Rôles de l'environnement et des contacts intra et interspécifiques dans la transmission de Mycobacterium bovis dans le système bovins-blaireaux en Pyrénées-Atlantiques – Landes

Malika Bouchez-Zacria

▶ **To cite this version:**

Malika Bouchez-Zacria. Rôles de l'environnement et des contacts intra et interspécifiques dans la transmission de Mycobacterium bovis dans le système bovins-blaireaux en Pyrénées-Atlantiques – Landes. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2018. Français. NNT : 2018SACLS552 . tel-01976488

HAL Id: tel-01976488
https://theses.hal.science/tel-01976488

Submitted on 10 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2018SACLS552

Thèse de doctorat

Rôles de l'environnement et des contacts intra et interspécifiques dans la transmission de *Mycobacterium bovis* dans le système bovins-blaireaux en Pyrénées-Atlantiques - Landes

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570 Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Maisons-Alfort, le 17 décembre 2018, par

Mme Malika BOUCHEZ-ZACRIA

Composition du Jury :

Mme Laurence MEYER Professeure, Université Paris-Sud	Présidente
Mme Emmanuelle GILOT-FROMONT Professeure, Vetagro Sup	Rapporteure
Mme Elisabeta VERGU Directrice de recherche, INRA	Rapporteure
M. Alexandre CARON Directeur de recherche, Cirad	Examinateur
Mme Stéphanie DESVAUX Chargée d'étude, ONCFS	Examinatrice
M. Benoit DURAND Directeur de recherche, Anses	Directeur de thèse
Mme Aurélie COURCOUL Chargée de mission, Ministère de l'Agriculture	Co-Encadrante 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

A **Benoit Durand**, mon directeur de thèse. Un immense merci pour ta disponibilité et ton calme à toute épreuve. J'en ai bien eu besoin au cours de ces trois années intenses ! T'avoir eu pour directeur de thèse a été une chance immense.

A **Aurélie Courcoul**, ma co-encadrante de thèse. Merci d'avoir accepté de me confier ce sujet de thèse. Merci pour ta disponibilité même au cours de cette dernière année, ton souci de la précision, tes encouragements et tes conseils.

A **Laurence Meyer**. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A **Emmanuelle Gilot-Fromont** et **Elisabeta Vergu**. Merci d'avoir accepté d'être rapporteures de ma thèse.

A **Alexandre Caron** et **Stéphanie Desvaux**, merci d'avoir accepté d'être examinateurs de ma thèse.

A mes financeurs, le **Ministère de l'Agriculture** et l'**Université Paris-Sud**. Merci de m'avoir donné la possibilité de faire cette thèse.

A tous les membres de mon comité de thèse : **Maria-Laura Boschiroli**, **Lisa Cavalerie**, **Pierre Jabert**, **Sandrine Lesellier**, **Céline Richomme**, **Sophie Rossi**, **Sandrine Ruette** et **Elisabeta Vergu**. Tous vos conseils ont été précieux ! Merci aussi pour les données communiquées et le partage non seulement de vos connaissances entre autres sur *M. bovis*, les blaireaux et leur vaccination, mais aussi de vos expériences diverses.

A l'**Anses**, et en particulier au **LSAn**, pour l'accueil pendant toute ma période de thèse. Merci de m'avoir permis de travailler avec mes compagnons à clavier WALF6003 et VWALF0011 !

A l'**EDSP**. Merci à **Jean Bouyer**, **Audrey Bourgeois** et **Fabienne Renoirt**, pour leurs réponses à mes divers mails et pour leur réactivité.

A toute l'unité **EPI** : **Maud Marsot**, **Gina Zanella**, **Noémie Courtejoie**, **Helena Ladreyt**, **Laetitia Canini** ainsi qu'**Aurore Palisson** et **Mathilde Saccareau** même si vous avez toutes deux aujourd'hui suivi d'autres chemins. Merci à vous pour cette ambiance de travail joviale, dynamique et si enrichissante. Merci aussi à **François Moutou** pour ses visites à l'unité à la fois dépaysantes et enrichissantes. Tout cela va me manquer ! Merci à **Viviane Domarin**, pour son aide dans les diverses démarches administratives. Merci aussi à **Asma Saidouni**, pour son travail bibliographique et les

premières réflexions sur un modèle dynamique adapté aux blaireaux en France ainsi qu'à **Amine Bekara** pour ses travaux de modélisation intra-élevage bovin.

