données du RPG (Équation 2).

$$p_{i,j} = \frac{X_{i,j}}{N_i (1_{j \neq i} \times N_j + 1_{j=i} \times (N_i - 1))}$$

Équation 2. Probabilité $p_{i,j}$ que deux exploitations de deux communes données i et j soient en contact par des pâtures voisines. $X_{i,j}$ le nombre de paires d'exploitations en contact par voisinage de pâture ; N_i le nombre d'exploitations du RPG dans la commune i ; $1_{condition}$ la fonction indicatrice valant 1 quand la condition est vérifiée et 0 sinon.

Puis, grâce à cette probabilité $p_{i,j}$, et pour chacun des élevages de la BDNI, nous avons tiré au sort une liste de voisins de pâture. Pour cela, nous avons localisé chaque élevage de la BDNI dans la commune de son siège social. Ensuite, pour chaque paire possible d'élevages (E_1, E_2), nous avons tiré au sort l'existence d'un contact sur pâture entre E_1 et E_2 grâce à une épreuve de Bernouilli de paramètre $p = p_{i,j}$, où i est la commune de E_1 et j celle de E_2 . Nous avons ainsi pu construire une matrice d'adjacence du réseau de contacts sur pâtures entre élevages bovins de la BDNI.

Afin de déterminer si le réseau ainsi construit pour les élevages de la BDNI était proche de celui observé avec les données anonymisées du RPG, nous avons comparé ces deux réseaux pour plusieurs indicateurs : nombre de nœuds de degré supérieur à 1, nombre de liens, densité, transitivité, distribution des degrés et taille du plus grand composant (Tableau 21).

Le réseau BDNI contenait un nombre de nœuds de degré supérieur à 1 égal à 189 932, soit 75% du nombre de nœuds du réseau RPG (les élevages bovins représentaient au moins 78% des exploitations du RPG, cf. chapitre 2) et un nombre de liens égal à 536 110, soit 59% de celui du réseau des exploitations du RPG. La densité des deux réseaux était du même ordre de grandeur ($3,0 \times 10^{-5}$ contre $2,2 \times 10^{-5}$). Par contre, la transitivité du réseau BDNI généré était inférieure à celle du réseau des exploitations RPG (0,09 et 0,24). Enfin, la distribution de degrés entre les deux réseaux ainsi que la taille du plus grand composant étaient proches pour les deux réseaux.

Réseau	Réseau des exploitations	Réseau généré
Base de données	RPG	BDNI
Nombre de nœuds de degré ≥ 1	253 065	189 932
Nombre de liens	910 121	536 110
Densité ($\times 10^{-5}$)	2,2	3,0
Transitivité	0,24	0,09
Degrés moyens [2,5ème centile - 97,5ème centile]	7,0 [1 - 23]	5,6 [1 - 16]
Taille du plus grand composant (pourcentage de nœuds inclus dans le composant)	240 349 (95%)	180 733 (95%)

Tableau 21. Comparaison du réseau de contacts par le pâturage entre élevages bovins présents dans la BDNI (réseau construit) et du réseau des exploitations du RPG (largeur des zones tampon prise en compte : 1,5 mètre).

1.1.3. Les autres données

Nous avons utilisé les données concernant les foyers de tuberculose bovine entre juillet 2005 et juin 2014 fournies par la DGAI (identifiant des élevages et date de confirmation de l'infection, cf. chapitre 1).

Enfin, comme dans le chapitre 1, pour chacune des neuf campagnes de production (de juillet 2005 à juin 2014), nous avons classé les élevages selon des types de production. La classification était également une simplification de la typologie d'élevage proposée par Carole Sala (Anses Lyon, cf. annexe 3). Pour le modèle, nous avons regroupé les élevages selon les pratiques au pâturage (par exemple, les bovins des élevages engraisseurs n'ont pas accès au pâturage). Ainsi, cinq types d'élevage ont été définis : laitier ou mixte, allaitant, très petit élevage, engraisseur et autre (Tableau 22). Cette classification s'appuie, pour chaque campagne de production (de juillet à juin de l'année suivante), sur le nombre de vêlages par race (laitière, allaitante ou mixte), le nombre de femelles de plus de deux ans et le nombre de mâles vendus à l'abattoir.

Types d'élevage	Critères d'inclusion
Laitier ou Mixte	Plus de 10 vêlages de femelles de races laitières ou mixtes
Allaitant	Moins de 10 vêlages de femelles de races laitières Plus de 10 vêlages de femelles de races allaitantes
Très petit élevage	Moins de 10 vêlages toutes races confondues Moins de 10 femelles de plus de deux ans Moins de 10 mâles vendus à l'abattoir
Engraisseur	Moins de 10 vêlages toutes races confondues Plus de 10 mâles vendus à l'abattoir
Autre	Élevages ne remplissant pas les critères précédents

Tableau 22. Classification des élevages pour la campagne. Tous les critères d'inclusion doivent être vérifiés pour qu'un élevage soit classé dans un type défini. Classification fondée sur la typologie d'élevage de Carole Sala (Anses Lyon).

1.2. LA CONCEPTUALISATION DU MODÈLE INTER-ÉLEVAGES

Nous avons développé un modèle stochastique, individu-centré, en temps discret avec un pas de temps mensuel et dirigé par les données. Les individus représentés sont les bovins. Les dynamiques intra- et inter-élevages sont représentées dans le modèle. La dynamique d'ensemble de l'infection résulte de trois processus : un processus démographique, dirigé par les données de la BDNI, un processus infectieux ainsi qu'un processus de dépistage et de contrôle de l'infection.

Toutes les variables et paramètres du modèle sont résumés dans des tableaux récapitulatifs suivants (Tableau 23 à Tableau 26).

notation	description
\mathcal{A}	Ensemble des bovins présents en France entre le 1 ^{er} juillet 2005 et le 30 juin 2014
\mathcal{F}	Ensemble des élevages français ayant détenu au moins un bovin entre le 1 ^{er} juillet 2005 et le 30 juin 2014
\mathcal{L}	Ensemble des lots possibles pour les différents types d'élevages $\mathcal{L} = \{La, Lb, Lc, Ld, Aa, Ab, Ac, Ad, TPE, Eng, Aut\}$
\mathcal{H}	Ensemble des états de santé pour un bovin vis-à-vis de l'infection $\mathcal{H} = \{S, E, I\}$
\mathcal{D}	Ensemble des états pour un bovin vis-à-vis de la détection et du contrôle de l'infection $\mathcal{D} = \{ND, IDSp, IDCp, CA, CP\}$

Tableau 23. Domaines de définition des variables d'états.

notation	description	Domaine de définition	Dirigée par la BDNI
$h_t^{(x)}$	État de santé de x au pas de temps t	\mathcal{H}	Non
$f_t^{(x)}$	Élevage de x au pas de temps t	\mathcal{F}	Oui
$s^{(x)}$	Sexe de x	$\{M\grave{a}le, Femelle\}$	Oui
$a_t^{(x)}$	Age de x au pas de temps t (en mois)	≥ 0	Oui
$l_t^{(x)}$	Lot de x au pas de temps t , fonction de $s^{(x)}$ et de $a_t^{(x)}$	\mathcal{L}	Oui
$d_t^{(x)}$	État de x au pas de temps t vis-à-vis de la détection et du contrôle de l'infection	\mathcal{D}	Non

Tableau 24. Variables d'états pour un bovin x au pas de temps t .

notation	description	valeurs	source
β_{bat}	Taux de transmission de <i>M. bovis</i> dans un bâtiment	0,43 mois ⁻¹ [0,16 – 0,84]	Bekara <i>et al.</i> , 2014b
β_{pat}	Taux de transmission de <i>M. bovis</i> au pâturage	0,08 mois ⁻¹ [0,01 – 0,32]	Bekara <i>et al.</i> , 2014b
α	Taux de transition de l'état <i>E</i> vers l'état <i>I</i>	0,28 mois ⁻¹ [0,13 – 0,56]	Bekara <i>et al.</i> , 2014b
δ	Fraction du taux de transmission au pâturage lors de contacts infectieux par-dessus les clôtures	[0,1]	Scénario
Se_{aba}	Sensibilité de l'inspection <i>post-mortem</i> à l'abattoir	0,71	VLA, 2011
Sp_{aba}	Spécificité de l'inspection <i>post-mortem</i> à l'abattoir	1	VLA, 2011
Se_{insR}	Sensibilité de l'abattage diagnostique	0,96	VLA, 2011
Sp_{insR}	Spécificité de l'abattage diagnostique	1	VLA, 2011
Se_{IDS}	Sensibilité de l'IDS	0,94	VLA, 2011
Sp_{IDS}	Spécificité de l'IDS	0,91	VLA, 2011
Se_{IDC}	Sensibilité de l'IDC	0,61	VLA, 2011
Sp_{IDC}	Spécificité de l'IDC	1	VLA, 2011
Se_{histo}	Sensibilité de l'histologie	0,63	VLA, 2011
Sp_{histo}	Spécificité de l'histologie	1	VLA, 2011
Se_{bact}	Sensibilité de la bactériologie	0,74	VLA, 2011
Sp_{bact}	Spécificité de la bactériologie	0,99	VLA, 2011
Δt_{enq}	Période de temps prise en compte lors des enquêtes épidémiologiques pour considérer un élevage ayant acheté ou vendu à l'élevage foyer comme un élevage en lien avec ce foyer	36 mois	-
$p_{enq\ com}$	Probabilité d'identifier les élevages en lien avec un foyer par le commerce dans le cadre des enquêtes épidémiologiques (en pourcentage)	{0%, 50%, 100%}	Scénario
$p_{enq\ pat}$	Probabilité d'identifier les élevages en lien avec un foyer par le pâturage dans le cadre des enquêtes épidémiologiques (en pourcentage)	{0%, 50%, 100%}	Scénario

Tableau 25. Paramètres du modèle.

notation	description	domaine
$m_t^{(x)}$	Vaut 1 si x meurt au pas de temps t , 0 sinon Fixé à 1 si : - x meurt ou est abattu au cours du pas de temps d'après les données BDNI - x est abattu dans le cadre d'un abattage diagnostique (processus simulé de dépistage et de contrôle) - $f_t^{(x)}$ est soumis à un abattage total après confirmation de l'infection (processus simulé de dépistage et de contrôle)	$\{0,1\}$
$bat_t^{(x)}$	Vaut 1 si x a accès aux bâtiments au cours du pas de temps t , 0 sinon	$\{0,1\}$
$pat_t^{(x)}$	Vaut 1 si x a accès au pâturage au cours du pas de temps t , 0 sinon	$\{0,1\}$
$\lambda_t^{(x)}$	Force d'infection s'appliquant sur x au pas de temps t	≥ 0
$\beta(y, z, t)$	Taux de transmission de <i>M. bovis</i> pour les bovins du lot z de l'élevage y $\beta(y, z, t) = \begin{cases} \beta_{bat} & \text{si } bat_t^{(x)} = 1 \\ \beta_{pat} & \text{sinon} \end{cases}$	$\{\beta_{bat}, \beta_{pat}\}$
$inf(y, z, t)$	Nombre d'animaux dans l'état I dans le lot z de l'élevage y au pas de temps t $inf(y, z, t) = \sum_{i \in \mathcal{A}} 1_{f_t^{(i)}=y} \times 1_{l_t^{(i)}=z} \times 1_{h_t^{(i)}=I}$	≥ 0
$tot(y, z, t)$	Nombre d'animaux dans le lot z de l'élevage y au pas de temps t $tot(y, z, t) = \sum_{i \in \mathcal{A}} 1_{f_t^{(i)}=y} \times 1_{l_t^{(i)}=z}$	≥ 0
$vois(y, j)$	Vaut 1 si l'élevage j est voisin de l'élevage y d'après la matrice d'adjacence des pâtures	$\{0,1\}$
$qIDS_t^{(y)}$	Vaut 1 si des tests en IDS doivent être réalisés dans l'élevage y au cours du pas de temps t , 0 sinon Fixé à 1 si : - IDT de routine (IDS en première intention) selon le rythme $Rdep_t^{(y)}$ - IDT annuelle (IDS en première intention) lors de suivi renforcé - Lien épidémiologie avec un foyer	$\{0,1\}$
$qIDC_t^{(y)}$	Vaut 1 si des tests en IDC doivent être réalisés dans l'élevage y au cours du pas de temps t , 0 sinon Fixé à 1 si : - IDT de routine (IDC en première intention) selon le rythme $Rdep_t^{(y)}$ - IDT annuelle (IDC en première intention) lors de suivi renforcé - Recontrôle des animaux 6 semaines après un résultat positif en IDS sur au moins un des animaux de y - Contrôle des animaux suite à l'identification de lésions évocatrices à l'abattoir (abattage de routine) sur un des animaux de y mais sans confirmation de l'infection - Recontrôle des animaux 6 semaines après un résultat positif en IDC sur au moins un des animaux de y mais sans confirmation de l'infection (pas de lésions évocatrices détectées à l'abattoir ou résultats négatifs de l'histologie et de la bactériologie).	$\{0,1\}$
$Rdep_t^{(y)}$	Le rythme de prophylaxie du département de l'élevage y au pas de temps t (calculé au 1 ^{er} juillet de chaque année en fonction de l'incidence du département durant les 6 années précédentes) - 1 : Annuel par défaut - 2 : Biennal si incidence cheptel apparente annuelle < 1% depuis 2 ans - 3 : Triennal si incidence cheptel apparente annuelle < 0,2% depuis 4 ans - 4 : Quadriennal si incidence cheptel apparente annuelle < 0,1% depuis 6 ans	$\{1,2,3,4\}$

 Tableau 26. Autres variables pour un bovin x du lot z de l'élevage y au pas de temps t .

1.2.1. Le processus démographique

Soit \mathcal{A} , l'ensemble des bovins de la BDNI présents en France pendant la période d'étude et soit \mathcal{F} , l'ensemble des élevages détenteurs de ces bovins durant cette même période (Tableau 23). Soit un bovin $x \in \mathcal{A}$ et t le pas de temps en cours, nous pouvons définir $f_t^{(x)}$ l'élevage détenteur de x au pas de temps t , $s^{(x)}$ le sexe de x , $a_t^{(x)}$ l'âge de x au pas de temps t et $m_t^{(x)}$ une variable valant 1 si le bovin x meurt au cours du pas de temps t et 0 sinon (Tableau 24 et Tableau 26).

Au sein des élevages, les animaux sont regroupés en lots d'animaux de même statut physiologique. Soit \mathcal{L} l'ensemble des lots possibles avec $\mathcal{L} = \{La, Lb, Lc, Ld, Aa, Ab, Ac, Ad, TPE, Eng, Aut\}$, et $l_t^{(x)}$ le lot du bovin x au pas de temps t (Tableau 23, Tableau 24 et Tableau 27). Le modèle recalcule $l_t^{(x)}$ à chaque pas de temps, permettant les mouvements entre lots au sein d'un même élevage avec le vieillissement des animaux.

Types d'élevage	$l_t^{(x)}$	Caractéristique des bovins
Laitier ou Mixte	La	Tous les mâles
	Lb	Les génisses de moins de 12 mois
	Lc	Les génisses de plus de 12 mois
	Ld	Les vaches
Allaitant	Aa	Les mâles de plus de 8 mois
	Ab	Les génisses entre 8 et 24 mois
	Ac	Les génisses de plus de 24 mois
	Ad	Les vaches et les veaux de moins de 8 mois
Très petit élevage	TPE	Tous les bovins
Engraisseur	Eng	Tous les bovins
Autre	Aut	Tous les bovins

Tableau 27. Définition des lots selon les types d'élevages.

Selon le mois et le lot dans lequel ils se trouvent, les animaux peuvent être confinés dans les bâtiments ou avoir accès au pâturage. Nous avons donc défini deux variables $bat_t^{(x)}$ (respectivement $pat_t^{(x)}$) valant 1 si l'animal x a accès au bâtiment (respectivement au pâturage) au cours du pas de temps t et 0 sinon (avec $bat_t^{(x)} + pat_t^{(x)} \in \{1,2\}$) (Tableau 26).

1.2.2. Le processus infectieux

Nous définissons, pour chaque animal $x \in \mathcal{A}$, au pas de temps t , un état de santé $h_t^{(x)}$ prenant ses valeurs dans \mathcal{H} avec $\mathcal{H} = \{S, E, I\}$ (Tableau 23 et Tableau 24) :

- S : Susceptible, le bovin n'est pas infecté par l'agent de la tuberculose bovine ;
- E : Latent, le bovin a été infecté par l'agent de la tuberculose bovine mais il n'est pas infectieux, il n'a pas de lésions, l'infection ne peut être détectée que par une IDT ;
- I : Infectieux, le bovin est infecté et infectieux, il excrète la bactérie et présente des lésions, l'infection peut être détectée par une inspection post-mortem ou une IDT, des tests au laboratoire réalisés sur les lésions permettent de confirmer l'infection.

Un bovin x peut changer d'état de santé selon le diagramme de la Figure 34.



Figure 34. Diagramme de transition de l'état de santé d'un animal x . S pour susceptible, E pour latent et I pour infectieux.

Nous avons considéré que les animaux naissent dans l'état S .

Le premier événement du processus infectieux correspond à l'infection d'un bovin susceptible par contact avec un bovin infectieux : transition de l'état S à l'état E , de probabilité $P(h_{t+1}^{(x)} = E | h_t^{(x)} = S)$ (Équation 3). La survenue de cet événement est modélisée par des épreuves de Bernoulli de paramètre $P(h_{t+1}^{(x)} = E | h_t^{(x)} = S)$.

$$P(h_{t+1}^{(x)} = E | h_t^{(x)} = S) = 1 - e^{-\lambda_t^{(x)}}$$

Équation 3. Probabilité de transition de l'état S à l'état E pour un bovin x au cours du pas de temps t .

$\lambda_t^{(x)}$ est la force d'infection s'appliquant sur le bovin x au pas de temps t (Tableau 27 et Équation 4). Elle comprend une force d'infection intra-troupeau et une force d'infection inter-troupeaux. Elle dépend donc à la fois du nombre de bovins (total et infectieux), du lot de x au pas de temps t et du nombre de bovins (total et infectieux) des lots ayant accès au pâturage chez les voisins de l'élevage de x au cours du pas de temps t . En effet, nous avons considéré que l'agent de la tuberculose bovine ne circulait qu'en intra-lot au sein d'un élevage infecté, la transmission inter-lots dans un même élevage s'effectuant lorsqu'un bovin infecté changeait de lot.

$$\lambda_t^{(x)} = \beta \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right) \frac{\inf \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right)}{\text{tot} \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right)} + \delta \times \beta_{pat} \times pat_t^{(x)} \left[\sum_{y \in \mathcal{A}} \text{vois} \left(f_t^{(x)}, f_t^{(y)} \right) \times pat_t^{(y)} \times \frac{\inf \left(f_t^{(y)}, l_t^{(y)}, t \right)}{\text{tot} \left(f_t^{(y)}, l_t^{(y)}, t \right)} \right]$$

Équation 4. Force d'infection s'appliquant sur x au pas de temps t .

$\beta \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right)$ est le taux de transmission de *M. bovis* (Tableau 26). Nous avons fait l'hypothèse que celui-ci variait selon que les bovins sont dans un bâtiment (β_{bat} – transmission plus fréquente) ou au pâturage (β_{pat} – transmission moins fréquente). La valeur de $\beta \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right)$ dépend du lot de x au pas de temps t . Nous avons considéré que le taux de transmission, dans le cas de contacts infectieux par-dessus la clôture, est une fraction (δ) du taux de transmission au pâturage (β_{pat}) (Tableau 25). Ce paramètre δ représente la diminution de la fréquence de contacts entre animaux de deux pâtures voisines à cause des clôtures, par rapport à la fréquence de contacts entre animaux présents sur une même pâture. Il modélise également le fait que les animaux ne sont pas nécessairement présents au même moment sur les pâtures voisines.

$\inf \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right)$ et $\text{tot} \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right)$ représentent respectivement le nombre de bovins infectieux dans le lot de x au pas de temps t et le nombre de bovins total dans ce même lot (Tableau 26, Équation 5 et Équation 6).

$$\inf \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right) = \sum_{y \in \mathcal{A}} 1_{f_t^{(y)}=f_t^{(x)}} \times 1_{l_t^{(y)}=l_t^{(x)}} \times 1_{h_t^{(y)}=I}$$

Équation 5. Nombre de bovins infectieux dans le lot de x au pas de temps t . $1_{condition}$ représente la fonction indicatrice valant 1 si la condition est vérifiée et 0 sinon.

$$\text{tot} \left(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t \right) = \sum_{y \in \mathcal{A}} 1_{f_t^{(y)}=f_t^{(x)}} \times 1_{l_t^{(y)}=l_t^{(x)}}$$

Équation 6. Nombre de bovins total dans le lot de x au pas de temps t .

Enfin, $\text{vois} \left(f_t^{(x)}, f_t^{(y)} \right)$ est une variable prenant la valeur 1 si les élevages des bovins x et y au pas de temps t sont voisins selon la matrice d'adjacence des pâtures, et 0 sinon (Tableau 26).

Le second événement du processus infectieux est le début de l'excrétion chez un animal infecté : transition de l'état E à l'état I de probabilité $P(h_{t+1}^{(x)} = I | h_t^{(x)} = E)$. Nous avons considéré que cet événement se produisait selon une probabilité constante α , correspondant à l'inverse du temps de latence (Tableau 25, Équation 7). De même que pour les autres événements d'infection, la survenue de cet événement chez les bovins latents est modélisée par des épreuves de Bernoulli de paramètre $P(h_{t+1}^{(x)} = I | h_t^{(x)} = E)$.

$$P(h_{t+1}^{(x)} = I | h_t^{(x)} = E) = \alpha$$

Équation 7. Probabilité de transition de l'état E à l'état I (début de l'excrétion) pour un bovin.

1.2.3. Le processus de dépistage et de contrôle

Pour chaque animal de \mathcal{A} , nous définissons, pour l'animal x au pas de temps t , un état vis-à-vis de la détection et du contrôle de l'infection $d_t^{(x)}$ prenant ses valeurs dans \mathcal{D} avec $\mathcal{D} = \{ND, IDSp, IDCp, CA, CP\}$ (Tableau 23 et Tableau 24) :

- ND : Non détecté, l'animal est considéré non infecté ;
- $IDSp$: Positif en IDS, l'animal a été soumis à une IDS et a donné un résultat non négatif ;
- $IDCp$: Positif en IDC, l'animal a été soumis à une IDC et a donné un résultat non négatif ;
- CP : Infection confirmée suite à une suspicion en prophylaxie, l'animal a été abattu (abattage diagnostique) et l'infection a été confirmée par les analyses de laboratoire (histologie ou bactériologie) ;
- CA : Infection confirmée suite à une suspicion à l'abattoir, l'animal a été abattu (abattage de routine) et l'infection a été confirmée par des analyses bactériologiques.

Ce processus regroupe six transitions possibles au niveau individuel (Figure 35) dont cinq sont stochastiques (épreuves de Bernoulli). Pour chaque élevage, le calcul des pas de temps, auquel ces six transitions ont lieu, est déterministe et simule la mise en œuvre, au niveau élevage, du protocole de dépistage et de contrôle de la tuberculose bovine tel que décrits dans la directive européenne 64/432/EEC (cf. introduction générale).

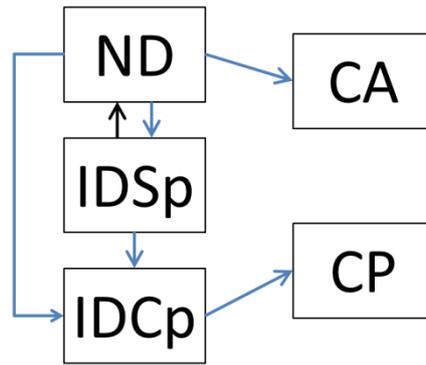


Figure 35. Diagramme de transition de l'état d'un animal x vis-à-vis de la détection et du contrôle de l'infection. *ND* pour « non détecté » ; *IDSp* pour « positif en IDS » ; *IDCp* pour « positif en IDC » ; *CP* pour « infection confirmée suite à une suspicion en prophylaxie » ; *CA* pour « infection confirmée suite à une suspicion à l'abattoir » ; en bleu, les transitions stochastiques.

Le premier événement possible est la détection de l'infection suite à une inspection de routine à l'abattoir : transition de *ND* à *CA* de probabilité $P(d_{t+1}^{(x)} = CA | d_t^{(x)} = ND)$ (Équation 8). Cette transition se produit lorsque l'animal a été abattu, que des lésions évocatrices ont été identifiées lors de l'inspection de routine à l'abattoir et que les analyses bactériologiques ont donné un résultat positif trois mois plus tard (temps de réalisation des examens bactériologiques). Cet événement peut se produire que l'animal soit infectieux (vrai positif) ou non (faux positif).

$$P(d_{t+1}^{(x)} = CA | d_t^{(x)} = ND) = m_{t-3}^{(x)} \left[1_{h_{t-3}^{(x)}=I} \times Se_{aba} \times Se_{bact} + 1_{h_{t-3}^{(x)} \neq I} (1 - Sp_{aba})(1 - Sp_{bact}) \right]$$

Équation 8. Probabilité que l'infection soit confirmée suite à la découverte de lésions évocatrices lors de l'inspection de routine à l'abattoir.

Le deuxième événement possible est une réaction positive à une IDS : transition de *ND* à *IDSp* de probabilité $P(d_{t+1}^{(x)} = IDSp | d_t^{(x)} = ND)$ (Équation 9). Cette transition a lieu lorsque l'animal a été soumis à une IDS et qu'elle a donné une réaction positive (vrai positif pour les bovins *E* et *I*, faux positif pour les bovins *S*). L'IDS ne peut être réalisée que sur des bovins de plus de 6 semaines ($a_t^{(x)} > 1$ mois). La réalisation d'une IDS au cours du pas de temps t est contrôlée par la variable $qIDS_t^{(f_t^{(x)})}$ valant 1 si une IDS doit être faite dans le troupeau $f_t^{(x)}$ au cours du pas de temps t et 0 sinon (Tableau 26).

$$P\left(d_{t+1}^{(x)} = IDSp \mid d_t^{(x)} = ND\right) = qIDS_t^{(f_t^{(x)})} \times 1_{a_t^{(x)} > 1} \left[1_{h_t^{(x)} \neq S} \times Se_{IDS} + 1_{h_t^{(x)} = S} (1 - Sp_{IDS}) \right]$$

Équation 9. Probabilité qu'un bovin ait une réaction positive en IDS.

Le troisième événement est une réaction positive en IDC d'un bovin déjà positif en IDS : transition de *IDSp* à *IDCp* de probabilité $P\left(d_{t+1}^{(x)} = IDCp \mid d_t^{(x)} = IDSp\right)$ (Équation 10). De même que précédemment, cette transition peut avoir lieu autant pour un animal *S* (faux positif) que pour un animal *E* ou *I* (vrai positif). La réalisation de l'IDC est contrôlé par la variable $qIDC_t^{(f_t^{(x)})}$, analogue pour l'IDC de la variable $qIDS_t^{(f_t^{(x)})}$ (Tableau 26).

$$P\left(d_{t+1}^{(x)} = IDCp \mid d_t^{(x)} = IDSp\right) = qIDC_t^{(f_t^{(x)})} \left[1_{h_t^{(x)} \neq S} \times Se_{IDC} + 1_{h_t^{(x)} = S} (1 - Sp_{IDC}) \right]$$

Équation 10. Probabilité qu'un bovin, avec une réaction positive en IDS, ait une réaction positive lors de l'IDC de reconrôle. Sous l'hypothèse que l'IDS et l'IDC soient des tests indépendants.

Comme un bovin considéré comme non infecté (*ND*) peut être soumis à une IDC si un animal de son troupeau a précédemment réagi à une intradermotuberculination (ou si l'IDC est réalisé en première intention dans l'élevage), un quatrième événement est possible avec une transition de *ND* à *IDCp* de probabilité $P\left(d_{t+1}^{(x)} = IDCp \mid d_t^{(x)} = ND\right)$ (Équation 11).

$$P\left(d_{t+1}^{(x)} = IDCp \mid d_t^{(x)} = ND\right) = qIDC_t^{(f_t^{(x)})} \times 1_{a_t^{(x)} > 1} \left[1_{h_t^{(x)} \neq S} \times Se_{IDC} + 1_{h_t^{(x)} = S} (1 - Sp_{IDC}) \right]$$

Équation 11. Probabilité qu'un bovin ait une réaction positive en IDC.

Le cinquième événement est la confirmation de l'infection suite à une IDC positive : transition de *IDCp* à *CP* de probabilité $P\left(d_{t+1}^{(x)} = CP \mid d_t^{(x)} = IDCp\right)$ (Équation 12). Suite à un résultat positif en IDC, le bovin est soumis à un abattage diagnostique. Si des lésions évocatrices sont identifiées à cette occasion, des prélèvements sont envoyés en laboratoire. En premier, une histologie est réalisée. Si le résultat est positif, l'infection est confirmée ; si le résultat est négatif, un examen bactériologique est effectué dans un second temps (délai d'attente pour le résultat de 3 mois). Un résultat positif de cet examen permet de confirmer l'infection. L'abattage diagnostique, l'histologie et la bactériologie

peuvent donner des résultats positifs pour des prélèvements d'animaux I (vrais positifs) ou d'animaux E ou S (faux positifs).

$$\begin{aligned}
 & P\left(d_{t+1}^{(x)} = CP \mid d_t^{(x)} = IDCp\right) \\
 &= m_t^{(x)} \left[1_{h_t^{(x)}=I} \times Se_{insR} \times Se_{histo} + 1_{h_t^{(x)} \neq I} (1 - Sp_{insR})(1 - Sp_{histo}) \right] \\
 &+ 1_{d_{t-3}^{(x)}=IDCp} \times m_{t-3}^{(x)} \left[1_{h_t^{(x)}=I} \times Se_{insR} \times Se_{bact} + 1_{h_t^{(x)} \neq I} (1 - Sp_{insR})(1 - Sp_{bact}) \right]
 \end{aligned}$$

Équation 12. Probabilité que l'infection soit confirmée suite à une réaction positive en IDC. Sous l'hypothèse que l'inspection post-mortem, l'histologie et la bactériologie soient des tests indépendants.

Enfin, le dernier événement est la levée de la suspicion suite à un résultat positif en IDS : la transition de $IDSp$ à ND . Cette transition ne peut avoir lieu que si, et seulement si, tous les bovins de l'élevage $f_t^{(x)}$ donnent un résultat négatif lors des recontrôles en IDC. Par conséquent, elle ne dépend pas des résultats individuels de x aux tests de diagnostic, mais des résultats aux tests diagnostic de tous les animaux de l'élevage de $f_t^{(x)}$.

Par rapport à la directive européenne, les IDT à l'achat ne sont pas simulées dans le modèle. En effet, ces mesures n'étant appliquées en France que pour les mouvements de plus de 6 jours ou pour des élevages à risque, nous avons décidé de ne pas les implémenter dans le modèle.

1.3. LES VALEURS DES PARAMÈTRES DU MODÈLE

1.3.1. Les paramètres démographiques

Les ensembles \mathcal{A} et \mathcal{F} sont fixés par les données de la BDNI, de même que, pour chaque animal, l'élevage détenteur $f_t^{(x)}$, le sexe $s^{(x)}$ et l'âge $a_t^{(x)}$ de x au pas de temps t (Tableau 23 et Tableau 24).

Le paramètre $m_t^{(x)}$ est fixé à 1 pour le pas de temps t (i) si x meurt ou est abattu d'après les données de la BDNI, (ii) si x est abattu dans le cadre d'un abattage diagnostique (simulation du processus de dépistage et de contrôle) ou (iii) si tous les bovins de $f_t^{(x)}$ sont soumis à un abattage total après confirmation de l'infection (simulation du processus de dépistage ou de contrôle) (Tableau 26).

L'ensemble des lots \mathcal{L} définit des lots pour chaque type de production selon des critères d'âge, de sexe et de stade physiologique (pour les femelles uniquement : génisse ou vache) (Tableau 23, Tableau 24 et Tableau 28). Le lot $l_t^{(x)}$ détermine également la valeur de $bat_t^{(x)}$ et de $pat_t^{(x)}$ (Tableau

28). Nous avons considéré que l'accès au pâturage était possible d'avril à novembre. De plus, une fois au pâturage, les bovins n'ont plus accès aux bâtiments : $bat_t^{(x)} = 0$ et $pat_t^{(x)} = 1$. Les seules exceptions sont les femelles adultes des élevages laitiers ou mixtes qui ont à la fois accès aux bâtiments (dont la salle de traite) et au pâturage : $bat_t^{(x)} = 1$ et $pat_t^{(x)} = 1$. Enfin, les veaux des élevages laitiers et les bovins des élevages engraisseurs n'ont jamais accès au pâturage : $bat_t^{(x)} = 1$ et $pat_t^{(x)} = 0$.

$l_t^{(x)}$	$s^{(x)}$	$a_t^{(x)}$	Stade physiologique	$bat_t^{(x)}$	$pat_t^{(x)}$
<i>La</i>	Mâle	≥ 0	/	1	0
<i>Lb</i>	Femelle	[0 - 12] mois	Avant le premier vêlage	1	0
<i>Lc</i>	Femelle	> 12 mois	Avant le premier vêlage	0	1
<i>Ld</i>	Femelle	≥ 0	Après le premier vêlage	1	1
<i>Aa</i>	Mâle	> 8 mois	/	0	1
<i>Ab</i>	Femelle	[8 - 24] mois	Avant le premier vêlage	0	1
<i>Ac</i>	Femelle	> 24 mois	Avant le premier vêlage	0	1
<i>Ad</i>	Femelle	≥ 0	Après le premier vêlage	0	1
	Mâle et Femelle	[0 - 8] mois	/		
<i>TPE</i>	Mâle et Femelle	≥ 0	/	0	1
<i>Eng</i>	Mâle et Femelle	≥ 0	/	1	0
<i>Aut</i>	Mâle et Femelle	≥ 0	/	0	1

Tableau 28. Définition des lots selon les types d'élevages. $l_t^{(x)}$ lot de x au pas de temps t ; $s^{(x)}$ sexe de x ; $a_t^{(x)}$ âge de x au pas de temps t ; valeurs de $bat_t^{(x)}$ et de $pat_t^{(x)}$ pour les animaux du lot entre avril et novembre; seul le lot **Ad** regroupe deux types d'animaux (les vaches et les veaux de moins de 8 mois).

1.3.2. Les paramètres d'infection

Nous avons utilisé les distributions jointes de Bekara *et al.* (2014b) pour tirer au sort, pour chaque simulation, les trois paramètres infectieux (α , β_{bat} et β_{pat}): la médiane pour α était de $0,28 \text{ mois}^{-1}$ [0,13 - 0,56], celle pour β_{bat} de $0,43 \text{ mois}^{-1}$ [0,16 - 0,84] et celle pour β_{pat} de $0,08 \text{ mois}^{-1}$ [0,01 - 0,32] (Tableau 25).

β_{bat} étant supérieur à β_{pat} , nous avons considéré que $\beta(f_t^{(x)}, l_t^{(x)}, t)$ prenait la valeur β_{bat} dès que le bovin x avait accès aux bâtiments ($bat_t^{(x)} = 1$), et β_{pat} sinon (Tableau 26).

Enfin, le paramètre $vois(f_t^{(x)}, f_t^{(y)})$ a été déterminé par la matrice d'adjacence des pâtures (*cf.* paragraphe 1.1.2).

1.3.3. Les paramètres de dépistage

Pour les tests de dépistage et de confirmation, les valeurs de sensibilité et de spécificité choisies (Tableau 25) ont été les valeurs médianes résultant de la méta-analyse du VLA (2011).

Les IDT de routine sont programmées par élevage selon les rythmes départementaux de prophylaxie $Rdep_t^{(f_t^{(x)})}$. Ces rythmes départementaux ont été calculés au 1^{er} juillet de chaque année, selon les incidences cheptel apparentes annuelles départementales des six années précédentes dans la simulation : annuel par défaut, ou biennal (triennal et quadriennal respectivement) si l'incidence cheptel apparente annuelle dans les simulations était inférieure à 1% (0,2% et 0,1% respectivement) depuis 2 années (4 années et 6 années respectivement) (Tableau 26).

$qIDS_t^{(f_t^{(x)})}$ prenait la valeur 1 au pas de temps t pour tous les bovins de l'élevage lors (i) des IDT de routine (IDS en première intention) selon le rythme $Rdep_t^{(f_t^{(x)})}$, ou lors (ii) des IDT annuelles (IDS en première intention) pour les élevages en suivi renforcé (les trois premières années suivant la levée d'une suspicion d'infection dans l'élevage n'ayant pas abouti à une confirmation d'infection), ou lors (iii) de l'identification d'un lien épidémiologique entre l'élevage et un foyer de tuberculose bovine (élevage dont l'infection a été confirmée ; Tableau 26).

$qIDC_t^{(f_t^{(x)})}$ prenait la valeur 1 au pas de temps t pour tous les bovins de l'élevage lors (i) des IDT de routine (IDC en première intention, cas des élevages de Côte d'Or à partir de novembre 2009 d'après l'Arrêté du 18 novembre 2009) selon le rythme $Rdep_t^{(f_t^{(x)})}$, ou lors (ii) des IDT annuelles (IDC en première intention) pour les élevages en suivi renforcé, ou lors (iii) du recontrôle de tous les bovins six semaines (c'est-à-dire deux pas de temps mensuels) après un résultat positif en IDS sur au moins un des animaux de l'élevage, ou lors (iv) du contrôle des bovins suite à l'identification de lésions évocatrices à l'abattoir (abattage de routine) sur au moins un des animaux de l'élevage mais sans confirmation de l'infection, ou lors (v) du recontrôles des bovins six semaines (c'est-à-dire deux pas de temps) après un résultat positif en IDC sur au moins un des animaux de l'élevage mais sans confirmation de l'infection (pas de lésions évocatrices à l'abattage diagnostique ou résultats négatifs de l'histologie et de la bactériologie) (Tableau 26).

Un élevage $f_t^{(x)}$ a été considéré comme suspect si au moins un de ses bovins n'était pas dans l'état ND au pas de temps t . Dans ce cas, des restrictions de mouvements sont appliquées et aucun bovin ne peut entrer ou sortir de l'élevage : soit $x \in \mathcal{A}$ tel que $d_t^{(x)} \neq ND$,

$$\forall (y, z) \in \mathcal{A}, f_t^{(y)} = f_t^{(x)} \Rightarrow f_{t+1}^{(y)} = f_t^{(x)} \text{ et } f_t^{(z)} \neq f_t^{(x)} \Rightarrow f_{t+1}^{(z)} \neq f_t^{(x)}$$

De plus, si l'infection de x est confirmée (x est dans les états CA ou CP), tous les bovins de $f_t^{(x)}$ sont abattus : soit $x \in \mathcal{A}$ tel que $d_t^{(x)} \in \{CA, CP\}$, $\forall y \in \mathcal{A}$, $f_t^{(y)} = f_t^{(x)} \Rightarrow m_{t+1}^{(y)} = 1$. De plus, des enquêtes épidémiologiques sont organisées afin de déterminer les élevages en lien épidémiologique avec l'élevage infecté $f_t^{(x)}$. Ces élevages, dits « en lien avec le foyer », sont ceux ayant acheté ou vendu des bovins à $f_t^{(x)}$ dans les mois précédents (nombre de mois égal à Δt_{enq} fixé à 36 mois, soit 3 ans ; élevages en lien avec le foyer identifiés avec une probabilité $p_{enq\ com}$), ainsi que les élevages ayant des pâtures en contact avec celles de $f_t^{(x)}$ (élevages en lien avec le foyer identifiés avec une probabilité $p_{enq\ pat}$) (Tableau 25). Des IDT, dans les 12 mois suivant la confirmation de l'infection dans $f_t^{(x)}$, sont programmées sur tous les animaux de plus de 6 semaines ($a_t^{(x)} > 1$ mois) des élevages en lien avec le foyer.

1.4. LES CONDITIONS INITIALES

Les simulations ont débuté au 1er juillet 2005. Pour les initialiser, il était nécessaire de disposer de la liste des identifiants des élevages et des bovins infectés à cette date. Néanmoins, ces identifiants étaient inconnus : pour chaque élevage dépisté infecté car seule la date de dépistage de l'infection est connue et non la date d'infection. De plus, Bekara (2014) a montré dans sa thèse que la durée entre la date d'infection et la date de détection peut être longue (entre 2 et 22 mois avec un rythme de tuberculination biennal).

Par conséquent, les conditions initiales ont été générées aléatoirement en fonction (i) de la probabilité de chaque élevage dépisté infecté entre juillet 2005 et juin 2014 d'être déjà infecté au 1er juillet 2005, et (ii) de la distribution du nombre d'animaux infectés dans ces élevages à cette date. Le modèle de Bekara *et al.* (2014b) a été utilisé pour estimer cette probabilité et cette distribution, pour chaque élevage i dépisté infecté entre juillet 2005 et juin 2014, selon l'Algorithme 3.

- (v) Calculer D_i , le nombre de mois entre le 1er juillet 2005 et la date de détection de l'infection de l'élevage i ;
- (vi) Réaliser 1 000 simulations de la dynamique intra-élevage dans l'élevage i selon sa taille et son type de production en 2005 ;
- (vii) Calculer, pour chaque simulation j , $d_{i,j}$, le nombre de mois entre la date d'infection et la date de dépistage de l'infection pour l'élevage i et si $d_{i,j} > D_i$, conserver $H_{i,j}$ le vecteur contenant le nombre d'animaux E et I de chaque lot pour le mois correspondant à juillet 2005 ;
- (viii) Calculer la probabilité empirique p_i que l'élevage i soit infecté au 1er juillet 2005 avec $p_i = \frac{1}{1000} \sum_{j=1}^{1000} \mathbf{1}_{d_{i,j} > D_i}$ où $\mathbf{1}_{d_{i,j} > D_i}$ est la fonction indicatrice valant 1 si $d_{i,j} > D_i$ et 0 sinon.

Algorithme 3. Algorithme de calcul de la probabilité, pour un élevage i dépisté infecté entre juillet 2005 et juin 2014, d'être déjà infecté au 1er juillet 2005 et de la distribution du nombre de ses animaux infectés à cette date.

Puis, pour chaque simulation, les conditions initiales ont été générées en tirant au sort le statut infecté/non infecté des élevages au 1er juillet 2005 (pour tous les élevages dépistés infectés entre le 1er juillet 2005 et le 30 juin 2014) par des épreuves de Bernoulli de paramètre p_i . Le nombre d'animaux E et I par lot, pour chaque élevage infecté au 1er juillet 2005, a été choisi aléatoirement parmi les vecteurs $H_{i,j}$.

1.5. LES SCÉNARIOS

Nous n'avons pas de données concernant les valeurs des paramètres δ (fraction du paramètre de transmission β_{pat} utilisé pour modéliser la fréquence de contacts infectieux par-dessus les clôtures), $p_{enq\ com}$ (probabilité pour les enquêtes épidémiologiques d'identifier un élevage en contact par le commerce avec un élevage infecté) et $p_{enq\ pat}$ (probabilité pour les enquêtes épidémiologiques d'identifier un élevage en contact par le pâturage avec un élevage infecté). Par conséquent, trois valeurs de paramètres ont été considérées pour $p_{enq\ com}$ et $p_{enq\ pat}$ (0, 50 et 100%) et cinq pour δ (1, 2, 3, 4 et 5%), engendrant 45 scénarios. Parmi ces scénarios, nous avons choisis d'en conserver 25 (Tableau 29). Par la suite, ces scénarios seront identifiés par des triplets x-y-z avec x la valeur de $p_{enq\ com}$ en pourcentage, y la valeur de $p_{enq\ pat}$ en pourcentage et z la valeur de δ en pourcentage.

Scénario	$p_{enq\ com}$ (en %)	$p_{enq\ pat}$ (en %)	δ (en %)
0-0-1	0	0	1
0-0-2	0	0	2
0-0-3	0	0	3
0-0-4	0	0	4
0-0-5	0	0	5
50-50-1	50	50	1
50-50-2	50	50	2
50-50-3	50	50	3
50-50-4	50	50	4
50-50-5	50	50	5
100-100-1	100	100	1
100-100-2	100	100	2
100-100-3	100	100	3
100-100-4	100	100	4
100-100-5	100	100	5
100-0-1	100	0	1
100-0-2	100	0	2
100-0-3	100	0	3
100-0-4	100	0	4
100-0-5	100	0	5
0-100-1	0	100	1
0-100-2	0	100	2
0-100-3	0	100	3
0-100-4	0	100	4
0-100-5	0	100	5

Tableau 29. Valeurs des trois paramètres pour les 25 scénarios. Nomenclature des scénarios de la forme x-y-z avec x la valeur de $p_{enq\ com}$ en pourcentage, y la valeur de $p_{enq\ pat}$ en pourcentage et z la valeur de δ en pourcentage.

Pour chaque scénario, 100 simulations ont été réalisées. Les simulations débutaient au 1er juillet 2005 et s'achevaient au 30 juin 2014. Une simulation était interrompue précocement s'il n'y avait plus d'élevages d'infectés (l'infection était dite « éteinte ») ou s'il y avait trois fois plus d'élevages dépistés infectés dans les simulations que d'élevages dépistés infectés dans les observations (l'infection était alors dite « hors de contrôle »).

Pour tous les scénarios, les simulations s'achevant au 30 juin 2014, ainsi que les simulations dont l'infection s'était éteinte ou était devenue hors de contrôle, ont été comptabilisées. Pour les simulations s'achevant au 30 juin 2014, nous avons aussi calculé le nombre d'élevages où l'infection avait été dépistée (incidence apparente cumulée des simulations), ainsi que la proportion d'infections dépistées suite à des découvertes d'abattoir.

Afin de comparer les scénarios, nous avons calculé une distance entre les observations et les simulations pour chaque scénario (Équation 13). Cette distance était de la forme

$\sqrt{\sum_j [x_{j,simulé} - x_{j,observé}]^2}$ avec x_j des indicateurs résumant les sorties des simulations du scénario.

Nous avons choisi d'utiliser 3 indicateurs : la proportion de simulations atteignant le 30 juin 2014 (l'infection n'étant ni éteinte, ni hors de contrôle ; c'est-à-dire la probabilité de simuler la situation actuellement observée en France), l'incidence cumulée apparente et la proportion d'infections dépistée suite à des découvertes d'abattoir. Pour chaque indicateur, une distance partielle a été construite et normalisée de façon à varier entre 0 et 1, avec 0 si les indicateurs dans les simulations et dans les observations étaient égaux et 1 si les simulations étaient les plus éloignées possibles des observations. Plus les indicateurs des simulations pour un scénario tendaient vers les indicateurs observés, plus la distance globale ainsi calculée était faible.

$$D_i = \sqrt{[1 - finies_i]^2 + \left[\frac{incidence\ simulée_i - incidence\ observée}{2 \times incidence\ observée} \right]^2 + \left[\frac{abattoir_i - abattoir_{observé}}{1 - abattoir_{observé}} \right]^2}$$

Équation 13. Distance D_i entre les données des observations et les données des simulations pour un scénario i . Avec :

$finies_i$ la proportion de simulations atteignant le 30 juin 2014 (l'infection n'est ni éteinte, ni hors de contrôle) ; **$incidence\ observée$** l'incidence apparente observée ; **$incidence\ simulée_i$** la moyenne de l'incidence apparente cumulée pour les simulations du scénario ; **$abattoir_{observé}$** la proportion observée d'infections dépistées suite à des découvertes d'abattoir ; **$abattoir_i$** la moyenne de la proportion d'infections dépistées suite à des découvertes d'abattoir dans les simulations du scénario i ; les dénominateurs sont calculés afin que chaque indicateur soit compris entre 0 et 1 (par exemple, au maximum, l'incidence dans une simulation est égale à trois fois l'incidence observée, dans ce cas la différence incidence simulée - incidence observée vaut deux fois l'incidence observée, d'où un dénominateur égal à deux fois l'incidence observée).

1.6. L'EXPLOITATION DU MODÈLE

Les sorties du modèle sont présentées pour le ou les scénarios avec la plus faible distance D_i . Seules les simulations atteignant le 30 juin 2014 (donc non achevées précocement) ont été prises en compte pour l'analyse.

1.6.1. Les résultats du modèle à l'échelle nationale et pour la période 2005 - 2014

Dans un premier temps, nous avons analysé de façon globale le comportement du modèle.

Pour cela, l'incidence réelle cumulée a été calculée pour chaque simulation (nombre total d'élevages infectés dans la simulation). Nous avons également comptabilisé les élevages pour lesquels le premier bovin infecté (i) a été imposé par l'initialisation, (ii) a été introduit par le commerce ou (iii) dont l'infection a été provoquée par des contacts au pâturage.

Puis, afin de déterminer l'efficacité de la stratégie de surveillance, nous avons calculé le taux de dépistage (élevages dont l'infection a été dépistée par rapport à l'ensemble des élevages infectés de la simulation). Nous avons aussi dénombré les élevages pour lesquels le dépistage de l'infection a fait suite à l'observation d'une lésion suspecte à l'abattoir, à un résultat non négatif de l'IDT en prophylaxie ou à l'identification d'un lien par les enquêtes épidémiologiques (ces nombres ont été comparés avec les données observées). Pour chacune de ces catégories, la durée d'infection (temps entre l'introduction de l'agent infectieux dans l'élevage et son élimination) a été calculée.

Concernant les élevages dont l'infection n'a pas été dépistée au cours des simulations, nous avons chiffré les élevages dont l'infection a été éliminée avec suspicion. C'est, par exemple, le cas lorsque l'élevage ne présente qu'un seul animal infecté, que celui-ci entraîne une suspicion en IDT, qu'il est abattu (ce qui élimine l'agent infectieux de l'élevage) et que la suspicion n'est pas confirmée. Les élevages, pour lesquels l'infection a été éliminée sans suspicion, ont également été dénombrés. Cela peut être le cas d'un élevage dont le seul animal infecté est *E* (animal ne présentant pas de lésion) : lorsqu'il est abattu, l'inspection post-mortem ne peut dépister l'infection et l'infection est éliminée de l'élevage sans que l'on puisse suspecter son passage. Enfin, la proportion d'élevages encore infectés à la fin des simulations a aussi été estimée. De même que précédemment, la durée d'infection a été calculée pour chaque catégorie d'élevages dont l'infection n'a pas été dépistée.

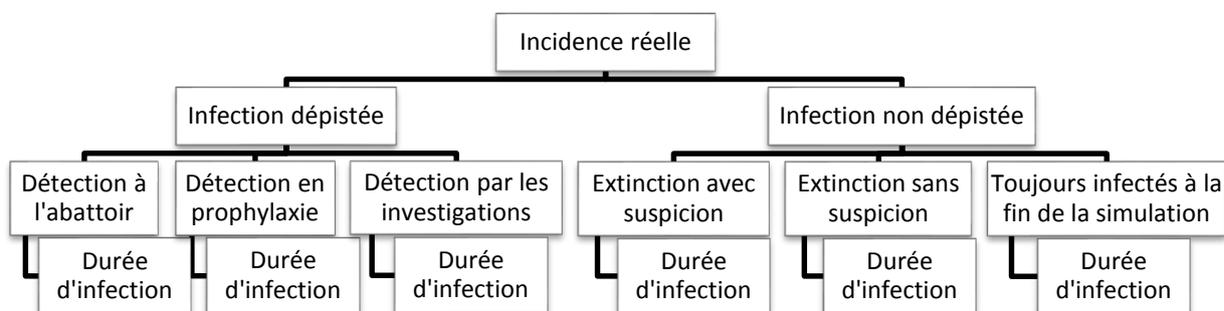


Figure 36. Synthèse des sorties du modèle calculées afin d'estimer l'efficacité du système de surveillance.

1.6.2. Les résultats du modèle par année ou par département

Dans un second temps, les sorties du modèle ont été analysées d'un point de vue temporel en calculant l'incidence apparente annuelle dans les simulations et en la comparant avec l'incidence apparente annuelle observée.

Enfin, les sorties du modèle ont également été analysées d'un point de vue spatial avec le calcul des incidences cumulées apparentes et réelles par département (les incidences apparentes dans les simulations étant comparées avec les incidences apparentes observées). Afin de quantifier les

différences entre les observations et les simulations, le nombre de départements, pour lesquels l'incidence apparente dans les simulations était différente de l'incidence apparente observée (la valeur observée n'appartenant pas à l'intervalle contenant 95% des valeurs des simulations), a été calculé.

Le modèle et les simulations ont été programmés sous R 3.2 (R Core Team, 2014). Les analyses ont également été réalisées sous R 3.2 ainsi que les cartes grâce au package *sp* (Pebesma and Bivand, 2005).

Des résultats supplémentaires sont disponibles en annexe 5 de ce manuscrit : les rythmes départementaux de prophylaxie par année pour les simulations et les observations, les incidences apparentes annuelles départementales des simulations et des observations, les taux de détection annuels, les taux annuels d'extinction avec ou sans suspicion.

2. RÉSULTATS

2.1. LA COMPARAISON DES SCÉNARIOS

Entre le 1er juillet 2005 et le 30 juin 2014, 852 foyers de tuberculose bovine ont été identifiés sur le territoire. L'infection de ces foyers a été dépistée suite à une découverte d'abattoir pour 35% d'entre eux.

Selon les scénarios, de 32 à 77% des simulations se sont poursuivies jusqu'à fin juin 2014 (Tableau 30). Le reste des simulations ont été interrompues précocement, soit parce que l'infection s'était éteinte (il n'y avait plus d'élevages infectés dans la simulation), soit parce que l'infection était hors de contrôle (l'incidence apparente cumulée des simulations dépassait 2 556 foyers, soit 3 fois l'incidence apparente cumulée observée pour toute la période). De façon générale, la proportion de simulations où l'infection était hors de contrôle a augmenté parallèlement au δ , par exemple, de 2% à 52% en l'absence d'enquêtes épidémiologiques, c'est-à-dire les scénarios 0-0-1, 0-0-2, 0-0-3, 0-0-4 et 0-0-5 (les scénarios étant nommés sous la forme x-y-z avec x la valeur de $p_{enq\ com}$ en pourcentage, y la valeur de $p_{enq\ pat}$ en pourcentage et z la valeur δ en pourcentage). Au contraire, à δ égal, la présence d'enquêtes épidémiologiques a permis de diminuer cette proportion (par exemple, 52% face à 16% par les scénarios 0-0-5 et 100-100-5 respectivement) et d'augmenter la proportion de simulations où l'infection s'est éteinte (par exemple, 6% contre 15% pour les mêmes scénarios). Il est à noter que les scénarios 0-0-4, 0-0-5, 100-100-1, 100-0-5 et 0-100-1 ont eu environ 50% (voire plus) de leurs simulations interrompues précocement.

Scénario	Éteinte	Hors de contrôle	Finies	Incidence simulée (observée : 852)	Abattoir (observée : 0,35)	<i>D</i>
0-0-1	0,34	0,02	0,64	370 [139 - 1223]	0,50 [0,40 - 0,62]	0,519
0-0-2	0,15	0,12	0,73	607 [166 - 1988]	0,47 [0,34 - 0,58]	0,357
0-0-3	0,13	0,29	0,58	823 [152 - 2450]	0,46 [0,31 - 0,59]	0,454
0-0-4	0,07	0,43	0,50	826 [169 - 2223]	0,45 [0,35 - 0,58]	0,527
0-0-5	0,06	0,52	0,42	880 [196 - 2279]	0,45 [0,30 - 0,55]	0,602
50-50-1	0,45	0,00	0,55	300 [155 - 953]	0,37 [0,21 - 0,51]	0,556
50-50-2	0,21	0,03	0,76	468 [143 - 1314]	0,32 [0,16 - 0,48]	0,332
50-50-3	0,21	0,12	0,67	738 [150 - 1924]	0,27 [0,12 - 0,47]	0,356
50-50-4	0,12	0,24	0,64	839 [158 - 2197]	0,26 [0,13 - 0,48]	0,382
50-50-5	0,11	0,37	0,52	802 [160 - 2394]	0,27 [0,13 - 0,47]	0,496
100-100-1	0,68	0,00	0,32	250 [155 - 662]	0,30 [0,15 - 0,42]	0,770
100-100-2	0,43	0,01	0,56	406 [155 - 1250]	0,24 [0,11 - 0,37]	0,539
100-100-3	0,34	0,03	0,63	583 [162 - 1763]	0,19 [0,07 - 0,35]	0,467
100-100-4	0,23	0,08	0,69	734 [178 - 2231]	0,18 [0,07 - 0,39]	0,404
100-100-5	0,15	0,16	0,69	833 [175 - 2408]	0,18 [0,06 - 0,36]	0,406
100-0-1	0,42	0,00	0,58	349 [147 - 1279]	0,36 [0,21 - 0,45]	0,514
100-0-2	0,21	0,04	0,75	653 [164 - 2097]	0,30 [0,14 - 0,44]	0,283
100-0-3	0,17	0,20	0,63	846 [179 - 2317]	0,28 [0,14 - 0,43]	0,385
100-0-4	0,08	0,36	0,56	759 [169 - 2163]	0,29 [0,15 - 0,45]	0,451
100-0-5	0,08	0,46	0,46	848 [183 - 2478]	0,29 [0,14 - 0,45]	0,546
0-100-1	0,57	0,00	0,43	264 [139 - 739]	0,39 [0,20 - 0,56]	0,670
0-100-2	0,25	0,02	0,73	372 [157 - 1127]	0,33 [0,16 - 0,53]	0,391
0-100-3	0,20	0,03	0,77	652 [149 - 1992]	0,27 [0,11 - 0,47]	0,282
0-100-4	0,17	0,13	0,70	722 [153 - 1963]	0,25 [0,11 - 0,48]	0,343
0-100-5	0,11	0,23	0,66	825 [158 - 2286]	0,25 [0,10 - 0,50]	0,368

Tableau 30. Comparaison des 25 scénarios. Avec : « éteinte » la proportion de simulations où l'infection s'est éteinte ; « Hors de contrôle » la proportion de simulations où l'incidence apparente des simulations a été supérieure à 3 fois l'incidence observée ; « finies » la proportion de simulations atteignant le 30 juin 2014 (l'infection n'étant ni éteinte, ni hors de contrôle) ; « incidence simulée » l'incidence apparente cumulée pour les simulations atteignant le 30 juin 2014 (moyenne et intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5]) ; « abattoir » la proportion observée d'infections dépistées suite à des découvertes d'abattoir (moyenne et intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5]) pour les simulations atteignant le 30 juin 2014; *D* la distance entre les indicateurs des simulations et des observations (Équation 13) ; en gras les distances minimales ; les scénarios sont nommés sous la forme x-y-z avec x la valeur de $p_{enq\ com}$ en pourcentage, y la valeur de $p_{enq\ pat}$ en pourcentage et z la valeur δ en pourcentage.

Dans les simulations atteignant le 30 juin 2014 de la quasi-totalité des 25 scénarios, l'incidence apparente cumulée observée était incluse dans l'intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5] des incidences apparentes cumulées des simulations. Seuls les scénarios 0-100-1 et 100-100-1 ont présenté des incidences dans les simulations plus faibles que l'incidence observée (Tableau 30, 264 [139 - 739] et 250 [155 - 662] respectivement contre 852 foyers observés). Les moyennes des incidences apparentes cumulées dans les simulations étaient comprises entre 250 et 880 élevages.

De même, pour quasiment tous les scénarios, la proportion de foyers dépistés suite à une découverte d'abattoir (35% dans les données observées) était comprise dans l'intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5] des valeurs dans les simulations (Tableau 30), les moyennes des simulations allant de 18% à 50% selon les scénarios. Seul le scénario 0-0-1 a présenté une proportion de dépistages suite à une découverte d'abattoir supérieure à la proportion observée (50% [40 - 62] contre une proportion observée de 35%).

Pour chaque couple $(p_{enq\ com} , p_{enq\ pat})$ ((0, 0), (0, 100), (100, 0), (50, 50), (100, 100)), les variations de δ entre 1 et 5% ont permis d'atteindre une distance minimale locale (décroissance puis croissance de la distance avec l'augmentation de δ). Ces minima ont été atteints pour les scénarios 0-0-2, 0-100-3, 100-0-2, 50-50-2 et 100-100-4 avec des valeurs de δ entre 2 et 4%.

La distance entre les indicateurs dans les simulations et dans les observations (Équation 13) a permis de hiérarchiser les scénarios, du plus proche des données observées au plus éloigné (Figure 37). Les deux scénarios les plus proches des données observées étaient les scénarios 0-100-3 (c'est-à-dire incluant une détection parfaite au cours des enquêtes épidémiologiques des liens de voisinage au pâturage, pas de prise en compte des liens par le commerce et une valeur de δ de 3%) et 100-0-2 (c'est-à-dire incluant une détection parfaite au cours des enquêtes épidémiologiques des liens par le commerce, pas de prise en compte des liens de voisinage au pâturage et une valeur de δ de 2%) avec des valeurs respectives de distance de 0,282 et 0,283 (Tableau 30). Le scénario suivant dans l'ordre croissant de distance a été le scénario 50-50-2 (c'est-à-dire incluant une probabilité de détection de 50% au cours des enquêtes épidémiologiques des liens par le commerce et au pâturage et un δ de 2%) avec une distance de 0,332 (soit une augmentation de 17% entre les scénarios 0-100-3/100-0-2 et le scénario 50-50-2). Le scénario donnant les simulations les plus éloignées des données observées a été le scénario 100-100-1 (c'est-à-dire incluant une détection parfaite au cours des enquêtes épidémiologiques des liens par le commerce et des liens au pâturage et avec un δ de 1%), avec une distance de 0,770.

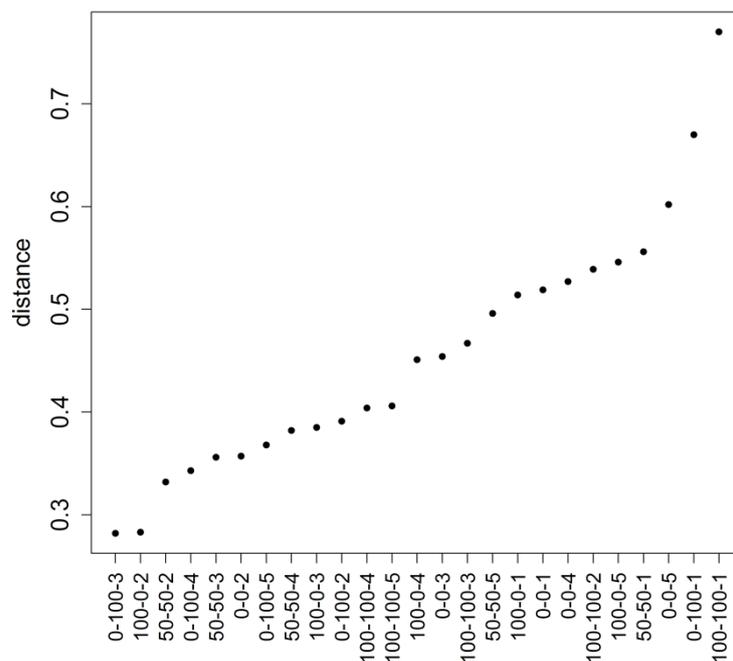


Figure 37. Hiérarchisation des scénarios en fonction de la distance entre les indicateurs des simulations et des observations.

2.2. L'EXPLOITATION DU MODÈLE

Au vu des résultats précédents, les scénarios 0-100-3 et 100-0-2 ont été choisis pour l'exploitation du modèle, les calculs étant réalisés pour les simulations s'achevant fin juin 2014 (où l'infection ne s'était donc pas éteinte et n'était pas devenue hors de contrôle).

2.2.1. Les résultats du modèle à l'échelle nationale et pour la période 2005 - 2014

Les deux scénarios ont généré un nombre d'élevages infectés similaires avec une incidence réelle moyenne de 1 502 pour le scénario 0-100-3 face à une incidence réelle moyenne de 1 499 pour le scénario 100-0-2 (Tableau 31). En moyenne, les élevages infectés à l'initialisation n'ont représenté que 25% des élevages infectés dans les simulations, même si cette proportion a pu monter jusqu'à plus de 50% dans certaines simulations. Depuis ces élevages, l'infection s'est propagée à d'autres élevages, soit par contact au pâturage, soit par le commerce, avec environ 3 fois plus d'infections transmises par contact au pâturage que par le commerce (59% contre 19% pour le scénario 0-100-3 et 56% contre 20% pour le scénario 100-0-2).

	Scénario 0-100-3	Scénario 100-0-2
Incidence réelle	1 502 [211 - 5 578]	1 499 [246 - 5 839]
Élevages infectés lors de l'initialisation	23% [3 - 61]	24% [3 - 58]
Élevages infectés par le commerce	19% [12 - 28]	20% [14 - 28]
Élevages infectés au pâturage	59% [17 - 83]	56% [18 - 81]

Tableau 31. Modalité d'infection des élevages. Moyenne et intervalle inter-centiles [2,5-97,5].

De même, les résultats concernant le dépistage et le contrôle de l'infection sont similaires entre les deux scénarios (Figure 38 et Figure 39). Dans les deux cas, le taux de détection global était de l'ordre de 60% mais avec de fortes variations selon l'année d'infection de l'élevage (voir résultats supplémentaires en annexe 5). Les proportions d'élevages infectés dépistés pour chacun des trois modes de dépistage (découverte d'abattoir, prophylaxie, enquêtes épidémiologiques) étaient proches (respectivement 31%, 31% et 37% pour le scénario 0-100-3 et 34%, 40% et 26% pour le scénario 100-0-2). Par comparaison, les proportions observées pour la période 2005 – 2014 étaient respectivement de 35% pour les découvertes d'abattoir, 44% pour les prophylaxies et 18% pour les enquêtes épidémiologiques. Dans les simulations, la durée d'infection d'un élevage était en moyenne d'un an (durée entre l'arrivée de l'agent infectieux dans l'élevage et sa disparition) mais cette durée pouvait aller jusqu'à 2,5 ans.

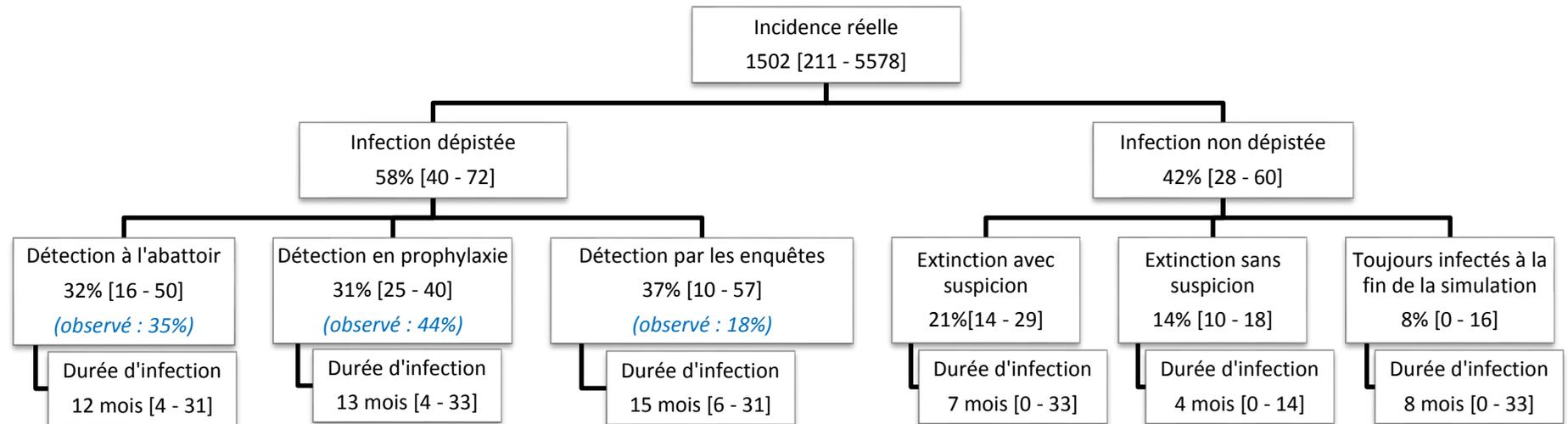


Figure 38. Résultats du dépistage et du contrôle de l'infection pour le scénario 0-100-3. Moyenne et intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5].

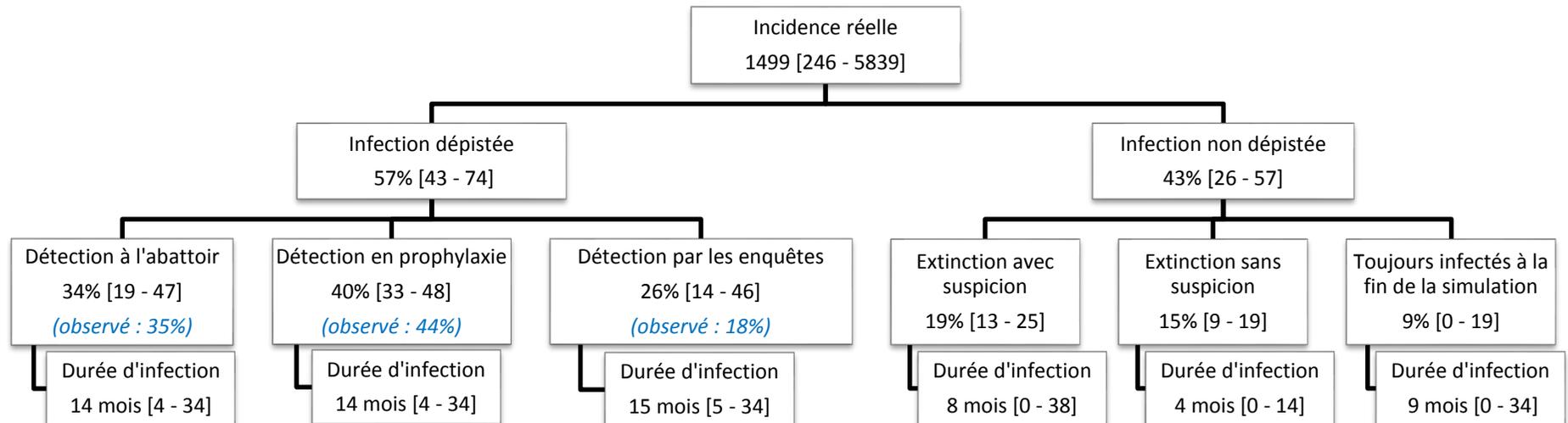


Figure 39. Résultats du dépistage et du contrôle de l'infection pour le scénario 100-0-2. Moyenne et intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5].

Dans les élevages infectés non détectés des simulations, l'agent infectieux a néanmoins été éliminé la plupart du temps. Cet assainissement a été précédé d'une suspicion d'infection dans 20% des cas (Figure 38 et Figure 39), en moyenne moins de 10 mois après l'infection de l'élevage. Dans près de 15% des élevages, l'agent infectieux a été éliminé sans que l'on suspecte sa présence, le plus souvent moins de 5 mois après son entrée dans l'élevage.

2.2.2. Les résultats du modèle par année ou par département

La Figure 40 présente les incidences apparentes annuelles entre 2005 et 2014 pour les simulations et les observations : elles sont relativement proches l'une de l'autre, l'incidence observée entre 2006 et 2013 était comprise entre 70 et 120 foyers par an et l'incidence moyenne des simulations entre 40 et 110. Cependant, il faut noter les fortes variations annuelles, en particulier à partir de 2009, où l'incidence annuelle a fortement augmenté dans certaines simulations jusqu'à atteindre plus de 400 élevages dépistés infectés durant les six premiers mois de 2014 (contre 74 dans les données observées). Pour les deux scénarios, nous avons pu constater une augmentation de l'incidence annuelle (moyenne et 97,5^{ème} percentile) à partir de 2009, alors que l'incidence annuelle observée est restée autour d'une centaine de foyers.

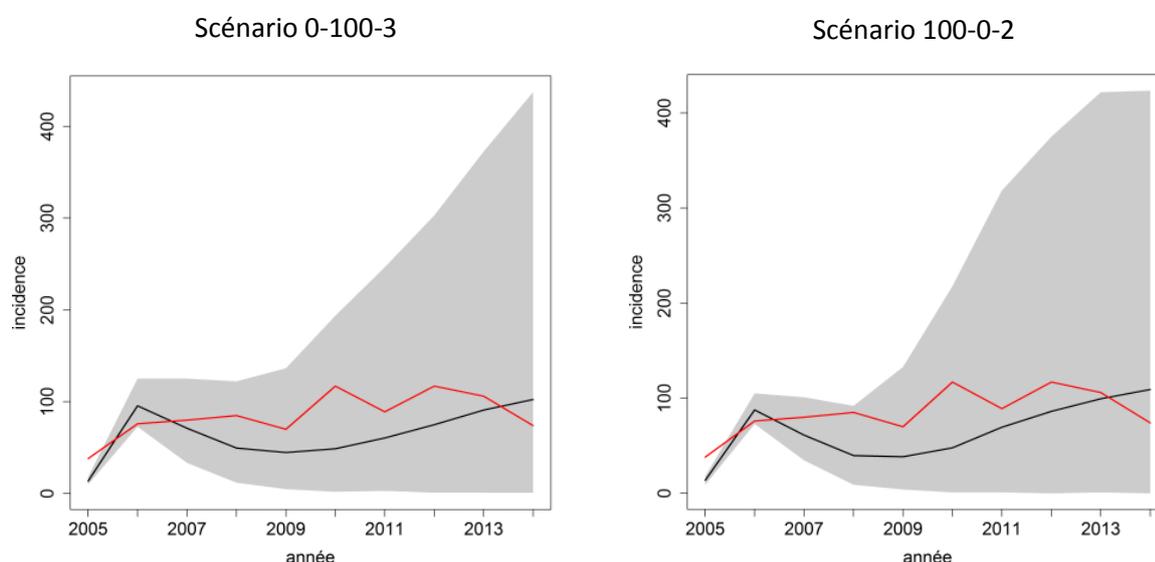


Figure 40. Incidence apparente annuelle. en rouge : données observées ; en noir : moyenne des simulations ; en gris : intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5] des valeurs des simulations.

Enfin, la Figure 41 présente les incidences cumulées des simulations et des observations au sein de chaque département. Bien que les résultats des deux scénarios soient similaires, il y a de fortes différences avec les données observées. Ainsi, l'infection a été beaucoup plus diffuse dans les simulations que dans les observations. En effet, moins de 5 départements ont présenté une incidence apparente moyenne nulle dans les simulations (en Ile-de-France et dans les Alpes Maritimes) contre une trentaine d'après les observations sur le terrain (entre autre en Ile-de-France, dans le Centre, la Champagne-Ardenne, la région Rhône-Alpes et la région PACA). De plus, pour les départements de Bourgogne, du Limousin et d'Auvergne, l'incidence apparente dans les simulations s'est montrée plus élevée que l'incidence observée. Au contraire, elle a été plus faible dans les simulations que dans les données observées pour 13 départements (14 départements pour le scénario 100-0-2) dont en particulier ceux du Sud-Ouest (départements en Aquitaine, Poitou-Charentes, Midi-Pyrénées) et de la Camargue.

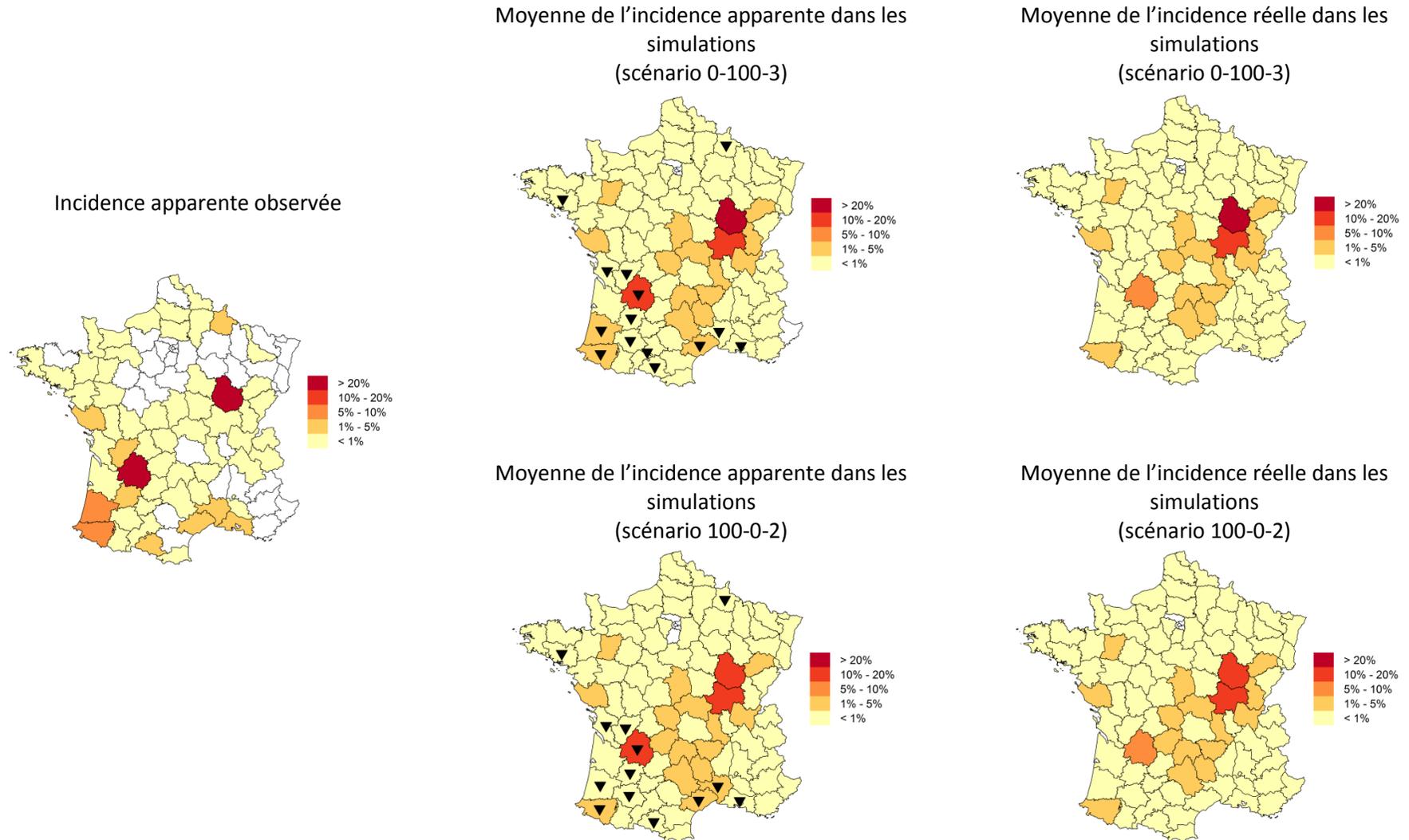


Figure 41. Incidences cumulées réelles et apparentes (exprimées en proportion d'élevages infectés dans le département par rapport à l'ensemble des élevages infectés). Triangle : incidences apparentes du département dans les simulations inférieures à celle observée (la valeur observée n'appartient pas à l'intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5] des valeurs des simulations).

3. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de reconstruire la dynamique d'infection de *M. bovis* entre 2005 et 2014 sur le territoire français afin de pouvoir quantifier le rôle du commerce et des contacts au pâturage dans la propagation de la tuberculose bovine entre élevages. Dans cette partie, nous avons choisi d'employer la modélisation dynamique afin de répondre à cet objectif. Nous avons donc développé et programmé un modèle dynamique représentant la propagation de l'infection au sein et entre les élevages français pour la période d'étude. Ce modèle est un modèle stochastique, individu-centré, avec un pas de temps mensuel, dirigé par les données, intégrant la transmission intra- et inter-élevage(s) et les modalités de surveillance et de contrôle décrites par la directive européenne 64/432/EEC.

À partir des foyers d'initialisation, le modèle génère une propagation de l'infection à l'échelle du pays sur plusieurs années avec des variations spatiales et temporelles. D'un point de vue global (échelle du territoire pour la période 2005 - 2014), le modèle a donné des résultats cohérents avec la situation observée, malgré une proportion de simulations menant soit à l'extinction précoce de l'infection, soit à sa propagation jusqu'à ce qu'elle soit hors de contrôle. Cependant, à des échelles plus petites, le modèle n'a capturé que partiellement les variations temporelles (échelle annuelle) et les variations spatiales (échelle départementale). En particulier, le modèle n'a pas généré suffisamment d'élevages infectés dans le Sud-Ouest de la France (départements d'Aquitaine) et la propagation modélisée a été plus diffuse que la propagation observée.

Par conséquent, le domaine de paramètres que nous avons exploré nous semble insuffisant, à l'heure actuelle, pour quantifier les rôles respectifs du commerce et des contacts au pâturage. Néanmoins, la comparaison des différents scénarios (le taux de transmission de l'infection entre élevages par contact au pâturage et les probabilités de réussite des enquêtes épidémiologiques variant selon le scénario) a permis de produire des résultats partiels concernant les mécanismes de propagation et le programme de lutte contre l'infection.

Premièrement, le modèle a semblé montrer un rôle plus faible du commerce par rapport aux contacts de voisinage au pâturage, avec environ 25% des contaminations d'élevage dues à l'achat de bovins infectés contre environ 75% imputées aux contacts au pâturage. De plus, un très faible taux de transmission entre exploitations par contact au pâturage (inférieur à 5% du β_{pat} , soit 0,004 mois⁻¹) peut suffire à rendre l'infection hors de contrôle (plus de 3 fois l'incidence observée pour la période).

Deuxièmement, l'ajout des enquêtes épidémiologiques a permis de diminuer l'incidence ainsi que la proportion de simulations où l'infection est devenue hors de contrôle. Cela a également permis

d'augmenter la proportion de simulations aboutissant à l'extinction de l'infection sur le territoire avant juin 2014. Ceci montre l'importance des enquêtes épidémiologiques dans le contrôle de l'infection. Cependant, le modèle n'incluant que des élevages infectés, nous n'avons pas testé le coût de ces mesures, en particulier concernant le nombre d'élevages non infectés devant réaliser des tests et le coût des mesures de contrôle pour les faux positifs (temps de blocage des élevages, analyses supplémentaires, etc.).

Troisièmement, le modèle confirme l'existence d'élevages où l'infection est éliminée sans que sa présence ne soit suspectée. L'existence de ces élevages avait déjà été suggérée par Bekara (2014) dans sa thèse, mais en faible proportion (de l'ordre de 3%). Cette proportion a été bien plus élevée dans nos simulations, ces élevages représentant environ 15% des élevages infectés. Néanmoins, la durée entre l'infection et son élimination serait courte dans ces élevages, de l'ordre de 4 mois. Il semblerait que ces élevages correspondent à des situations où le seul animal infecté sorte de l'élevage (vente ou abattage) avant d'avoir pu transmettre l'infection à un autre animal. La différence de résultats entre les deux travaux est vraisemblablement due à des différences entre les deux modèles dynamiques. En effet, Bekara a utilisé un modèle à compartiments, là où nous avons construit un modèle individu-centré. De plus, dans son modèle, l'origine de l'infection dans un élevage était obligatoirement par contacts infectieux au pâturage. Or, toujours dans son modèle, seuls les jeunes animaux avaient accès au pâturage pour les élevages laitiers, animaux qui ne pouvaient pas être réformés avant l'âge de 3 ans. Par conséquent, le modèle de Bekara était peu favorable à une extinction précoce de l'infection.

Le modèle construit a plusieurs points forts. En premier, c'est un modèle dirigé par les données. Ainsi, tous les processus liés à la démographie (naissances, mouvements, morts) sont forcés par les données et non modélisés par des règles de décision, contrairement, par exemple, au modèle de Fischer *et al.* (2005), un modèle individu-centré de propagation inter-élevage de l'infection. La démographie modélisée est donc au plus près de celle observée. De plus, et c'est le second point fort de notre travail, ce modèle est un modèle individu-centré. Par conséquent, nous pouvons prendre en compte l'historique de chaque bovin dont les élevages qui l'ont détenu et son temps de passage dans chacun. Ceci est essentiel pour une infection chronique et à faible taux de transmission comme la tuberculose bovine ($< 0,5 \text{ mois}^{-1}$ à l'intérieur des bâtiments - Bekara *et al.*, 2014b). En effet, la présence d'un bovin non infecté dans le même élevage qu'un bovin infecté ne signifie pas que lui-même est porteur de l'agent pathogène, contrairement à des maladies à fort taux de transmission comme la fièvre aphteuse (entre 6 et 25 jours⁻¹ - Rautureau *et al.*, 2012b). Or, prendre en considération cette historique est impossible dans les modèles à compartiments utilisées plus fréquemment (Brooks-Pollock *et al.*, 2014 ; Phepa *et al.*, 2016 ; Rossi *et al.*, 2015 ; R. L. Smith *et al.*,

2013). Enfin, afin de modéliser la propagation par les contacts au pâturage, le modèle utilise un réseau plausible de voisinage des pâtures, généré grâce aux données du RPG. Bien que construit par tirage au sort, ces données sont plus détaillées que les fonctions de transmission entre élevages inversement proportionnelles à la distance utilisées dans d'autres modèles dynamiques (Keeling *et al.*, 2001).

Cependant ce réseau de voisinage des pâtures fait partie des paramètres du modèle à améliorer. En effet, le réseau généré aléatoirement a une transitivité plus faible que le réseau des données anonymisées du RPG qui lui sert de référence. Cette perte de transitivité est due au tirage au sort qui ne prend pas en compte de contraintes spatiales plus fines que la commune d'appartenance du siège social de l'élevage (seules données disponibles pour les élevages de la BDNI). La transitivité représentant la probabilité que deux voisins soient voisins d'un même troisième (ici, des élevages) signifie que les élevages voisins sont plus dispersés dans le réseau généré que dans les données observées. Par conséquent, l'infection peut se propager plus loin, ou moins localement, qu'elle ne devrait. Cela est sans doute une des causes de la répartition étendue de l'infection, sur l'ensemble du territoire, que nous avons notée dans les résultats. De plus, cette perte de transitivité entraîne également une surestimation de la transmission par contacts au pâturage, puisque l'infection peut se propager à des élevages par le pâturage alors qu'ils ne devraient être en contact que par le commerce. Enfin, il est très probable qu'il existe une corrélation entre le réseau de commerce et le réseau des pâtures liée à la taille des élevages. En effet, un élevage avec beaucoup d'animaux, vendra plus d'animaux (réseau de commerce) et aura plus de pâtures (réseau du pâturage) qu'un élevage avec peu d'animaux. Ainsi, ces élevages représentent des points de forte diffusion de l'infection par les deux réseaux (un élevage avec une forte capacité de dispersion de l'infection par le commerce et par le pâturage). Or, ce n'est pas forcément le cas dans notre modèle puisque cette corrélation n'est pas prise en compte lors du tirage au sort du réseau de contacts au pâturage. Ceci pourrait changer la propagation de l'infection autant localement que de façon globale. Afin de pallier ces différences (manque de transitivité et absence de prise en compte de la corrélation entre les deux réseaux), il faudrait construire un nouveau réseau de contacts au pâturage avec, cette fois, un tirage au sort prenant en compte un aspect spatial plus précis ainsi que des indicateurs du réseau du commerce. Il serait également possible de tirer au sort des correspondances entre les exploitations du RPG et les élevages de la BDNI (à défaut de disposer des données non anonymisées du RPG à l'échelle de la France, ce qui est impossible à l'heure actuelle).