A l'unité **EpiMai** : **Barbara Dufour**, **Anne Praud**, **Julie Rivière**, **Valentine Poirier** et **Guillaume Crozet**. Merci pour les conseils lors des entraînements aux présentations. Un grand merci à Julie, Guillaume et Valentine pour les échanges et les questions au sujet de leurs travaux.

A l'**ONCFS** : **Mickaël Jacquie**r, **François Léger**, **Michel Albaret**, **Jean-Michel Vandel**. Mickaël, merci pour les échanges téléphoniques, les résultats de piégeage photo et d'analyses génétiques ! Merci à Sandrine Ruette, Sébastien Devillard (LBBE) et Mickaël d'avoir ajouté la zone d'Aren dans leur protocole ! Avoir l'occasion de participer aux prospections a été pour moi une belle expérience de terrain. Sandrine, un grand merci pour ton implication dans le stage de Timothé.

A **Timothé Beshers**. Merci pour ton enthousiasme et la qualité du travail que tu as fourni !

A **Edouard Reveillaud**. Merci pour toutes les données Sylvatub et ton efficacité !

A **Lorraine Michelet**. Merci pour toutes les données de typage moléculaire et les réponses à mes nombreuses questions.

A tous les **chasseurs**, **piégeurs de la zone Pyrénées-Atlantiques - Landes**. Sans votre travail de recensement, cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Merci à **Agnès Lequy** pour son aide lors de ma venue à Pau et ses renseignements sur le piégeage. Merci à toute l'équipe du Laboratoire des Pyrénées et des Landes, et en particulier à **Corinne Vial-Novella**, pour tout le travail de prélèvements et d'analyses mené au quotidien. Un grand merci aussi à **Christian Peboscq** pour son implication lors du stage de Timothé et toutes ses connaissances sur les « tachous ».

A **Marina Mergey**. Merci pour le partage de ses résultats d'analyses génétiques sur les blaireaux de notre zone d'étude.

A **Ariane Payne**. Merci pour la mine d'informations contenue dans ton manuscrit de thèse et pour les différents échanges que nous avons eus.

A **Franck, Adrien, Victor et Auguste**. Mille milliards de mille mercis pour votre soutien, votre compréhension, votre patience et le courage que vous m'avez donné.

Heureux qui, comme Ulysse, a fait un beau voyage

Joachim Du Bellay

Valorisation des travaux

ARTICLES PUBLIES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE :

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Jabert P, Richomme C, Durand B (2017) Environmental determinants of the *Mycobacterium bovis* concomitant infection in cattle and badgers in France. *Eur. J. Wildl. Res*. 63, 7.
doi: 10.1007/s10344-017-1131-4

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Durand B (2018) The distribution of bovine tuberculosis in cattle farms is linked to cattle trade and badger-mediated contact networks in south-western France, 2007–2015. *Front Vet Sci* 5. doi: 10.3389/fvets.2018.00173

ARTICLES SCIENTIFIQUES DANS DES REVUES NATIONALES A COMITE DE LECTURE :

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Durand B (2018) Contribution de quatre réseaux de contacts à la transmission de *Mycobacterium bovis* entre élevages bovins dans la zone *Pyrénées-Atlantiques - Landes* entre 2007 et 2015 – article en cours de correction pour la revue *Epidémiologie et santé animale* de l'AEEMA (Association pour l'Epidémiologie et l'Etude des Maladies Animales)

COMMUNICATIONS ORALES :

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Durand B (2018) Contribution de quatre réseaux de contacts à la transmission de *Mycobacterium bovis* entre élevages bovins dans la zone *Pyrénées-Atlantiques - Landes* entre 2007 et 2015

- Communication orale lors des journées de l'AEEMA (31 mai-1er juillet 2018), Maisons-Alfort, France

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Durand B (2018) A compartmental dynamic model for *Mycobacterium bovis* transmission between badger and cattle in south-western France

- Communication orale présenté lors de la 13e Conférence de l'European Wildlife Disease Association (27-31 août 2018), Larissa, Grèce

COMMUNICATIONS AFFICHEES:

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Jabert P, Richomme C, Durand B (2017) The badger-cattle interface in southwestern France: environmental determinants of the *Mycobacterium bovis* concomitant infection

- Poster présenté au 32nd Colloque Européen des Mustélidés (15-17 novembre 2017), Villeurbanne, Lyon, France
- Poster présenté au 11e Meeting Annuel Epizone (19-21 septembre 2017), Paris, France

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Durand B (2018) Contact networks between cattle herds: structure and contribution to bovine tuberculosis transmission

- Poster présenté lors de la 13e Conférence de *l'European Wildlife Disease Association* (27-31 août 2018), Larissa, Grèce

Sommaire

Remerciements **3**

Valorisation des travaux **7**

Sommaire **9**

Liste des tableaux **13**

Liste des figures **15**

Liste des sigles et abréviations **17**

Glossaire **19**

Chapitre 1 : Introduction générale **21**

1 Le système bovins-blaireaux, illustration du concept d'interface faune sauvage – faune domestique *21*

1.1 Les concepts de pathogène multi-hôtes et de réservoir 21

1.1.1 Agent pathogène multi-hôtes 21

1.1.2 Rôles épidémiologiques des différentes populations et concept de réservoir 22

1.2 Le concept d'interface appliqué au système bovins-blaireaux 25

1.2.1 Concept d'interface 25

1.2.2 Bovins en France : diverses pratiques d'élevage 26

1.2.3 Blaireaux : vie sociale et domaine vital 29

1.2.4 L'interface bovins-blaireaux 34

2 Mycobacterium bovis : un pathogène à l'interface bovins-blaireaux *35*

2.1 Pathogénie et dépistage de l'infection à *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux 35

2.1.1 Pathogénie 35

2.1.2 Dépistage et confirmation de l'infection 38

2.2 Surveillance, contrôle et situation épidémiologique de la tuberculose bovine chez les bovins et les blaireaux 41

2.2.1 Surveillance et situation épidémiologique chez les bovins 42

2.2.2 Surveillance et situation épidémiologique dans la faune sauvage et notamment chez les blaireaux 44

2.3 Transmission et facteurs de risque de tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux 47

3 Des outils statistiques et mathématiques pour la compréhension de la diffusion de Mycobacterium bovis dans un système bovins-blaireaux *53*

3.1 Rôle de l'environnement : l'épidémiologie spatiale 53

3.2 Rôle des contacts intra et inter-espèces : l'analyse de réseaux sociaux 56

3.3 Rôle de la dynamique de propagation : la modélisation mathématique 60

4 Problématique et objectifs de la thèse *63*

Chapitre 2 : Variables environnementales associées à une infection à *Mycobacterium bovis* concomitante chez les bovins et les blaireaux, dans la zone Pyrénées-Atlantiques–Landes 67

1 Introduction 67

2 Matériel et méthodes 68

2.1 Données utilisées 68

2.1.1 Données de population et d'infection disponibles pour les blaireaux de notre zone d'étude. 68

2.1.2 Données de population et d'infection disponibles pour les bovins dans notre zone d'étude . 71

2.1.3 Données paysagères disponibles dans notre zone d'étude 71

2.2 Définition de l'interface bovins-blaireaux : les unités spatiales 72

2.3 Variables caractérisant les unités spatiales 73

2.3.1 Populations animales 73

2.3.2 Paysage 75

2.3.3 Sol 76

2.3.4 Logiciels utilisés 77

2.4 Analyse statistique 79

3 Résultats 80

3.1 Unités spatiales 80

3.2 Analyse statistique 81

4 Discussion 85

5 Conclusion 88

Chapitre 3 : Distribution de la tuberculose bovine dans le réseau de contacts entre les élevages bovins des Pyrénées-Atlantiques – Landes entre 2007 et 2015 89

1 Introduction 89

2 Matériel et méthodes 90

2.1 Construction du réseau de contact 90

2.1.1 Précisions de la zone d'étude et de la période d'étude 90

2.1.2 Données relatives aux bovins 91

2.1.3 Données relatives aux blaireaux 92

2.1.4 Réseaux de contacts 93

2.2 Analyse descriptive 96

2.3 Analyse statistique 97

3 Résultats 98

3.1 Analyse descriptive 98

3.2 Analyse statistique 103

4 Discussion 106

5 Conclusion 110

Chapitre 4 : Modélisation de la transmission de *Mycobacterium bovis* dans le système bovins-blaireaux de la zone Pyrénées-Atlantiques - Landes 113