Les autres paramètres à améliorer dans le modèle sont ceux qui concernent le processus de dépistage et de contrôle. Il est très probable que nous surestimions dans notre modèle l'efficacité du programme de lutte. En effet, le dépistage et le contrôle de l'infection sont modélisés en suivant la

directive européenne 64/432/EEC sans prendre en compte les allègements possiblement appliquées sur le terrain. Par exemple, concernant les rythmes de prophylaxie, nous avons choisi d'espacer les sessions d'IDT de maximum 4 années (rythme quadriennal) si l'incidence était suffisamment faible, alors qu'il est possible de supprimer ces dépistages (rythme « retiré »). De plus, les valeurs de sensibilité et de spécificité que nous avons utilisées sont les valeurs médianes de la méta-analyse du VLA (2011) sans prendre en considération des variations spatiales ou temporelles. En effet, il est raisonnable de penser que, sur le terrain, la sensibilité du dispositif a augmenté avec le temps grâce à la sensibilisation des acteurs. Cette amélioration n'a pas été prise en compte dans notre modèle. De même, ces valeurs varient spatialement. Par exemple, les élevages de Camargue possèdent principalement des taureaux de combat sur lesquels la contention, et donc la réalisation des IDT, est difficile. Par conséquent, les valeurs de sensibilité des IDT sont possiblement dégradées en Camargue par rapport à d'autres départements. De même, Bekara (2014) a montré dans sa thèse, par l'intermédiaire de l'évolution des tailles d'élevage, une différence de professionnalisation entre les élevages du nord de la France et ceux du sud (la professionnalisation des élevages bovins étant moindre dans le Sud que dans le Nord). La professionnalisation impliquant des pratiques différentes, y compris d'un point de vue sanitaire, il est possible que cette différence entraîne également des disparités pour le dépistage de l'infection. Enfin, comme nous ne disposons pas d'information sur la probabilité qu'un élevage en lien avec un foyer soit identifié au cours des enquêtes épidémiologiques, nous avons dû calibrer très grossièrement ce paramètre (valeurs 0, 100 ou 50% pour chacune des composantes). Cette surestimation globale de l'efficacité du programme de lutte contre la tuberculose bovine favorise l'extinction de l'infection dans les simulations par rapport aux données observées (ceci est facilement visible sur l'évolution de l'incidence apparente annuelle départementale représentée sur les cartes en annexe 5). Elle a également pour conséquence de diminuer la durée d'infection des élevages (temps entre l'infection d'un élevage et l'élimination de l'agent pathogène). Une première solution pour pallier ce problème serait de ne pas utiliser des valeurs fixes pour les valeurs de sensibilité et de spécificité mais de tirer au sort des valeurs dans des distributions (selon l'année et le département). Nous envisageons également de conceptualiser et simuler de nouveaux scénarios prenant en compte les allègements possibles du programme de dépistage afin de mieux représenter les modalités de surveillance et de contrôle mises en place sur le terrain entre 2005 et 2014.

Les conditions initiales sont également une limite du modèle. En effet, comme nous ne disposons que des dates de détection de l'infection et que celles-ci peuvent avoir lieu longtemps après le début de l'infection (jusqu'à 2 ans pour Bekara, 2014 ; jusqu'à 2,5 ans selon notre modèle), il est difficile de connaître précisément le statut des élevages en 2005 vis-à-vis de l'infection. Or, les conditions initiales influencent forcément les sorties du modèle puisqu'elles conditionnent les élevages sources

de l'infection. Pour remédier à cette limite, nous avons généré aléatoirement un ensemble de conditions initiales possibles, grâce au modèle de dynamique intra-élevage de Bekara *et al.* (2014b), parmi lequel nous tirons au sort, à chaque simulation, les élevages et animaux initialement considérés infectés.

Dans le modèle, il a été choisi de ne pas considérer les intermédiaires (marchés ou maquignons) lors des mouvements de bovins. Pourtant, ces intermédiaires sont connus pour être des sources majeures de contamination pour de nombreuses maladies (Mweu *et al.*, 2013 ; Rautureau *et al.*, 2010). Cependant, les animaux ne passent qu'un très court temps dans ces élevages (de l'ordre de la journée en moyenne). Par conséquent, et au vu du faible taux de transmission de la tuberculose bovine, la propagation de l'infection lors du passage chez ces intermédiaires peut être considérée comme négligeable par rapport aux autres modes de propagation. Cette hypothèse a également été considérée dans au moins un autre modèle sur la tuberculose bovine (Rossi *et al.*, 2015).

Le dernier point à aborder ici est le rôle de la faune sauvage et des autres espèces domestiques dans la propagation de l'infection. En effet, les contacts avec la faune sauvage infectée sont un mécanisme de propagation connu de *Mycobacterium bovis*. Or, ceux-ci ne sont pas pris en compte dans le modèle. De plus, la bactérie pouvant infecter presque tous les mammifères (Ashford *et al.*, 2001), les élevages où cohabitent plusieurs espèces sont plus à risque que les élevages ne comportant que des bovins (Humblet *et al.*, 2009). En plus des cas d'infection chez des ovins (Houlihan *et al.*, 2008) ou des caprins (Zanardi *et al.*, 2013), il a aussi été décrit des cas de transmission chez les chats d'élevage avec développement de lésions (Roberts *et al.*, 2014). Théoriquement, cela pourrait permettre à la bactérie de persister dans l'élevage malgré l'abattage de tous les bovins présents puis d'infecter de nouveau des bovins après repeuplement. Malgré tout, ce cas est sans doute anecdotique par rapport au rôle de la faune sauvage infectée dans la propagation de l'infection. Parmi les éléments pouvant modifier la propagation de l'infection et non implémentés dans le modèle dynamique, il faut également citer la persistance de la bactérie dans l'environnement (par exemple, dans le sol). Si la persistance de la bactérie dans l'environnement avait un rôle important dans la propagation de l'infection, il faudrait ajouter un compartiment environnemental au modèle. Ce compartiment permettrait de modéliser une transmission indirecte entre des bovins d'élevages différents (ou du même élevage après abattage total : cas de résurgence) ou entre des bovins et des animaux infectés de la faune sauvage. Enfin, des différences locales des parts relatives des mécanismes de transmission majeure (commerce, pâturage et faune sauvage) pourraient également expliquer le peu d'élevages infectés générés par le modèle dans le Sud-Ouest de la France. En vue de compléter le modèle, un travail est en cours pour modéliser la propagation de la tuberculose bovine chez les blaireaux et entre blaireaux et bovins.

Pour finir, l'amélioration du modèle passera par l'estimation des paramètres jusqu'ici grossièrement calibrés (la fraction du taux de transmission intra-élevage au pâturage s'appliquant à la transmission inter-élevages au pâturage, ainsi que la probabilité de détecter un lien épidémiologique par le commerce ou par le pâturage grâce aux enquêtes épidémiologiques).

BILAN SUR LE MODÈLE DYNAMIQUE

Afin de reconstituer la propagation de *Mycobacterium bovis* en France entre 2005 et 2014, nous avons développé un modèle dynamique stochastique individu-centré, dirigé par les données et avec un pas de temps mensuel. Ce modèle reproduit une dynamique intra- et inter-élevages de l'infection, avec des liens entre élevages par le commerce et le pâturage. Même si ce modèle ne permet pas encore de quantifier précisément le rôle respectif de ces deux mécanismes de propagation, il a permis de confirmer le rôle plus important des contacts au pâturage par rapport aux contacts par le commerce, ainsi que la facilité de propagation de l'infection *via* ce pâturage. Le modèle a aussi montré l'importance des enquêtes épidémiologiques dans la lutte contre l'infection. En effet, les enquêtes épidémiologiques ont l'avantage d'identifier des élevages en lien avec un foyer pour plusieurs mécanismes de propagation de l'infection. De ce fait, dans le modèle, leur mise en œuvre a permis de diminuer les incidences apparentes dans les simulations et de faciliter l'éradication de l'infection sur le territoire.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. BILAN

1.1. RÔLE DES CONTACTS PAR LE COMMERCE

Afin de quantifier le rôle des contacts entre élevages par le commerce dans la propagation de *Mycobacterium bovis*, nous avons couplé des méthodes d'analyse de réseaux sociaux et de modélisation statistique. Dans un premier temps, nous avons estimé la force de l'association pour certains élevages entre le statut sanitaire (infecté / non infecté) et des indicateurs de centralité (les degrés, l'intermédiarité, la longueur de la chaîne de transmission entrante) calculés pour la période 2005 - 2009. Nous avons mis en évidence un *odds ratio* de 2,4 [1,1 - 5,4] pour l'association entre le statut sanitaire et le degré entrant, et un *odds ratio* de 2,2 [1,0 - 4,7] pour l'association entre le statut sanitaire et la longueur de la chaîne de transmission entrante. En conclusion, les élevages infectés ont plus diversifié leurs vendeurs de bovins que les autres.

Puis, afin de comparer le rôle des contacts par le commerce avec celui du rôle de la transmission locale, nous avons introduit les notions de voisinage réseau et de voisinage spatial. Ainsi, pour la période 2005 - 2014, nous avons pu estimer une association statistiquement significative entre le statut sanitaire vis-à-vis de l'infection et le voisinage réseau d'ordre 0 (élevages directement en contact avec l'élevage cible par le commerce) avec un *odds ratio* de 2,9 [1,7 - 5,2]. Une association significative, plus élevée, a également été observée entre le statut sanitaire et le voisinage spatial d'ordre 0 à 3 (élevages distants jusqu'à 3 communes autour de l'élevage cible) avec des *odds ratios* décroissants selon l'augmentation de la distance, de 4,2 [2,8 - 6,5] à 1,7 [1,1 - 2,6]. Par conséquent, comparé aux élevages non infectés, 2 à 4 fois plus d'élevages infectés avaient un foyer dans un rayon d'une douzaine de kilomètres autour d'eux.

Ce modèle statistique nous a également permis de calculer la proportion de foyers pouvant être imputés aux contacts par le commerce ou à la transmission locale. Ainsi, les contacts par le commerce ont probablement été à l'origine de 12% [5 - 18] des infections, face à 73% [68 - 78] pour la transmission locale. Cette plus grande importance de la transmission locale par rapport aux contacts par le commerce a également été observée dans les résultats du modèle dynamique (tout en étant conscients des limites de notre modèle). Ainsi, pour les deux scénarios reproduisant le mieux la réalité, de l'ordre de 25% des infections ont été dues aux contacts par le commerce contre 75% dues aux contacts au pâturage.

Par conséquent, le rôle des contacts par le commerce semble moindre que celui de la transmission locale (qui inclut la propagation par les contacts au pâturage) pour la période 2005 - 2014. Cependant, en étudiant des réseaux de foyers de même spoligotype, nous avons été à même d'observer que les contacts par le commerce ont peut-être permis de relier des foyers distants géographiquement. En conclusion, bien que quantitativement moins importants que le rôle des contacts au pâturage, les contacts par le commerce n'en restent pas moins essentiels à la propagation de la tuberculose bovine sur le territoire.

1.2. RÔLE DES CONTACTS AU PÂTURAGE

La transmission locale semble donc être un ensemble de voies de transmission majeures de l'infection. Elle regroupe plusieurs mécanismes de propagation dont les contacts au pâturage « par-dessus la clôture » entre bovins d'élevages différents. Au contraire du réseau de contacts par le commerce, le réseau du pâturage n'était pas connu et n'avait jamais été décrit en France. Nous avons ainsi commencé par décrire ce réseau avec des méthodes d'analyse de réseaux sociaux pour les données de 2010.

Nous avons construit le réseau des pâtures en considérant en contact les pâtures distantes de moins de 3 mètres. Le plus grand composant de ce réseau regroupait moins de 1% des pâtures. Cependant, lorsque nous avons ajouté aléatoirement des liens entre pâtures d'une même exploitation (avec une probabilité d'environ 0,02), cette proportion est passée à plus de 50%. Enfin, cette fois en considérant le réseau du pâturage à l'échelle des exploitations et non des pâtures (réseau des exploitations), le plus grand composant a regroupé 83% des exploitations, toujours avec une distance de moins de 3 mètres entre au moins une pâture de chaque exploitation en contact. Par conséquent, la description de ce réseau nous a montré qu'il était favorable à la propagation d'agents infectieux. Même si les pâtures semblent peu connectées au premier abord, la connectivité du réseau du pâturage est en fait très élevée lorsque nous regardons les exploitations détentrices de pâtures : à partir d'une exploitation donnée, il est possible d'atteindre quasiment toutes les autres exploitations françaises. Il est donc facile pour *Mycobacterium bovis* de se propager par les contacts au pâturage. Ces observations sont confirmées par les résultats du modèle dynamique avec la propagation de l'infection à presque l'ensemble des départements dans les simulations.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux mesures de lutte qui pourraient limiter la propagation de l'infection par les contacts au pâturage et peu de mesures semblent réellement efficaces. Bien que des mesures ciblées sur les exploitations les plus centrales se montrent plus pertinentes que des mesures aléatoires, elles nécessitent d'être implémentées dans 20 à 30% des exploitations pour être efficaces. Ceci montre que le réseau du pâturage est beaucoup plus robuste aux attaques, même ciblées, que le réseau des mouvements de bovins où les seuils de percolation sont de l'ordre

de 1 à 5%. Les mesures les plus efficaces ont été celles qui limitent la propagation de l'infection autant entre les pâtures d'une même exploitation qu'entre les pâtures d'exploitations différentes. Ce type de mesure a donné le seuil de percolation le plus faible avec 17% des exploitations supprimées du réseau afin de désorganiser le plus grand composant.

En conclusion, la structure du réseau du pâturage est favorable à la propagation de l'infection et cette propagation est difficile à enrayer par des mesures ne s'appliquant qu'aux pâtures.

1.3. RECONSTITUTION DE LA PROPAGATION DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

Afin de recréer informatiquement la propagation de l'agent de la tuberculose bovine en France, nous avons développé un modèle stochastique, individu-centré (un individu étant un bovin), en temps discret (pas de temps mensuel) et dirigé par les données. Ce modèle reproduit une dynamique intra- et inter-élevages de l'infection, avec des liens entre élevages par le commerce et le pâturage. Il permet de simuler une situation cohérente avec les données observées à l'échelle nationale pour la période 2005 - 2014. Cependant, il ne capture que partiellement les variations temporelles (annuelles) et spatiales (départementales) de l'incidence apparente. Dans son état actuel, le modèle est donc insuffisant pour quantifier le rôle des contacts par le commerce et des contacts au pâturage.

Néanmoins, le modèle fournit des observations intéressantes concernant la propagation au pâturage. En effet, les résultats des simulations sont les plus proches de la réalité en choisissant un taux de transmission par-dessus les clôtures de l'ordre de 2 à 3% du taux de transmission de *M. bovis* au sein d'un même lot d'animaux. Cela confirme le rôle important de la propagation au pâturage. Les sorties du modèle montrent également l'efficacité des enquêtes épidémiologiques qui facilitent l'éradication de l'infection dans les simulations.

1.4. CONCLUSIONS ET CONSÉQUENCES OPÉRATIONNELLES

En conclusion, les mécanismes de propagation de la tuberculose bovine sont complémentaires (le commerce permettant une diffusion sur de longues distances, le pâturage facilitant la propagation locale) et des mesures de lutte ne ciblant qu'un seul mécanisme ne paraissent pas suffisantes pour permettre l'éradication de l'infection, ni même son contrôle. Le dispositif de lutte contre la tuberculose bovine doit donc s'appuyer sur plusieurs mesures et viser plusieurs mécanismes de propagation. Les enquêtes épidémiologiques semblent être des outils (de surveillance basée sur le risque) particulièrement efficaces pour faciliter le contrôle de l'infection, voire son éradication. En effet, après dépistage de l'infection dans un foyer, elles permettent d'orienter la suspicion sur des élevages à risque car en contact avec un foyer selon les deux voies de propagation étudiées.

Mais cela implique une bonne « sensibilité » des enquêtes épidémiologiques, c'est-à-dire une bonne capacité à identifier les élevages en lien épidémiologique avec un foyer. Afin d'assurer une

bonne sensibilité, il faut une procédure standardisée et appliquée dans tous les départements. Cela réclame également une coordination entre l'administration locale (lieu du foyer, qui connaît les détails) et l'administration centrale (qui a la vision globale de la situation avec les autres foyers). Il faut aussi une « spécificité » correcte de ces enquêtes épidémiologiques (capacité à écarter les élevages qui ne sont pas en lien épidémiologique avec un foyer). En effet, les tests de dépistage ne sont pas parfaits, et le fait d'avoir trop de faux positifs entraîne un coût important (coût des tests et blocage des élevages suspects).

Cela nécessite également de faciliter l'accès aux données requises pour ces enquêtes, c'est-à-dire, entre autres, aux données du parcellaire et de mouvements d'animaux. Les données de mouvements d'animaux sont précises (numéros d'identification, cause de mouvement, date du mouvement) mais de qualité limitée (complétées par les éleveurs, absence de contrôle des erreurs de saisies). Dans la BDNI, certains animaux rentrent dans un élevage avant de sortir du précédent. Certains meurent puis sortent de nouveau de leur élevage quelques mois plus tard, ou alors sortent d'un élevage et ne rentrent dans un autre que plusieurs mois après. Et ceux-là ne sont que des exemples d'incohérences de la BDNI. Des algorithmes permettent d'en corriger certaines, mais d'autres doivent être corrigées manuellement, ce qui est impossible du fait de la taille de la base de données (de l'ordre de plusieurs millions de lignes). Une amélioration globale de la qualité des données BDNI faciliterait leur exploitation pour la recherche et pour la gestion des foyers. Les données du RPG sur le pâturage sont, quant à elles, de meilleure qualité (complétées par les éleveurs mais vérifiées par l'administration). Néanmoins, elles sont peu précises. Nous ne disposons que du contour des îlots pour une année donnée. Mais dans l'objectif de la recherche ou de la gestion d'un foyer, il faudrait connaître les contours des pâtures et non des îlots (un îlot pouvant contenir plusieurs parcelles) ainsi que les identifiants des élevages dont les bovins ont été sur ces pâtures et les dates de leur(s) passage(s). À l'heure actuelle, ces données du RPG sont récoltées pour les demandes d'aides de la PAC (et non la recherche ou la surveillance), ce qui explique leur anonymisation et la difficulté à se les procurer pour la recherche. Une réflexion sur ces données (qualité, accès, niveau de détails) nous semble nécessaire, cela dans un objectif commun d'éradication de la tuberculose bovine. Enfin, bien que toutes ces réflexions soient inscrites dans le contexte de la lutte contre la tuberculose bovine, elles sont applicables également à d'autres infections des animaux de rente comme la paratuberculose ou la BVD.

2. MÉTHODOLOGIE

Lors de ce travail, nous avons eu recours à deux familles de méthodes en particulier : les méthodes d'analyse de réseaux sociaux et les méthodes de modélisation dynamique.

Les méthodes d'analyse de réseaux sociaux sont très utilisées depuis les années 1990 et le monde

de l'épidémiologie vétérinaire n'y fait pas exception (bien que le développement de ces méthodes dans ce domaine soit plus récent). Ces méthodes peuvent être appliquées avec différents types de données (spatiales, temporelles ou génomiques) et permettent l'étude des contacts (mouvements, proximité géographique) entre des éléments (des individus, des élevages, des gènes). Nous les avons employées autant pour quantifier des associations statistiques entre l'infection et des indicateurs réseaux, que pour qualifier les risques structurels d'un réseau de contact. Cependant, il reste encore beaucoup à faire. Par exemple, il serait intéressant de coupler le réseau de ventes de bovins et celui du pâturage (réseaux interdépendants). Le réseau qui en résulterait représenterait alors des nœuds, les élevages bovins, liés par deux types de lien : des liens commerciaux dirigés (lorsqu'un élevage a vendu au moins un bovin au second élevage) et des liens locaux non dirigés (lorsque deux élevages ont possédé des pâtures suffisamment proches). L'idéal serait que ce réseau soit à l'échelle de la France et avec une composante temporelle en plus de sa composante spatiale. Ainsi, il permettrait de qualifier le risque structurel de l'élevage bovin français pour les années étudiées. Comme pour le risque structurel du pâturage, ce risque serait valable pour la propagation de plusieurs agents pathogènes chez les bovins, et non spécifique à la tuberculose bovine. Il pourrait donc être appliqué à d'autres infections.

La seconde méthode que nous avons employée est la modélisation dynamique. Elle permet de modéliser la dynamique de l'infection sur une longue période. L'utilisation d'un modèle individu-centré dirigé par les données assure que les simulations soient les plus proches possibles des données observées (compte tenu des données disponibles). Il est possible de multiplier les processus (démographique, infectieux, de dépistage et de contrôle) et les composantes (transmission intra-élevage, transmission inter-élevages par le commerce, ou transmission inter-élevages au pâturage) afin d'affiner la modélisation. Par exemple, il est prévu de rajouter une composante sur la propagation par la faune sauvage infectée dans le modèle. Nous pouvons aussi imaginer de rajouter une composante génétique (prise en compte des types moléculaires de *M. bovis* définis par séquençage du génome) ou pédologique (rémanence environnementale selon les types de sol). Cependant, cela complexifie également le modèle et augmente les temps de calcul et les ressources informatiques nécessaires. Il est donc nécessaire de trouver un compromis entre le réalisme du modèle et les ressources informatiques disponibles selon l'objectif du modèle. Cet objectif peut être autant de comprendre les mécanismes de l'infection que de fournir un outil pour le gestionnaire.

Bien que traitées séparément, ces deux familles de méthodes sont complémentaires. D'une part, les réseaux de contact fournissent des informations sur les contacts infectieux entre individus et permettent de s'affranchir de l'hypothèse de structure de contacts homogène. D'autre part, la modélisation dynamique fournit des informations sur la dynamique de l'infection (comme le taux de

transmission ou le temps de latence). En multipliant les données et les réseaux de contacts intégrés à des modèles complexes, l'épidémiologie vétérinaire se rapproche progressivement des mégadonnées (Big Data), même si le volume de données disponibles est très inférieur au volume de données disponibles en humaine (données personnelles produites quotidiennement de l'ordre de dix mille fois le volume de neuf années de la BDNI - Corbellini *et al.*, 2017).

3. PERSPECTIVES

Ce travail s'inscrit dans un ensemble d'études portant sur la tuberculose bovine, à l'échelle de l'unité d'épidémiologie du Laboratoire de Santé Animale de l'Anses. Ainsi, plusieurs études de facteurs de risques (facteurs de risques dans trois départements, facteurs associés au risque d'infection au pâturage, facteurs associés à l'infection des terriers de blaireaux) ont été réalisées dans l'unité. De même, le modèle dynamique final de propagation de *Mycobacterium bovis* en France sera l'aboutissement du travail de plusieurs doctorants et post-doctorants. Ainsi, le modèle intra-élevage et l'estimation de ses paramètres ont été réalisés par Amine Bekara. L'estimation des paramètres du modèle inter-élevages, que nous avons développé, sera réalisée dans un futur proche par un(e) post-doctorant(e). Le modèle dynamique de propagation de l'infection entre blaireaux et bovins est actuellement conceptualisé par Malika Bouchez-Zacria. Enfin, au moins un(e) doctorant(e) supplémentaire est prévu(e) pour ajouter au modèle une composante économique et tester plusieurs programmes de dépistage et de contrôle. L'ensemble de ces travaux forment un bâtiment en construction, dont les fondations ont été posées il y a des années, dont la toiture ne sera posée que dans plusieurs années et dont ce travail ne représente que quelques pierres parmi les autres.

Il reste donc beaucoup à faire, que ce soit pour comprendre les différents rouages de l'infection ou les modéliser. En ce qui concerne le modèle dynamique, il va s'agir en premier d'estimer les paramètres du modèle (la transmission au pâturage par-dessus les clôtures et les probabilités pour les enquêtes épidémiologiques de détecter un lien entre élevages). Ces estimations peuvent être réalisées sur la période 2005 - 2014, période durant laquelle le rôle de la faune sauvage est jugé moins important que le rôle des contacts par le commerce et au pâturage à l'échelle de la France. Puis, nous pourrons ajouter de nouveaux composants au modèle, dont la propagation par la faune sauvage infectée et la résistance dans l'environnement. Comme dit précédemment, nous pouvons également imaginer rajouter des données génétiques (variations de sensibilité entre individus) ou des données pédologiques (variations de résistance dans l'environnement selon les types de sol). Enfin, il faudra ajouter une composante économique et sociale (coût des tests, coût du blocage des exploitations, acceptabilité des mesures) au modèle. Cette composante est essentielle pour comparer des programmes de lutte contre l'infection. En effet, les programmes de lutte doivent être comparés autant sur leurs conséquences épidémiologiques (éradication de l'infection)

qu'économiques et sociales (coûts directs et indirects, acceptabilité par l'opinion publique, exemple du travail de Marsot *et al.* - 2014 - sur les mesures de lutte contre la fièvre aphteuse). Or, comparer des programmes de lutte contre la tuberculose bovine est une des finalités du modèle (avec la compréhension des mécanismes de circulation de l'infection). L'exploitation du modèle dynamique pourra également permettre de déterminer des régions plus à risque d'introduction ou de propagation de l'infection en fonction des pratiques d'élevages et des caractéristiques environnementales. Ces régions pourraient alors être ciblées en priorité par des mesures de lutte.

BIBLIOGRAPHIE

- Albert, R., Jeong, H., Barabási, A.-L., 2000. Error and attack tolerance of complex networks. *Nature* 406, 378–382. doi:10.1038/35019019
- Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A.I., Garland, A.J.M., 2003. The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J. Comp. Pathol.* 129, 1–36. doi:10.1016/S0021-9975(03)00041-0
- Allix, C., Walravens, K., Saegerman, C., Godfroid, J., Supply, P., Fauville-Dufaux, M., 2006. Evaluation of the Epidemiological Relevance of Variable-Number Tandem-Repeat Genotyping of *Mycobacterium bovis* and Comparison of the Method with IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis and Spoligotyping. *J. Clin. Microbiol.* 44, 1951–1962. doi:10.1128/JCM.01775-05
- Aranaz, A., Liébana, E., Mateos, A., Dominguez, L., Vidal, D., Domingo, M., Gonzolez, O., Rodriguez-Ferri, E.F., Bunschoten, A.E., Embden, J.D.V., Cousins, D., 1996. Spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium bovis* strains from cattle and other animals: a tool for studying epidemiology of tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 34, 2734–2740.
- Ashford, D.A., Whitney, E., Raghunathan, P., Cosivi, O., 2001. Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot.* 20, 325–337.
- Bajardi, P., Barrat, A., Natale, F., Savini, L., Colizza, V., 2011. Dynamical patterns of cattle trade movements. *PLoS ONE* 6. doi:10.1371/journal.pone.0019869
- Bajardi, P., Poletto, C., Ramasco, J.J., Tizzoni, M., Colizza, V., Vespignani, A., 2011. Human Mobility Networks, Travel Restrictions, and the Global Spread of 2009 H1N1 Pandemic. *PLoS ONE* 6, e16591. doi:10.1371/journal.pone.0016591
- Balcan, D., Colizza, V., Goncalves, B., Hu, H., Ramasco, J.J., Vespignani, A., 2009. Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 21484–21489. doi:10.1073/pnas.0906910106
- Barlow, N.D., Kean, J.M., Hickling, G., Livingstone, P.G., Robson, A.B., 1997. A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev. Vet. Med.* 32, 57–75.
- Barrat, A., Barthelemy, M., Pastor-Satorras, R., Vespignani, A., 2004. The architecture of complex weighted networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 3747–3752. doi:10.1073/pnas.0400087101
- Barthélemy, M., 2011. Spatial networks. *Phys. Rep.* 499, 1–101. doi:10.1016/j.physrep.2010.11.002
- Beaunée, G., Vergu, E., Ezanno, P., 2015. Modelling of paratuberculosis spread between dairy cattle farms at a regional scale. *Vet. Res.* 46. doi:10.1186/s13567-015-0247-3
- Bekara, M.E.A., 2014. Impact de l'évolution du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre les années 1965 et 2000 : modélisation de l'incidence cheptel et de la dynamique de transmission intra-élevage de l'infection. Paris Sud, Orsay.
- Bekara, M.E.A., Azizi, L., Bénet, J.-J., Durand, B., 2014a. Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000. *Transbound. Emerg. Dis.* n/a-n/a. doi:10.1111/tbed.12224
- Bekara, M.E.A., Courcoul, A., Bénet, J.-J., Durand, B., 2014b. Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds. *PloS One* 9, e108584. doi:10.1371/journal.pone.0108584
- Bénet, J.-J., Dufour, B., 2014. Analysis of epidemiological data produced by field control in France. *Epidemiol. Sante Anim.* 65, 53–76.
- Bénet, J.-J., Dufour, B., 2009. Étude historique du risqué de résurgence de tuberculose bovine en France de 1992 à 2006. *Épidémiologie Santé Anim.* 107–115.

- Berrian, A.M., O’Keeffe, J., White, P.W., Norris, J., Litt, J., More, S.J., Olea-Popelka, F.J., 2012. Risk of bovine tuberculosis for cattle sold out from herds during 2005 in Ireland. *Vet. Rec.* 170, 620. doi:10.1136/vr.100674
- Biek, R., O’Hare, A., Wright, D., Mallon, T., McCormick, C., Orton, R.J., McDowell, S., Trewby, H., Skuce, R.A., Kao, R.R., 2012. Whole Genome Sequencing Reveals Local Transmission Patterns of *Mycobacterium bovis* in Sympatric Cattle and Badger Populations. *PLoS Pathog.* 8. doi:10.1371/journal.ppat.1003008
- Bigras-Poulin, M., Barfod, K., Mortensen, S., Greiner, M., 2007. Relationship of trade patterns of the Danish swine industry animal movements network to potential disease spread. *Prev. Vet. Med.* 80, 143–165. doi:10.1016/j.prevetmed.2007.02.004
- Bigras-Poulin, M., Thompson, R.A., Chriel, M., Mortensen, S., Greiner, M., 2006. Network analysis of Danish cattle industry trade patterns as an evaluation of risk potential for disease spread. *Prev. Vet. Med.* 76, 11–39. doi:10.1016/j.prevetmed.2006.04.004
- Brook, R.K., Wal, E.V., van Beest, F.M., McLachlan, S.M., 2013. Evaluating use of cattle winter feeding areas by elk and white-tailed deer: implications for managing bovine tuberculosis transmission risk from the ground up. *Prev. Vet. Med.* 108, 137–147. doi:10.1016/j.prevetmed.2012.07.017
- Brooks-Pollock, E., Keeling, M., 2009. Herd size and bovine tuberculosis persistence in cattle farms in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 92, 360–365. doi:10.1016/j.prevetmed.2009.08.022
- Brooks-Pollock, E., Roberts, G.O., Keeling, M.J., 2014. A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature* 511, 228–231. doi:10.1038/nature13529
- Broughan, J.M., Judge, J., Ely, E., Delahay, R.J., Wilson, G., Clifton-Hadley, R.S., Goodchild, A.V., Bishop, H., Parry, J.E., Downs, S.H., 2016. A review of risk factors for bovine tuberculosis infection in cattle in the UK and Ireland.
- Buhl, J., Gautrais, J., Reeves, N., Solé, R.V., Valverde, S., Kuntz, P., Theraulaz, G., 2006. Topological patterns in street networks of self-organized urban settlements. *Eur. Phys. J. B* 49, 513–522. doi:10.1140/epjb/e2006-00085-1
- Bull, C.M., Godfrey, S.S., Gordon, D.M., 2012. Social networks and the spread of *Salmonella* in a sleepy lizard population: LIZARD SOCIAL NETWORKS AND SALMONELLA. *Mol. Ecol.* 21, 4386–4392. doi:10.1111/j.1365-294X.2012.05653.x
- Büttner, K., Krieter, J., Traulsen, A., Traulsen, I., 2013. Static network analysis of a pork supply chain in Northern Germany—Characterisation of the potential spread of infectious diseases via animal movements. *Prev. Vet. Med.* 110, 418–428. doi:10.1016/j.prevetmed.2013.01.008
- Camacho, A., Kucharski, A.J., Funk, S., Breman, J., Piot, P., Edmunds, W.J., 2014. Potential for large outbreaks of Ebola virus disease. *Epidemics* 9, 70–78. doi:10.1016/j.epidem.2014.09.003
- Cardillo, A., Scellato, S., Latora, V., Porta, S., 2006. Structural properties of planar graphs of urban street patterns. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.* 73. doi:10.1103/PhysRevE.73.066107
- Carrique-Mas, J.J., Medley, G.F., Green, L.E., 2008. Risks for bovine tuberculosis in British cattle farms restocked after the foot and mouth disease epidemic of 2001. *Prev. Vet. Med.* 84, 85–93. doi:10.1016/j.prevetmed.2007.11.001
- Cavalerie, L., Courcoul, A., Boschioli, M.L., Reveillaud, E., Gay, P., 2015. Tuberculose bovine en France en 2014 : une situation stable. *Bull. Épidémiologique Santé Anim. Aliment.* 4–11.
- CDC, 2011. *Mycobacterium bovis* (bovine tuberculosis) in humans.
- Chen, S., Sanderson, M., Lanzas, C., 2013. Investigating effects of between- and within-host variability on *Escherichia coli* O157 shedding pattern and transmission. *Prev. Vet. Med.* 109, 47–57. doi:10.1016/j.prevetmed.2012.09.012
- Christley, R.M., Pinchbeck, G.L., Bowers, R.G., Clancy, D., French, N.P., Bennett, R., Turner, J., 2005. Infection in social networks: Using network analysis to identify high-risk individuals. *Am. J. Epidemiol.* 162, 1024–1031. doi:10.1093/aje/kwi308

- Ciota, A.T., Drummond, C.L., Ruby, M.A., Drobnack, J., Ebel, G.D., Kramer, L.D., 2012. Dispersal of *Culex* Mosquitoes (Diptera: Culicidae) From a Wastewater Treatment Facility. *J. Med. Entomol.* 49, 35–42. doi:<http://dx.doi.org/10.1603/ME11077>
- Clegg, T.A., Blake, M., Healy, R., Good, M., Higgins, I.M., More, S.J., 2013. The impact of animal introductions during herd restrictions on future herd-level bovine tuberculosis risk. *Prev. Vet. Med.* 109, 246–257. doi:[10.1016/j.prevetmed.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.10.005)
- Clegg, T.A., Good, M., Duignan, A., Doyle, R., Blake, M., More, S.J., 2011a. Longer-term risk of *Mycobacterium bovis* in Irish cattle following an inconclusive diagnosis to the single intradermal comparative tuberculin test. *Prev. Vet. Med.* 100, 147–154. doi:[10.1016/j.prevetmed.2011.02.015](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.02.015)
- Clegg, T.A., Good, M., Duignan, A., Doyle, R., More, S.J., 2011b. Shorter-term risk of *Mycobacterium bovis* in Irish cattle following an inconclusive diagnosis to the single intradermal comparative tuberculin test. *Prev. Vet. Med.* 102, 255–264. doi:[10.1016/j.prevetmed.2011.07.014](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.07.014)
- Clegg, T.A., More, S.J., Higgins, I.M., Good, M., Blake, M., Williams, D.H., 2008. Potential infection-control benefit for Ireland from pre-movement testing of cattle for tuberculosis. *Prev. Vet. Med.* 84, 94–111. doi:[10.1016/j.prevetmed.2007.11.004](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.11.004)
- Cohen, R., Erez, K., ben-Avraham, D., Havlin, S., 2001. Breakdown of the Internet under Intentional Attack. *Phys. Rev. Lett.* 86, 3682–3685. doi:[10.1103/PhysRevLett.86.3682](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.86.3682)
- Cohen, R., Erez, K., ben-Avraham, D., Havlin, S., 2000. Resilience of the Internet to Random Breakdowns. *Phys. Rev. Lett.* 85, 4626–4628. doi:[10.1103/PhysRevLett.85.4626](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.4626)
- Colizza, V., Barrat, A., Barthélemy, M., Vespignani, A., 2006. The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 2015–2020. doi:[10.1073/pnas.0510525103](https://doi.org/10.1073/pnas.0510525103)
- Colizza, V., Barthélemy, M., Barrat, A., Vespignani, A., 2007. Epidemic modeling in complex realities. *Lépidémiologie Une Sci. En Dév. Epidemiol. Dev. Sci.* 330, 364–374. doi:[10.1016/j.crv.2007.02.014](https://doi.org/10.1016/j.crv.2007.02.014)
- Conlan, A.J.K., McKinley, T.J., Karolemeas, K., Pollock, E.B., Goodchild, A.V., Mitchell, A.P., Birch, C.P.D., Clifton-Hadley, R.S., Wood, J.L.N., 2012. Estimating the Hidden Burden of Bovine Tuberculosis in Great Britain. *PLoS Comput. Biol.* 8. doi:[10.1371/journal.pcbi.1002730](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002730)
- Corbellini, A., Mateos, C., Zunino, A., Godoy, D., Schiaffino, S., 2017. Persisting big-data: The NoSQL landscape. *Inf. Syst.* 63, 1–23. doi:[10.1016/j.is.2016.07.009](https://doi.org/10.1016/j.is.2016.07.009)
- Costello, E., Doherty, M.L., Monaghan, M.L., Quigley, F.C., O'Reilly, P.F., 1998. A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet. J.* 155, 245–250.
- Cox, D.R., Donnelly, C.A., Bourne, F.J., Gettinby, G., McInerney, J.P., Morrison, W.I., Woodroffe, R., 2005. Simple model for tuberculosis in cattle and badgers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 17588–17593. doi:[10.1073/pnas.0509003102](https://doi.org/10.1073/pnas.0509003102)
- Crawshaw, T., Daniel, R., Clifton-Hadley, R., Clark, J., Evans, H., Rolfe, S., de la Rua-Domenech, R., 2008. TB in goats caused by *Mycobacterium bovis*. *Vet. Rec.* 163, 127.
- Csardi, G., Nepusz, T., 2006. The igraph software package for complex network research. *Inter J. Complex Systems.*
- Dahlqwist, E., Sjolander, A., 2015. AF: Model-Based Estimation of Confounder-Adjusted Attributable Fractions.
- Dall, J., Christensen, M., 2002. Random geometric graphs. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.* 66. doi:[10.1103/PhysRevE.66.016121](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.66.016121)
- Dall'Asta, L., Barrat, A., Barthélemy, M., Vespignani, A., 2006. Vulnerability of weighted networks. *J. Stat. Mech. Theory Exp.* doi:[10.1088/1742-5468/2006/04/P04006](https://doi.org/10.1088/1742-5468/2006/04/P04006)
- De La Cruz, M.L., Perez, A., Bezos, J., Pages, E., Casal, C., Carpintero, J., Romero, B., Dominguez, L., Barker, C.M., Diaz, R., Alvarez, J., 2014. Spatial dynamics of bovine tuberculosis in the autonomous community of madrid, spain (2010-2012). *PLoS ONE* 9. doi:[10.1371/journal.pone.0115632](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115632)
- de la Rua-Domenech, R., Goodchild, A.T., Vordermeier, H.M., Hewinson, R.G., Christiansen, K.H., Clifton-Hadley, R.S., 2006. Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the

- tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res. Vet. Sci.* 81, 190–210. doi:10.1016/j.rvsc.2005.11.005
- De Nooy, W., Mrvar, A., Batagelj, V., 2005. . *Explor. Soc. Netw. Anal. Pajek*.
- DEFRA, 2015. Improving TB cattle controls, including a proposal for statutory post-movement testing - Defra - Citizen Space. DEFRA.
- Delahay, R.J., Walker, N., Smith, G.S., Wilkinson, D., Clifton-Hadley, R.S., Cheeseman, C.L., Tomlinson, A.J., Chambers, M.A., 2013. Long-term temporal trends and estimated transmission rates for *Mycobacterium bovis* infection in an undisturbed high-density badger (*Meles meles*) population. *Epidemiol. Infect.* 141, 1445–1456. doi:10.1017/S0950268813000721
- Denny, G.O., Wilesmith, J.W., 1999. Bovine tuberculosis in Northern Ireland: a case-control study of herd risk factors. *Vet. Rec.* 144, 305–310.
- Dohoo, I., Martin, W., Stryhn, H., 2009. *Veterinary Epidemiologic Research*, 2nd edition. ed. VER Inc.
- Dommergues, L., Rautureau, S., Petit, E., Dufour, B., 2012. Network of Contacts between Cattle Herds in a French Area Affected by Bovine Tuberculosis in 2010. *Transbound. Emerg. Dis.* 59, 292–302. doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01269.x
- 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. doi:10.1111/j.1865-1682.2008.01064.x
- Dufour, B., Bénet, J.-J., 2013. From eradication of bovine tuberculosis in France to its recurrence: Illustration of the complexity factors. *Epidemiol. Sante Anim.* 64, 71–82.
- Dutta, B.L., 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. doi:10.1016/j.prevetmed.2014.09.005
- Elbers, A.R.W., Koenraad, C.J.M., Meiswinkel, R., 2015. Mosquitoes and Culicoides biting midges: Vector range and the influence of climate change. *OIE Rev. Sci. Tech.* 34, 123–137.
- Elbers, A.R.W., Meiswinkel, R., van Weezep, E., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbann, M.M., Kooi, E.A., 2013. Schmallenberg virus in *Culicoides* spp. biting midges, the Netherlands, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 19. doi:10.3201/eid1901.121054
- El-Sayed, A., El-Shannat, S., Kamel, M., Castañeda-Vazquez, M.A., Castañeda-Vazquez, H., 2016. Molecular Epidemiology of *Mycobacterium bovis* in Humans and Cattle. *Zoonoses Public Health* 63, 251–264. doi:10.1111/zph.12242
- Faburay, B., Gaudreault, N.N., Liu, Q., Davis, A.S., Shivanna, V., Sunwoo, S.Y., Lang, Y., Morozov, I., Ruder, M., Drolet, B., Scott McVey, D., Ma, W., Wilson, W., Richt, J.A., 2016. Development of a sheep challenge model for Rift Valley fever. *Virology* 489, 128–140. doi:10.1016/j.virol.2015.12.003
- Fischer, E.A.J., van Roermund, H.J.W., Hemerik, L., van Asseldonk, M.A.P.M., de Jong, M.C.M., 2005. Evaluation of surveillance strategies for bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) using an individual based epidemiological model. *Prev. Vet. Med.* 67, 283–301. doi:10.1016/j.prevetmed.2004.12.002
- Fox, J., Weisberg, S., 2011. *An R Companion to Applied Regression*, Second Edition. Sage Publications.
- Frankena, K., White, P.W., O’Keeffe, J., Costello, E., Martin, S.W., van Grevenhof, I., More, S.J., 2007. Quantification of the relative efficiency of factory surveillance in the disclosure of tuberculosis lesions in attested Irish cattle. *Vet. Rec.* 161, 679–684.
- Freeman, L.C., 1978. Centrality in social networks conceptual clarification. *Soc. Netw.* 1, 215–239. doi:10.1016/0378-8733(78)90021-7
- Gallagher, M.J., Higgins, I.M., Clegg, T.A., Williams, D.H., More, S.J., 2013. Comparison of bovine tuberculosis recurrence in Irish herds between 1998 and 2008. *Prev. Vet. Med.* 111, 237–244. doi:10.1016/j.prevetmed.2013.05.004
- Garnett, B.T., Delahay, R.J., Roper, T.J., 2002. Use of cattle farm resources by badgers (*Meles meles*) and risk of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) transmission to cattle. *Proc. Biol. Sci.* 269, 1487–1491. doi:10.1098/rspb.2002.2072

- Gates, M.C., Volkova, V.V., Woolhouse, M.E.J., 2013a. Risk factors for bovine tuberculosis in low incidence regions related to the movements of cattle. *BMC Vet. Res.* 9. doi:10.1186/1746-6148-9-225
- Gates, M.C., Volkova, V.V., Woolhouse, M.E.J., 2013b. Impact of changes in cattle movement regulations on the risks of bovine tuberculosis for Scottish farms. *Prev. Vet. Med.* 108, 125–136. doi:10.1016/j.prevetmed.2012.07.016
- Gilbert, M., Mitchell, A., Bourn, D., Mawdsley, J., Clifton-Hadley, R., Wint, W., 2005. Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature* 435, 491–496. doi:10.1038/nature03548
- Girvan, M., Newman, M.E.J., 2002. Community structure in social and biological networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 7821–7826. doi:10.1073/pnas.122653799
- Gog, J., Woodroffe, R., Swinton, J., 2002. Disease in endangered metapopulations: The importance of alternative hosts. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 269, 671–676. doi:10.1098/rspb.2001.1667
- Gopal, R., Goodchild, A., Hewinson, G., de la Rua Domenech, R., Clifton-Hadley, R., 2006. Introduction of bovine tuberculosis to north-east England by bought-in cattle. *Vet. Rec.* 159, 265–271.
- Graham, J., Smith, G.C., Delahay, R.J., Bailey, T., McDonald, R.A., Hodgson, D., 2013. Multi-state modelling reveals sex-dependent transmission, progression and severity of tuberculosis in wild badgers. *Epidemiol. Infect.* 141, 1429–1436. doi:10.1017/S0950268812003019
- Green, D.M., Kiss, I.Z., Mitchell, A.P., Kao, R.R., 2008. Estimates for local and movement-based transmission of bovine tuberculosis in British cattle. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 275, 1001–1005. doi:10.1098/rspb.2007.1601
- Green, L.E., Carrique-Mas, J.J., Mason, S.A., Medley, G.F., 2012. Patterns of delayed detection and persistence of bovine tuberculosis in confirmed and unconfirmed herd breakdowns in cattle and cattle herds in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 106, 266–274. doi:10.1016/j.prevetmed.2012.04.008
- Green, L.E., Cornell, S.J., 2005. Investigations of cattle herd breakdowns with bovine tuberculosis in four counties of England and Wales using VETNET data. *Prev. Vet. Med.* 70, 293–311. doi:10.1016/j.prevetmed.2005.05.005
- Griffin, J.M., Hahesy, T., Lynch, K., Salman, M.D., McCarthy, J., Hurley, T., 1993. The association of cattle husbandry practices, environmental factors and farmer characteristics with the occurrence of chronic bovine tuberculosis in dairy herds in the Republic of Ireland. *Prev. Vet. Med.* 17, 145–160. doi:10.1016/0167-5877(93)90025-O
- Griffin, J.M., Martin, S.W., Thorburn, M.A., Eves, J.A., Hammond, R.F., 1996. A case-control study on the association of selected risk factors with the occurrence of bovine tuberculosis in the Republic of Ireland. *Prev. Vet. Med.* 27, 217–229.
- Griffin, R.H., Nunn, C.L., 2012. Community structure and the spread of infectious disease in primate social networks. *Evol. Ecol.* 26, 779–800. doi:10.1007/s10682-011-9526-2
- Guimerà, R., Amaral, L.A.N., 2004. Modeling the world-wide airport network. *Eur. Phys. J. B* 38, 381–385. doi:10.1140/epjb/e2004-00131-0
- Guta, S., Casal, J., Garcia-Saenz, A., Saez, J.L., Pacios, A., Garcia, P., Napp, S., Allepuz, A., 2014. Risk factors for bovine tuberculosis persistence in beef herds of Southern and Central Spain. *Prev. Vet. Med.* 115, 173–180. doi:10.1016/j.prevetmed.2014.04.007
- Gutiérrez, M., García Marín, J.F., 1999. *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium bovis* causing granulomatous pneumonia in a goat. *Vet. Pathol.* 36, 445–448.
- Haddad, N., Ostyn, A., Karoui, C., Masselot, M., Thorel, M.F., Hughes, S.L., Inwald, J., Hewinson, R.G., Durand, B., 2001. Spoligotype Diversity of *Mycobacterium bovis* Strains Isolated in France from 1979 to 2000. *J. Clin. Microbiol.* 39, 3623–3632. doi:10.1128/JCM.39.10.3623-3632.2001
- Hars, J., Richomme, C., Boschioli, M.L., 2011. The wildlife: Reservoir of bovine tuberculosis in France? *Point Veterinaire* 42, 8–9.
- Hauer, A., De Cruz, K., Cochard, T., Godreuil, S., Karoui, C., Henault, S., Bulach, T., Bañuls, A.-L., Biet, F., Boschioli, M.L., 2015. Genetic Evolution of *Mycobacterium bovis* Causing Tuberculosis in

- Livestock and Wildlife in France since 1978. *PLOS ONE* 10, e0117103. doi:10.1371/journal.pone.0117103
- Haydon, D.T., Cleaveland, S., Taylor, L.H., Laurenson, M.K., 2002. Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 1468–1473. doi:10.3201/eid0812.010317
- Holme, P., Saramäki, J., 2012. Temporal networks. *Phys Rep* 519. doi:10.1016/j.physrep.2012.03.001
- Holt, R.D., Dobson, A.P., Begon, M., Bowers, R.G., Schaub, E.M., 2003. Parasite establishment in host communities. *Ecol. Lett.* 6, 837–842. doi:10.1046/j.1461-0248.2003.00501.x
- Houlihan, M.G., Williams, S.J., Poff, J.D., 2008. Mycobacterium bovis isolated from a sheep during routine surveillance. *Vet. Rec.* 163, 94–95.
- Hu, H., Myers, S., Colizza, V., Vespignani, A., 2009. WiFi networks and malware epidemiology. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 1318–1323. doi:10.1073/pnas.0811973106
- Humblet, M.-F., Boschioli, M.L., Saegerman, C., 2009. Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet. Res.* 40, 50. doi:10.1051/vetres/2009033
- Johnston, W.T., Gettinby, G., Cox, D.R., Donnelly, C.A., Bourne, J., Clifton-Hadley, R., Le Fevre, A.M., McInerney, J.P., Mitchell, A., Morrison, W.I., Woodroffe, R., 2005. Herd-level risk factors associated with tuberculosis breakdowns among cattle herds in England before the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. *Biol. Lett.* 1, 53–56. doi:10.1098/rsbl.2004.0249
- Johnston, W.T., Vial, F., Gettinby, G., Bourne, F.J., Clifton-Hadley, R.S., Cox, D.R., Crea, P., Donnelly, C.A., McInerney, J.P., Mitchell, A.P., Morrison, W.I., Woodroffe, R., 2011. Herd-level risk factors of bovine tuberculosis in England and Wales after the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. *Int. J. Infect. Dis.* 15, e833–e840. doi:10.1016/j.ijid.2011.08.004
- Jombart, T., Cori, A., Didelot, X., Cauchemez, S., Fraser, C., Ferguson, N., 2014. Bayesian Reconstruction of Disease Outbreaks by Combining Epidemiologic and Genomic Data. *PLoS Comput. Biol.* 10. doi:10.1371/journal.pcbi.1003457
- Kaneene, J.B., Bruning-Fann, C.S., Granger, L.M., Miller, R., Porter-Spalding, B.A., 2002. Environmental and farm management factors associated with tuberculosis on cattle farms in northeastern Michigan. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221, 837–842. doi:10.2460/javma.2002.221.837
- Kao, R.R., Danon, L., Green, D.M., Kiss, I.Z., 2006. Demographic structure and pathogen dynamics on the network of livestock movements in Great Britain. *Proc. Biol. Sci.* 273, 1999–2007. doi:10.1098/rspb.2006.3505
- Kao, R.R., Green, D.M., Johnson, J., 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. *J. R. Soc. Interface* 4, 907–916. doi:10.1098/rsif.2007.1129
- Karolemeas, K., McKinley, T.J., Clifton-Hadley, R.S., Goodchild, A.V., Mitchell, A., Johnston, W.T., Conlan, A.J.K., Donnelly, C.A., Wood, J.L.N., 2011. Recurrence of bovine tuberculosis breakdowns in Great Britain: risk factors and prediction. *Prev. Vet. Med.* 102, 22–29. doi:10.1016/j.prevetmed.2011.06.004
- Kean, J.M., Barlow, N.D., Hickling, G.J., 1999. Evaluating potential sources of bovine tuberculosis infection in a New Zealand cattle herd. *N. Z. J. Agric. Res.* 42, 101–106.
- Keeling, M., 2005. The implications of network structure for epidemic dynamics. *Theor. Popul. Biol.* 67, 1–8. doi:10.1016/j.tpb.2004.08.002
- 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., Grenfell, B.T., 2001. Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: Stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. *Science* 294, 813–817. doi:10.1126/science.1065973
- Kermack, W.O., McKendrick, A.G., 1927. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A* 115, 700. doi:10.1098/rspa.1927.0118
- Kernéis, S., Grais, R.F., Boëlle, P.-Y., Flahault, A., Vergu, E., 2008. Does the effectiveness of control measure depend on the influenza pandemic profile? *PLoS ONE* 3. doi:10.1371/journal.pone.0001478

- Kinney, R., Crucitti, P., Albert, R., Latora, V., 2005. Modeling cascading failures in the North American power grid. *Eur. Phys. J. B* 46, 101–107. doi:10.1140/epjb/e2005-00237-9
- Kiss, I.Z., Green, D.M., Kao, R.R., 2006. The network of sheep movements within Great Britain: network properties and their implications for infectious disease spread. *J. R. Soc. Interface* 3, 669–677. doi:10.1098/rsif.2006.0129
- Krause, J., Ruxton, G.D., 2002. *Living in Groups*. OUP Oxford.
- Latora, V., Marchiori, M., 2005. Vulnerability and protection of infrastructure networks. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.* 71. doi:10.1103/PhysRevE.71.015103
- Lentz, H.H.K., Selhorst, T., Sokolov, I.M., 2013. Unfolding Accessibility Provides a Macroscopic Approach to Temporal Networks. *Phys. Rev. Lett.* 110, 118701. doi:10.1103/PhysRevLett.110.118701
- Lindberg, A.L., Alenius, S., 1999. Principles for eradication of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections in cattle populations. *Vet. Microbiol.* 64, 197–222. doi:10.1016/S0378-1135(98)00270-3
- Macintosh, A.J.J., Alados, C.L., Huffman, M.A., 2011. Fractal analysis of behaviour in a wild primate: behavioural complexity in health and disease. *J. R. Soc. Interface R. Soc.* 8, 1497–1509. doi:10.1098/rsif.2011.0049
- Marangon, S., Martini, M., Dalla Pozza, M., Neto, F., 1998. A case-control study on bovine tuberculosis in the Veneto Region (Italy). *Prev. Vet. Med.* 34, 87–95.
- Marsot, M., Béal, M., Scoizec, A., Mathevon, Y., Durand, B., Courcoul, A., 2016. Herd-level risk factors for bovine tuberculosis in French cattle herds. *Prev. Vet. Med.* 131, 31–40. doi:10.1016/j.prevetmed.2016.07.006
- Marsot, M., Rautureau, S., Dufour, B., Durand, B., 2014. Impact of Stakeholders Influence, Geographic Level and Risk Perception on Strategic Decisions in Simulated Foot and Mouth Disease Epizootics in France. *PLoS ONE* 9, e86323. doi:10.1371/journal.pone.0086323
- Martínez-López, B., Perez, A.M., Sánchez-Vizcaíno, J.M., 2009. Combined application of social network and cluster detection analyses for temporal-spatial characterization of animal movements in Salamanca, Spain. *Prev. Vet. Med.* 91, 29–38. doi:10.1016/j.prevetmed.2009.05.007
- Mellor, P.S., Wittmann, E.J., 2002. Bluetongue Virus in the Mediterranean Basin 1998–2001. *Vet. J.* 164, 20–37. doi:10.1053/tvj.2002.0713
- Meyers, L.A., 2006. Contact network epidemiology: Bond percolation applied to infectious disease prediction and control. *Bull. Am. Math. Soc.* 44, 63–87. doi:10.1090/S0273-0979-06-01148-7
- Michel, A.L., Bengis, R.G., Keet, D.F., Hofmeyr, M., Klerk, L.M. de, Cross, P.C., Jolles, A.E., Cooper, D., Whyte, I.J., Buss, P., Godfroid, J., 2006. Wildlife tuberculosis in South African conservation areas: implications and challenges. *Vet. Microbiol.* 112, 91–100. doi:10.1016/j.vetmic.2005.11.035
- Monaghan, M.L., Doherty, M.L., Collins, J.D., Kazda, J.F., Quinn, P.J., 1994. The tuberculin test. *Vet. Microbiol.* 40, 111–124.
- More, S.J., Good, M., 2006. The tuberculosis eradication programme in Ireland: a review of scientific and policy advances since 1988. *Vet. Microbiol.* 112, 239–251. doi:10.1016/j.vetmic.2005.11.022
- Moreno, Y., Nekovee, M., Pacheco, A.F., 2004. Dynamics of rumor spreading in complex networks. *Phys. Rev. E* 69. doi:10.1103/PhysRevE.69.066130
- Mullen, E.M., MacWhite, T., Maher, P.K., Kelly, D.J., Marples, N.M., Good, M., 2013. Foraging Eurasian badgers *Meles meles* and the presence of cattle in pastures. Do badgers avoid cattle? *Appl. Anim. Behav. Sci.* 144, 130–137. doi:10.1016/j.applanim.2013.01.013
- Munroe, F.A., Dohoo, I.R., McNab, W.B., Spangler, L., 1999. Risk factors for the between-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Prev. Vet. Med.* 41, 119–133.

- Mweu, M.M., Fournié, G., Halasa, T., Toft, N., Nielsen, S.S., 2013. Temporal characterisation of the network of Danish cattle movements and its implication for disease control: 2000-2009. *Prev. Vet. Med.* 110, 379–387. doi:10.1016/j.prevetmed.2013.02.015
- Natale, F., Giovannini, A., Savini, L., Palma, D., Possenti, L., Fiore, G., Calistri, P., 2009. Network analysis of Italian cattle trade patterns and evaluation of risks for potential disease spread. *Prev. Vet. Med.* 92, 341–350. doi:10.1016/j.prevetmed.2009.08.026
- Newman, M., 2010. *Networks: An Introduction*. OUP Oxford.
- Newman, M.E.J., Girvan, M., 2004. Finding and evaluating community structure in networks. *Phys. Rev. E* 69. doi:10.1103/PhysRevE.69.026113
- Nöremark, M., Håkansson, N., Lewerin, S.S., 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. doi:10.1016/j.prevetmed.2010.12.009
- Nöremark, M., Widgren, S., 2014. EpiContactTrace: an R-package for contact tracing during livestock disease outbreaks and for risk-based surveillance. *BMC Vet. Res.* 10, 1–9. doi:10.1186/1746-6148-10-71
- Norton, S., Corner, L. a. L., Morris, R.S., 2005. Ranging behaviour and duration of survival of wild brushtail possums (*Trichosurus vulpecula*) infected with *Mycobacterium bovis*. *N. Z. Vet. J.* 53, 293–300. doi:10.1080/00480169.2005.36563
- Nusinovici, S., Hoch, T., Brahim, M.L., Joly, A., Beaudeau, F., 2015. The Effect of Wind on *Coxiella burnetii* Transmission Between Cattle Herds: A Mechanistic Approach. doi:10.1111/tbed.12423
- O'Connor, R., Conway, A., Murphy, M., 1993. Study of Socio-Economic Impediments to Bovine Tuberculosis Eradication: A report prepared for ERAD, Eradication of Animal Disease Board by ESRI (Research Series). Economic and Social Research Institute (ESRI).
- OIE, 2016. *Manuel terrestre*.
- Okafor, C.C., Grooms, D.L., Bruning-Fann, C.S., Averill, J.J., Kaneene, J.B., 2011. Descriptive Epidemiology of Bovine Tuberculosis in Michigan (1975–2010): Lessons Learned. *Vet. Med. Int.* 2011, 1–13. doi:10.4061/2011/874924
- Olea-Popelka, F.J., White, P.W., Collins, J.D., O'Keefe, J., Kelton, D.F., Martin, S.W., 2004. Breakdown severity during a bovine tuberculosis episode as a predictor of future herd breakdowns in Ireland. *Prev. Vet. Med.* 63, 163–172. doi:10.1016/j.prevetmed.2004.03.001
- Ortiz-Pelaez, A., Pfeiffer, D.U., Soares-Magalhães, R.J., Guitian, F.J., 2006. Use of social network analysis to characterize the pattern of animal movements in the initial phases of the 2001 foot and mouth disease (FMD) epidemic in the UK. *Prev. Vet. Med.* 76, 40–55. doi:10.1016/j.prevetmed.2006.04.007
- Parra, A., García, A., Inglis, N.F., Tato, A., Alonso, J.M., Hermoso de Mendoza, M., Hermoso de Mendoza, J., Larrasa, J., 2006. An epidemiological evaluation of *Mycobacterium bovis* infections in wild game animals of the Spanish Mediterranean ecosystem. *Res. Vet. Sci.* 80, 140–146. doi:10.1016/j.rvsc.2005.05.010
- Payne, A., 2014. Rôle de la faune sauvage dans le système multi-hôtes de *Mycobacterium bovis* et risque de transmission entre faune sauvage et bovins : étude expérimentale en Côte d'Or. Lyon 1.
- Payne, A., Boschioli, M.L., Gueneau, E., Moyen, J.L., Rambaud, T., Dufour, B., Gilot-Fromont, E., Hars, J., 2013. Bovine tuberculosis in "Eurasian" badgers (*Meles meles*) in France. *Eur. J. Wildl. Res.* 59, 331–339. doi:10.1007/s10344-012-0678-3
- Payne, A., Chappa, S., Hars, J., Dufour, B., Gilot-Fromont, E., 2016. Wildlife visits to farm facilities assessed by camera traps in a bovine tuberculosis-infected area in France. *Eur. J. Wildl. Res.* 62, 33–42. doi:10.1007/s10344-015-0970-0
- Pebesma, E.J., Bivand, R.S., 2005. Classes and methods for spatial data in R. *R News* 5, 9–13.
- Perez, A.M., Ward, M.P., Charmandarián, A., Ritacco, V., 2002. Simulation model of within-herd transmission of bovine tuberculosis in Argentine dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 54, 361–372. doi:10.1016/S0167-5877(02)00043-0

- Phepa, P.B., Chirove, F., Govinder, K.S., 2016. Modelling the role of multi-transmission routes in the epidemiology of bovine tuberculosis in cattle and buffalo populations. *Math. Biosci.* 277, 47–58. doi:10.1016/j.mbs.2016.04.003
- Pollock, J.M., Neill, S.D., 2002. *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 163, 115–127.
- Porphyre, T., Stevenson, M.A., McKenzie, J., 2008. Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev. Vet. Med.* 86, 93–106. doi:10.1016/j.prevetmed.2008.03.008
- R Core Team, 2014. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Ramírez-Villaescusa, A.M., Medley, G.F., Mason, S., Green, L.E., 2010. Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev. Vet. Med.* 95, 224–230. doi:10.1016/j.prevetmed.2010.03.009
- Ramírez-Villaescusa, A.M., Medley, G.F., Mason, S., Green, L.E., 2009. Herd and individual animal risks associated with bovine tuberculosis skin test positivity in cattle in herds in south west England. *Prev. Vet. Med.* 92, 188–198. doi:10.1016/j.prevetmed.2009.08.011
- Rautureau, S., Dufour, B., Durand, B., 2012a. Structural vulnerability of the French swine industry trade network to the spread of infectious diseases. *Animal* 6, 1152–1162. doi:10.1017/S1751731111002631
- Rautureau, S., Dufour, B., Durand, B., 2012b. Structuring the Passive Surveillance Network Improves Epizootic Detection and Control Efficacy: A Simulation Study on Foot-and-Mouth Disease in France. *Transbound. Emerg. Dis.* 59, 311–322. doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01271.x
- 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.* doi:10.1111/j.1865-1682.2010.01187.x
- Reilly, L.A., Courtenay, O., 2007. Husbandry practices, badger sett density and habitat composition as risk factors for transient and persistent bovine tuberculosis on UK cattle farms. *Prev. Vet. Med.* 80, 129–142. doi:10.1016/j.prevetmed.2007.02.002
- Renwick, A.R., White, P.C.L., Bengis, R.G., 2007. Bovine tuberculosis in southern African wildlife: a multi-species host-pathogen system. *Epidemiol. Infect.* 135, 529–540. doi:10.1017/S0950268806007205
- Ribeiro-Lima, J., Enns, E.A., Thompson, B., Craft, M.E., Wells, S.J., 2015. From network analysis to risk analysis—An approach to risk-based surveillance for bovine tuberculosis in Minnesota, US. *Prev. Vet. Med.* 118, 328–340. doi:10.1016/j.prevetmed.2014.12.007
- Richomme, C., Boadella, M., Courcoul, A., Durand, B., Drapeau, A., Corde, Y., Hars, J., Payne, A., Fediaevsky, A., Boschioli, M.L., 2013. Exposure of Wild Boar to *Mycobacterium tuberculosis* Complex in France since 2000 Is Consistent with the Distribution of Bovine Tuberculosis Outbreaks in Cattle. *PLoS ONE* 8. doi:10.1371/journal.pone.0077842
- Roberts, T., O'Connor, C., Nuñez-García, J., de la Rúa-Domenech, R., Smith, N.H., 2014. Unusual cluster of *Mycobacterium bovis* infection in cats. *Vet. Rec.* 174, 326.2-326. doi:10.1136/vr.102457
- Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C., Müller, M., 2011. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 12, 1–8. doi:10.1186/1471-2105-12-77
- Robinson, S.E., Christley, R.M., 2007. Exploring the role of auction markets in cattle movements within Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 81, 21–37. doi:10.1016/j.prevetmed.2007.04.011
- Robinson, S.E., Everett, M.G., Christley, R.M., 2007. Recent network evolution increases the potential for large epidemics in the British cattle population. *J. R. Soc. Interface* 4, 669–674. doi:10.1098/rsif.2007.0214

- Rossi, G., De Leo, G.A., Pongolini, S., Natalini, S., Vincenzi, S., Bolzoni, L., 2015. Epidemiological modelling for the assessment of bovine tuberculosis surveillance in the dairy farm network in Emilia-Romagna (Italy). *Epidemics* 11, 62–70. doi:10.1016/j.epidem.2015.02.007
- Saegerman, C., Pozzo, F.D., Humblet, M.-F., 2012. Reducing hazards for humans from animals: emerging and re-emerging zoonoses. *Ital. J. Public Health* 9.
- Sahimi, M., 1994. *Applications Of Percolation Theory*. CRC Press.
- Sen, P., Dasgupta, S., Chatterjee, A., Sreeram, P.A., Mukherjee, G., Manna, S.S., 2003. Small-world properties of the Indian railway network. *Phys. Rev. E* 67. doi:10.1103/PhysRevE.67.036106
- Shirley, M.D.F., Rushton, S.P., 2005. The impacts of network topology on disease spread. *Ecol. Complex.* 2, 287–299. doi:10.1016/j.ecocom.2005.04.005
- Skuce, R.A., Allen, A.R., McDowell, S.W.J., 2012. Herd-level risk factors for bovine tuberculosis: a literature review. *Vet. Med. Int.* 2012, 621210. doi:10.1155/2012/621210
- Skuce, R.A., McDowell, S.W., Mallon, T.R., Luke, B., Breadon, E.L., Lagan, P.L., McCormick, C.M., McBride, S.H., Pollock, J.M., 2005. Discrimination of isolates of *Mycobacterium bovis* in Northern Ireland on the basis of variable numbers of tandem repeats (VNTRs). *Vet. Rec.* 157, 501–504. doi:10.1136/vr.157.17.501
- Smith, R.L., Schukken, Y.H., Lu, Z., Mitchell, R.M., Grohn, Y.T., 2013. Development of a model to simulate infection dynamics of *Mycobacterium bovis* in cattle herds in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 243, 411–423. doi:10.2460/javma.243.3.411
- Smith, R.P., Cook, A.J.C., Christley, R.M., 2013. Descriptive and social network analysis of pig transport data recorded by quality assured pig farms in the UK. *Prev. Vet. Med.* 108, 167–177. doi:10.1016/j.prevetmed.2012.08.011
- Stehlé, J., Voirin, N., Barrat, A., Cattuto, C., Colizza, V., Isella, L., Régis, C., Pinton, J.-F., Khanafer, N., Van den Broeck, W., Vanhems, P., 2011. Simulation of an SEIR infectious disease model on the dynamic contact network of conference attendees. *BMC Med.* 9. doi:10.1186/1741-7015-9-87
- Tuckwell, H.C., Toubiana, L., Vibert, J.-F., 1998. Spatial epidemic network models with viral dynamics. *Phys. Rev. E* 57, 2163–2169. doi:10.1103/PhysRevE.57.2163
- Tuncer, N., Le, T., 2014. Effect of air travel on the spread of an avian influenza pandemic to the United States. *Int. J. Crit. Infrastruct. Prot.* 7, 27–47. doi:10.1016/j.ijcip.2014.02.001
- Valle, P., Martin, S., Tremblay, R., Bateman, K., 1999. Factors associated with being a bovine-virus diarrhoea (BVD) seropositive dairy herd in the Møre and Romsdal County of Norway. *Prev. Vet. Med.* 40, 165–177. doi:10.1016/S0167-5877(99)00030-6
- van Arendonk, J.A.M., Liinamo, A.-E., 2003. Dairy cattle production in Europe. *Theriogenology* 59, 563–569.
- Vernon, M.C., Keeling, M.J., 2009. Representing the UK's cattle herd as static and dynamic networks. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 276, 469–476. doi:10.1098/rspb.2008.1009
- Vial, F., Johnston, W.T., Donnelly, C.A., 2011. Local cattle and badger populations affect the risk of confirmed tuberculosis in British cattle herds. *PLoS One* 6, e18058. doi:10.1371/journal.pone.0018058
- Vicente, J., Höfle, U., Garrido, J.M., Fernández-De-Mera, I.G., Juste, R., Barral, M., Gortazar, C., 2006. Wild boar and red deer display high prevalences of tuberculosis-like lesions in Spain. *Vet. Res.* 37, 107–119. doi:10.1051/vetres:2005044
- VLA, 2011. Meta-analysis of diagnostic tests and modelling to identify appropriate testing strategies to reduce *M. bovis* infection in GB herds (No. SE3238). VLA.
- Volkova, V.V., Howey, R., Savill, N.J., Woolhouse, M.E.J., 2010a. Sheep movement networks and the transmission of infectious diseases. *PLoS ONE* 5. doi:10.1371/journal.pone.0011185
- Volkova, V.V., Howey, R., Savill, N.J., Woolhouse, M.E.J., 2010b. Potential for transmission of infections in networks of cattle farms. *Epidemics* 2, 116–122. doi:10.1016/j.epidem.2010.05.004
- Vynnycky, E., White, R., 2010. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. OUP Oxford.

- Ward, A.I., Judge, J., Delahay, R.J., 2010. Farm husbandry and badger behaviour: Opportunities to manage badger to cattle transmission of *Mycobacterium bovis*? *Prev. Vet. Med.* 93, 2–10. doi:10.1016/j.prevetmed.2009.09.014
- Wasserman, S., Faust, K., 1994. *Social Network Analysis: Methods and Applications*. Cambridge University Press.
- Watts, D.J., Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393, 440–442. doi:10.1038/30918
- Webb, C.R., 2006. Investigating the potential spread of infectious diseases of sheep via agricultural shows in Great Britain. *Epidemiol. Infect.* 134, 31–40. doi:10.1017/S095026880500467X
- Webb, C.R., 2005. Farm animal networks: Unraveling the contact structure of the British sheep population. *Prev. Vet. Med.* 68, 3–17. doi:10.1016/j.prevetmed.2005.01.003
- Whipple, D.L., Bolin, C.A., Miller, J.M., 1996. Distribution of lesions in cattle infected with *Mycobacterium bovis*. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 8, 351–354.
- White, P.C.L., Benhin, J.K.A., 2004. Factors influencing the incidence and scale of bovine tuberculosis in cattle in southwest England. *Prev. Vet. Med.* 63, 1–7. doi:10.1016/j.prevetmed.2004.02.003
- White, P.W., Martin, S.W., De Jong, M.C.M., O’Keeffe, J.J., More, S.J., Frankena, K., 2013. The importance of “neighbourhood” in the persistence of bovine tuberculosis in Irish cattle herds. *Prev. Vet. Med.* 110, 346–355. doi:10.1016/j.prevetmed.2013.02.012
- Yook, S.-H., Jeong, H., Barabási, A.-L., 2002. Modeling the internet’s large-scale topology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 13382–13386. doi:10.1073/pnas.172501399
- Zanardi, G., Boniotti, M.B., Gaffuri, A., Casto, B., Zaroni, M., Pacciarini, M.L., 2013. Tuberculosis transmission by *Mycobacterium bovis* in a mixed cattle and goat herd. *Res. Vet. Sci.* 95, 430–433. doi:10.1016/j.rvsc.2013.04.019
- Zanella, G., Durand, B., Hars, J., Moutou, F., Garin-Bastuji, B., Duvauchelle, A., Fermé, M., Karoui, C., Boschioli, M.L., 2008a. *Mycobacterium bovis* in wildlife in France. *J. Wildl. Dis.* 44, 99–108.
- Zanella, G., Duvauchelle, A., Hars, J., Moutou, F., Boschioli, M.L., Durand, B., 2008b. Patterns of lesions of bovine tuberculosis in wild red deer and wild boar. *Vet. Rec.* 163, 43–47.

ANNEXES

Annexe 1 : Les intradermotuberculinations

Annexe 2 : Revue non exhaustive de facteurs de risque et facteurs statistiquement associés de la tuberculose bovine

Annexe 3 : Topologie d'élevages proposée par Carole Sala (Anses Lyon)

Annexe 4 : Libellés des cultures des données du Registre Parcellaire Graphique

Annexe 5 : Résultats supplémentaires du modèle dynamique

Annexe 6 : Article sur le rôle des contacts par le commerce publié dans PLOS One en mars 2016

Annexe 7 : Article sur le rôle des contacts au pâturage soumis à PLOS One en août 2016

ANNEXE 1 : LES INTRADERMOTUBERCULINATIONS

1. INTRADERMOTUBERCULINATION SIMPLE

L'annexe B de la directive européenne 64/432/EEC précise que l'IDS consiste en une seule injection d'au moins 2 000 UI de tuberculine bovine dans un volume inférieur à 0,2 mL. L'injection doit être réalisée à la limite entre le tiers antérieur et médian du cou. Le pli de peau au niveau du site de l'injection doit être mesuré avec un cutimètre avant l'injection, puis 72 heures après l'injection.

La lecture du résultat repose sur l'observation de signes cliniques d'inflammation ainsi que sur l'épaississement du pli de peau (Tableau 32). La réaction est positive en cas de signes cliniques d'inflammation (œdème, exsudation, nécrose, réactions inflammatoires de vaisseaux ou des nœuds lymphatiques de la région) ou si l'épaississement du pli de peau est supérieur ou égal à 4 mm. La réaction est considérée comme négative en l'absence de signes cliniques d'inflammation ou de signes limités, et si l'épaississement du pli de peau ne dépasse pas 2 mm. Dans les autres cas, la réaction est considérée comme douteuse.

Observations cliniques	Mesure du pli de peau	Résultats
Réaction inflammatoire	épaississement \geq 4 mm	Positif
Autres cas	2 mm < épaississement < 4 mm	Douteux
Réaction faible ou nulle	épaississement \leq 2 mm	Négatif

Tableau 32. Grille de lecture de l'IDS (Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237)

2. INTRADERMOTUBERCULINATION COMPARATIVE

A la différence de l'IDS, l'IDC compare la réaction inflammatoire du bovin au contact de tuberculine bovine et de tuberculine aviaire. L'objectif ici est de distinguer une infection à *Mycobacterium bovis* d'une infection à *Mycobacterium avium*, l'agent de la paratuberculose. L'annexe B de la directive européenne 64/432/EEC précise que ce test est réalisé avec une injection de tuberculine bovine et une injection de tuberculine aviaire. Les deux doses de tuberculines injectées doivent être au moins de 2 000 UI dans un volume inférieur à 0,2 mL. L'injection de tuberculine aviaire doit être réalisée à 10 cm de la crête du cou. L'injection de tuberculine bovine est réalisée 12,5 cm plus bas sur une ligne parallèle à la ligne de l'épaule ou sur les côtés du cou. Il est également possible de réaliser une injection de chaque côté du cou, à des points identiques, au centre du tiers médian du cou. De même que pour l'IDS, le pli de peau au niveau du site d'injection doit être mesuré avec un cutimètre avant l'injection et 72 heures après l'injection.

La lecture de la réaction pour un bovin se fonde sur la présence de signes cliniques d'inflammation et sur la comparaison des épaissements des plis de peau des deux sites d'injection (Tableau 33). La réaction est dite positive en présence de signes cliniques ou si l'épaississement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine bovine est supérieur d'au moins 4 mm à l'épaississement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine aviaire. La réaction est négative en l'absence de signes cliniques d'inflammation et si la tuberculine bovine entraîne une réaction négative. La réaction est également négative en l'absence de signes cliniques d'inflammation avec un épaissement du pli de peau pour la tuberculine bovine supérieur de moins d'un millimètre, voire inférieur, à l'épaississement du pli de peau pour la tuberculine aviaire.

Différence d'épaississement entre les sites d'injections ($D = EB - EA$)	Résultat du test
EB > 2 mm	
D > 4 mm	Positif
D < 1 mm	Négatif
1 mm ≤ D ≤ 4 mm	
2 mm ≤ EB ≤ 4 mm	Petit douteux
EB > 4 mm	Grand douteux
EB ≤ 2 mm	
quelle que soit la valeur de D	Négatif

Tableau 33. Grille de lecture de l'IDC. EB : épaissement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine bovine. EA : épaissement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine aviaire (Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237).

Cependant, les résultats de l'IDC ne sont interprétés qu'à l'échelle du troupeau. L'interprétation est réalisée grâce à un graphique dont l'axe des abscisses concerne l'épaississement au site d'injection de la tuberculine bovine (EB) et l'axe des ordonnées l'épaississement au site d'injection de la tuberculine aviaire (EA) (Figure 42). Les seuils sont représentés par deux droites affines d'équation $y=x-1$ et $y=x-4$. Ces droites permettent de définir les zones de résultats comme indiquées dans la Figure 42. Les résultats individuels des IDC sont ensuite représentés sur ce graphique. La dispersion des points oriente l'interprétation à l'échelle troupeau. Par exemple, si plusieurs points sont dispersés dans la zone de positivité, c'est-à-dire sous la droite $y=x-4$, le résultat est positif (Figure 43).

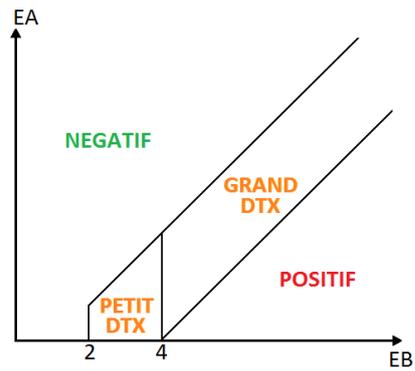


Figure 42. Graphique utilisé pour interpréter les IDC. DTX : douteux (Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237)

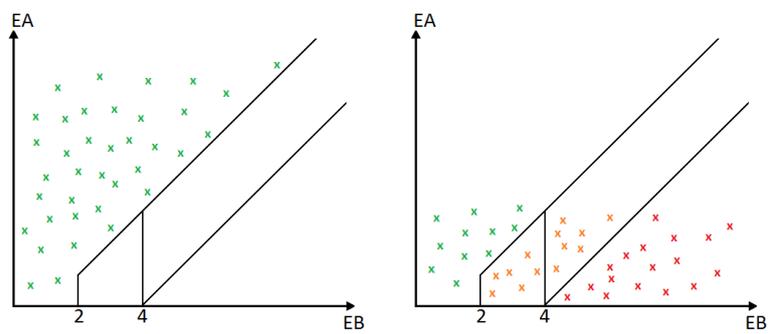


Figure 43. Exemples de résultats cheptel lors d'IDC. Le test de gauche est interprété comme négatif pour la tuberculose bovine, celui de droite est considéré positif pour la tuberculose bovine.

ANNEXE 2 : REVUE NON EXHAUSTIVE DE FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS STATISTIQUEMENT ASSOCIÉS DE LA TUBERCULOSE BOVINE

Les facteurs sont présentés selon la classification utilisée par Humblet *et al.* (2009). Nous présentons en premier les facteurs à l'échelle de l'animal, puis ceux à l'échelle de l'exploitation et en dernier les facteurs à l'échelle d'une région. À chaque facteur est associé un cadre avec des articles citant ce facteur ainsi qu'une synthèse rapide des conclusions des articles le concernant.

1. FACTEURS À L'ÉCHELLE DE L'ANIMAL

1.1. Les animaux âgés

Griffin *et al.* (1993) : les veaux ont moins de chance d'avoir un résultat positif en IDT.

Pollock and Neill (2002) : les mycobactéries peuvent rester latentes pour une longue période avant une réactivation lorsque l'animal est plus âgé.

Bénet and Dufour (2014) : la médiane des animaux infectés est de 5 ans. 20% de ces animaux ont 10 ans ou plus.

Il est logique que l'âge soit un facteur associé à la maladie. En effet, un animal plus âgé a plus de risque d'avoir été exposé à la bactérie au cours de sa vie qu'un jeune. De plus, il a également plus de chance de permettre la détection de l'infection du fait de la lenteur de l'évolution de la maladie.

1.2. Les femelles

Clegg *et al.* (2011b) : les mâles sont moins souvent infectés que les femelles (OR = 0,76 [0,58 - 0,97]).

Il est probable que ce facteur statistiquement associé soit lié aux pratiques d'élevage (Humblet *et al.*, 2009). En effet, les mâles et les femelles sont élevés différemment. En Europe, les vaches laitières ont une plus longue espérance de vie que les mâles afin d'assurer la production de lait et de veaux. Ainsi, les femelles sont statistiquement plus à risque que les mâles en Europe.

2. FACTEURS À L'ÉCHELLE DE L'EXPLOITATION

2.1. L'antécédent d'infection

Olea-Popelka *et al.* (2004) : la probabilité d'être un foyer augmente avec l'existence d'un antécédent d'infection pour le cheptel.

Green and Cornell (2005) : une cause de résurgence peut être la persistance de la mycobactérie dans l'environnement.

Gilbert *et al.* (2005) : l'infection est associée à l'historique de l'exploitation vis-à-vis de la tuberculose bovine.

Carrique-Mas *et al.* (2008) : les cheptels ayant été un foyer de tuberculose bovine entre 1997 et 2000 sont plus souvent positifs lors des tests après le repeuplement que les cheptels n'ayant jamais été foyer (OR = 2,9 pour les foyers de 1997, OR = 5,9 pour les foyers de 2000).

Porphyre *et al.* (2008) : les exploitations ayant été confirmées tuberculeuses l'année passée sont plus souvent détectées comme infectées que les exploitations qui n'ont pas eu de cas de tuberculose l'année d'avant (OR = 1,37 [1,05 – 1,80]).

Bénet and Dufour (2009) : le risque de résurgence est de l'ordre de 2% [1,5 – 2,5].

Ramírez-Villaescusa *et al.* (2009) : l'historique de l'exploitation vis-à-vis de la tuberculose doit être connu sur une période d'au moins 5 ans.

Clegg *et al.* (2011b) : la date de la dernière suspicion pour le cheptel est considérée comme un facteur de risque.

Karolemeas *et al.* (2011) : 23% des foyers récidivent dans les 12 mois, et 38% dans les 24 mois.

Green *et al.* (2012) : les cheptels avec un antécédent d'infection ont souvent plus de bovins réagissant au dépistage que les cheptels sans antécédent d'infection de tuberculose bovine (OR = 1,57 [1,04 – 2,37]).

Gallagher *et al.* (2013) : la probabilité d'être un foyer augmente si l'élevage a déjà été un foyer durant les 5 années précédentes.

White *et al.* (2013) : les cheptels ayant été foyers jusqu'à cinq ans auparavant sont plus souvent une nouvelle fois foyers que les cheptels n'ayant jamais été des foyers (OR = 1,39 [1,23 – 1,58]).

Ce facteur de risque correspond au risque de résurgence. C'est un des facteurs de risque majeur de l'infection. Théoriquement, l'abattage total des foyers permet de contrôler ce risque. En effet, le risque de résurgence est principalement dû à des animaux dont l'infection n'a pas été dépistée lors de précédents assainissements.

2.2. L'introduction de bovins

Marangon *et al.* (1998) : les exploitations introduisant des bovins entre deux sessions de prophylaxie sont plus sujets à l'infection que les exploitations n'introduisant pas de bovins (OR = 5,79 [1,80 - 18,61]).

Green and Cornell (2005) : la bactérie peut être introduite par les animaux ou le matériel. Une diffusion sur plus de 5 km est très probablement due à un mouvement de bovins.

Gilbert *et al.* (2005) : la transmission sur une longue distance, entre communes séparées par une large zone indemne, est causée par les mouvements de bovins et de matériels. Le statut vis-à-vis de la tuberculose bovine pour le cheptel est statistiquement associé au nombre de mouvements provenant de la zone infectée.

Johnston *et al.* (2005) : la probabilité de maladie augmente avec l'achat de bovins sur les marchés (OR = 3,26 [1,71 - 6,21]) ou directement de cheptel à cheptel (OR = 1,93 [1,03 - 3,60]).

Gopal *et al.* (2006) : l'achat de bovins est la cause la plus probable d'infection pour 30 des 31 élevages investigués.

Carrique-Mas *et al.* (2008) : L'augmentation d'une unité logarithmique du nombre de bovins achetés provenant de zones à risque entraîne une augmentation de l'OR de 1,35 par rapport aux exploitations n'ayant jamais acheté de bovins provenant de zones à risque. Les animaux achetés depuis une zone de forte incidence vers une zone de faible incidence augmentent le risque de foyers dans cette zone.

Green *et al.* (2008) : la meilleure explication pour les foyers de 2004 en Grande Bretagne est donnée pour le modèle attribuant comme origine de l'infection les mouvements de bovins pour 16% des foyers et une origine inconnue pouvant être des mouvements non déclarés pour 9% des foyers.

Ramírez-Villaescusa *et al.* (2009) : les bovins nés sur l'exploitation sont moins souvent positifs à un test de dépistage que les bovins achetés (OR = 0,34 [0,25 - 0,47]).

Ramírez-Villaescusa *et al.* (2010) : le risque d'infection diminue la première année qui suit l'abattage total, mais l'effet ne persiste pas une fois des bovins réintroduits.

Clegg *et al.* (2011b) : dans les six mois suivant un contrôle en IDC non négative, les animaux douteux ont 1,24 à 1,45 fois plus de probabilité d'être vendus que les autres. Ces bovins sont 1,16 fois plus fréquemment positifs à l'IDT suivante.

Johnston *et al.* (2011) : les élevages, qui ont achetés des bovins dans les deux ans précédent le dépistage de l'infection chez les vendeurs, étaient plus à risque d'être également infecté (OR = 1,90 [1,00 - 3,62]).

Berrian *et al.* (2012) : les exploitations achetant des bovins à des exploitations moins d'un an avant la détection de l'infection sont plus souvent foyers (OR = 1,91 [1,76 - 2,07] pour l'année 2005).