1 Introduction 113

2 Matériel et méthodes 122

2.1 Conceptualisation du modèle 122

2.1.1 Structure générale du modèle 122

2.1.2 Dynamique du modèle de la métapopulation des blaireaux 127

2.1.3 Dynamique du modèle de la métapopulation des bovins 132

2.2 Initialisation du modèle 135

2.2.1 Situation initiale chez les bovins 135

2.2.2 Situation initiale chez les blaireaux 136

2.2.3 Réseau de voisinage bovins-blaireaux 140

2.3 Paramétrisation 140

2.3.1 Paramètres fixés dans le modèle 140

2.3.2 Paramètres estimés dans le modèle 147

2.3.3 Capacité d'estimation du modèle 150

2.3.4 Capacité de prédiction du modèle 151

2.3.5 Analyse de sensibilité 152

2.4 Exploitation du modèle 153

3 Résultats 154

3.1 Capacités d'estimation du modèle 154

3.2 Estimation de paramètres et qualité de prédiction 154

3.3 Analyse de sensibilité 158

3.4 Sources de contamination des élevages et des terriers 158

4 Discussion 159

5 Conclusion 165

Chapitre 5 : Discussion générale 167

1 L'apport de différentes méthodes dans la compréhension de la transmission de Mycobacterium bovis à l'interface entre bovins et blaireaux 167

1.1 Rappel des enjeux 167

1.2 Synthèse des résultats obtenus 168

1.3 Avantages, limites et complémentarité des méthodes utilisées 170

1.4 Propositions d'améliorations des méthodes utilisées 174

2 Avancées dans la compréhension des mécanismes de transmission de M. bovis dans le système bovins-blaireaux étudié 176

2.1 *Mycobacterium bovis* : un seul pathogène mais plusieurs types moléculaires 176

2.2 Un environnement propice aux contacts inter-espèces et impliqué dans la persistance de *M. bovis* 177

2.3 Une métapopulation de bovins connectée jouant un rôle essentiel dans la diffusion de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux 178

2.4 Une métapopulation de blaireaux dont le rôle reste encore à préciser 180

2.5 Vers un système bovins-blaireaux-environnement communauté réservoir ? 181

2.6 Quelles implications pour la gestion de la tuberculose bovine en Pyrénées-Atlantiques – Landes ? 182

3 Perspectives : facteurs et acteurs à inclure pour une compréhension plus globale des mécanismes de transmission de M. bovis 184

4 Conclusion 188

Références bibliographiques 189

Annexes 211

Annexe 1 : Choix de la zone de recensement de terriers de blaireau selon le protocole ONCFS 212

Annexe 2 : Mosaïque de Dirichlet et triangulation de Delaunay (Roper 2010) 213

Annexe 3 : Typologie des élevages dans la BDNI (Sala 2014) 214

Annexe 4 : Corrélogrammes unités spatiales de 1000 m de rayon (a) et de 500 m de rayon (b) 216

Annexe 5 : Distribution des variables des unités spatiales pour un rayon de 1000 m (a) et de 500 m (b) 217

Annexe 6 : Article « Environmental determinants of the Mycobacterium bovis concomitant infection in cattle and badgers in France » 218

Annexe 7 : Distribution des différents types et combinaisons de types pour les liens au sein de chaque réseau de contact spécifique entre élevages bovins dans la zone d'étude entre 2007 et 2015 249

Annexe 8 : Article « The distribution of bovine tuberculosis in cattle in France is linked to cattle and trade and badger-mediated contact networks in south-western France, 2007-2015" 250

Annexe 9 : Schémas de la gestion des suspicions de tuberculose bovine en élevage bovins en Pyrénées-Atlantiques – Landes entre 2007 et 2015 tels que codés dans le modèle 262

Annexe 10 : Simulations de la métapopulation des blaireaux et états d'équilibre obtenus (a : pour une simulation ; b : pour 10 simulations) 263

Annexe 11 : Statistiques résumées calculées non utilisées pour l'estimation de paramètres 264