White *et al.* (2013) : les cheptels ayant acheté des bovins de plus de 12 mois durant l'année précédente sont plus souvent infectés que ceux n'ayant pas acheté de bovins de plus de 12 mois (OR = 1,04 [1,03 - 1,05]).

Clegg *et al.* (2013) : l'introduction d'animaux est en cause pour 1,8% des foyers résurgents et 2,7% des foyers qui perdurent. Les cheptels introduisant des animaux avant le premier test de requalification récidivent plus fréquemment que ceux n'introduisant pas d'animaux avant le premier test de requalification (OR = 1,46 [1,14 - 1,88]).

Gates *et al.* (2013b) : les cheptels achetant des bovins provenant de régions à fort taux de prévalence entre 2006 et 2009 sont plus fréquemment infectés que ceux n'achetant pas de bovins de ces régions (OR = 2,59 [1,03 - 6,27]).

L'introduction d'animaux est un autre facteur de risque majeur de l'infection. L'augmentation du risque d'infection suite à l'introduction de bovins peut être due à plusieurs phénomènes. Premièrement, la simple introduction d'animaux augmente le risque pour un élevage par rapport à un élevage n'achetant pas d'animaux. Deuxièmement, le risque d'infection augmente pour un élevage achetant des bovins à des élevages de zones à forte prévalence par rapport à un élevage achetant des bovins à des élevages de zones à faible prévalence. Enfin, le risque d'infection augmente également pour des élevages achetant des bovins à des élevages dont l'infection va être détectée dans les années suivant l'achat, par rapport à des élevages n'achetant pas à des élevages a posteriori infecté. Ce facteur de risque dépend aussi du nombre d'animaux achetés. De même, l'âge des animaux achetés modifie l'augmentation du risque. Ainsi, un élevage n'achetant que des animaux jeunes sera moins à risque qu'un élevage achetant principalement des animaux âgés, les animaux âgés étant plus à risque d'être infecté que les animaux jeunes (Pollock and Neill, 2002).

2.3. La taille élevée du troupeau

Griffin *et al.* (1996) : les cheptels de plus de 144 animaux sont plus souvent infectés que les autres cheptels (OR = 3,4 [1,9 – 6,1]).

Munroe *et al.* (1999) : l'augmentation de la taille du cheptel est associée à une augmentation du risque d'avoir des résultats positifs pour le cheptel (OR = 5,8 [1,9 – 17,1] pour les cheptels de 36 à 80 bovins ; OR = 9,3 [3,2 – 27,6] pour les cheptels de plus de 80 bovins).

Olea-Popelka *et al.* (2004) : la probabilité d'être un foyer de tuberculose bovine augmente avec le nombre de bovins dans l'exploitation.

Green and Cornell (2005) : le nombre d'animaux positifs aux tests de dépistage ainsi que le risque d'infection augmentent avec l'augmentation de la taille du troupeau.

Gilbert *et al.* (2005) : le statut du cheptel vis-à-vis de l'infection est associé à la densité de bovins.

Porphyre *et al.* (2008) : La probabilité de détection de la tuberculose bovine est augmentée de 4,44 [3,29 – 5,95] quand la population bovine est multipliée par 10.

Brooks-Pollock and Keeling (2009) : le nombre de bovins est positivement corrélé avec la persistance de l'infection.

White *et al.* (2013) : l'augmentation d'une unité logarithmique de la taille de l'élevage augmente de 1,59 [1,49 – 1,69] le risque d'être foyer de tuberculose bovine.

Bekara *et al.* (2014a) : la taille moyenne de l'élevage est un facteur de risque (IR = 1,15 [1,01 – 1,40]).

Il semblerait *a priori* plausible que la taille du troupeau soit un facteur associé à la tuberculose bovine. En effet, l'augmentation du nombre d'animaux, et en particulier de la densité de bovins, augmente la probabilité et la fréquence de contact entre eux. Il est donc raisonnable de penser qu'une taille de troupeau élevée augmente la transmission intra-élevage de la bactérie. De plus, les cheptels de grande taille ont généralement des pâtures plus grandes que les cheptels de petite taille (Humblot *et al.*, 2009). Cela augmente la probabilité que ces pâtures soient voisines de pâtures d'autres cheptels. Donc une taille élevée de troupeau augmente également la transmission inter-

élevage de la bactérie. De même, cela signifie une augmentation du risque d'avoir un voisin infecté ou d'être en contact avec des animaux de la faune sauvage. Et donc, cela signifie une augmentation du risque d'infection. Enfin, une taille de troupeau élevée est associée à d'autres pratiques d'élevage comme un fort taux de rotation ou une production intensive (Reilly and Courtenay, 2007). Par conséquent, ces élevages achètent plus souvent des bovins. Il y a donc aussi une augmentation du risque d'introduire un bovin infecté.

Cependant, à cause de l'imperfection des tests diagnostiques, plus la taille du troupeau augmente, plus le risque d'avoir un faux positif augmente (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006 ; Monaghan *et al.*, 1994). Donc effectivement, avec l'augmentation de la taille du cheptel, nous observons une augmentation du risque d'avoir des résultats positifs lors des tests de dépistage. Mais ces résultats peuvent être des faux positifs. Ce facteur est donc à considérer avec précaution.

2.4. L'élevage laitier

Marangon *et al.* (1998) : les exploitations ayant des ateliers laitiers et allaitants coexistant sont plus souvent infectées que celles avec un seul type d'atelier (OR = 4,92 [1,26 – 19,19]).

Porphyre *et al.* (2008) : en Nouvelle Zélande, les élevages laitiers sont plus souvent infectés que les élevages allaitants (RR = 3,43 [1,70 – 6,92]).

Ramírez-Villaescusa *et al.* (2010) : les cheptels avec des vaches laitières sont plus sujets à la maladie que les cheptels avec des vaches allaitantes (OR = 2,18 [1,12 – 4,24]).

Karolemeas *et al.* (2011) : le nombre de foyers de tuberculose bovine est plus important chez les élevages laitiers que chez les élevages allaitants (OR = 2,5 [1,3 – 5,1]).

Vial *et al.* (2011) : les élevages laitiers sont plus souvent foyers que les élevages non laitiers (OR = 1,30 [1,12 – 1,58]).

Bekara *et al.* (2014a) : le pourcentage de vaches laitières dans l'exploitation est identifié comme un facteur de risque (IR = 1,02 [1,001 – 1,09]).

D'après des études au Royaume-Uni ou en Nouvelle Zélande, l'atelier laitier semble plus à risque d'infection que l'atelier allaitant, alors que nous dénombrons plus de foyers allaitants que de foyers laitiers en France. Les différences de pratiques d'élevage sont probablement la cause de cette différence. Les vaches laitières sont soumises à une production intensive. Or, ceci est un facteur associé à la maladie (van Arendonk and Liinamo, 2003). De plus, le rassemblement des vaches devant la salle de traite augmente les contacts entre animaux et donc le risque de transmission intra-élevage de la maladie (Barlow *et al.*, 1997). L'ensemble augmente le risque d'avoir de nombreux animaux infectés. Or, en augmentant le nombre d'animaux infectés au sein du troupeau, nous augmentons la probabilité de dépistage de l'infection. Ainsi, la prévalence apparente pour les élevages laitiers paraît plus élevées que pour les élevages allaitants.

Cependant, en France, l'espérance de vie d'une vache laitière est inférieure à celle d'une vache allaitante. Par conséquent, l'infection a moins le temps de circuler au sein des troupeaux laitiers en

France. De plus, le taux de réforme en élevage laitier est plus élevé (30%) que dans les élevages allaitants (15 à 20%). Un taux de réforme élevé facilite l'élimination de la maladie avant que la bactérie ne circule dans l'exploitation.

Au contraire, l'atelier allaitant augmente le risque de diffusion inter-élevages. En effet, généralement les troupeaux allaitants sont de plus grande taille que les troupeaux laitiers. Or, une taille élevée de troupeau est un facteur associé à la maladie. De plus, la reproduction pour les troupeaux allaitants est assurée par la monte naturelle. Or, la nécessité d'introduire des mâles augmente le risque d'introduire un animal infecté. Au contraire, les élevages laitiers recourent principalement à l'insémination artificielle. Ils sont donc moins exposés à ce risque. Enfin, les bovins des élevages allaitants sont plus souvent sur les pâtures que les bovins des élevages laitiers. Cela augmente la probabilité de contacts entre bovins d'exploitations voisines, ainsi qu'entre bovins et faune sauvage. Or, le voisinage avec un élevage infecté et les contacts avec la faune sauvage sont des facteurs de risque de la maladie (*cf. infra*).

2.5. La production intensive

Costello *et al.* (1998) : une ventilation défectueuse peut faciliter la transmission de la tuberculose bovine.

Kaneene *et al.* (2002) : le prêt ou la location de taureau augmente le risque d'introduction de la maladie dans l'exploitation.

van Arendonk and Liinamo (2003) : l'orientation vers de grosses unités de production entraîne une augmentation des contacts entre animaux. Cela augmente le risque de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine.

Cette production intensive peut se traduire généralement par une taille de troupeau élevée et/ou des bovins gardés en stabulation toute l'année. Nous avons donc une augmentation du nombre et de la fréquence des contacts. Il est donc cohérent qu'une production intensive soit un facteur statistiquement associé à la tuberculose bovine. De plus, une production intensive est souvent liée à un fort taux de rotation. Nous avons donc beaucoup d'introductions de bovins, ce qui est un facteur de risque.

2.6. La présence d'autres espèces domestiques

Houlihan *et al.* (2008) : la présence de bovins infectés augmente le risque d'infection à *M. bovis* chez les moutons de l'exploitation.

Humblet *et al.* (2009) : les chevaux peuvent être la source d'infection de bovins dans les régions où les deux espèces ont des contacts proches, comme en Camargue.

Zanardi *et al.* (2013) : il existe une transmission probable de la tuberculose entre les bovins et les chèvres d'une même exploitation.

Les autres mammifères peuvent être infectés par *Mycobacterium bovis*, par exemple, les caprins (Crawshaw *et al.*, 2008 ; Gutiérrez and García Marín, 1999). Ces autres mammifères peuvent être la

cause de l'infection des bovins. Mais ils peuvent aussi interférer avec l'assainissement du foyer s'ils ne sont pas pris en compte lors de l'abattage total. Il est donc logique que la présence d'autres espèces domestiques soit un facteur statistiquement associé à la tuberculose bovine.

Il est même logique que ce soit un facteur de risque de la tuberculose bovine. En effet, les ovins ou les caprins ont une longévité différente des bovins et des contacts différents. En mettant en contact les deux populations, nous augmentons les possibilités de circulation intra-élevage de la bactérie. Les autres espèces domestiques jouent le rôle épidémiologique de « relais secondaire ».

2.7. La distribution de l'alimentation en libre-service ou sur le sol

Garnett *et al.* (2002) : des blaireaux ont pu être vus entrant dans des bâtiments pour manger directement dans les silos. Ils peuvent contaminer l'ensilage avec des urines, des fèces ou des expectorations.

Kaneene *et al.* (2002) : la distribution du foin directement sur le sol et non dans les mangeoires, ou de foin étalé au lieu de balle de foin, est associée avec une augmentation du risque de tuberculose bovine.

La distribution de l'alimentation en silos libre-service ou sur le sol facilite l'accès à la nourriture pour la faune sauvage. Or, le contact avec la faune sauvage est un facteur de risque de la tuberculose bovine (*cf. infra*). De plus, un bovin infecté peut contaminer l'alimentation des autres bovins lors de distribution en silos libre-service. Le mode de distribution en silo libre ou sur le sol est donc un facteur statistiquement associé à la tuberculose bovine.

2.8. Les résultats non négatifs à un test de dépistage

Ramírez-Villaescusa *et al.* (2009) : les bovins présents lors d'une précédente session de prophylaxie avec des animaux non négatifs en IDT sont plus enclins à réagir à leur tour. Ceci est corrélé positivement avec l'âge et le nombre de résultats non négatifs.

Clegg *et al.* (2011b) : il y a environ 100 fois plus d'animaux porteurs de lésions parmi les bovins douteux en IDT que parmi les bovins négatifs en IDT

Clegg *et al.* (2011a) : les bovins douteux en IDT ont plus de risque d'être diagnostiqués tuberculeux dans les 5 ans qui suivent le dépistage.

Karolemeas *et al.* (2011) : le risque de résurgence est associé au nombre d' IDT positives.

Les résultats douteux ou positifs aux tests de dépistage sont statistiquement associés à la présence de la maladie. Cela est normal puisque ce sont ces tests qui sont utilisés pour détecter la tuberculose bovine. Ces études montrent la corrélation positive entre le nombre d'animaux non négatifs en IDT et le nombre d'animaux infectés. Or, nous ignorons si les animaux sont infectés. La seule information dont nous disposons sur le terrain est le résultat aux tests de dépistage. Nous avons tendance à interpréter des résultats douteux comme des réactions par excès. Cependant, ces informations indiquent que les résultats douteux sont des signaux d'alerte de présence de l'infection.

3. FACTEURS À L'ÉCHELLE DE LA RÉGION

3.1. Une prévalence cheptel locale élevée

Olea-Popelka *et al.* (2004) : la probabilité d'être infecté augmente avec la prévalence cheptel de la région.

White and Benhin (2004) : les foyers se répètent dans les mêmes zones, probablement parce que la source de l'infection n'est pas éliminée ou parce que ces zones présentent des facteurs favorisant la maladie.

Gilbert *et al.* (2005) : l'infection est associée au statut de la région vis-à-vis de la tuberculose bovine pour l'année passée.

Gallagher *et al.* (2013) : le risque d'être un foyer augmente avec la proportion de foyers récents dans la région.

Une prévalence locale élevée signifie une plus forte pression infectieuse que dans une zone à faible prévalence. Cela signifie qu'il y a plus de bactéries qui circulent dans la zone. Cependant, cela est lié à une augmentation de la probabilité d'avoir un voisin infecté. Or, le contact avec un élevage voisin infecté est un facteur de risque connu de la tuberculose bovine (*cf. infra*). De même, une prévalence locale élevée est liée à la probabilité d'avoir déjà été un foyer de tuberculose bovine par le passé. En effet, avoir déjà été un foyer de tuberculose bovine par le passé augmente le risque d'être dans une région avec une prévalence locale élevée puisque cela augmente la possibilité de circulation de la bactérie localement. Par conséquent, ce facteur est aussi lié à deux facteurs de risque connus de l'infection. Enfin, une prévalence locale élevée augmente l'impact de pratiques locales à risque, comme le prêt de taureau. Il est donc logique que ce facteur soit un facteur statistiquement associé à la maladie.

3.2. Le voisinage avec un troupeau infecté

O'Connor *et al.* (1993) : le facteur dominant est la présence du cheptel dans des zones de forte prévalence.

Griffin *et al.* (1996) : les cheptels à proximité de foyers détectés dans les six derniers mois sont plus souvent infectés que ceux qui ne sont pas voisins de foyers (OR = 3,3 [2,1 - 5,2]).

Denny and Wilesmith (1999) : le voisinage avec un foyer est associé avec l'infection dudit cheptel (OR = 2,44 [1,55 - 3,86]).

Munroe *et al.* (1999) : les exploitations ayant des pâtures en contact avec celles de cheptels non négatifs en IDT sont plus souvent infectés que ceux n'ayant pas de pâtures en contact avec celles d'exploitations dont toutes les IDT sont négatives (OR = 29,6 [5,5 - 159,1]).

Kaneene *et al.* (2002) : le partage de bâtiments ou de pâtures avec une autre exploitation augmente le risque de contamination. De plus, les contacts par-dessus les clôtures sont propices aux transmissions de la maladie.

Green and Cornell (2005) : dans le Comté de Staffordshire, des clusters spatiaux de foyers ont été observés.

Gilbert *et al.* (2005) : la diffusion à courte distance pour les fermes distantes de quelques kilomètres est possible par des contacts directs ou par dispersion par le vent, les insectes, rongeurs, *etc.* Le statut du cheptel vis-à-vis de la tuberculose bovine est associé au statut de la zone environnante dans l'année qui précède, ainsi qu'à la surface totale de pâtures dans la zone.

Johnston *et al.* (2011) : le voisinage avec un élevage infecté est associé avec une augmentation du risque d'infection (OR = 2,24 [1,24 - 4,05]).

White *et al.* (2013) : les exploitations situées entre 150 m et 1 km de distance d'un foyer sont plus souvent infectées que les cheptels situés à plus d'un kilomètre d'un foyer (OR = 1,13 [1,10 - 1,17]). Les élevages en contact direct avec des foyers détectés dans les deux années précédentes sont également plus souvent infectés (OR = 1,05 [1,02 - 1,07]). Enfin, l'incidence animale augmente dans un rayon de 1km autour d'un foyer.

Clegg *et al.* (2013) : les exploitations voisines de foyers avec une densité d'animaux réagissants comprise entre 0,26 et 0,53 sont plus souvent infectées que les exploitations voisines de foyers mais avec une densité d'animaux réagissants plus faible (OR = 1,26 [1,02 - 1,55]).

Guta *et al.* (2014) : le risque de persistance de l'infection dans un élevage augmente avec la présence d'un élevage infecté dans le voisinage (OR entre 1,2 et 5,1). Ce risque augmente également avec la détention de grandes pâtures (OR entre 1,2 et 12,7) par rapport aux élevages qui ne détiennent que de petites pâtures.

Marsot *et al.* (2016) : l'un des deux facteurs de risque majeurs a été la présence d'un foyer voisin dont l'infection avait été dépistée dans les deux années précédant (OR = 3,6 [1,5 - 8,5]). Un autre facteur de risque important a été de partager une source d'eau avec un foyer voisin dont l'infection avait été dépistée durant les années précédentes (OR = 4,1 [1,1 - 15,1]).

Le voisinage avec un élevage infecté est le troisième facteur de risque majeur de la tuberculose bovine. Pour la limite de voisinage, nous pouvons considérer le contact direct ou un disque d'un kilomètre de rayon (White *et al.*, 2013). Nous pouvons aussi considérer un disque de 6 km de rayon. En effet, d'après l'étude de Green *et al.* (2008), le meilleur modèle, pour estimer la part de la transmission locale dans la diffusion de la tuberculose bovine, est celui utilisant un rayon de 6 km autour des foyers pour définir la zone à risque.

3.3. Le contact avec la faune sauvage

Denny and Wilesmith (1999) : la présence de terriers de blaireaux dans les élevages est un facteur de risque d'infection (OR = 2,06 [1,27 - 3,33]).

Kaneene *et al.* (2002) : la prévalence de la tuberculose bovine dans la faune sauvage est un facteur de risque majeur de la maladie. L'augmentation de la prévalence chez la faune sauvage augmente le risque d'exposition des bovins. Cette exposition peut être par contact direct ou par la contamination de l'environnement.

Green and Cornell (2005) : l'infection peut être due aux contacts avec des animaux de la faune sauvage (blaireaux, cerfs, rats) déjà présents lors d'un précédent foyer ou lors de colonisation de nouveaux environnements.

Parra *et al.* (2006) : les lésions observées sur des sangliers (*Sus scrofa*) suggèrent leur rôle possible de réservoirs primaires en Espagne.

Vicente *et al.* (2006) : 61% des sangliers (*Sus scrofa*) analysés en Espagne présentent des lésions de tuberculose généralisée. Le sanglier, ainsi que le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) ont un rôle important dans la persistance de la maladie dans le sud de l'Espagne.

Green *et al.* (2008) : les blaireaux sont impliqués dans la diffusion de l'enzootie de tuberculose bovine en Angleterre.

Porphyre *et al.* (2008) : l'augmentation d'un kilomètre de la distance entre le centroïde de l'exploitation et le seuil de la forêt est associée à une diminution du risque d'infection (OR = 0,66 [0,47 – 0,95]).

Brook *et al.* (2013) : Au Canada, des contacts fréquents sont observés entre bovins, chevreuils et élans, sachant que la tuberculose bovine semble endémique dans ces populations sauvages. Les pâtures d'hivernage sont des sites potentiels de transmission de la maladie.

Le contact avec la faune sauvage est le dernier facteur de risque majeur de la tuberculose bovine.

Les animaux de la faune sauvage peuvent contaminer les bovins par des contacts directs (au pâturage ou dans les bâtiments) ainsi que par des contacts indirects (par les urines ou les fèces) (Garnett *et al.*, 2002 ; Payne *et al.*, 2016 ; Ward *et al.*, 2010). Les contacts directs sont rares (Humblet *et al.*, 2009 ; Mullen *et al.*, 2013). Cependant, en Nouvelle-Zélande, Norton *et al.* (2005) ont observé une modification de comportements des phalangers-renards d'Australie (*Trichosurus vulpecula*) lors de stades cliniques avancés d'infection à *M. bovis*. Ces changements de comportement facilitent les contacts entre les Phalangers renards et les bovins, par exemple, en augmentant l'activité diurne.

Néanmoins, le mode de transmission principal de la bactérie de la faune sauvage vers les bovins reste une transmission par contact indirect. Les bovins peuvent être infectés *via* des urines, des sécrétions bronchiques ou des fèces contaminés (Humblet *et al.*, 2009). Des blaireaux ont pu être observés dans des stabulations, des mangeoires, près des réserves de foin et des silos ou près des fosses à lisier (Payne, 2014). Dans ces cas, la probabilité de contact indirect est élevée.

Une fois qu'une espèce de la faune sauvage est infectée, *Mycobacterium bovis* peut circuler dans l'ensemble de l'écosystème (Holt *et al.*, 2003 ; Michel *et al.*, 2006 ; Renwick *et al.*, 2007).

Le plus souvent, en cas de contamination de la faune sauvage, la solution envisagée est l'abattage

massif des espèces infectées. Certes, cela permet de diminuer la prévalence apparente dans l'espèce. Mais cela n'empêche pas la contamination de nouveaux individus *via* les foyers bovins. Brooks-Pollock *et al.* (2014) ont montré que l'environnement, dont la faune sauvage, ne contribue que faiblement à l'apparition de nouveaux cas d'infection. Son effet semble même diminuer rapidement en l'absence de foyers bovins.

4. CONCLUSION SUR LES FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS STATISTIQUEMENT ASSOCIÉS

En conclusion, il existe quatre facteurs de risque majeurs de la tuberculose bovine : l'antécédent d'infection, l'introduction de bovins, le voisinage avec un foyer et le contact avec la faune sauvage. Il existe également de nombreux facteurs statistiquement associés.

Ces facteurs s'influencent les uns aux autres et forment un réseau complexe. Nous avons représenté une partie de cette complexité dans le schéma de la figure 44. Certes, ce schéma est perfectible. Par exemple, il ne différencie pas les facteurs agissant sur la transmission intra-élevage et les facteurs agissant sur la transmission inter-élevage. Mais il est parfois délicat de faire cette différence puisque certains facteurs agissent sur les transmissions intra- et inter-élevages, comme une taille de troupeau élevée.

Néanmoins, malgré son imperfection, la figure 44 montre la complexité des relations entre les facteurs. Cela nous permet de comprendre pourquoi nous pouvons obtenir des résultats différents selon les auteurs ou les pays. Par exemple, les élevages laitiers paraissent plus souvent infectés que les élevages allaitants en Grande Bretagne (Ramírez-Villaescusa *et al.*, 2010 ; Karolemeas *et al.*, 2011 ; Vial *et al.*, 2011). Au contraire, en France, ce sont les élevages allaitants qui sont le plus fréquemment infectés (Dufour and Bénet, 2013).

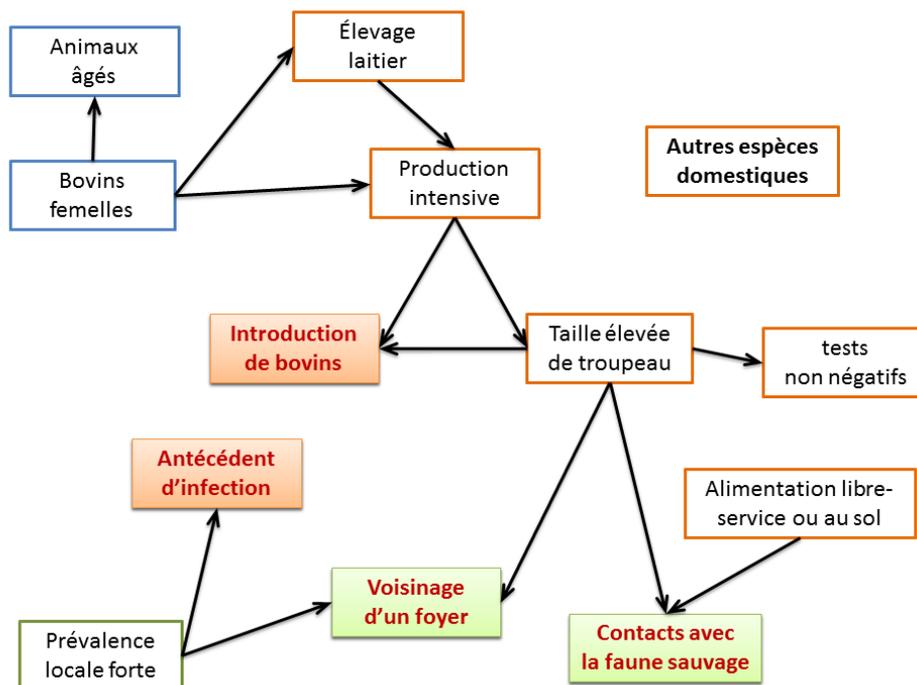
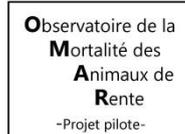


Figure 44. Réseau des principaux facteurs de risque et facteurs statistiquement associés pour la tuberculose bovine. En bleu, les facteurs à l'échelle de l'animal. En orange, les facteurs à l'échelle troupeau. En vert, les facteurs à l'échelle régionale. En gras les facteurs de risque. Écrit en rouge et sur un fond coloré les facteurs de risque majeurs. Les flèches indiquent les corrélations positives entre les différents facteurs.

ANNEXE 3 : TYPOLOGIE D'ÉLEVAGES PROPOSÉE PAR CAROLE SALA (ANSES LYON)



TYPLOGIE DES ELEVAGES BOVINS

Les types d'élevage bovins sont très divers. Aussi, afin de pouvoir les comparer entre eux, une typologie a été constituée pour le projet OMAR-pilote à partir des données enregistrées en BDNI pour chaque campagne se déroulant de début juillet à fin juin. Ont été utilisés le nombre moyen et type de production (allaitant, laitière ou croisé) des femelles de 2 ans et plus, le nombre de naissances et type de production (allaitant, laitière ou croisé) des mères des animaux nés sur l'exploitation, la présence d'une activité significative d'engraissement de bovins mâles (veau et/ou jeunes bovins de boucherie) et de femelles de 2 ans et plus.

1. DEFINITION DES GROUPES TYPOLOGIQUES

Neufs groupes d'élevages ont été constitués. Chaque élevage est affecté à un groupe et un seul. Le détail de l'affectation des élevages aux différents groupes est disponible en partie 3 du document.

1.1. Les très petits élevages

Ce groupe est composé d'élevages ayant eu **moins de 10** naissances **et** ayant eu en moyenne **moins de 10** femelles de 2 ans et plus sur la campagne **et** ayant vendu **moins de 10** mâles à la boucherie sur la campagne.

1.2. Les élevages laitiers naisseurs

Ce groupe est composé à 98% d'élevages ayant eu **au moins 10** naissances de mères laitières **et moins de 10** naissances de mères allaitantes **et** n'ayant pas d'activité significative d'engraissement de bovins mâles¹ ni de bovins femelles²; y ont été rattachés les élevages ayant en moyenne plus de 10 femelles laitières de 2 ans et plus **et moins de 10** naissances issues de mères laitières **mais** des naissances issues de mères croisées **portant à plus de 10** le nombre de naissances dans l'élevage avec un nombre de naissances issues de mères allaitantes et un nombre de femelles allaitantes inférieur à 10 (Tableau 1).

1.3. Les élevages laitiers naisseurs-engraisseurs

Ce groupe est composé à 98% d'élevages ayant eu **au moins 10** naissances de mères laitières **et moins de 10** naissances de mères allaitantes et ayant une activité significative d'engraissement de bovins mâles et/ou femelles; y ont été rattachés les élevages ayant en moyenne plus de 10 femelles laitières de 2 ans et plus **et moins de 10** naissances issues de mères laitières **mais** des naissances issues de mères croisées **portant à plus de 10** le nombre de naissances dans l'élevage avec un nombre de naissances issues de mères allaitantes et un nombre de femelles allaitantes inférieur à 10 (Tableau 1) et ayant une activité significative d'engraissement de bovins mâles et/ou de femelles.

¹ Une activité significative d'engraissement de mâles est définie lorsque le nombre de mâles de plus de 8 mois ou de moins de 8 mois vendus en boucherie rapporté au nombre de naissances de l'exploitation est égal ou supérieur à 20%.

² Une activité significative d'engraissement de femelles de 2 ans et plus est définie lorsque moins de 60% des femelles de 2 ans et plus passant par l'élevage restent dans l'élevage pendant toute la campagne.

1.4. Les élevages allaitants naisseurs

Ce groupe est composé à 95% d'élevages ayant eu **au moins** 10 naissances de mères allaitantes, **moins de** 10 naissances de mères laitières et n'ayant pas d'activité significative d'engraissement de bovins mâles ni de bovins femelles ; y ont été rattachés les élevages ayant en moyenne plus de 10 femelles allaitantes de 2 ans et plus et **moins de** 10 naissances issues de mères laitières **mais** des naissances issues de mères croisées **portant à plus de** 10 le nombre de naissances dans l'élevage avec un nombre de naissances issues de mères laitières et un nombre de femelles laitière inférieur à 10. Ont également été rattaché à ce groupe les élevages ayant pratiquement que des naissances issues de mères croisées et des femelles de 2 ans et plus croisées (Tableau 1).

1.5. Les élevages allaitants naisseurs-engraisseurs

Ce groupe est composé à 95% d'élevages ayant eu **au moins** 10 naissances de mères allaitantes, **moins de** 10 naissances de mères laitières **et** ayant une activité significative d'engraissement de bovins mâles et/ou femelles; y ont été rattachés les élevages ayant en moyenne plus de 10 femelles allaitantes de 2 ans et plus et **moins de** 10 naissances issues de mères laitières **mais** des naissances issues de mères croisées **portant à plus de** 10 le nombre de naissances dans l'élevage avec un nombre de naissances issues de mères laitières et un nombre de femelles laitière inférieur à 10. Ont également été rattaché à ce groupe les élevages ayant pratiquement que des naissances issues de mères croisées et des femelles de 2 ans et plus croisées (Tableau 1).

1.6. Les élevages mixtes naisseurs

Ce groupe est composé d'élevages ayant eu **au moins** 10 naissances de mères allaitantes **et au moins** 10 naissances de mères laitières **et** n'ayant pas d'activité significative d'engraissement de bovins mâles ni de bovins femelles (Tableau 1).

1.1. Les élevages mixtes naisseurs-engraisseurs

Ce groupe est composé d'élevages ayant eu **au moins** 10 naissances de mères allaitantes **et au moins** 10 naissances de mères laitières sur la campagne **et** ayant une activité significative d'engraissement de bovins mâles et/ou de bovins femelles (Tableau 1).

1.2. Les élevages engraisseurs strict

Ce groupe est composé d'élevages ayant eu **moins de** 10 naissances **et** ayant vendu à la boucherie **au moins** 10 mâles de moins de 8 mois et/ou **au moins** 10 mâles de plus de 8 mois et/ou ayant eu en moyenne **plus de** 10 femelles de 2 ans et plus et un ratio du nombre moyen de femelles de 2 ans et plus / nombre de femelles de 2 ans et plus passées par l'élevage <0,6.

1.3. Les élevages ayant un autre type de production bovine

Cette catégorie regroupe les élevages ayant eu **moins de** 10 naissances, mais ayant eu en moyenne **au moins** 10 femelles de 2 ans et plus tout en ayant vendu **moins de** 10 mâles de mois de 8 mois **et moins de** 10 mâles de plus de 8 mois à la boucherie ; y ont été rattachés les élevages n'entrant dans aucun des critères des groupes précédents.

2. RÉPARTITION DES ÉLEVAGES DANS LES GROUPES TYPOLOGIQUES

Les figures suivantes présentent la répartition des élevages dans les différents groupes en proportion du nombre d'élevages présents dans chaque département sur la campagne 2012-2013 (Figure 1) et la campagne 2013-2014 (Figure 2).

Figure 1 répartition des élevages en 2012-2013

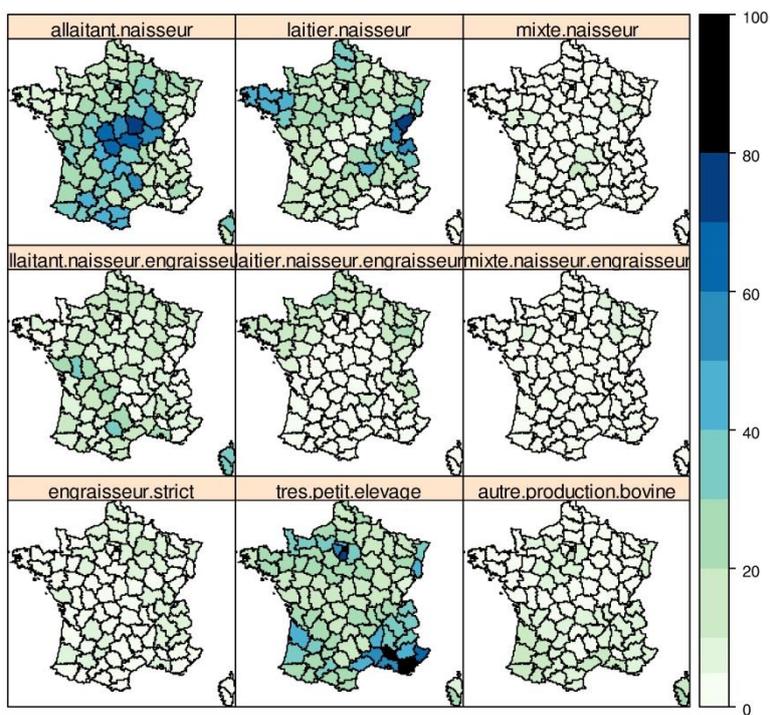
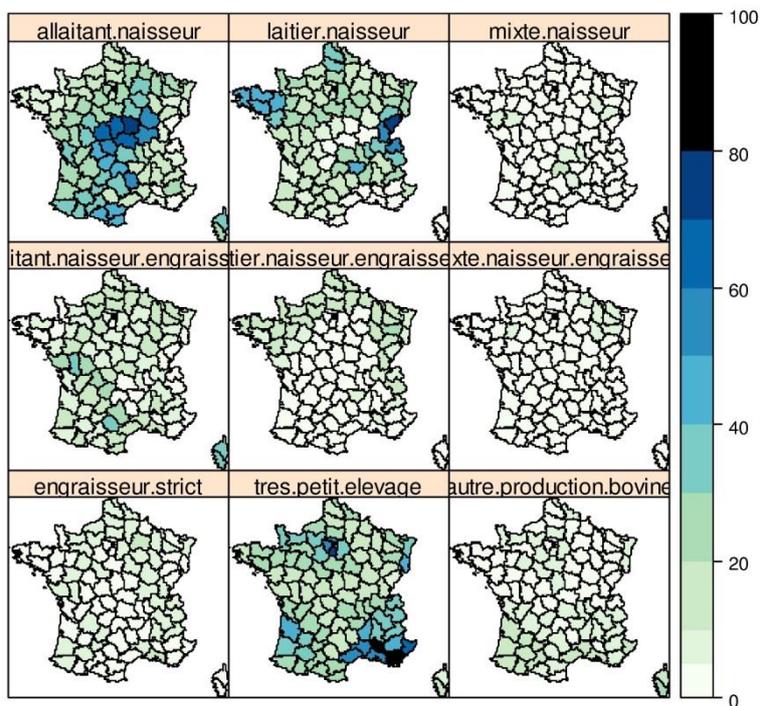


Figure 2 : répartition des élevages en 2013-2014



3. MODALITÉS D'AFFECTATION DES ÉLEVAGES DANS LES DIFFÉRENTS GROUPES

La typologie utilisée dans le cadre du projet OMAR-pilote est inspirée de celle proposée par l'Idèle en 2005, et se base sur les données enregistrées dans la BDNI pour des campagnes de 52 semaines se déroulant de début juillet à fin juin.

Cette typologie est construite à partir d'une combinaison des données d'élevage suivantes :

- nombre de naissances issues de mères de race pure laitière ou croisées de laitiers purs,
- nombre de naissances issues de mères de race pure allaitante ou croisées d'allaitants purs,
- nombre de naissances issues de mères croisées ou de race inconnue,
- nombre moyen de femelles de 2 ans et plus de type laitier ; y sont comptées les femelles croisées dont les deux parents sont de race laitière,
- nombre moyen de femelles de 2 ans et plus de type allaitant ; y sont comptées les femelles croisées dont les deux parents sont de race allaitante,
- nombre moyen de femelles de 2 ans et plus de type croisé ou de race inconnue,
- nombre de femelles de 2 ans et plus ayant séjourné au moins un jour dans l'élevage,
- nombre de mâles de moins de 8 mois vendus à la boucherie,
- nombre de mâles de 8 mois et plus vendus à la boucherie,

L'affectation des élevages à un groupe a été réalisée en deux étapes. La première, détaillée dans le Tableau 1, permet de distinguer les très petits élevages, les élevages ayant un ou plusieurs ateliers naisseurs et le type de ces ateliers, et les élevages ayant un autre type d'activité bovine. La seconde étape (Tableau 2) permet de définir si l'élevage a une activité d'engraissement significative ou non et permet l'affectation de chaque élevage dans un des neuf groupes.

Tableau 1 : Règles d'affectation des élevages à un « type de production » : très petits élevages, élevages laitiers, élevages allaitants, élevages mixtes et élevages ayant une autre activité bovine

« Type de production de l'élevage »	A	B	C				D	E	F	D+E+F	Nombre de mâles vendus en boucherie	Nombre d'élevages* concernés 2012-2013	Nombre d'élevages* concernés 2013-2014	
	Nombre de naissances issues de mères laitières	Nombre de naissances issues de mères croisées	Nombre de naissances issues de mères allaitantes	A+B+C	A+B	B+C	Nombre moyen de femelles laitières >= 2 ans	Nombre moyen de femelles croisées >= 2 ans	Nombre moyen de femelles allaitantes >= 2 ans					
très petit				< 10				et		< 10	et	< 10	47418	45255
laitier	>= 10		< 10										58604	56350
	<10		0		>=10								711	678
	<10		<10		>=10		>=10		<10				204	192
allaitant	< 10		>=10										63731	62572
	<10	>=10	<10				<10	>=10	<10				1278	1207
	0		<10			>=10							1926	1833
mixte	<10		<10			>=10	<10		>=10				355	388
	>= 10		>= 10										9353	8843
autre production bovine				< 10				et		>= 10	ou	>= 10	16570	17357
						le reste							1183	1062

*Sont inclus les élevages fermés en fin de campagne

Tableau 2 : Règles d'affectation complémentaire au tableau 1 permettant d'affecter l'ensemble des élevages aux neuf groupes

Groupe typologique	Type de production	Ratio nb mâles <8mois en boucherie/nb naissances		Ratio nb mâles >=8mois en boucherie/nb naissances*		Ratio nb moyen femelles/femelles ayant séjourné dans l'élevage**	Nb d'élevages 2012-2013	Nb d'élevages 2013-2014
très petits élevages	très petit	so		so			47418	45255
élevages laitiers naisseur	laitier	<0,2	et	<0,2	et	>=0,6	45013	43441
élevages laitiers naisseurs engraisseurs	laitier	>=0,2	ou	>=0,2	ou	<0,6	14506	13779
élevages allaitants naisseurs	allaitant	<0,2	et	<0,2	et	>=0,6	47942	46946
élevages allaitant naisseurs engraisseurs	allaitant	>=0,2	ou	>=0,2	ou	<0,6	19437	19054
élevages mixtes naisseurs	mixte	<0,2	et	<0,2	et	>=0,6	5466	5212
élevages mixtes naisseurs engraisseurs	mixte	>=0,2	ou	>=0,2	ou	<0,6	3887	3631
élevages engraisseurs	autre	>=10	ou	>=10	ou	<0,6	8207	8595
élevages avec autre production bovine	autre			le reste			9546	9824

*La valeur seuil du ratio du nombre de mâles vendus en boucherie sur le du nombre de naissances est issue de la typologie de l'idèle.

**La valeur seuil du ratio du nombre moyen de femelles/nombre de femelles ayant séjourné au moins un jour dans l'élevage est issue d'une étude Anses-Laboratoire de Lyon.

ANNEXE 4 : LIBELLÉS DES CULTURES DES DONNÉES DU REGISTRE PARCELLAIRE GRAPHIQUE

Valeur	Libellé	Couleur RVB
0	PAS D'INFORMATION	
1	BLE TENDRE	#FFFF90
2	MAIS GRAIN ET ENSILAGE	#00FF00
3	ORGE	#F0FF70
4	AUTRES CEREALES	#DAEB00
5	COLZA	#FFECB0
6	TOURNESOL	#FFFF00
7	AUTRES OLEAGINEUX	#FFC000
8	PROTEAGINEUX	#F0B400
9	PLANTES A FIBRES	#C09000
10	SEMENCES	#604800
11	GEL (SURFACES GELEES SANS PRODUCTION)	#F0F0F0
12	GEL INDUSTRIEL	#B0B0B0
13	AUTRES GELS	#D0D0D0
14	RIZ	#90B5FF
15	LEGUMINEUSES A GRAINS	#FFA080
16	FOURRAGE	#9FC75D
17	ESTIVES LANDES	#B5E66B
18	PRAIRIES PERMANENTES	#C0FF60
19	PRAIRIES TEMPORAIRES	#E0FFB0
20	VERGERS	#FF0000
21	VIGNES	#E000E0
22	FRUITS À COQUE	#008000
23	OLIVIERS	#A2A200
24	AUTRES CULTURES INDUSTRIELLES	#008080
25	LEGUMES-FLEURS	#FFA0D0
26	CANNE À SUCRE	#0000FF
27	ARBORICULTURE	#00B058
28	DIVERS	#800080

Tableau 34. Libellés des cultures dans les données RPG

ANNEXE 5 : RÉSULTATS SUPPLÉMENTAIRES DU MODÈLE DYNAMIQUE

1. TAUX DE DÉTECTION ANNUELS

Année	Scénario 100-0-2	Scénario 0-100-3
2005 *	73% [64 - 82]	71% [61 - 80]
2006	60% [40 - 75]	58% [44 - 72]
2007	59% [46 - 76]	58% [40 - 76]
2008	60% [30 - 79]	59% [41 - 82]
2009	60% [36 - 83]	60% [43 - 84]
2010	61% [40 - 100]	57% [37 - 81]
2011	58% [30 - 85]	57% [41 - 83]
2012	50% [24 - 87]	52% [25 - 81]
2013	29% [11 - 47]	36% [18 - 1]
2014 **	8% [1 - 41]	4% [1 - 17]

Tableau 35. Taux de détection annuels pour les deux scénarios les plus proches des données observées. * 2005 : de juillet à décembre ; ** 2014 : de janvier à juin.

2. TAUX D'EXTINCTION ANNUELS

Année	Avec suspicion		Sans suspicion	
	Scénario 100-0-2	Scénario 0-100-3	Scénario 100-0-2	Scénario 0-100-3
2005 *	18% [12 - 25]	20% [13 - 28]	9% [5 - 13]	9% [5 - 12]
2006	23% [13 - 36]	25% [13 - 39]	18% [6 - 29]	17% [8 - 26]
2007	22% [11 - 35]	25% [8 - 39]	19% [8 - 35]	17% [9 - 31]
2008	22% [7 - 44]	26% [11 - 41]	18% [7 - 37]	16% [7 - 26]
2009	22% [6 - 56]	23% [9 - 36]	22% [9 - 50]	19% [11 - 39]
2010	23% [8 - 55]	23% [12 - 38]	21% [7 - 34]	21% [6 - 43]
2011	20% [10 - 34]	22% [6 - 37]	23% [10 - 65]	21% [9 - 52]
2012	21% [8 - 37]	23% [7 - 37]	21% [8 - 43]	22% [7 - 60]
2013	18% [6 - 46]	20% [5 - 50]	19% [6 - 50]	17% [6 - 40]
2014 **	1% [0 - 4]	1% [0 - 2]	8% [1 - 21]	8% [2 - 25]

Tableau 36. Taux d'extinction annuels de l'infection. Dans les simulations, cas où l'infection est éliminée de l'élevage sans que sa présence ne soit confirmée (mais elle peut être suspectée). * 2005 : de juillet à décembre ; ** 2014 : de janvier à juin.

3. INCIDENCE APPARENTE CUMULÉE

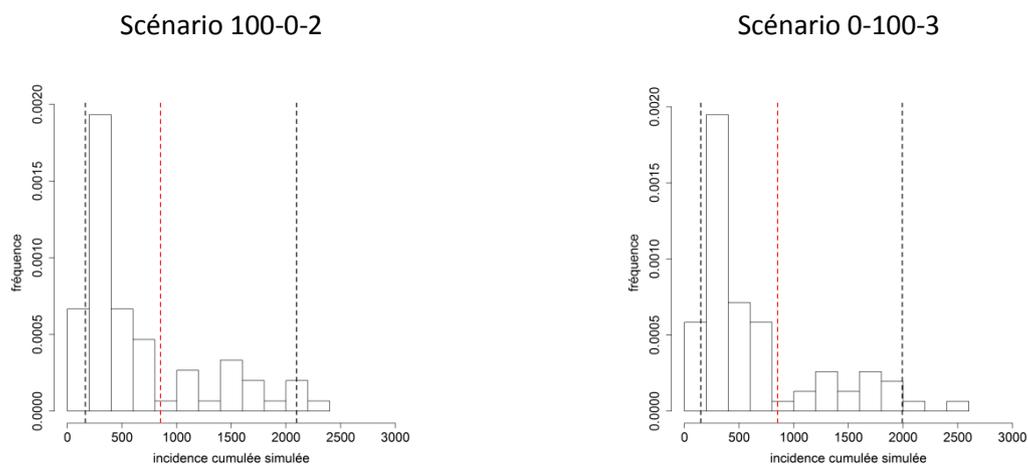


Tableau 37. Distribution de l'incidence apparente cumulée entre 2005 et 2014 dans les simulations. Pointillés rouges : valeur observée ; pointillés noirs : 2,5ème et 97,5ème centiles des valeurs des simulations.

4. PROPORTION DE FOYERS DÉPISTÉS À L'ABATTOIR

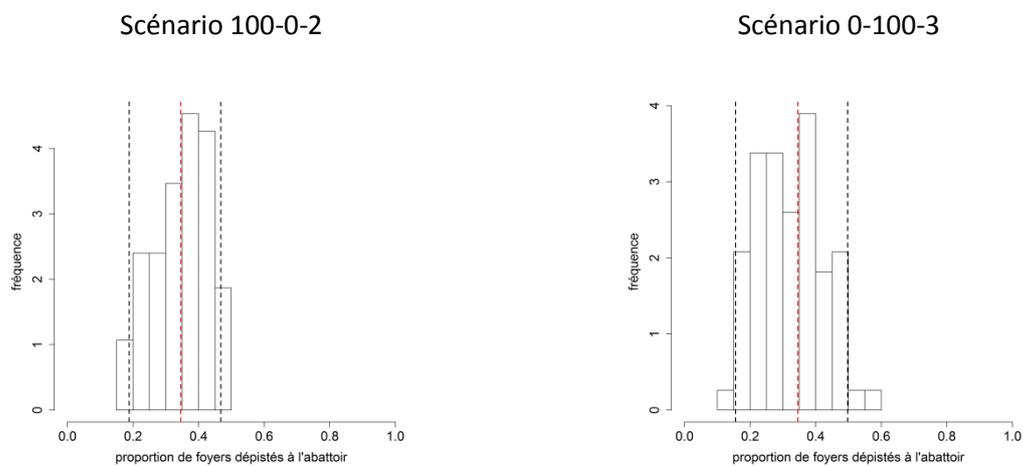


Tableau 38. Distribution de la proportion des foyers dépistés à l'abattoir dans les simulations. Pointillés rouges : valeur observée ; pointillés noirs : 2,5ème et 97,5ème centiles des valeurs des simulations.

5. INCIDENCE APPARENTE ANNUELLE

5.1. Données observées

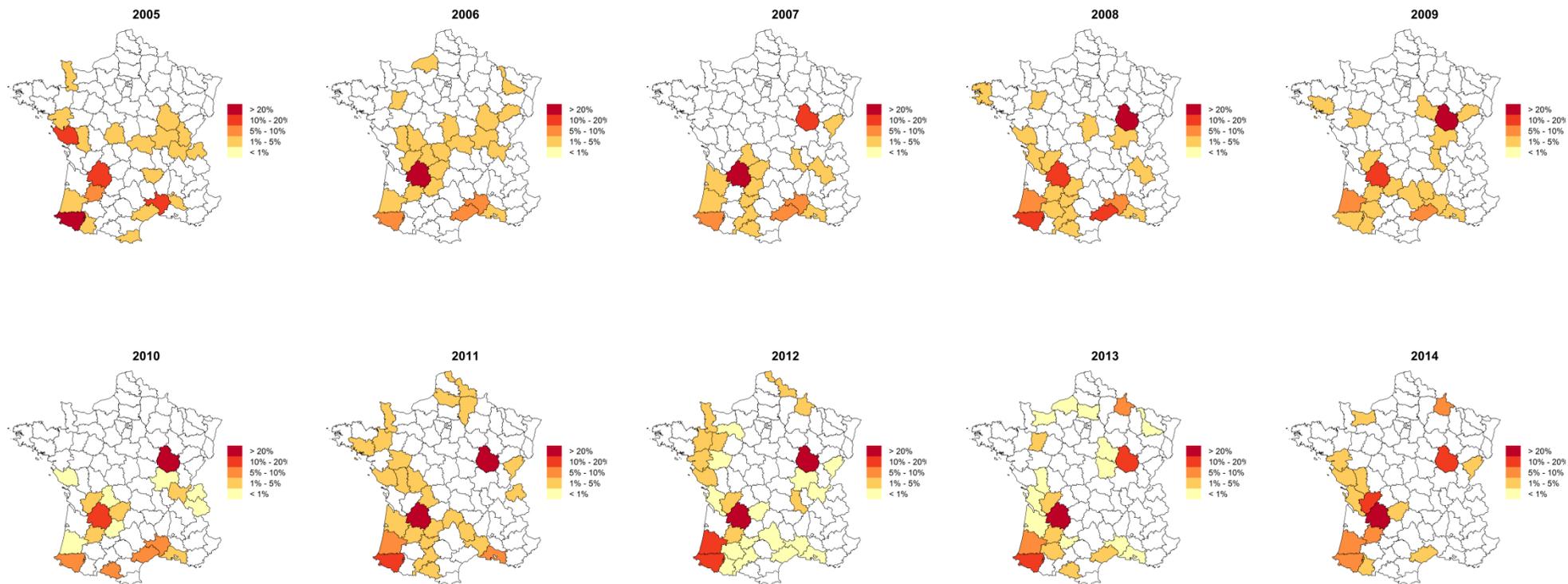


Tableau 39. Incidence apparente annuelle par département dans les données observées.

5.2. Résultats des simulations, scénario 100-0-2

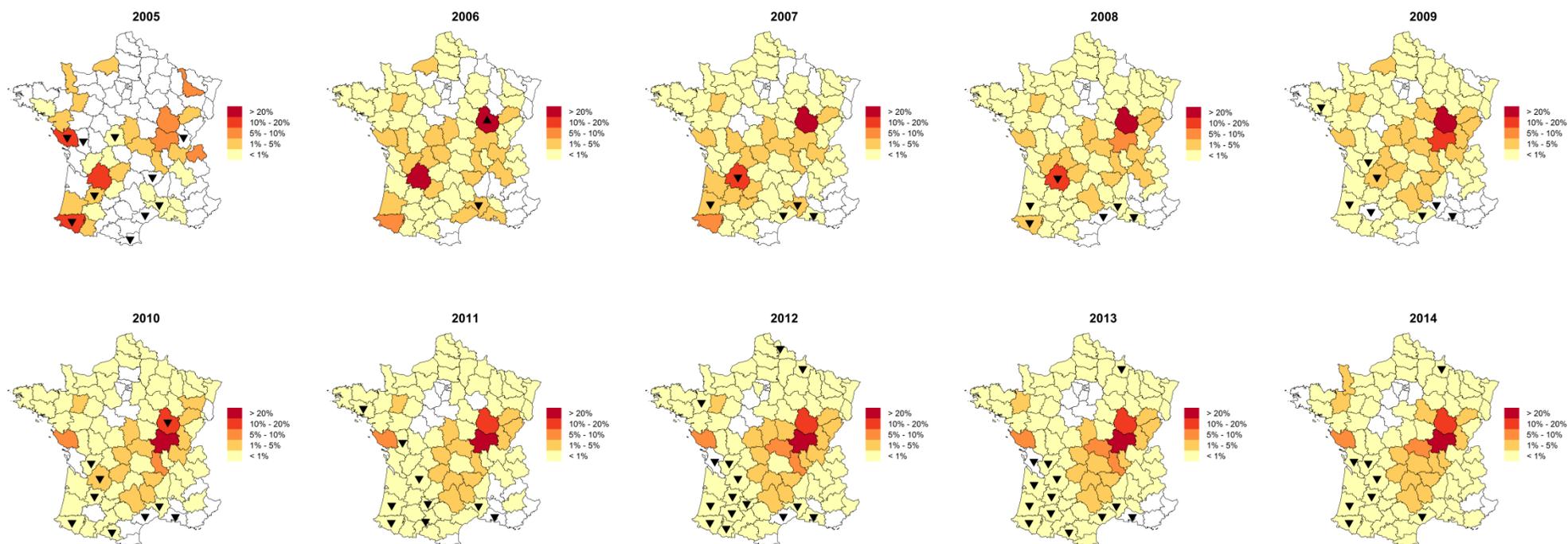


Tableau 40. Incidence apparente annuelle moyenne par département dans les données simulées (scénario 100-0-2). Triangle : incidences apparentes du département dans les simulations inférieures à celle observée (la valeur observée n'appartient pas à l'intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5] des valeurs des simulations).

5.3. Résultats des simulations, scénario 0-100-3

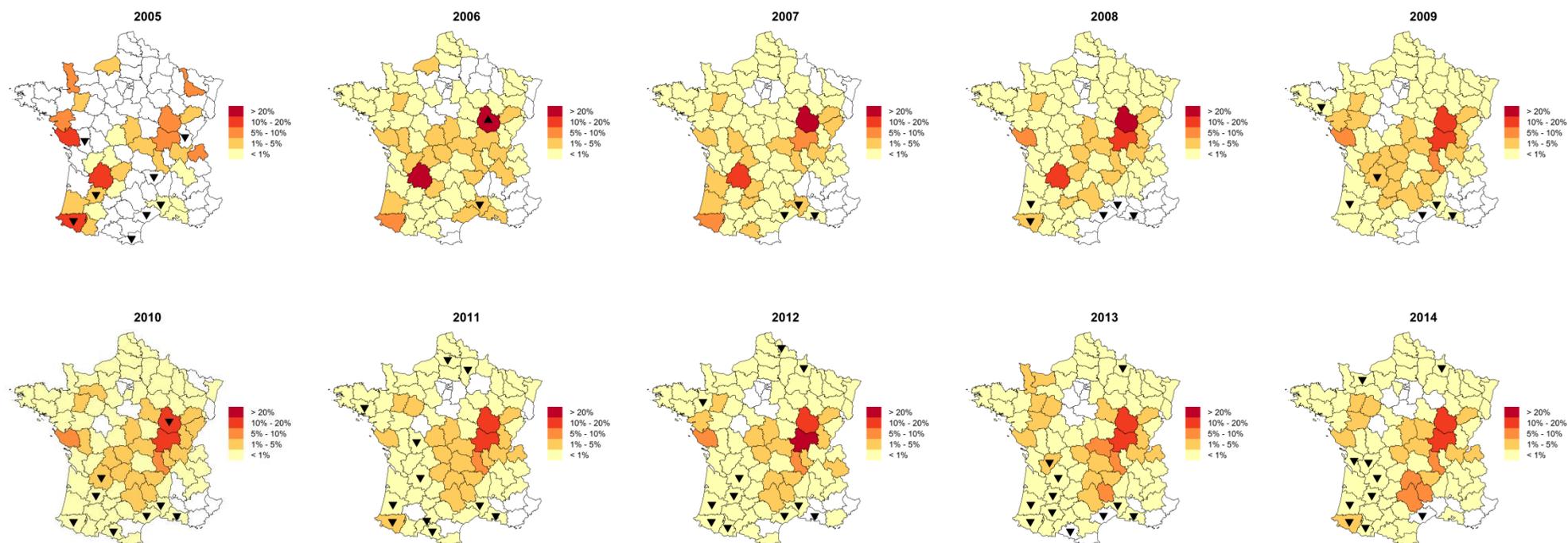


Tableau 41. Incidence apparente annuelle moyenne par département dans les données simulées (scénario 0-100-3). Triangle : incidences apparentes du département dans les simulations inférieures à celle observée (la valeur observée n'appartient pas à l'intervalle inter-centiles [2,5 - 97,5] des valeurs des simulations).

6. RYTHMES DE PROPHYLAXIE

6.1. Données observées

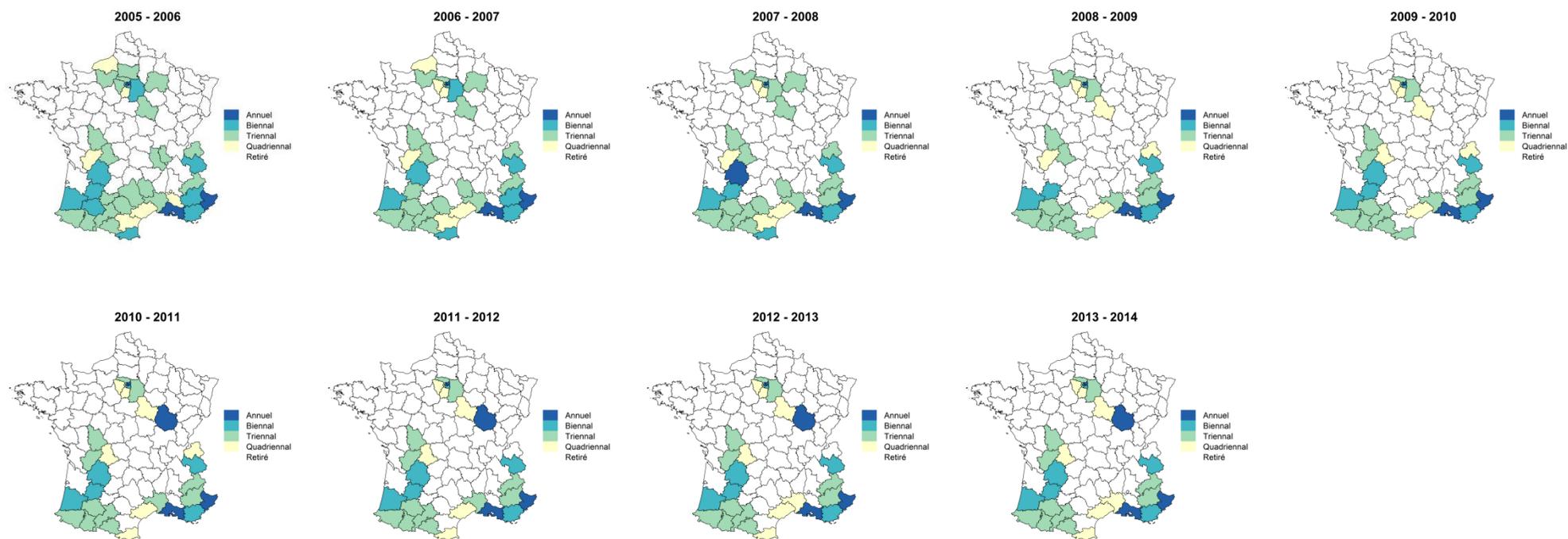


Tableau 42. Rythmes de prophylaxie par département dans les données observées.

6.2. Résultats des simulations, scénario 100-0-2

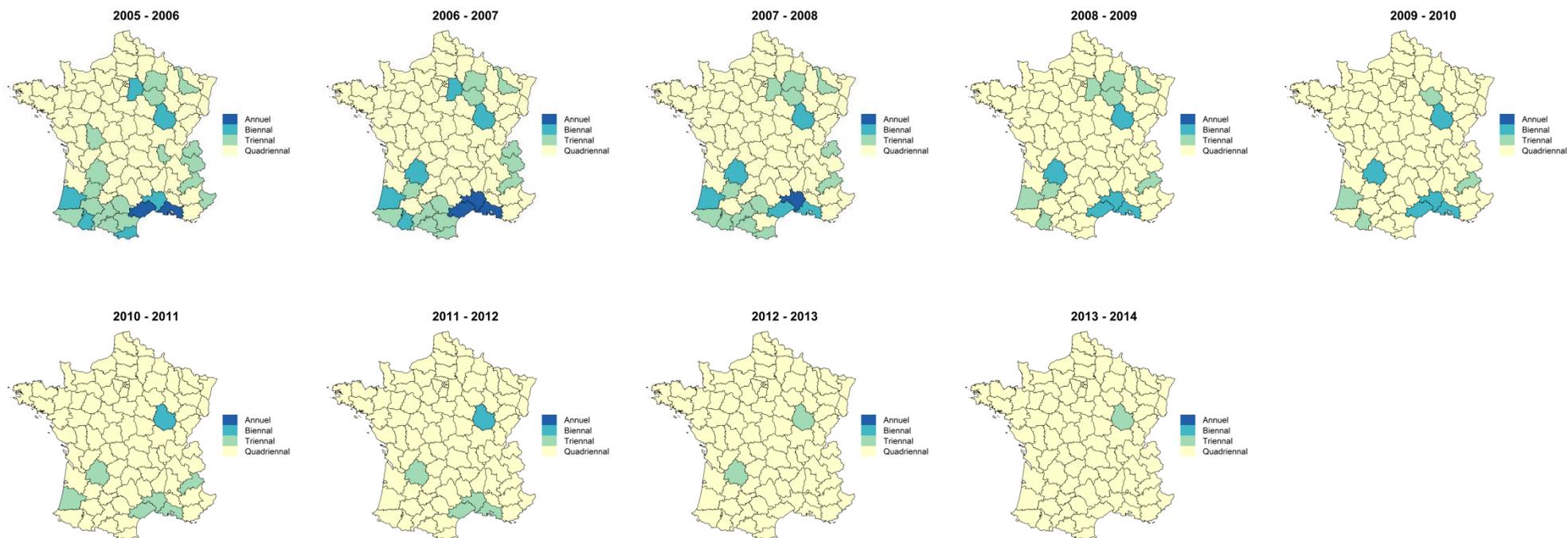


Tableau 43. Rythmes de prophylaxie par département dans les données simulées (scénario 100-0-2).

6.3. Résultats des simulations, scénario 0-100-3

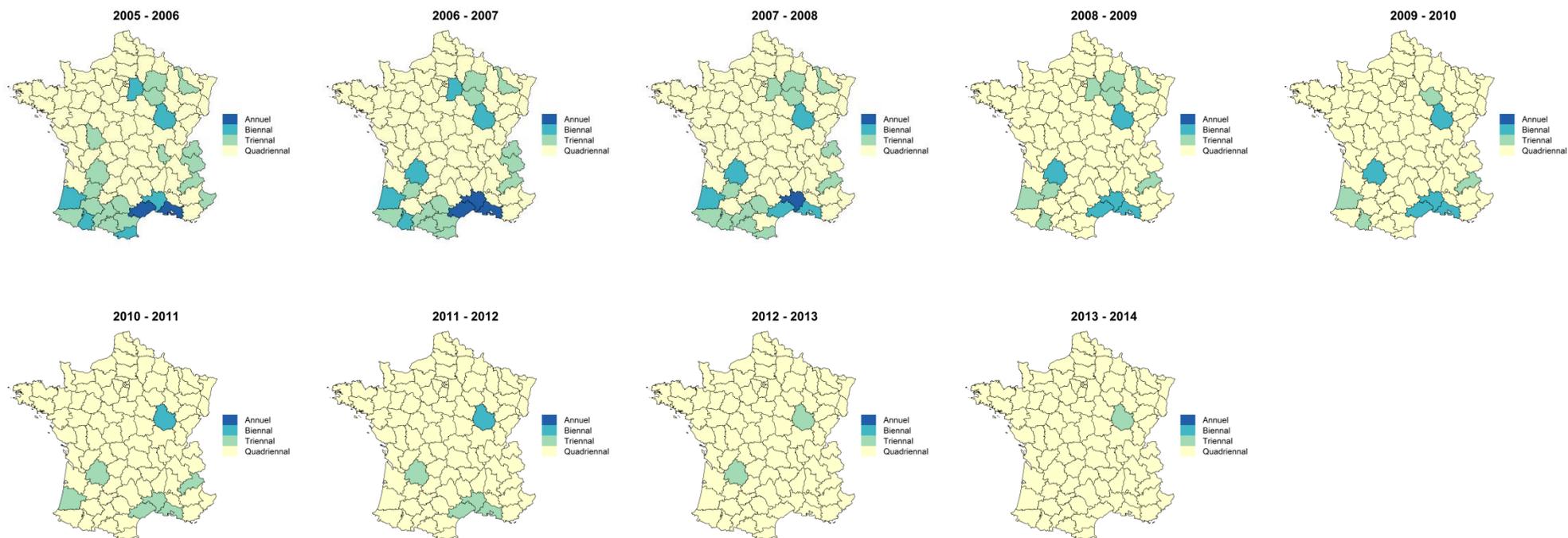


Tableau 44. Rythmes de prophylaxie par département dans les données simulées (scénario 0-100-3).

ANNEXE 6 : ARTICLE SUR LE RÔLE DES CONTACTS PAR LE COMMERCE PUBLIÉ DANS PLOS ONE EN MARS 2016



RESEARCH ARTICLE

Role of Cattle Movements in Bovine Tuberculosis Spread in France between 2005 and 2014

Aurore Palisson^{1,2}, Aurélie Courcou², Benoit Durand^{2*}

1 University Paris Sud, Orsay, France, 2 University Paris Est, Anses, Laboratory for Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France

* benoit.durand@anses.fr

OPEN ACCESS

Citation: Palisson A, Courcou A, Durand B (2016) Role of Cattle Movements in Bovine Tuberculosis Spread in France between 2005 and 2014. PLoS ONE 11(3): e0152578. doi:10.1371/journal.pone.0152578

Editor: Mónica V. Cunha, INIAV, I.P.- National Institute of Agriculture and Veterinary Research, PORTUGAL

Received: August 31, 2015

Accepted: March 16, 2016

Published: March 28, 2016

Copyright: © 2016 Palisson et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data on cattle movements and bTB-infected herds cannot be made freely available to the general public due to legal restrictions. The reason is that used data contains private information that cannot be disclosed without the individual agreement of each French cattle farmer. Data may be provided to any interested party that requests it to the French Ministry of Agriculture after anonymization. The numbers of herds reported as bTB-infected aggregated at the department/year level are third-party data. They can be shared without any restriction if a request is made. A request should

Abstract

Live animal movements are a major transmission route for the spread of infectious agents such as *Mycobacterium bovis*, the main agent of bovine Tuberculosis (bTB). France became officially bTB-free in 2001, but *M. bovis* is still circulating in the cattle population, with about a hundred of outbreaks per year, most located in a few geographic areas. The aim of this study was to analyse the role of cattle movements in bTB spread in France between 2005 and 2014, using social network analysis and logistic regression models. At a global scale, the trade network was studied to assess the association between several centrality measures and bTB infection through a case-control analysis. The bTB infection status was associated with a higher in-degree (odds-ratio [OR] = 2.4 [1.1–5.4]) and with a higher ingoing contact chain (OR = 2.2 [1.0–4.7]). At a more local scale, a second case-control analysis was conducted to estimate the relative importance of cattle movements and spatial neighbourhood. Only direct purchase from infected herds was shown to be associated with bTB infection (OR = 2.9 [1.7–5.2]), spatial proximity to infected herds being the predominant risk factor, with decreasing ORs when distance increases. Indeed, the population attributable fraction was 12% [5%–18%] for cattle movements and 73% [68%–78%] for spatial neighbourhood. Based on these results, networks of potential effective contacts between herds were built and analysed for the three major spoligotypes reported in France. In these networks, the links representing cattle movements were associated with higher edge betweenness than those representing the spatial proximity between infected herds. They were often links connecting distinct communities and sometimes distinct geographical areas. Therefore, although their role was quantitatively lower than the one of spatial neighbourhood, cattle movements appear to have been essential in the French bTB dynamics between 2005 and 2014.

be directed to the French Directorate General for Food (DGAL) to get access to the data. The contact is: bsa.sdsipa.dgal@agriculture.gouv.fr.

Funding: This work was supported by the Paris Sud University and the French Ministry of Agriculture. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

1. Introduction

Bovine Tuberculosis (bTB) is a chronic disease mainly due to *Mycobacterium bovis*. It can affect many hosts, in particular humans and cattle [1]. France has been recognized Officially Tuberculosis Free since 2001 (UE Decisions n° 2001/26/EC). However, this status does not imply that the disease has been eradicated: 112 outbreaks were reported in France in 2013, most of them clustered in a few geographical areas [2]. The goal of the national action plan for bTB is to eradicate the infection but current surveillance and control measures have so far not succeeded in achieving this objective. In order to better target control measures, more knowledge on the major determinants of bTB spread in France is needed.

The transmission routes of bTB between farms are multiple. In Great Britain, cattle movements have been shown to be one of the main between-herd transmission routes [3–5], allowing bTB to spread over both short- and long-range distances and to be introduced into new geographical areas. Carrique-Mas *et al.* [6] also concluded that cattle movements were the only bTB source for restocked herds with no bTB history. In France, about 5 million cattle are exchanged every year between around 250,000 farms [7,8]. This large number of animals sent from a herd to another one could be a major determinant of between-herd bTB spread. However, local transmission routes also exist: direct contacts between cattle of neighbouring herds despite the fences [9], infection through a common infected wildlife source [10] or residual infection persisting within the herd after a first infection [11]. Depending on whether the predominant between-herd transmission routes are through cattle movements or through local transmission processes, the most appropriate surveillance and control measures will be different.

Social network analysis methods are often used to study cattle movements and disease spread [7–9,11–14]. In the network, herds are represented by nodes, and animal movements between herds are represented by directed (sometimes weighted) links between the nodes. Dutta *et al.* [7] and Rautureau *et al.* [8] previously described the French cattle movement network. Both showed the presence of a Giant Strong Component (GSC) in the network, i.e. a sub-network in which all nodes are mutually accessible by following the direction of the links [15]. About 40% of all nodes of the network are included in the GSC for yearly aggregated networks. If a disease is introduced into any node of this subnetwork, it could potentially reach all the other nodes [8]. Indeed, Kao *et al.* [16] and Kiss *et al.* [17] showed that GSC size was a good predictor to estimate a potential epidemic size. Thus, cattle movements could be a major route of bTB transmission in France, especially because of the difficulty in detecting the infection (clinical signs are rare and non-specific and diagnostic tests are imperfect). That is why mandatory pre-movement tests exist in several countries, including European countries and the United States.

The most commonly used indicators for network analysis are the centrality measures. The degree is an indicator of how connected a node (i.e. a herd) is, within a graph. If cattle movements have a strong role in bTB spread, highly connected nodes should be more likely to get the infection: differences in centrality measures between bTB-infected and non-infected herds may thus be expected. Therefore, in the first part of our study, we assessed the association between some network centrality indicators and the bTB status of nodes (i.e. herds) in order to determine whether cattle movements have a strong role in bTB spread.

In France, as the prevalence of bTB is low, the bTB status of a given herd is expected to be related to the bTB status of the herds it has been in contact with, i.e. its neighbourhood. This herd neighbourhood consists of its neighbourhood in the cattle trade network (termed below “network neighbourhood”) but also of its geographical neighbourhood (termed below “spatial neighbourhood”): in France, most infected herds are clustered in a few geographical areas and

local transmission is assumed to play a role in bTB spread. The bTB status of a herd is then expected to be associated with the bTB statuses of the herds located in the surrounding areas. To quantify the relative importance of cattle trade and local transmission in bTB spread, we therefore assessed, in the second part of our study, the association between the bTB status of herds and their exposure to bTB-infected herds in their network and spatial neighbourhood, respectively.

However, even if cattle trade had a quantitatively smaller role in bTB spread compared to local transmission, it should be kept in mind that cattle trade has the potential to allow bTB to spread over long-range distances. In the third and last section of our work, a network of potential effective contacts (contacts which may have led to the transmission of the infection) between bTB-infected herds was generated for each of the three major French molecular types. These three networks were analysed to assess the respective roles of network and spatial neighbourhood in bTB overall spread in France between 2005 and 2014 through a comparison of the respective roles, in the network, of the links representing network neighbourhood, and of the links representing spatial neighbourhood to connect bTB-infected herds.

2. Materials and Methods

2.1. Ethical statement

bTB is a notifiable disease under mandatory surveillance and control in France. Official methods for detection are skin tests (the single intradermal tuberculin test–SITT, and the single intradermal comparative cervical tuberculin test–SICCT) and meat inspection. Official methods for confirmatory diagnosis are bacteriology and histology. All the datasets included in this study are issued from animals analysed within an official context. No purpose killing of animals was performed for this study. All datasets were in complete agreement with French and European regulations. No ethical approval was necessary.

2.2. Data

In France, cattle are individually identified, and farmers report each animal birth, movement and death within the seven days following the event. These reports are registered in the French cattle tracing system database named “Base de Données Nationale d'Identification” (BDNI). A subset of this database was provided by the French Ministry of Agriculture for the 2005–2014 (inclusive) period, corresponding to nine production campaigns (i.e. periods starting on the 1st of July and ending on the 30th of June of the following year). This dataset included (i) individual cattle movements (animal ID number, herd ID number, date and cause of movement: birth, sale or slaughter), (ii) individual data (date of birth, sex, breed and date of the first calving), and (iii) herd geolocation at the commune level (the smallest administrative French subdivision). For a given time period, this dataset allowed constructing a network of cattle movements, with herds as nodes and movements of animals between distinct herds as directed links (all of the movements between a given pair of herds being aggregated into a single link).

For each production campaign, herds were classified into 4 herd types, based on three production indicators, the average annual number of animals per racial type (beef, dairy, mixed), the annual number of calvings per racial type and the annual number of males sold. The four herd types were: dairy herd, beef herd, mixed herd and other herd (see [S1 File](#) for the full definitions).

Concerning bTB data, herd ID numbers and dates of disease notification were obtained from the French Ministry of Agriculture, for all the herds reported as bTB-infected during the nine production campaigns (i.e. July 2005–June 2014). Strains typing results (spoligotype) were obtained from the French National Reference Laboratory.

In order to assess the association between indicators and bTB infection, two case-control studies were performed. Cases were bTB infected herds for which the spoligotype was available and was observed in >1 case (thus excluding cases that could not be linked to any other case, based on typing results). In case of multiple bTB breakdowns in the same herd during the study period, only the first report was considered. For each case herd, one control herd was randomly chosen among bTB non-infected herds of the same department, verifying that herd size was >0 at the date of bTB notification in the matched case. For each herd (cases and controls), the herd size, the herd type and the Euclidean distance to the closest herd reported as infected with the same spoligotype (each herd being geolocated at the centroid of its commune) were calculated as adjustment variables.

2.3. Network centrality indicators and bTB infection

The association between network centrality indicators and bTB infection status was analysed using a multivariate logistic regression model. The outcome variable was the bTB infection status (case or control). Predictor variables were static and dynamic centrality measures: the in-degree (number of incoming links, i.e. the number of herds that sent cattle to the node), the out-degree (number of outgoing links, i.e. the number of herds to whom the node sent cattle), the node betweenness centrality (number of shortest paths from all nodes to all others going through this node) and the ingoing contact chain (number of herds in direct or indirect contact through successive movements ending in the herd, and taking into account the temporal sequence of these movements) [15,18,19]. Three adjustment variables were taken into account as predictor variables: herd size, herd type and Euclidean distance to the closest herd reported as infected with the same spoligotype. The matching variable (the department) was also included in the logistic model.

In France, bTB-infected herds are subjected to movement restrictions as soon as infection is detected. This would obviously bias the analysis if the whole dataset of cases and controls was used to fit the model. To avoid this bias, the above centrality indicators were computed using the network built from movements having occurred between the 1st of July 2005 and the 30th of June 2010. The model was then fit using cases and their associated controls for which the infection had been detected between the 1st of July 2010 and the 30th of June 2014.

Predictor variables included in the multivariate regression model were selected based on univariate regression models, when the p -value was <0.20. Spearman correlation coefficient was calculated between pairs of variables thus selected. Pairs of variables for which the value was >0.70 were not simultaneously included in the same multivariate model, the two competing models being instead compared based on the Akaike Information Criterion (AIC, a difference >4 being considered indicative of the superiority of one model). The quantitative variables were cut in 4 classes based on the quartiles of their distributions. For each multivariate model, the variance inflation factor (VIF) was checked to be lower than 5, indicating the absence of significant multi-collinearity between predictor variables. The predictive quality of the model was assessed by computing the area under the ROC curve.

The values of network centrality indicators are, by definition, non-independent (especially for nodes that are close in the network). For example, the in-degree of a node is directly related to the out-degree of its neighbours. Because of this non-independence of observations for network centrality indicators, a bootstrap procedure [20] was implemented to assess the significance of the corresponding model coefficients. One thousand networks were generated by random permutation of the original adjacency matrix. The multivariate logistic regression model was fitted for each of these networks, resulting in 1,000 estimates of model parameters. For each network centrality indicator, the empirical p -value was then the proportion of these

1,000 estimates for which the value was higher (or lower) than the ones obtained using the real network.

2.4. Network and spatial neighbourhood and bTB infection

The association between bTB infection and exposure variables based on herd neighbourhood was analysed using a multivariate logistic model. The outcome variable was the bTB infection status (case or control) and two types of exposure variables were included as predictor variables: (i) variables based on the herd neighbourhood in the cattle trade network (termed below “network neighbourhood”), and (ii) variables based on herd location relative to bTB infected herds (termed below “spatial neighbourhood”). The matching variable (the department) was also included in the logistic model.

A herd Y was considered exposed to bTB infection in its network neighbourhood of order n if there existed at least one bTB-infected herd X, and n non bTB-infected herds $x_1 \dots x_n$, such that X sold animals to x_1 , which later sold animals to x_2 , and so on until x_n from which animals were eventually sold to Y. A further constraint was taken into account if Y was bTB-infected: the spoligotypes found in X and Y had to be identical. Moreover the time interval between the first and the last animal movement (X to x_1 and x_n to Y) had to be less than 5 years. Three binary exposure variables were thus defined corresponding to network neighbourhood of order 0 (direct neighbourhood), 1 and 2.

A herd Y was considered exposed to bTB infection in its spatial neighbourhood of order k if there existed at least one bTB-infected herd in the k^{th} -order spatial neighbourhood of its commune (the smallest administrative French subdivision). The 0^{th} -order spatial neighbourhood of a commune was the commune itself; its 1^{st} -order spatial neighbourhood corresponded to its adjacent communes; its 2^{nd} -order spatial neighbourhood was the adjacent communes of its 1^{st} -order spatial neighbourhood (considering communes which were not already included in the 0^{th} - and 1^{st} -order neighbourhoods), etc. Five binary variables were thus defined corresponding to spatial neighbourhood of order 0 to 4. Again, a further constraint was taken into account if Y was bTB-infected: the spoligotypes found in X and Y had to be identical. Moreover the time interval (absolute value) between bTB detection in X and Y had to be less than 5 years.

Two adjustment variables were included as predictor variables: the herd size (cut into 4 classes according to the quartiles of the distribution) and the herd type. The variance inflation factor (VIF) was checked to be lower than 5 to verify the absence of significant multicollinearity between the predictor variables. The predictive quality of the model was assessed by computing the area under the ROC curve. Finally, the relative weights of network and spatial neighbourhoods in bTB infection risk were quantified using the corresponding population attributable fractions.

2.5. Networks of potential bTB effective contacts

For each of the major spoligotypes identified in France (>50 infected herds between 2005 and 2014), a network of potential effective contacts was generated and analysed to assess the respective roles of network and spatial neighbourhood in bTB overall spread. Nodes were the bTB-infected herds, and links corresponded to the above network and spatial neighbourhood relationships, selecting neighbourhood orders for which a significant association with bTB status has been evidenced in the previous steps. Links representing network neighbourhood were directed, as cattle movements were oriented. Links representing spatial neighbourhood were bidirectional. Two attributes were associated to each node: the year of the bTB report and the department. One attribute was associated to each link: the link type (network or spatial neighbourhood).

Several indicators were then calculated: (i) the number of nodes, (ii) the number of links of each type (network or spatial neighbourhood), (iii) the number of components and, for each component of more than 10 nodes, (iv) the number of communities obtained using the edge-betweenness communities detection algorithm [21]. Wilcoxon's test was used to analyse the association between edge betweenness (number of shortest paths from all nodes to all others going through this link) and link type (network or spatial neighbourhood). Similarly, for each component of ≥ 10 nodes, Fisher's test was used to assess the association between the link type and the fact that the link connected two nodes of the same community or two nodes of distinct communities.

All the analyses were performed with the packages *igraph* [22], *EpiContactTrace* [23], *car* [24], *pROC* [25] and *AF* [26] for R 3.1 [27].

3. Results

3.1. Network centrality indicators and bTB infection

A total number of 262,453 herds sold at least an animal between July 2005 and June 2010, representing 262,453 nodes and 7,328,862 links on the network. There were 789 herds reported as bTB-infected in France between June 2005 and July 2014. Among these, the spoligotype was available and observed in at least two herds in 648 infected herds. Approximately half of these 648 bTB-infected herds ($N = 296$) were detected between 2010 and 2014 (July 2010-June 2011: 54 herds reported as infected; July 2011-June 2012: 79; July 2012-June 2013: 73; July 2013-June 2014: 90). Hence, the association between network centrality indicators and bTB infection status was analysed using these 296 cases and 296 associated controls.

Variable selection led to include 3 network centrality indicators in the multivariate model: the in-degree, the node betweenness, and the ingoing contact chain ($p < 0.20$ in univariate models). An expected strong correlation (Spearman coefficient of 0.76) was observed between the in-degree and the ingoing contact chain. Two multivariate models were thus compared: the first one with the in-degree and the node betweenness (Table 1), and the second one with the ingoing contact chain and the node betweenness (Table 2). Both models were adjusted on the Euclidian distance to the nearest bTB-infected herd with the same spoligotype, the herd size and the herd type. For both models, the maximal VIF was < 5 (1.3 in both cases). The AICs of the two models were close, with an AIC of 681 for the first model (which included the in-degree) and an AIC of 684 for the second model (which included the ingoing contact chain).

An association between the highest class of in-degree (i.e. the upper quartile) and bTB infection was observed with an OR of 2.4 [1.1–5.4]. Similarly, the upper quartile of the ingoing infection chain was significantly associated with bTB status (OR: 2.2 [1.0–4.7]) (see Table 1, Table 2 and S1 Fig and S2 Fig). In both models, each of the three adjustment variables was significantly associated with bTB status. An increasing distance to the closest herd reported as infected was associated with a decreasing infection risk. Medium herd size classes were associated with an increased bTB risk. Dairy herds were significantly less often infected than beef herds. This last result was expected since dairy cows are, on average, culled earlier than beef cows in France. Furthermore, dairy cattle have less often access to pasture than beef cattle. Dairy herds have thus less risk to be infected than beef herds in France. Finally, comparable results were obtained when using the infected herds reported between July 2010 and June 2011, instead of the July 2010-June 2014 period.

The area under the ROC curve was 0.86 [0.83–0.89] for the model including the in-degree (S3 Fig), and 0.85 [0.82–0.88] for the model including the ingoing contact chain, indicating a “good” fit quality for both models (S4 Fig).

Table 1. Multivariate logistic regression model of bTB infection status according to network centrality indicators: model including the in-degree (complete model, AIC = 681).

	Number of cases	Number of controls	Odds-ratio (95% CI)	p-value
In-degree				
[0–1]	58	89	Ref	
]1–3]	49	64	1.0 (0.5–2.0)	0.57
]3–9]	87	74	1.7 (0.8–3.5)	0.10
]9–7 280]	102	69	2.4 (1.1–5.4)	0.01
Node betweenness				
0	44	64	Ref	
]0–1.28x10 ⁻⁶]	56	77	0.9 (0.4–2.1)	0.56
]1.28x10 ⁻⁶ –1.03x10 ⁻⁵]	78	63	1.2 (0.5–2.8)	0.30
]1.03x10 ⁻⁵ –0.0733]	118	92	1.4 (0.6–3.1)	0.22
Distance to the nearest infected herd (km)				
0	133	21	Ref	
]0–8.46]	89	57	0.2 (0.1–0.4)	< 0.001
]8.46–24.7]	34	112	0.03 (0.01–0.05)	< 0.001
]24.7–710]	40	106	0.01 (0.01–0.03)	< 0.001
Herd size				
[0–18.1]	58	84	Ref	
]18.1–41.8]	77	64	2.5 (1.1–6.3)	0.04
]41.8–74.4]	75	68	2.3 (0.9–6.0)	0.08
]74.4–374]	86	80	1.8 (0.7–4.9)	0.25
Herd type				
Beef	181	140	Ref	
Other	66	77	0.9 (0.4–2.2)	0.79
Dairy	33	67	0.4 (0.2–0.7)	0.003
Mixed	16	12	1.1 (0.4–3.1)	0.89

doi:10.1371/journal.pone.0152578.t001

3.2. Network and spatial neighbourhood and bTB infection

The association between bTB infection and network or spatial neighbourhood was analysed using the 648 bTB-infected herds reported as infected between 2005 and 2014 for which the spoligotype was available and observed in >1 herd, and their 648 associated controls.

The bTB infection status was significantly associated with the network neighbourhood of order 0 (direct neighbourhood, OR = 2.9 [1.7–5.2]), as well as with the spatial neighbourhood of order 0 to 3 with decreasing ORs, from 4.2 to 1.7 (Table 3). Again, the two adjustment variables included in the model were significantly linked to bTB infection status: increasing ORs were observed with increasing herd sizes, and dairy herds were significantly less often infected than beef herds.

The area under the ROC curve (computed for the complete model described in Table 3) was 0.86 [0.84–0.88], indicating a “good” fit quality (S5 Fig). No spatial aggregation of the deviance residuals was observed in the corresponding map (S6 Fig).

The complete multivariate model was finally used to compute the population attributable fractions associated with the network neighbourhood and with spatial neighbourhood. Results showed a predominance of spatial neighbourhood on bTB infection risk, with an estimated population attributable fraction of 12% [5%–18%] for network neighbourhood (order 0), and of 73% [68%–78%] for the spatial neighbourhood (order 0 to 3).

Table 2. Multivariate logistic regression model of bTB infection status according to network centrality indicators: model including the ingoing infection chain (complete model, AIC = 684).

	Number of cases	Number of controls	Odds-ratio (95% CI)	p-value
Ingoing Contact Chain				
[0–11,500]	58	90	Ref	
]11,500–192,000]	76	72	1.7 (0.9–3.5)	0.12
]192,000–206,000]	76	72	1.4 (0.7–3.0)	0.34
]206,000–220,000]	86	62	2.2 (1.0–4.7)	0.04
Node betweenness				
0	44	64	Ref	
]0–1.28x10 ⁻⁶]	56	77	0.8 (0.4–1.8)	0.72
]1.28x10 ⁻⁶ –1.03x10 ⁻⁵]	78	63	1.2 (0.5–2.6)	0.33
]1.03x10 ⁻⁵ –0.0733]	118	92	1.5 (0.7–2.8)	0.12
Distance to the nearest infected herd (km)				
0	133	21	Ref	
]0–8.46]	89	57	0.2 (0.1–0.4)	< 0.001
]8.46–24.7]	34	112	0.03 (0.01–0.05)	< 0.001
]24.7–710]	40	106	0.01 (0.01–0.03)	< 0.001
Herd size				
[0–18.1]	58	84	Ref	
]18.1–41.8]	77	64	2.9 (1.2–7.3)	0.02
]41.8–74.4]	75	68	2.7 (1.1–7.0)	0.04
]74.4–374]	86	80	2.2 (0.8–6.0)	0.12
Herd type				
Beef	181	140	Ref	
Other	66	77	1.1 (0.4–2.6)	0.91
Dairy	33	67	0.4 (0.2–0.8)	0.007
Mixed	16	12	1.2 (0.4–3.5)	0.70

doi:10.1371/journal.pone.0152578.t002

3.3. Networks of potential bTB effective contacts

The respective roles of network and spatial neighbourhood in bTB overall spread were analysed for the 3 spoligotypes that were identified in more than 50 herds reported as infected between 2005 and 2014: SB0120 (296 herds), SB021 (71 herds) and SB0134 (67 herds). For each of these spoligotypes, a network of potential effective contacts was built using the neighbourhood exposure variables found to be significantly associated with the bTB infection status in the previous step: network neighbourhood of order 0, and spatial neighbourhood of order 0 to 3.

The SB0120 network was composed of 32 components, two of which contained more than 10 nodes: a smaller component of 99 nodes (33% of all the nodes of the SB0120 network), and a larger component of 157 nodes (53% of the nodes of the SB0120 network). The SB021 network was made of 6 components, one of which included most of the nodes (66 of 71 nodes). The SB0134 network contained 10 components, two of which contained >10 nodes (Table 4). As expected, in each of the three networks, most of the links were spatial neighbourhood links.

The Fig 1 shows the component 1 of the SB0120 network (see Fig 2 and Fig 3 and S7 Fig and S8 Fig for the others networks) with nodes coloured according to the year of bTB notification (top left), according to the community (top right—only communities of more than 10 nodes are coloured) or according to the department (bottom). As expected (because of the time constraint of five years taken into account when defining the links between nodes), infected

Table 3. Multivariate logistic regression model of bTB infection status according to the exposure to bTB-infected herds in the network and spatial neighbourhood.

	Number of cases	Number of controls	Odds-ratio (95% CI)	p-value
Exposure to bTB-infected herds in the network neighbourhood				
Order 0	116	31	2.9 (1.7–5.2)	< 0.001
Order 1	172	78	1.3 (0.8–2.0)	0.30
Order 2	249	161	1.2 (0.8–1.7)	0.44
Exposure to bTB-infected herds in the spatial neighbourhood				
Order 0	266	42	4.2 (2.8–6.5)	< 0.001
Order 1	411	114	3.7 (2.4–5.7)	< 0.001
Order 2	441	166	3.1 (2.0–4.9)	< 0.001
Order 3	455	233	1.7 (1.1–2.6)	0.03
Order 4	435	270	0.8 (0.5–1.3)	0.38
Herd size				
[0–18.1]	128	196	Ref	
]18.1–41.8]	165	159	2.7 (1.5–4.8)	0.001
]41.8–74.4]	170	154	3.1 (1.7–5.9)	< 0.001
]74.4–374]	185	139	4.3 (2.2–8.2)	< 0.001
Herd type				
Beef	391	304	Ref	
Other	155	186	1.5 (0.9–2.6)	0.14
Dairy	67	140	0.4 (0.2–0.6)	< 0.001
Mixed	35	18	1.3 (0.6–2.8)	0.51

doi:10.1371/journal.pone.0152578.t003

herds appear grouped by detection year in Figs 1–3, in particular for the component 2 of the SB021 network (Fig 3).

In both large components of the SB0120 network and in the unique large component of the SB021 network, the edge betweenness was markedly and significantly higher in the network

Table 4. Description of the networks of the 3 spoligotypes which were identified in more than 50 infected herds in France, 2005–2014.

	Number of nodes	Number of links: network neighbourhood	Number of links: spatial neighbourhood	Number of communities of more than 10 nodes
SB0120	296	39	4360	-
Component 1	99 (33%)	13	1919	2
Component 2	157 (53%)	25	2428	3
SB021	71	9	680	-
Component 1	66 (93%)	9	680	3
SB0134	67	5	367	-
Component 1	44 (66%)	4	326	2
Component 2	12 (18%)	0	39	1

doi:10.1371/journal.pone.0152578.t004

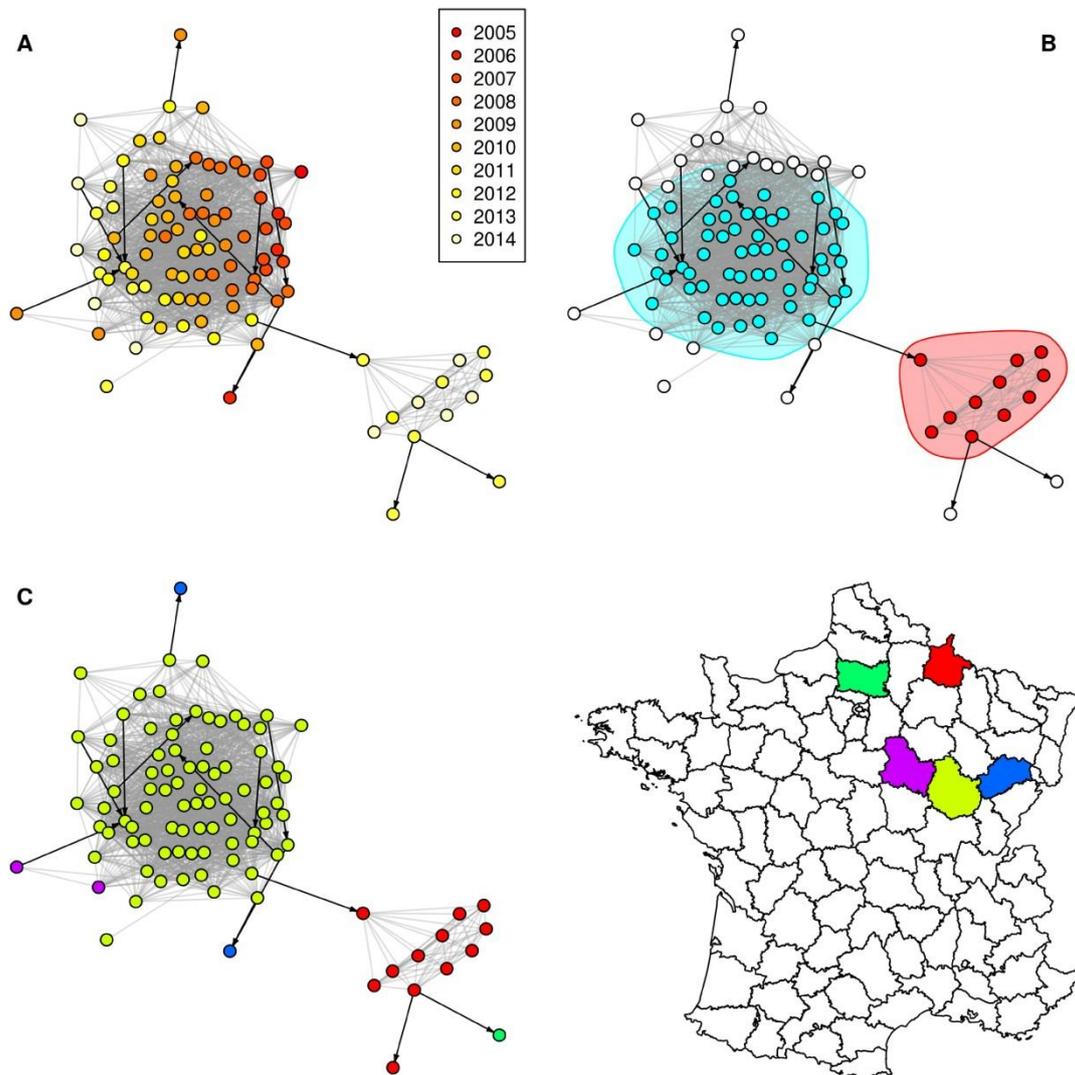


Fig 1. Component 1 of the SB0120 network. Grey: spatial neighbourhood links; black: network neighbourhood links; nodes are coloured according to (A) the bTB notification year; (B) the community (only communities of more than 10 nodes within the component are taken into account); (C) the department. Node locations are identical in A, B and C.

doi:10.1371/journal.pone.0152578.g001

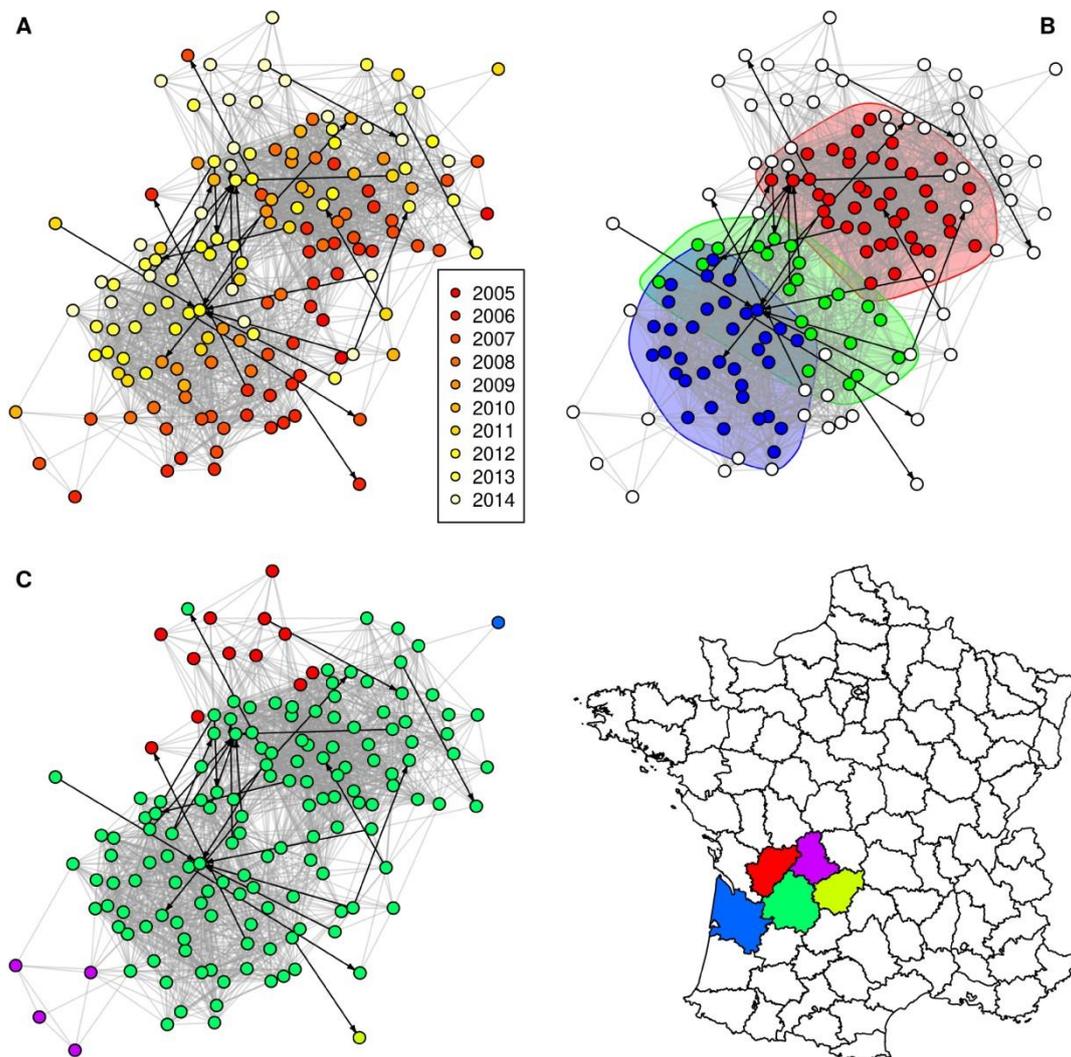


Fig 2. Component 2 of the SB0120 network. Grey: spatial neighbourhood links; black: network neighbourhood links; nodes are coloured according to (A) the bTB notification year; (B) the community (only communities of more than 10 nodes within the component are taken into account); (C) the department. Node locations are identical in A, B and C.

doi:10.1371/journal.pone.0152578.g002

neighbourhood links than in spatial neighbourhood links (Table 5). In Figs 1–3, edges representing network neighbourhood are represented in black, directed arcs, whereas edges representing spatial neighbourhood are represented in grey, undirected arcs (for simplicity, as these

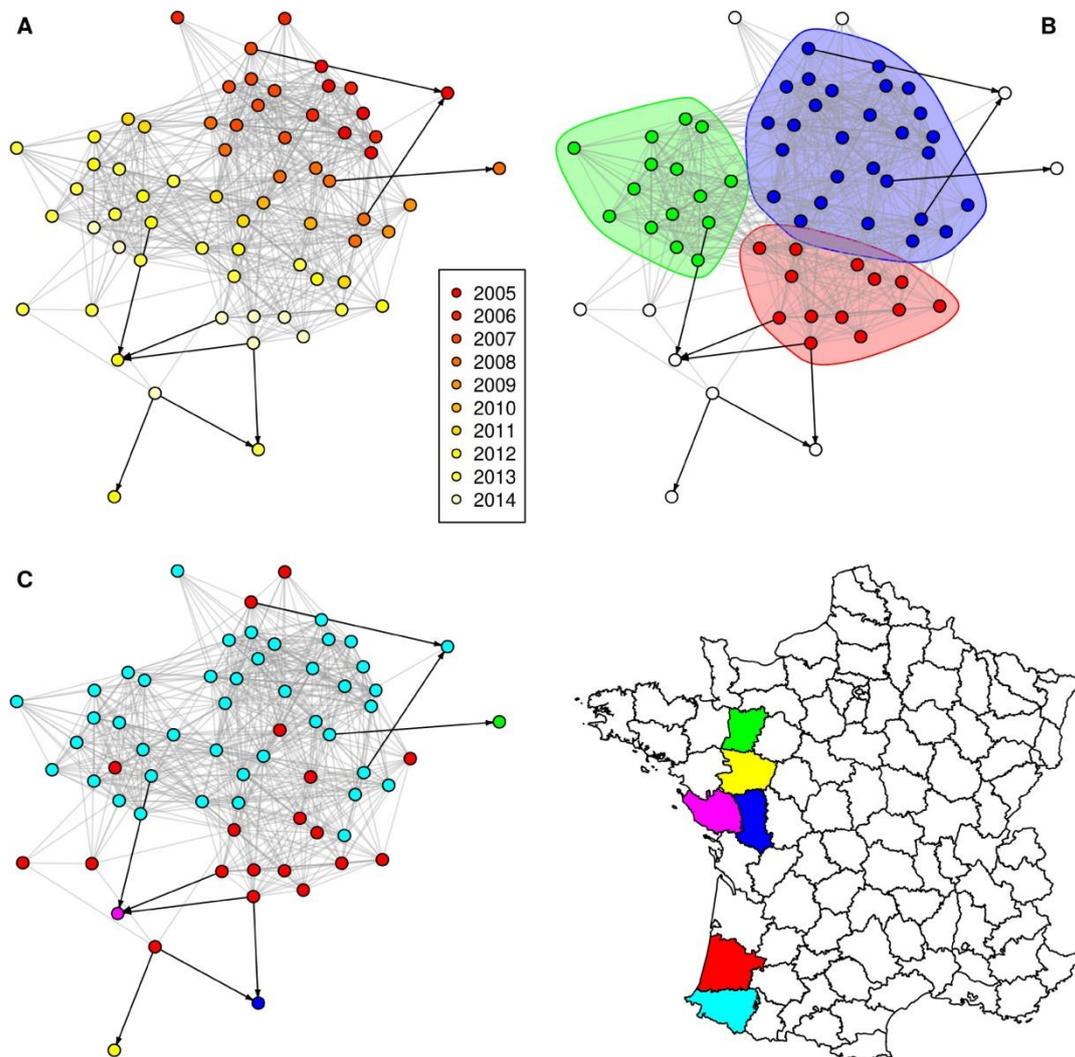


Fig 3. Largest component of the SB021 network. Grey: spatial neighbourhood links; black: network neighbourhood links; nodes are coloured according to (A) the bTB notification year; (B) the community (only communities of more than 10 nodes within the component are taken into account); (C) the department. Node locations are identical in A, B and C.

doi:10.1371/journal.pone.0152578.g003

edges are bidirectional). This representation allows illustrating the difference of edge betweenness between edge types: some network neighbourhood edges clearly connect separate communities such as in the component 1 of the SB0120 network (Fig 1).

Table 5. Average value of edge betweenness in network neighbourhood links and in spatial neighbourhood links, for each component of more than 10 nodes within each network.

	Average edge betweenness of network neighbourhood links	Average edge betweenness of spatial neighbourhood links	p-value (Wilcoxon's test)
SB0120			
Component 1	123.8	3.6	< 0.001
Component 2	129.8	10.7	< 0.001
SB021			
Component 1	32.2	5.1	< 0.001
SB0134			
Component 1	17.4	5.5	0.19
Component 2	-	2.5	-

doi:10.1371/journal.pone.0152578.t005

Finally, the proportion of links connecting distinct communities was calculated for both types of links. For the two large components of the SB0120 network, the proportion of network neighbourhood links connecting distinct communities (85% of network neighbourhood links for component 1 and 100% for component 2) was significantly higher than for spatial neighbourhood links (24% of spatial neighbourhood links for component 1 and 48% for component 2) (Fisher's test, $p < 0.001$). The same significant difference was observed for the largest component of the SB021 network with 78% of the network neighbourhood links connecting distinct communities, against 31% for the spatial neighbourhood links which were between-cluster links ($p = 0.006$). No such difference was observed for the component 1 of the SB0134 network ($p = 0.164$). As the component 2 of the SB0134 network did not include any network neighbourhood links (Table 4), this difference could not be assessed.

4. Discussion

The aim of this study was to analyse the role of cattle movements in bTB spread in France between 2005 and 2014, using social network analysis and logistic regression models. First, at a national scale, we showed a statistical association between a higher in-degree (OR = 2.4 [1.1–5.4]) or a higher ingoing contact chain (OR = 2.2 [1.0–4.7]) and the bTB infection status of cattle herds. Indeed, both indicators are correlated and a higher in-degree (or a higher ingoing contact chain) induces an increased probability to purchase an infected animal [9].

Secondly, at a more local scale, we compared the role of cattle movements with the role of the spatial neighbourhood. Exposure to bTB-infected herds by cattle movements had a weaker impact on the herd bTB status than exposure to bTB-infected herds from the spatial neighbourhood. Only purchases of animals directly from infected herds (neighbourhood of order 0 in the network neighbourhood) were shown to be associated with bTB infection (OR = 2.9 [1.7–5.2]). On the contrary, an association between bTB infection and the presence of bTB-infected herds in the spatial neighbourhood was observed up to 3 communes away (neighbourhood of orders 0 to 3 in the spatial neighbourhood). The ORs decreased from 4.2 [2.8–6.5] for the exposure to a bTB-infected herd located in the same commune as the studied herd, to 1.7 [1.1–2.6] for the exposure to a bTB-infected herd located 3 communes away. Since the mean area of a French commune is about 16 km² (equivalent to a square of 4km x 4km), this would mean an increased risk of bTB infection up to roughly 12km around an infected herd. It is consistent with the hypothesis of local transmission of bTB strains (distances < 14 km) in Spain

put forward by de la Cruz *et al.* [28]. However, it is somewhat higher (but of the same order of magnitude) than the 6km radius of high-risk area around infected herds described in Great Britain by Green *et al.* [29], which could be explained by differences in the level of farm fragmentation and use of pasture between Great Britain and France [30]. We also estimated population attributable fractions associated with the network neighbourhood (i.e. cattle movements) and the spatial neighbourhood. The population attributable fraction for cattle movements was 12% [5%–18%], while the one for spatial neighbourhood was much higher (73% [68%–78%]). These population attributable fractions were consistent with the 16% (respectively, 75%) of herd infections attributed to cattle movements (respectively, local effects) in Great Britain in 2004 by Green *et al.* [29]. However, as showed by Brooks-Pollock *et al.* in 2014 [31] for Great Britain, it is possible that most of the herd breakdowns have infections due to multiple causes (cattle movements and local transmission—as whole-herd culling is the default control measure in France, recurrence due to missed infected animals is unlikely). Furthermore, local transmission may include direct contacts despite the fences, contacts with infected wildlife or unrecorded local movements between herds [32].

Finally, we looked at networks of potential effective contacts between bTB-infected herds, for the three major spoligotypes reported in France (SB0120, SB021 and SB0134). Cattle movements (i.e. network neighbourhood edges) were often links connecting distinct communities and sometimes distinct geographical areas. This is consistent with the hypothesis that cattle movements would allow the disease to spread into bTB-free areas, whereas local transmission (e.g. contacts on pastures or contacts with infected wildlife) would be involved in the within-area spread. Therefore, although cattle movements seemed to quantitatively have a weaker role than spatial neighbourhood, they were essential to the overall bTB dynamics in France.

The role attributed to cattle movements in bTB spread varies according to the country (or area) and the infection level. For example, in Scotland, a low-incidence area, Gates *et al.* [33] showed that the most likely source of bTB infection was cattle imported from endemic areas. In England, Carrique-Mas *et al.* [6] concluded that cattle movements were the only bTB source for restocked herds with no bTB history; and Gilbert *et al.* [34] showed in 2005 that the variables linked to cattle movements were the best predictors of the infection state. Ribeiro-Lima *et al.* [9] explained that the main cause of the infection of 12 cattle herds in Minnesota (the United States) by the end of 2008 was also cattle movements. On the other hand, in Ireland, Clegg *et al.* [35] estimated that only 6% of herd restrictions could be attributed to a recent introduction of an infected animal. In Michigan (the United States), Okafor *et al.* [36] established that cattle movements were not the most likely source of infection for most of the infected herds. This suggests a difference in the mechanisms involved in bTB spread function of the geographical area and a stronger role of cattle movements in low-incidence areas than in high-incidence ones [29,32,33,35]. The difference can also be related to the strains of the different countries, as Humblet *et al.* [37] observed a higher risk linked to cattle movements only for the predominating strain type SB0162 in Belgium. Since these two hypotheses are not mutually exclusive, the difference can also be due to a mixed of both: different mechanisms between low- and high-incidence areas and different spoligotypes with an evolution over time for the incidences and the spoligotypes.

A 5-year period of time was taken into account to compute the network indicators. Indeed, bTB transmission is low and detection of the infection difficult: an infected animal can have been infectious for several years before being detected. This obliged us to consider a long period of time to compute networks indicators. On the other hand, other disease outbreaks occurred during this period in France, like the Bluetongue epidemic in 2007–2008. This could have bias our results. However, Dutta *et al.* [7] showed that there was no significant difference in the

distributions of network indicators between the networks aggregated yearly from 2005 to 2009. Hence, it is unlikely that the Bluetongue outbreak in 2007–2008 impacted our results.

In France, when a herd is reported as bTB-infected, epidemiological investigations are implemented in order to investigate the bTB status of all the herds it has been in contact with, e.g. herds which purchased cattle from the infected one, herds which sold cattle to the infected one, or herds located or having pastures close to the infected one. Thus, it is more likely to report bTB infection in a herd that had a direct contact with an infected herd than in an isolated herd. This could therefore impact our results, artificially increasing the number of herds reported as bTB-infected herds in the neighbourhood of case herds (and not of control herds). However, as herds from both the network neighbourhood and spatial neighbourhood are investigated during these epidemiological investigations, it is unlikely that this biased the relative importance of cattle movements and local transmission estimated in our study.

The spoligotype was the only molecular marker for which typing results were available for almost all herds reported as infected between 2005 and 2014. However, this marker is considered very stable, and has sometimes a limited discriminative power (especially when a dominant strain exists) [38]. This may lead to an overestimation of the role of cattle movements or spatial neighbourhood: indeed, we assumed a relation between infected herds as they shared the same spoligotype, whereas this relation may not have existed in the reality. Nevertheless, taking into account different spoligotypes as different outbreaks was one of the strengths of this study. In the future, these analyses could be improved using molecular markers having a higher discriminative power, like VNTR or MLST [39,40].

Based on the results of this study, it seems that control measures implemented in case of cattle movements could limit the spread of the disease from bTB-infected areas to bTB-free areas. As an example, Defra recently proposed to introduce in England statutory post-movement bTB testing of cattle moved from a bTB high-risk area to a bTB low-risk area [41]. However, skin tests have a limited sensitivity. A recent meta-analysis of the VLA [42] estimated the median sensitivity of the single intradermal skin test at 0.94, but with a large 95% confidence interval between 0.49 and 1.00. Since pre- or post-movement tests are individual tests, they may lead to many false negative results, in particular after physiological stress. Thus, control measures based on cattle movements alone may produce limited results.

On the other side, as local transmission seems to play a strong role in the spread of bTB, control measures have also to focus on this type of transmission. Local transmission consists of at least three different effective contacts: contacts with other infected animals at pasture despite the fences, contacts with infected wildlife or environment and unreported local movements. In France, it is unknown which component of local transmission is the most important and which control measures are the most effective. Hence, more studies about each of local transmission, especially on neighbouring effective contacts at pasture, are needed. Nevertheless, as showed by Brooks-Pollock *et al.* [31] for Great Britain, control measures may focus on several transmission routes to effectively control bTB spread.

5. Conclusion

The aim of this study was to assess the role of cattle movements in the spread of bTB in France between 2005 and 2014. Three analyses were performed. At a national scale, we showed a statistical association between several centrality measures in the cattle trade network and the bTB infection status of cattle herds. At a more local scale, we estimated the relative importance of cattle movements and local transmission in bTB spread and showed that cattle movements had a lower role compared to spatial neighbourhood (i.e. local transmission): the population attributable fraction associated with the exposure to bTB infection in the network neighbourhood

was of 12% *versus* 73% for the one associated with the exposure to bTB infection in the spatial neighbourhood. However, when analysing, for several spoligotypes, the networks of potential effective contacts between bTB-infected herds, we observed that trade links were frequently the way to connect distinct communities of bTB-infected herds. Therefore, although their role was quantitatively lower than that of spatial neighbourhood, cattle movements appeared to be essential in the French bTB dynamics between 2005 and 2014.

Supporting Information

S1 Fig. Distribution of the coefficients of the multivariate logistic regression model including the in-degree; 1,000 permutations (bootstrap). Red dotted line: coefficient for the real network; black dotted lines: the 5th and the 95th percentiles.

(TIFF)

S2 Fig. Distribution of the coefficients of the multivariate logistic regression model including the ingoing contact chain; 1,000 permutations (bootstrap). Red dotted line: coefficient for the real network; black dotted lines: the 5th and the 95th percentiles.

(TIFF)

S3 Fig. The ROC curve for the multivariate logistic regression model of bTB infection status according to network centrality indicators: complete model including the in-degree.

(TIFF)

S4 Fig. The ROC curve for the multivariate logistic regression model of bTB infection status according to network centrality indicators: complete model including the ingoing contact chain.

(TIFF)

S5 Fig. The ROC curve for the multivariate logistic regression model of bTB infection status according to the exposure to bTB-infected herds in the network and spatial neighbourhood

(TIFF)

S6 Fig. Spatial distribution of the mean deviance residuals per commune for the multivariate logistic regression model of bTB infection status according to the exposure to bTB-infected herds in the network and spatial neighbourhood. commune: the smallest administrative French subdivision.

(TIFF)

S7 Fig. Component 1 of the SB0134 network. Grey: spatial neighbourhood links; black: network neighbourhood links; nodes are coloured according to (A) the bTB notification year; (B) communities of more than 10 nodes within the component; (C) the department. Node locations are identical in A, B and C.

(TIFF)

S8 Fig. Component 2 of the SB0134 network with more than 10 nodes. Grey: spatial neighbourhood links; black: network neighbourhood links; nodes are coloured according to (A) the bTB notification year; (B) the community (only communities of more than 10 nodes within the component are taken into account); (C) the department. Node locations are identical in A, B and C.

(TIFF)

S1 File. Definitions of herd types.

(DOCX)

Acknowledgments

We thank the DGAI for providing the data used in this work and Carole Sala (Anses, Lyon, France) for providing the algorithm used to classify herd types. We also thank Elisabeta Vergu (INRA, Jouy-en-Josas, France) for her advice on statistics and Maria-Laura Boschioli (Anses, Maisons-Alfort, France) for her explanations on bTB molecular data.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AP AC BD. Performed the experiments: AP AC BD. Analyzed the data: AP AC BD. Contributed reagents/materials/analysis tools: AP AC BD. Wrote the paper: AP AC BD.

References

1. Ashford DA, Whitney E, Raghunathan P, Cosivi O. Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2001; 20: 325–337.
2. Fediaevsky A, Courcou A, Boschioli ML, Reveillaud E. Bovine tuberculosis in France in 2013: results of a more proactive strategy. *Bull Épidémiologique Anim Health Nutr.* 2014; 4–11.
3. Berrian AM, O’Keeffe J, White PW, Norris J, Litt J, More SJ, et al. Risk of bovine tuberculosis for cattle sold out from herds during 2005 in Ireland. *Vet Rec.* 2012; 170: 620. doi: [10.1136/vr.100674](https://doi.org/10.1136/vr.100674) PMID: [22645153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22645153/)
4. Clegg TA, Blake M, Healy R, Good M, Higgins IM, More SJ. The impact of animal introductions during herd restrictions on future herd-level bovine tuberculosis risk. *Prev Vet Med.* 2013; 109: 246–257. doi: [10.1016/j.prevetmed.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.10.005) PMID: [23154105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154105/)
5. Gopal R, Goodchild A, Hewinson G, de la Rua Domenech R, Clifton-Hadley R. Introduction of bovine tuberculosis to north-east England by bought-in cattle. *Vet Rec.* 2006; 159: 265–271. doi: [10.1136/vr.159.9.265](https://doi.org/10.1136/vr.159.9.265) PMID: [16946308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16946308/)
6. Carrique-Mas JJ, Medley GF, Green LE. Risks for bovine tuberculosis in British cattle farms restocked after the foot and mouth disease epidemic of 2001. *Prev Vet Med.* 2008; 84: 85–93. doi: [10.1016/j.prevetmed.2007.11.001](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.11.001) PMID: [18164499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164499/)
7. Dutta BL, Ezanno P, Vergu E. Characteristics of the spatio-temporal network of cattle movements in France over a 5-year period. *Prev Vet Med.* 2014; 117: 79–94. doi: [10.1016/j.prevetmed.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.09.005) PMID: [25287322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287322/)
8. Rautureau S, Dufour B, Durand B. 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.* 2010; doi: [10.1111/j.1865-1682.2010.01187.x](https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2010.01187.x)
9. Ribeiro-Lima J, Enns EA, Thompson B, Craft ME, Wells SJ. From network analysis to risk analysis—An approach to risk-based surveillance for bovine tuberculosis in Minnesota, US. *Prev Vet Med.* 2015; 118: 328–340. doi: [10.1016/j.prevetmed.2014.12.007](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.12.007) PMID: [25577678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577678/)
10. Griffin JM, More SJ, Clegg TA, Collins JD, O’Boyle I, Williams DH, et al. Tuberculosis in cattle: The results of the four-area project. *Ir Vet J.* 2005; 58: 629–636. doi: [10.1186/2046-0481-58-11-629](https://doi.org/10.1186/2046-0481-58-11-629) PMID: [21851665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21851665/)
11. Bigras-Poulin M, Thompson RA, Chriel M, Mortensen S, Greiner M. Network analysis of Danish cattle industry trade patterns as an evaluation of risk potential for disease spread. *Prev Vet Med.* 2006; 76: 11–39. doi: [10.1016/j.prevetmed.2006.04.004](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.04.004) PMID: [16780975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16780975/)
12. Frössling J, Ohlson A, Björkman C, Håkansson N, Nöremark M. Application of network analysis parameters in risk-based surveillance—examples based on cattle trade data and bovine infections in Sweden. *Prev Vet Med.* 2012; 105. doi: [10.1016/j.prevetmed.2011.12.011](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.12.011)
13. Mweu MM, Fournié G, Halasa T, Toft N, Nielsen SS. Temporal characterisation of the network of Danish cattle movements and its implication for disease control: 2000–2009. *Prev Vet Med.* 2013; 110: 379–387. doi: [10.1016/j.prevetmed.2013.02.015](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.02.015) PMID: [23473852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473852/)
14. Natale F, Giovannini A, Savini L, Palma D, Possenti L, Fiore G, et al. Network analysis of Italian cattle trade patterns and evaluation of risks for potential disease spread. *Prev Vet Med.* 2009; 92: 341–350. doi: [10.1016/j.prevetmed.2009.08.026](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.08.026) PMID: [19775765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775765/)
15. Dubé C, Ribble C, Kelton D, McNab B. A review of network analysis terminology and its application to foot-and-mouth disease modelling and policy development. *Transbound Emerg Dis.* 2009; 56: 73–85. doi: [10.1111/j.1865-1682.2008.01064.x](https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2008.01064.x) PMID: [19267879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19267879/)

16. Kao RR, Danon L, Green DM, Kiss IZ. Demographic structure and pathogen dynamics on the network of livestock movements in Great Britain. *Proc Biol Sci.* 2006; 273: 1999–2007. doi: [10.1098/rspb.2006.3505](https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3505) PMID: [16846906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16846906/)
17. Kiss IZ, Green DM, Kao RR. The network of sheep movements within Great Britain: network properties and their implications for infectious disease spread. *J R Soc Interface.* 2006; 3: 669–677. doi: [10.1098/rsif.2006.0129](https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0129) PMID: [16971335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971335/)
18. Freeman LC. Centrality in social networks conceptual clarification. *Soc Netw.* 1978; 1: 215–239. doi: [10.1016/0378-8733\(78\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0378-8733(78)90021-7)
19. Nöremark M, Håkansson N, Lewerin SS, Lindberg A, Jonsson A. Network analysis of cattle and pig movements in Sweden: Measures relevant for disease control and risk based surveillance. *Prev Vet Med.* 2011; 99: 78–90. doi: [10.1016/j.prevetmed.2010.12.009](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.12.009) PMID: [21288583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288583/)
20. Sinha SK. Bootstrap tests for variance components in generalized linear mixed models. *Can J Stat.* 2009; 37: 219–234. doi: [10.1002/cjs.10012](https://doi.org/10.1002/cjs.10012)
21. Newman MEJ, Girvan M. Finding and evaluating community structure in networks. *Phys Rev E.* 2004; 69. doi: [10.1103/PhysRevE.69.026113](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.026113)
22. Csardi G, Nepusz T. The igraph software package for complex network research. *Inter J.* 2006; *Complex Systems.*
23. Nöremark M, Widgren S. EpiContactTrace: an R-package for contact tracing during livestock disease outbreaks and for risk-based surveillance. *BMC Vet Res.* 2014; 10: 1–9.
24. Fox J, Weisberg S. *An R Companion to Applied Regression, Second Edition.* Sage Publications; 2011.
25. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* 2011; 12: 1–8.
26. Dahlqvist E, Sjolander A. AF: Model-Based Estimation of Confounder-Adjusted Attributable Fractions. 2015.
27. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R foundation for Statistical Computing; 2014. Available: <http://www.R-project.org/>
28. De La Cruz ML, Perez A, Bezos J, Pages E, Casal C, Carpintero J, et al. Spatial dynamics of bovine tuberculosis in the autonomous community of madrid, spain (2010–2012). *PLoS ONE.* 2014; 9. doi: [10.1371/journal.pone.0115632](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115632)
29. Green DM, Kiss IZ, Mitchell AP, Kao RR. Estimates for local and movement-based transmission of bovine tuberculosis in British cattle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 2008; 275: 1001–1005. doi: [10.1098/rspb.2007.1601](https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1601)
30. Dommergues L, Rautureau S, Petit E, Dufour B. Network of Contacts between Cattle Herds in a French Area Affected by Bovine Tuberculosis in 2010. *Transbound Emerg Dis.* 2012; 59: 292–302. doi: [10.1111/j.1865-1682.2011.01269.x](https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01269.x) PMID: [22099740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099740/)
31. Brooks-Pollock E, Roberts GO, Keeling MJ. A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature.* 2014; 511: 228–231. doi: [10.1038/nature13529](https://doi.org/10.1038/nature13529) PMID: [25008532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008532/)
32. Biek R, O'Hare A, Wright D, Mallon T, McCormick C, Orton RJ, et al. Whole Genome Sequencing Reveals Local Transmission Patterns of *Mycobacterium bovis* in Sympatric Cattle and Badger Populations. *PLoS Pathog.* 2012; 8. doi: [10.1371/journal.ppat.1003008](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003008)
33. Gates MC, Volkova VV, Woolhouse MEJ. Risk factors for bovine tuberculosis in low incidence regions related to the movements of cattle. *BMC Vet Res.* 2013; 9.
34. Gilbert M, Mitchell A, Bourn D, Mawdsley J, Clifton-Hadley R, Wint W. Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature.* 2005; 435: 491–496. doi: [10.1038/nature03548](https://doi.org/10.1038/nature03548) PMID: [15917808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15917808/)
35. Clegg TA, More SJ, Higgins IM, Good M, Blake M, Williams DH. Potential infection-control benefit for Ireland from pre-movement testing of cattle for tuberculosis. *Prev Vet Med.* 2008; 84: 94–111. doi: [10.1016/j.prevetmed.2007.11.004](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.11.004) PMID: [18191486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191486/)
36. Okafor CC, Grooms DL, Bruning-Fann CS, Averill JJ, Kaneene JB. Descriptive Epidemiology of Bovine Tuberculosis in Michigan (1975–2010): Lessons Learned. *Vet Med Int.* 2011; 2011: 1–13. doi: [10.4061/2011/874924](https://doi.org/10.4061/2011/874924)
37. Humblet M-F, Gilbert M, Govaerts M, Fauville-Dufaux M, Walravens K, Saegerman C. New assessment of bovine tuberculosis risk factors in Belgium based on nationwide molecular epidemiology. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2802–2808. doi: [10.1128/JCM.00293-10](https://doi.org/10.1128/JCM.00293-10) PMID: [20573869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573869/)
38. Hauer A, De Cruz K, Cochard T, Godreuil S, Karoui C, Henault S, et al. Genetic Evolution of *Mycobacterium bovis* Causing Tuberculosis in Livestock and Wildlife in France since 1978. *Langsley G, editor. PLOS ONE.* 2015; 10: e0117103. doi: [10.1371/journal.pone.0117103](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117103) PMID: [25658691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658691/)

39. Allix C, Walravens K, Saegerman C, Godfroid J, Supply P, Fauville-Dufaux M. Evaluation of the Epidemiological Relevance of Variable-Number Tandem-Repeat Genotyping of *Mycobacterium bovis* and Comparison of the Method with IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis and Spoligotyping. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 1951–1962. doi: [10.1128/JCM.01775-05](https://doi.org/10.1128/JCM.01775-05) PMID: [16757584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757584/)
40. Skuce RA, McDowell SW, Mallon TR, Luke B, Breadon EL, Lagan PL, et al. Discrimination of isolates of *Mycobacterium bovis* in Northern Ireland on the basis of variable numbers of tandem repeats (VNTRs). *Vet Rec*. 2005; 157: 501–504. doi: [10.1136/vr.157.17.501](https://doi.org/10.1136/vr.157.17.501) PMID: [16244231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244231/)
41. Defra proposes new measures to tackle bovine TB in England. *Vet Rec*. 2015; 177: 215.2–216. doi: [10.1136/vr.h4687](https://doi.org/10.1136/vr.h4687)
42. VLA. Meta-analysis of diagnostic tests and modelling to identify appropriate testing strategies to reduce *M. bovis* infection in GB herds [Internet]. DEFRA; 2011 Jan. Report No.: SE3238. Available: <http://randd.defra.gov.uk/Default.aspx?Menu=Menu&Module=More&Location=None&Completed=2&ProjectID=16114>

ANNEXE 7 : ARTICLE SUR LE RÔLE DES CONTACTS AU PÂTURAGE SOU MIS À PLOS ONE EN AOÛT 2016

1 Analysis of the spatial organization of pastures as a contact network,
2 implications for potential disease spread and biosecurity in livestock, France,
3 2010

4

5 **Short title:** Structural risk of pasture network for disease spread

6

7 Aurore Palisson ^{1,2}, Aurélie Courcoul ², Benoit Durand ^{2,*}

8 ¹ University Paris Sud, Orsay, France

9 ² University Paris Est, Anses, Laboratory for Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-
10 Alfort, France

11 * Corresponding author (benoit.durand@anses.fr)

12

13 **Abstract**

14 The use of pastures is part of common herd management practices for livestock animals,
15 but contagion between animals located on neighbouring pastures is one of the major modes of
16 infectious disease transmission between herds. At the population level, this transmission is
17 strongly constrained by the spatial organization of pastures. The aim of this study was to
18 answer two questions: (i) is the spatial configuration of pastures favourable to the spread of
19 infectious diseases in France? (ii) would biosecurity measures allow decreasing this
20 vulnerability? Based on GIS data, the spatial organization of pastures was represented using
21 networks. Nodes were the 3,159,787 pastures reported in 2010 by the French breeders to
22 claim the Common Agricultural Policy subsidies. Links connected pastures when the distance
23 between them was below a predefined threshold. Premises networks were obtained by
24 aggregating into a single node all the pastures under the same ownership. Although pasture
25 network was very fragmented when the distance threshold was short (3 meters, relevant for a
26 directly-transmitted disease), it was not the case when the distance threshold was larger (1
27 km, relevant for a vector-borne disease: 97% of the nodes in the largest connected
28 component). Premises network was strongly connected as the largest connected component
29 always included more than 83% of the nodes, whatever the distance threshold. Percolation
30 analyses were performed to model the population-level efficacy of biosecurity measures.
31 Percolation thresholds varied according to the modelled biosecurity measures and to the
32 distance threshold. They were globally high (e.g. >17% of nodes had to be removed,
33 mimicking the confinement of animals inside farm buildings, to obtain the disappearance of
34 the large connected component). The network of pastures thus appeared vulnerable to the

35 spread of diseases in France. Only a large acceptance of biosecurity measures by breeders
36 would allow reducing this structural risk.

37

38 **Keywords**

39 France; pastures; network analysis; spatial network; disease spread; biosecurity

40

41 **1. Introduction**

42 The use of pastures, defined here as fenced fields used for grazing, is part of common herd
43 management practices for cattle, sheep and other livestock animals. However, for a number of
44 pathogens, zoonotic (e.g. bovine tuberculosis, Rift Valley fever) or not (e.g. foot-and-mouth
45 disease, bluetongue), pastures are places where animals may get infected, allowing the disease
46 to spread from one herd to another one. Depending on the pathogen, grazing animals may
47 acquire infection through two mechanisms. Firstly, direct contacts (nose-to-nose contacts)
48 over the fences with infected animals of a neighbouring infected herd may allow disease
49 transmission. This transmission mechanism is well established for diseases such as bovine
50 viral diarrhoea (BVD) [1,2] or bovine tuberculosis [3,4]. Secondly, infection can occur
51 through indirect contacts. For example, airborne transmission has been demonstrated for
52 several diseases like Q-Fever [5]. When an infected animal located on a given pasture
53 excretes the pathogen, all the animals located downwind are exposed to infection. Another
54 example is vector-borne transmission. A blood-sucking insect (e.g. a *Culicoides* or *Culex*)

55 bites an infected grazing animal and later transmits the infection to another animal during a
56 blood meal. This is the major transmission route for pathogens such as bluetongue virus [6],
57 Schmallenberg virus [7] or Rift valley fever virus [8]. In 2006, the bluetongue virus of
58 serotype 8 (BTV-8) was introduced in Belgium, close to the borders with Germany and the
59 Netherlands, and quickly spread in these 3 countries [9]. By the end of 2009, BTV-8 had
60 spread to most countries in western and central Europe, including the United Kingdom,
61 Denmark, Norway, Sweden, Czech Republic, Hungary, Austria, Italy, Luxembourg, Spain,
62 and France [10–13]. This example clearly shows the ability of a vector-borne disease to form
63 an epidemic wave that travels at a continental scale, and the velocity of this wave has been
64 related to the local density of pastures [14], because *Culicoides* vectors can only fly over
65 relatively small distances. More generally, whatever the transmission mechanism (direct,
66 indirect, vector-borne), the spatial organization of pastures strongly constraints the risk of
67 contagion between animals located on these pastures [15,16]. At the pasture level, this risk
68 appears higher in areas where pastures are adjacent than in areas where they are fragmented
69 and separated by arable land or by natural areas. Similarly, at the herd level, this risk appears
70 higher for herds with many small pastures spread over a large area than for herds with only a
71 few large pastures located in the same area.

72 The aim of biosecurity measures is to decrease the risk of introduction and spread of
73 disease agents. Saegerman *et al.* [17] classified biosecurity measures in five classes according
74 to the aim of the measures: (i) to limit the risk of introduction (bio-exclusion), (ii) to limit the
75 spread of the pathogen within the same facility (bio-compartmentation), (iii) to limit the
76 spread of the disease agent outside the facility (bio-containment), (iv) to prevent the risk of
77 human bio-contamination and (v) to prevent any environmental bio-contamination and
78 persistence of the pathogen. Three types of measures were considered here (**Table 1**):

79 - “Within-premises biosecurity” measures (bio-compartmentation): they are focused on
80 the transmission risk between pastures of the same premises. If the pathogen reaches a
81 pasture (and if biosecurity measures are effective), it cannot infect the other pastures of
82 the same premises. An example of such biosecurity would consist in avoiding
83 movements of animals between pastures of the same herd.

84 - “Between-premises biosecurity” measures (bio-containment): they are focused on the
85 transmission risk between pastures of a give pair of premises. If the pathogen reaches a
86 pasture of the first premises, it cannot infect the pastures of the second premises. An
87 example of such biosecurity would consist in strengthening the fences (e.g. by
88 installing double fences) between pastures of the two premises.

89 - “Strict biosecurity” measures (bio-compartmentation and bio-containment): they are
90 focused on the transmission risk between the premises pastures and those of other
91 premises. If the pathogen reaches a pasture of the premises, it cannot infect the pastures
92 of the neighbouring premises. An example of such biosecurity would consist in
93 confining animals within buildings or applying between-premises biosecurity for all the
94 neighbouring premises.

95 Of course, the relevance of these biosecurity measures varies with the disease, and their
96 acceptability by breeders depends on whether they are implemented as short-term (emergency
97 measures for the control of an epidemic) or long-term strategies (changes of herd management
98 practices, land use planning) (**Table 1**). However, even if they are assumed 100% effective at
99 a local scale (e.g. if double fences completely prevent pathogen transmission for a directly-
100 transmitted disease), we do not know to what extent these measures have to be adopted by

101 breeders to be effective at the population level (e.g. how many double fences need to be
102 installed to prevent disease spread at the country level?).

103 For a given disease, pathogen transmission between animals located on neighbouring
104 pastures only represents part of the overall transmission risk, which also includes the risk
105 induced by live animal trade, for instance. Here we chose to focus on this “pasture
106 component” of the overall transmission risk. This component represents the potential spread
107 of a disease if all animal movements were controlled.

108 The aim of this study was to analyse the risk of disease transmission between herds
109 through contacts between animals located on neighbouring pastures, and to determine whether
110 this risk may be controlled. This contagion risk was analysed as a structural risk, induced by
111 both the spatial organization of pastures and the functioning of breeding systems. It was also
112 analysed as a generic risk, relevant for various infectious diseases, although the epidemiology
113 of a specific disease impacts the probability for an animal to get infected. Two questions were
114 addressed: (i) is the spatial configuration of pastures favourable to the spread of infectious
115 diseases in France? (ii) if yes, which biosecurity measures would allow decreasing this
116 vulnerability, and to what extent would they need to be adopted by breeders?

Table 1. Examples of short-term and long-term biosecurity measures to prevent disease transmission on pastures between animals of the same premises (within-premises biosecurity), between animals of different premises (between-premises biosecurity), or both (strict biosecurity).

	Focus	Short-term measures	Long-term measures	Network model
Within-premises biosecurity	Transmission risk between pastures of the same premises	Standstill of animal movements between pastures	Using a single pasture for each animal batch	Node transformation procedure
Between-premises biosecurity	Transmission risk between pastures of premises A and B	Grazing animals from A on pastures without neighbouring pastures belonging to B	Strengthening of fences, replanting hedges between pastures of A and B	Link removal procedure
Strict biosecurity	Transmission risk between the premises pastures and those of other premises	Confining animals inside buildings	Grazing animals on pastures without neighbouring pastures, strengthening of fences or replanting hedges around all the pastures of the premises	Node removal procedure

117

118 A common way to represent the structural risk of infectious disease transmission between
 119 premises is through a network in which nodes represent premises and links represent contacts
 120 between premises that may allow disease transmission. This approach has been widely
 121 applied to the risk of disease transmission between herds by live animal trade. The
 122 corresponding networks have been studied using network analysis methods in several

7

123 countries like France [18,19], Great Britain [20] or Denmark [21]. In such networks, herds are
124 represented by nodes and animal movements between herds by links. Hence, the network
125 analysis allows studying the direct or indirect links between herds, because of animal trade.
126 To describe a network, network indicators, like the degree (i.e. the number of nodes directly
127 connected to the node), the betweenness centrality (i.e. the number of shortest paths between
128 pairs of nodes that go through the node) or the transitivity (i.e. a measure of how the nodes
129 tend to cluster together) are computed, and the presence of a giant strongly connected
130 component in the network (i.e. a subnetwork in which all nodes can reach the others) is
131 checked. The presence of a giant strongly connected components is an indicator of the
132 network vulnerability to the spread of an infectious disease as, if introduced into any node of a
133 giant strongly connected component, the disease may potentially reach all the other nodes
134 [20]. Kao *et al.* [20] and Kiss *et al.* [22] showed that the size of the giant strongly connected
135 component was a good predictor to estimate a potential epidemic size. To assess the
136 effectiveness of measures aiming at controlling the risk of disease spread by live animal trade,
137 percolation analysis on the giant strongly connected component is often implemented: it aims
138 at breaking up the giant strongly connected component into disconnected small components.

139 We applied network analysis methodology to the French network of pastures to analyse, at
140 the country level and for 2010, the structural risk of infectious disease spread between farms
141 related to the spatial organization of their pastures. As far as we know, contrary to what was
142 done on live animal trade networks, this methodology has never been used on pastures
143 networks. Two networks were considered: (i) a pasture network with pastures as nodes and
144 links representing potential contacts between animals located on distinct pastures that may
145 allow disease transmission; and (ii) a premises network with premises as nodes and links
146 obtained by aggregating the pasture network (i.e. a link between two premises exists if at least

147 one link between pastures of both premises exists in the pasture network). Two pastures were
148 defined as “in contact” if the distance between both of them was lower than a given threshold.
149 Small thresholds represented the transmission risk for a directly-transmitted disease, whereas
150 larger thresholds represented the transmission risk for an indirectly-transmitted disease. In the
151 first part of the study, the pasture networks obtained for increasing thresholds were analysed
152 and described. The second part of the study focused on the corresponding premises networks
153 and their vulnerability to infectious disease spread. The three different types of biosecurity
154 measures (strict biosecurity, within-premises biosecurity and between-premises biosecurity)
155 were modelled as network modifications (**Table 1**), and three percolations analyses were
156 performed to assess their efficacy at the population level. The first one consisted of node
157 removal to model strict biosecurity measures (e.g. the confinement of animals inside
158 buildings). The second one was based on the transformation of nodes to model within-
159 premises biosecurity measures (e.g. standstill of animal movements between pastures), and
160 lastly, in the third one, links between pastures of different premises were removed to model
161 between-premises biosecurity measures (e.g. double fencing).

162

163 **2. Materials and Methods**

164 **2.1. Data**

165 The anonymized Land Registration System (geographic database of parcels used for
166 agriculture) of 2010 was obtained from the “Agence de Services et de Paiement” (ASP). This
167 database collects data provided by farmers to claim the Common Agricultural Policy (CAP)

168 subsidies. A CAP subsidy claim consists in a report made by a farmer specifying the
169 geographic location and border of each land parcel she/he owns, and the usage of this parcel
170 for agriculture (using a specific nomenclature) for a given year. Parts of these reports are
171 controlled by local administrations. The number of such controls per member state is fixed by
172 European legislation. Discrepancies between the control result and the farmer's report may
173 lead to penal consequences for the farmer. CAP reports allow farmers receiving EU aids, but
174 they are not mandatory. However, although data may not be comprehensive, it can reasonably
175 be assumed that the vast majority of farmers do claim CAP subsidies.

176 The database we used was a GIS (geographical information system) layer, with each parcel
177 represented as a polygon. The accuracy of these polygons is considered good by the everyday
178 users of this GIS, with errors below a few meters. Attribute data were the parcel usage
179 reported by the farmer (e.g. crops, grasslands...), the parcel area and an anonymous farmer
180 ID. Among their various usages, parcels dedicated to fodder crops, mountain pastures and
181 permanent or temporary grasslands were considered as "pastures". The dataset described
182 6,123,259 parcels, of which 52% (3,159,787) were pastures. These pastures had been reported
183 in 288,066 CAP reports. We assumed that each CAP report corresponded to a given farm,
184 termed below "premises". Most of the pastures were located in the middle of the country
185 ("Massif central" area). There were also a high density of pastures in the mountains (in the
186 Pyrenees at the Spanish border, in the Alps at the Italian border, in the Jura at the Swiss
187 border and in the Vosges near the German border), near the Belgian border and in the western
188 part of the country (the Brittany, the Normandy and the "Pays de la Loire" regions – **Fig. 1**).
189 On average, pastures were small (0.05 km² on average) and two pastures of the same premises
190 could be a couple of kilometres apart. Typical premises owned about ten pastures (**Table 2**).

Fig. 1. Proportion of land surface covered by pastures. Pastures were aggregated using a square grid (cells of 16km²).

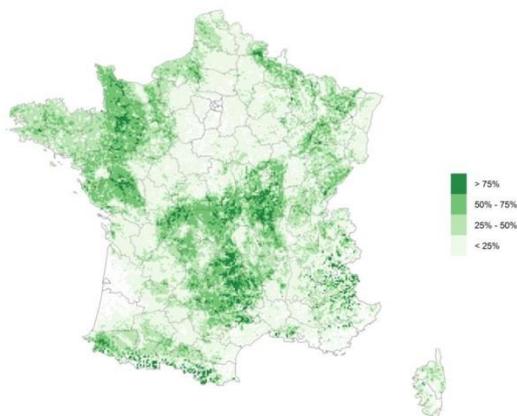


Table 2. Characteristics of the French pastures.

	Mean	2.5th percentile	97.5th percentile
Pasture area (km ²)	0.050	0.001	0.259
Number of pastures per premises	11	1	42
Area of pastures per premises (km ²)	0.535	0.009	1.985
Distance between the centroid of a pasture and the centroid of all the pastures of the same premises (km)	2.645	0.090	13.740

191

192 The dataset we used was anonymized, and the presence and type of livestock in premises
 193 was unknown. However, several arguments indicate that most of the premises of our dataset
 194 corresponded to cattle breeders:

11

195 - According to the 2010 agricultural census, 19 million cattle were present in France in
196 2010, 8 million small ruminants (mainly sheep) and 1 million horses. Cattle thus
197 represent 68% of herbivorous livestock.

198 - A strong correlation was observed between the number of pastures in the dataset we
199 used and the number of cows per department (source: cattle tracing system database):
200 0.82 (Spearman's rank correlation).

201 - In 2010, the total number of cattle herds housing cows was 232,566 (source: cattle
202 tracing system database) and, according to the 2010 agricultural census, 97% of the
203 farms housing cows did own pastures and used it for breeding. The number of cattle
204 breeders owning cows and pastures can thus be estimated at 225,589 (i.e. 97% of
205 232,566 farms). This number corresponds to 78% of the 288,066 premises of our
206 dataset. Because the latter figure only concerns farms holding cows, it is a low estimate
207 of the proportion of cattle farms in our dataset (some cattle farmers may own pastures
208 but not cows).

209 The vast majority of the premises (>78%) of our dataset can thus be considered as cattle
210 farms.

211 In order to build a network of pastures, buffer areas were drawn around parcels. Two
212 pastures were considered "in contact" if their buffer areas intersected. Several buffer widths
213 were used: from 1.5 meters (to model contacts "nose-to-nose over the fence", while taking
214 into account the accuracy of the database) to 500 meters (to model vector-borne
215 transmission). For a given buffer width, a network (termed below "pasture network") was
216 built with pastures as nodes and links for intersecting buffers. Links represented contacts that

217 may allow disease transmission, between animals located on distinct pastures. A second type
218 of network (termed below “premises network”) was built for each buffer width, by
219 aggregating the corresponding pasture network. These premises networks represented
220 contacts between premises because of contacts between their pastures: nodes were premises
221 and links represented contacts between at least one pasture of the two connected premises. For
222 all networks, links were non-directed since the contact between two pastures was
223 symmetrical. Furthermore, all contacts between two given pastures (pasture network) or
224 between two given premises (premises network) were consolidated in a single link. Animals
225 usually stay several weeks or months on a given pasture; the above networks were thus
226 considered static. Furthermore, they represented a “worst case scenario”, in which all pastures
227 were used at the same time.

228 **2.2. Pasture networks**

229 Network analysis methods were applied to the pasture networks to assess whether the
230 spatial configuration of pastures was favourable to the spread of infectious diseases. Pasture
231 networks obtained using increasing buffer widths were described using network indicators: (i)
232 the size (the number of nodes), (ii) the number of links, (iii) the density (the number of links
233 among all the possible links), (iv) the transitivity (the proportion of two connected nodes
234 linked to the same third node), (v) the degree (the number of nodes connected to the node),
235 and (vi) the size of the largest connected component [23].

236 In a pasture network, nodes (i.e. pastures) were connected if they were close enough for
237 their buffer areas to intersect. This type of network thus represented the disease transmission
238 risk assuming animals are not moved from one pasture to another. However, usual breeding

239 practices involve regular movements of their animals by breeders, between the pastures they
240 own, to optimize the use of grasslands. Such movements and, more generally, any contact
241 between pastures of the same premises allowing disease transmission, may impact the
242 vulnerability of the pasture network. Contacts allowing disease transmission between animals
243 located on non-connected pastures of the same premises were thus modelled by adding the
244 corresponding links, with a probability p . For each buffer width, such links were randomly
245 added to the pasture network, using several values of p , in order to determine the threshold for
246 which the largest connected component included more than 50% of the nodes. The value of p
247 was calculated using a bisection algorithm with a precision of 0.5%.

248 **2.3. Premises networks**

249 Premises networks obtained with increasing buffer widths were described using network
250 indicators: (i) the number of nodes, (ii) the number of links, (iii) the density, (iv) the
251 transitivity, (v) the degree, and (vi) the size of the largest connected component.

252 Three percolations analyses were then performed to assess the effectiveness of the three
253 types of biosecurity measures (**Table 1**). The aim of these percolation analyses was to
254 estimate a threshold below which the largest connected component included less than 50% of
255 the nodes. Each of these percolation analyses was based upon the following general
256 procedure: (i) select a predefined number q of nodes/links, (ii) apply a change to these
257 nodes/links (a simple removal, or a more complex change that models biosecurity measures),
258 (iii) calculate the size of the largest connected component, (iv) if this size is <50% of the
259 nodes (i.e. if the giant connected component has disappeared) stop, else go to step (i). The
260 result of this procedure is the final proportion of nodes/links submitted to changes in step (ii),

261 termed below percolation threshold. It represents the proportion of premises that have to
262 adopt the biosecurity measures (modelled by the changes applied in step (ii)) so that these
263 measures are effective at the population level (i.e. make the network non-vulnerable to the
264 spread of an infectious disease). The higher the percolation threshold was, the more difficult
265 to implement the modelled biosecurity measure was.

266 At step (i), the selection of nodes/links in the network can be random or targeted, based on
267 node- or link-level indicators: the degree (selected nodes are the ones with the highest degree)
268 or the betweenness centrality (selected nodes or links are the ones with the highest
269 betweenness centrality). Because of the large size of the studied networks and to keep
270 computation time reasonable, the betweenness centrality was estimated based on shortest
271 paths of length ≤ 3 . Three selection methods (random, targeted according to the degree,
272 targeted according to the betweenness centrality) were first compared to identify the most
273 effective one, using node percolation: in step (i) of the above procedure, the selected elements
274 were nodes, and the change applied in step (ii) consisted in removing the selected nodes. The
275 most effective of the three selection methods (i.e. the method for which the percolation
276 threshold was the lowest) was used in further percolation analyses.

277 Using this selection method, the node percolation analysis was then repeated with different
278 numbers q (see step (i) of the general percolation procedure above) of nodes removed at each
279 step. The number q was expressed as a percentage of initial network size and five values were
280 compared (0.1%, 0.5%, 1%, 5% and 10% of initial network size) to determine the value of q
281 that allowed obtaining a good precision of percolation threshold estimate, while keeping
282 computation time reasonable. This proportion was used in further percolation analyses.

283 The potential effectiveness of the three levels of biosecurity measures presented in **Table 1**
284 was analysed using three percolation procedures differing according to the changes applied to
285 the selected nodes/links (i.e. step (ii) of the general procedure above). For the strict level of
286 biosecurity, selected network elements were nodes and the changes applied to each was its
287 removal. This removal modelled, for example, the confinement of animals inside buildings.
288 For the within-premises level of biosecurity, selected network elements were also nodes, but
289 the changes applied to each consisted in a subdivision of the node (i.e. premises) in sub-
290 nodes, each corresponding to virtual sub-premises having a single pasture. This node
291 subdivision modelled, for example, a standstill of animal movements between pastures of the
292 corresponding premises. For the between-premises biosecurity level, selected network
293 elements were links and the changes applied to each was its removal. This removal modelled,
294 for example, the installation of double fences between pastures of a given pair of premises.

295 Network analyses were performed using the Igraph package [24] for R 3.1 [25].

296

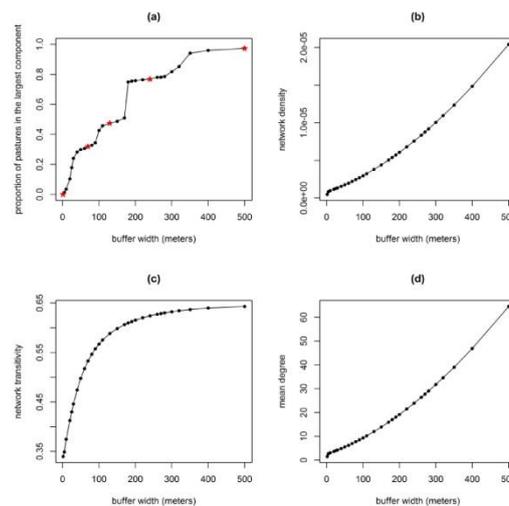
297 **3. Results**

298 **3.1. Pasture networks**

299 The size of the largest connected component was computed for the pasture networks
300 obtained with thirty increasing buffer widths, from 1.5 to 500 meters. As expected, the wider
301 the buffer was, the larger the main connected component was. Four sharp increases were
302 separated by three plateaus: a first plateau with a buffer width between 30 and 100 meters, a
303 second plateau with a buffer width between 100 and 180 meters, and a third plateau with a

304 buffer width between 180 and 300 meters (**Fig. 2a**). Consequently, five buffer widths were
 305 selected for further analyses: the minimal width (1.5 m), the middle of each plateau (70 m,
 306 130 m and 240 m), and the maximal width (500 m). The pasture network obtained with the
 307 smallest buffer width (1.5 meter) was strongly fragmented, with 0.1% of nodes in the largest
 308 connected component. This proportion rose to about 50% for a buffer width of 130 meters.
 309 The largest connected component included almost all the pastures when the buffer width was
 310 500 meters (Table 3).

Fig. 2. Evolution of network indicators for the pasture network according to the buffer width. (a):
 proportion of the pastures in the largest connected component (stars: the buffer widths for which network
 indicators are detailed in **Table 3** and **Table 4**: 1.5, 70, 130, 240 and 500 meters); (b): the density; (c): the
 transitivity; (d): the mean degree.



311

312

Table 3. Network indicators describing five pasture networks generated using increasing buffer widths.

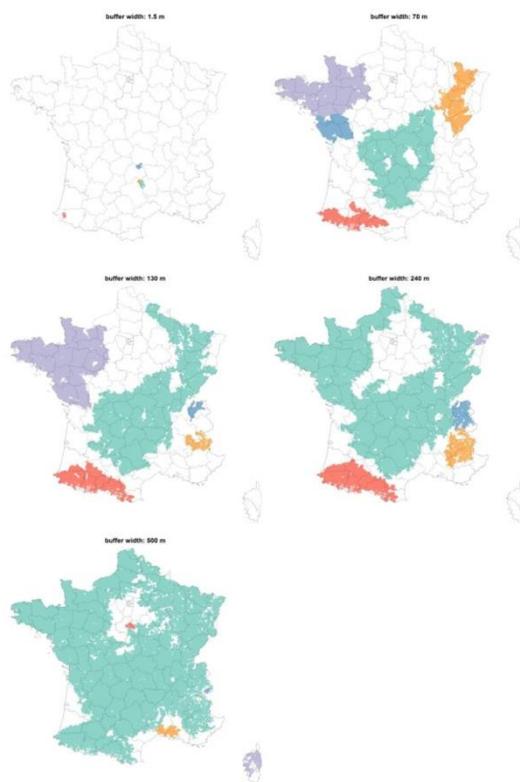
Buffer width	1.5 m	70 m	130 m	240 m	500 m
Number of nodes	3,159,787	3,159,787	3,159,787	3,159,787	3,159,787
Number of links	2,438,620	11,049,232	18,978,231	37,794,387	101,984,579
Density ($\times 10^{-6}$)	0.49	2.21	3.80	7.57	20.43
Transitivity	0.34	0.53	0.59	0.62	0.64
Mean degree [2.5th and 97.5th percentiles]	1.54 [0 - 5]	6.99 [1 - 18]	12.01 [1 - 32]	23.92 [3 - 64]	64.55 [9 - 173]
Size of the largest connected component (% of the French pastures)	4,168 (0.1%)	1,011,136 (32%)	1,501,267 (48%)	2,429,220 (77%)	3,079,099 (97%)

313

314 As the buffer width increased, the connection between the pastures also intensified (**Table**
315 **3**). The density and the mean degree were multiplied by 42 between the network obtained
316 with the 1.5-meter buffer width and the network obtained with the 500-meter buffer width
317 (**Fig. 2b** and **Fig. 2d**). As expected, this increasing connectivity between nodes was mainly
318 local. Indeed, the transitivity doubled between the network obtained with the 1.5 meter buffer
319 width and the network obtained with the 240-meter buffer width, and then reached a plateau
320 around 0.64 (**Fig. 2c**). Beginning in the centre (“Massif Central”) and the southern (the
321 Pyrenees) areas of France, the largest connected components progressively grew and merged
322 when buffer width increased (**Fig. 3**).

323

Fig. 3. Geographic repartition of the five largest connected components for five pasture networks obtained with increasing buffer widths. Pastures were aggregated using a square grid (cells of 16km²). Cells were coloured if at least one pasture belonged to one of the five largest connected components (one colour per connected component).



324

325 To analyse how animal movements between pastures of the same premises did impact the
 326 structure of the whole network, links between non-connected pastures of a same premises
 327 were added with a probability p . For the pasture network obtained with the 1.5-meter buffer
 328 width, the largest connected component included 50% of all the French pastures as soon as p

19

329 reached 0.023. This threshold fell below 0.010 for the pasture network obtained larger buffer
330 widths.

331

332 **3.2. Premises networks**

333 The premises networks appeared markedly more connected than the pasture networks as
334 the largest connected component of the network obtained with the smallest buffer width (1.5
335 m) already included more than 80% of the premises (**Fig. 4a, Table 4, Fig. 5**). This
336 proportion rose to 99% of the premises for the network obtained with the largest buffer width
337 (500 m). The network density and the mean degree linearly rose with the buffer width (slope:
338 0.18×10^{-6} and 0.05, respectively). The transitivity was multiplied by 1.6 between the networks
339 obtained with the smallest and the largest buffer widths.

340

Fig. 4. Evolution of indicators for the premises network according to the buffer width. (a): The proportion of the premises in the largest connected component; (b): the density; (c): the transitivity; (d): the mean degree.

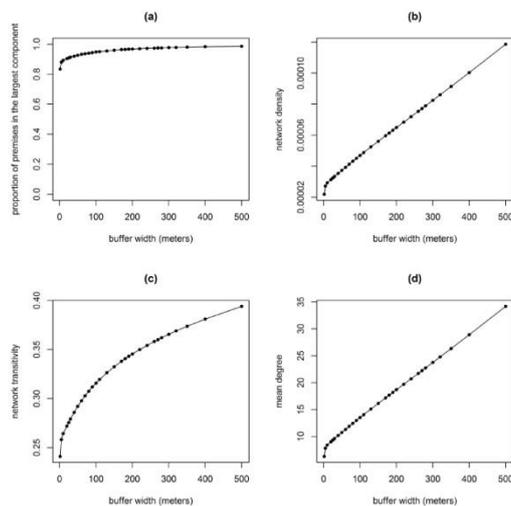


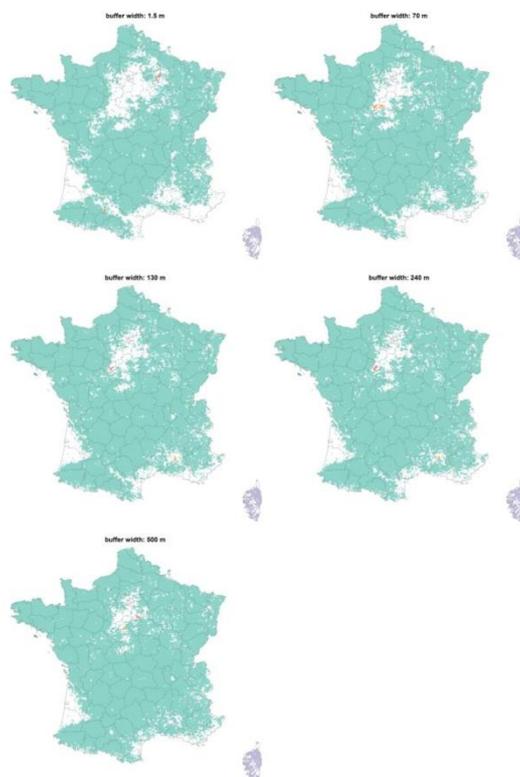
Table 4. Network indicators describing five premises networks obtained using increasing buffer widths.

Buffer width	1.5 m	70 m	130 m	240 m	500 m
Number of nodes	288,066	288,066	288,066	288,066	288,066
Number of links	910,121	1,712,789	2,176,218	2,984,761	4,924,174
Density ($\times 10^{-6}$)	21.94	41.28	52.45	71.94	118.68
Transitivity	0.24	0.30	0.33	0.35	0.39
Mean degree [2.5th and 97.5th percentiles]	6.32 [0 - 23]	11.89 [0 - 40]	15.11 [1 - 50]	20.72 [1 - 66]	34.19 [3 - 104]
Size of the largest connected component (% of the French premises that owned pastures)	240,349 (83%)	269,738 (94%)	275,177 (96%)	280,006 (97%)	283,983 (99%)

341

21

Fig. 5. Premises of the five largest connected components for the five networks obtained with increasing buffer widths. Premises were aggregated using a square grid (cells 16km²). Cells were coloured if at least one premises belonged to one of the five largest connected components (one colour per connected component).

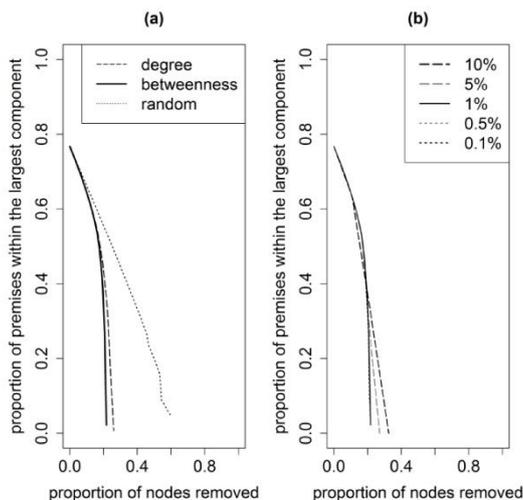


342 The comparison of the random and targeted selection methods in the percolation analysis
343 showed that the size of the largest connected component decreased faster with the targeted
344 selection procedures than with random selection procedure: the percolation threshold was at
345 25% of the initial network size for the random selection procedure, 18% for the degree-based
346 selection procedure, and 17% for the betweenness-based selection procedure (**Fig. 6a**). The
347 betweenness-based selection procedure was thus chosen for further percolation analyses.

348 The number of nodes removed at each time step (q in the general percolation procedure
 349 above, expressed as a percentage of initial network size), did slightly influence the percolation
 350 analysis results (**Fig. 6b**). Indeed the percolation threshold was 17% of initial network size for
 351 $q=0.1\%$, 17% for $q=1\%$, and 15% for $q=10\%$. Hence, further percolation analyses were
 352 performed using $q=1\%$ to obtain a reasonable precision in percolation thresholds estimates
 353 while keeping computation time reasonable.

354

Fig. 6. Comparison of removal procedures in node percolation on the premises network obtained with the 1.5m buffer width. (a): Comparison of percolation results according to the selection method of the removed nodes (random procedure, targeted procedure according to the degree, and targeted procedure according to the betweenness centrality); (b): Comparison of the percolation results according to the number of nodes randomly removed at each step (0.1%, 0.5%, 1%, 5% or 10% of the initial network size).



355 The smallest percolation thresholds were obtained with the node removal procedure (i.e.
 356 strict biosecurity): depending on the buffer width, between 17% and 42% of the nodes had to

23

357 be removed to maintain the size of the largest connected component below 50% of network
358 size (see **Table 5**, and **Fig. S1** to **Fig. S5**). For the within-premises level of biosecurity
359 measures, percolation threshold was 31% for the network obtained with the 1.5-meter buffer
360 width, 63% for the network obtained with the 70-meter buffer widths and 69% and 79% for
361 the networks obtained with the 130- and 240-meter buffer widths. No percolation threshold
362 could be obtained for the last buffer width (500 m). For the between-premises level of
363 biosecurity, the percolation threshold was always between 30% and 35%, whatever the buffer
364 width. Except for the between-premises biosecurity, the buffer width had a marked effect on
365 the percolation threshold especially between the networks obtained with the 1.5-meter and the
366 70-meter buffer widths for the within-herd biosecurity. Differences became less marked for
367 higher buffer widths (**Table 5**).

Table 5. Percolation thresholds in the premises networks, and population-level efficacy of biosecurity

measures. Percolation threshold: number (brackets: proportion of initial network size) of removed (or transformed) nodes/links necessary to reduce the size of the largest connected component to <50% of network size. Strict biosecurity: number of nodes removed; within-premises biosecurity: number of nodes transformed; between-premises biosecurity: number of links removed, NT: no percolation threshold.

Buffer width	1.5 m	70 m	130 m	240 m	500 m
Number of nodes	288,066	288,066	288,066	288,066	288,066
Number of links	910,121	1,712,789	2,176,218	2,984,761	4,924,174
Strict biosecurity	50,122 (17%)	80,732 (28%)	89,912 (31%)	102,263 (35%)	120,446 (42%)
Within-premises biosecurity	89,175 (31%)	182,441 (63%)	199,637 (69%)	221,760 (79%)	NT
Between-premises biosecurity	316,239 (35%)	599,738 (35%)	753,994 (35%)	979,594 (33%)	1,499,845 (30%)

368

369 **4. Discussion**

370 The aim of this study was to analyse, at the country level, the structural risk of disease
 371 spread between animals located on neighbouring pastures. Based on GIS data, the spatial
 372 organization of pastures was represented using networks. These networks were analysed to
 373 address two questions: (i) is the spatial configuration of pastures favourable to the spread of
 374 infectious diseases in France? (ii) if yes, which biosecurity measures would allow decreasing
 375 this vulnerability, and to what extent would they need to be adopted by breeders?

25

376 The study was based on anonymized reports made by farmers to claim the Common
377 Agricultural Policy (CAP) subsidies. Because of the anonymization of the data, the presence
378 and type of livestock in premises was unknown. However, independent data (2010
379 agricultural census and cattle tracing system database, see materials and methods section) led
380 us to estimate that >78% of the premises in our data set corresponded to cattle farms. The
381 control of part of farmers' CAP reports by the local administration is mandatory, the quality
382 of the database can thus be considered good. Although, as CAP reports are not mandatory, the
383 dataset may not be exhaustive. For obvious reasons, the proportion of farmers who do not
384 claim EU subsidies is probably low. Such missing data could however have led to a slight
385 underestimate of the structural risk of disease spread.

386 Several buffer widths were used to define connected pastures: a link was created when the
387 distance between pasture boundaries was below a predefined threshold. A more accurate
388 representation would have associated a weight to each link, these weights decreasing with the
389 distance between pastures (according to some spatial kernel). Although it would have been
390 more realistic for the largest buffer widths, the simple approach we adopted here allowed
391 using the same representation of the transmission risk for each buffer width (thus addressing
392 both directly- and indirectly-transmitted diseases) without having to specify additional
393 parameters for the kernel shape. The population level efficacy of three levels of biosecurity
394 measures (strict biosecurity, within-premises biosecurity and between-premises biosecurity)
395 was also assessed through percolation analyses, assuming a 100% efficacy of these measures
396 at the premises level. This is an optimistic scenario, and taking into account a non-perfect
397 efficacy of biosecurity measures would have resulted in higher percolation thresholds (i.e. to
398 be effective at the population level, a non-perfect biosecurity measure would need to be
399 adopted by more breeders).

400 The 1.5-meter buffer width represented the transmission risk through direct contacts (nose-
401 to-nose contacts over the fences), while taking into account the geographic accuracy of
402 pasture borders reported by breeders (a few meters). For this width, the pasture network was
403 strongly fragmented with a largest connected component including less than 1% of the
404 3,159,787 French pastures. However, this fragmentation disappeared with larger buffer
405 widths: the wider the buffer was, the more connected the pasture network became. More than
406 75% and nearly all (97%) of the French pastures were connected with the 240-meter buffer
407 width and a 500-meter buffer width, respectively. These results suggest that a directly-
408 transmitted disease should not be able to spread through contacts between animals over the
409 fences (pasture network with a 1.5 m buffer width), whereas a vector-borne disease would
410 spread quickly (pasture network with a 500 m buffer width). However, these results only hold
411 if breeders never move animals or farm equipment from one of their pastures to another one.
412 Randomly connecting pastures that belong to the same premises allowed representing such
413 movements. A connection probability around 0.02 was enough to connect 50% of the French
414 pastures in the network obtained with the 1.5-meter buffer width. This probability fell below
415 0.01 for a 70-meter buffer width. This shows that despite its fragmentation, a directly-
416 transmitted disease would quickly spread in the pasture network, unless distinct pastures are
417 managed separately by the breeders.

418 Contrary to the pasture network, the premises network was strongly connected with a
419 largest connected component that included 83% of the 288,066 French premises in the
420 network obtained with a 1.5-meter buffer width (99% for a 500-meter buffer width). This high
421 connectivity level could be slightly underestimated, as our dataset did not allow identifying
422 collective pastures, shared by several premises, which would increase the connectivity

423 between premises. Such collective pastures are however rare in France (<1,500 reported in
424 2010, source: agricultural census).

425 Three types of biosecurity measures were addressed using three percolations analyses that
426 showed the difficulty to prevent the spread of diseases on pastures. The first percolation
427 analysis used a node removal procedure that modelled a strict biosecurity measure such as the
428 confinement of animals inside buildings. To stop the spread of a directly-transmitted
429 pathogen, the biosecurity measure had to be implemented in more than 17% of the French
430 premises. This proportion rose above 30% for networks obtained using buffer widths >130
431 meters, which may be relevant for a pathogen with air-borne transmission. Within-premises
432 biosecurity measures such as the standstill of animal movements between pastures may also
433 allow limiting the spread of diseases. However, there was no percolation threshold for the
434 corresponding percolation analysis for the network obtained with the 500-meter buffer width.
435 Hence, within-premises biosecurity measures alone did not allow preventing the spread of a
436 vector-borne disease. The last type of studied biosecurity measures was the between-premises
437 biosecurity measures such as the strengthening of fences, or grazing animals on pastures
438 without neighbouring pastures. Interestingly, whatever the buffer width, the percolation
439 threshold was between 30% and 35%. At the percolation threshold, the number of removed
440 links increased with the buffer width, but also the total number of links. The proportion of
441 removed links thus remained stable.

442 Therefore, it appeared possible to decrease the structural risk of the French premises
443 network to the spread of an infectious disease transmitted by contacts on pastures. However,
444 whatever the type of biosecurity measures, they have to be applied by a large number of
445 breeders to become effective at the population level.

446 The relationship between the size of the largest connected component and the buffer width
447 was irregular with plateaus separating sharp increases. This shape can be explained by the co-
448 occurrence of two types of processes (**Fig. 2a**). Increasing the buffer width first induces a
449 slow increase of the size of existing connected components, corresponding to the plateaus.
450 However for several buffer widths, due to the spatial nature of the network, connected
451 components merge, inducing sharp increases of the size of the largest connected component.

452 Contrary to the pasture component of disease transmission risk that is, as far as we know,
453 analysed here for the first time, the animal movement component has been studied in several
454 countries using network analysis methods. Networks were considered as static in the earliest
455 studies [27,31,32]. However, as shown by Vernon and Keeling [33], the temporal dynamics of
456 cattle movements biased the analyses performed with the static approximation. Studies of
457 cattle movement networks now use methods dedicated to temporal networks [19,21,26].
458 Indeed, networks of animal movements model contact events (due to the movement of one or
459 several animals) between premises: the temporal sequence of these events thus strongly
460 impacts the overall disease spreading risk. Similarly to cattle movement networks, the pasture
461 network analysed here also has a temporal dimension: animals usually stay on a given pasture
462 during several weeks or months, and neighbouring pastures are not necessarily used at the
463 same time. However, contrary to animal movement networks, pasture networks do not model
464 contact events but contact periods between premises. Thus, using a static analysis appears to
465 be a more valid approximation for the pasture network than for the animal movement
466 network. Nevertheless, if temporal data on pasture use would become available, it would be
467 interesting to use temporal network methods for analysing the pasture network.

Titre : Rôles des contacts entre bovins dans la circulation d'agents infectieux, importance respective du commerce et du pâturage pour la tuberculose bovine.

Mots clés : bovins, commerce, pâturage, tuberculose bovine, analyse réseau, modélisation dynamique

Résumé : Bien que la France soit reconnue indemne de tuberculose bovine (TB) par l'Union Européenne depuis 2001, une centaine de nouveaux foyers sont déclarés chaque année. Deux des principaux mécanismes de propagation de l'infection entre troupeaux bovins sont l'introduction d'animaux infectés et les contacts au pâturage. L'objectif de cette thèse a été de quantifier les rôles respectifs des échanges commerciaux de bovins et des contacts au pâturage « par-dessus la clôture » dans la circulation de la TB en France entre 2005 et 2014. Pour cela, nous avons combiné des méthodes d'analyse de réseaux sociaux et de modélisation dynamique. Nos analyses ont montré que les contacts par le commerce étaient une origine probable pour 12% [5 - 18] des infections déclarées en France entre 2005 et 2014, contre 73% [68 - 78] pour la transmission locale. Cependant, nous avons pu observer que les contacts par le commerce permettaient à l'infection de coloniser de nouvelles zones. Puis nous nous sommes intéressés au risque structurel du réseau

du pâturage. À partir d'une exploitation donnée, il était possible d'atteindre quasiment toutes les autres exploitations du territoire métropolitain. Il semble donc facile pour l'agent de la TB de se propager par les contacts de voisinage au pâturage. Enfin, afin de reconstituer la propagation de la TB en France entre 2005 et 2014, nous avons développé un modèle dynamique stochastique individu-centré, dirigé par les données et avec un pas de temps mensuel. Ce modèle reproduit une dynamique intra- et inter-élevages de l'infection, avec une transmission de l'infection entre élevages par le commerce et au pâturage. Il a permis de confirmer la facilité de propagation de l'infection *via* les contacts au pâturage. En conclusion, les mécanismes de propagation de la TB sont complémentaires : le commerce permet une diffusion sur de longues distances et le pâturage facilite la propagation locale. Le dispositif de lutte contre la tuberculose bovine doit donc s'appuyer combiner les mesures de contrôle afin de cibler plusieurs mécanismes de propagation.

Title : Cattle trade, contacts on pastures and infectious disease spread between cattle herds. Application to bovine Tuberculosis.

Keywords : cattle, trade, pastures, bovine Tuberculosis, network analysis, dynamic modelling

Abstract: Although France was declared free of bovine Tuberculosis (bTB) by the European Union in 2001, a hundred of outbreaks are reported every year. Cattle movements and contacts on pastures are considered the main between-herd transmission routes of bTB. The aim of this work was to quantify the respective roles of live cattle trade and "over the fence" contacts on pastures in the spread of bTB in France between 2005 and 2014, using social network analysis and dynamic modelling. Results showed that cattle movements may be the origin of 12% [5 - 18] of the French outbreaks between 2005 and 2014, *versus* 73% [68 - 78] due to the transmission on pasture. However, cattle movements appeared to allow the introduction of the bacteria into new areas. In a second step, the structural risk resulting from the French pasture network was studied. Almost all of the premises owning pastures were mutually connected by

pastures neighbourhood relationships, on the territory. Thus, the spatial configuration of pastures appeared favourable to the spread of bTB in France. Finally, to mimic the spread of the infection in France between 2005 and 2014, a stochastic individual-based model was developed. It was driven by the data with a monthly time step. This model reproduced the within- and between-herd dynamic, with a between-herd transmission due to cattle movements and contacts on pastures. The easy spread of the bacteria through the network of French pastures was confirmed using the model. In conclusion, cattle movements and contacts on pastures are complementary paths for bTB spread: cattle movements allow the long-range spread, whereas contacts on pasture make easier the short-range spread. Hence, control programs must target several routes of transmission to be able to eradicate bTB.