Annexe 12 : Distribution des statistiques résumées simulées après tirage au sort des paramètres dans les distributions a posteriori et valeurs observées dans les données 265

Liste des tableaux

Tableau 1 : Diversité des rôles épidémiologiques dans un système multi-hôtes 22
Tableau 2 : Classification des élevages bovins fondée sur leur typologie 28
Tableau 3 : Diversité des densités de population de blaireaux en Europe 33
Tableau 4 : Qualité des tests de dépistage et de confirmation utilisés chez les bovins 40
Tableau 5 : Modalités de la surveillance Sylvatub en fonction du niveau 46
Tableau 6 : Facteurs de risque et de protection de la tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux50
Tableau 7 : Eléments de description des réseaux et leurs significations 59
Tableau 8 : Variables calculées pour chaque unité spatiale 78
Tableau 9 : Variables incluses dans les modèles finaux et association avec la variable d'intérêt 83
Tableau 10 : Description des élevages inclus dans la population d'étude 91
Tableau 11 : Nombre de foyers détectés infectés entre 2007 et 2015 dans la zone d'étude 92
Tableau 12 : Etiquettes des liens dans le réseau de contacts (total), dans les réseaux T, P, B et D et les sous-réseaux de contacts spécifiques entre élevages de la zone d'étude 95
Tableau 13 : Indicateurs (réseaux et nœuds) calculés pour le réseau de contacts (total), les quatre réseaux spécifiques et les trois sous-réseaux entre élevages bovins de la zone d'étude, pour la période 2007-2015 100
Tableau 14 : Comparaison des transitivités, longueurs de chemin moyen et diamètres entre chacun des cinq réseaux (réseau de contacts (total), réseaux T, P, B et D) et 100 réseaux aléatoires 101
Tableau 15 : Distribution des élevages détectés infectés dans les composants du réseau de contacts et dans les quatre réseaux spécifiques pour les types moléculaires identifiés dans au moins deux élevages . 102
Tableau 16 : Résultats des tests *k* pour les sous-réseaux spécifique bovins, spécifique blaireaux et mixte du réseau de contacts, pour les types moléculaires trouvés uniquement chez les bovins et ceux partagés entre les bovins et les blaireaux 105
Tableau 17 : Modèle de régression logistique de la probabilité de transmission au sein du réseau de contacts pour les liens issus des élevages détectés infectés selon le type associé au lien 106
Tableau 18 : Tableau de contingence du nombre de liens de type B et/ou D dans le réseau de contacts et du statut d'infection du/des terrier(s) impliqués 106
Tableau 19 : Historique des modèles de transmission de *M. bovis* chez les blaireaux 117
Tableau 20 : Valeurs de paramètres infectieux trouvés dans les modèles blaireaux et bovins-blaireaux existants 121
Tableau 21 : Caractéristiques démographiques de la métapopulation de blaireaux simulée et retenue pour le modèle 139
Tableau 22 : Paramètres fixés dans le modèle de la métapopulation des blaireaux 141
Tableau 23 : Définition des lots selon le type d'élevage et fréquentation des pâtures selon le mois de l'année 143
Tableau 24 : Paramètres fixés dans le modèle de la métapopulation des bovins 144

Tableau 25 : Surveillance de la tuberculose bovine dans les élevages bovins des Pyrénées-Atlantiques – Landes entre 2007 et 2015 146

Tableau 26 : Statistiques résumées utilisées pour l'estimation des paramètres $\beta vois$, $\beta envY$, $\beta intra$ et $\beta envX$ 150

Tableau 27 : Coefficients d'erreur de prédiction des paramètres $\beta vois$, $\beta envY$, $\beta intra$ et $\beta envX$ et pourcentage des estimations pour lesquelles la distribution *a posteriori* inclut le paramètre fixé au départ 154

Tableau 28 : Distributions *a posteriori* des statistiques résumées simulées utilisées pour l'estimation de paramètres et valeurs observées 157

Tableau 29 : Répartition des différents modes de contamination d'un élevage ou d'un terrier 159

Liste des figures

Figure 1 : Différents systèmes réservoir-cible envisageables 23
Figure 2 : Distribution des cheptels de vaches allaitantes et laitières par région, en 2011 27
Figure 3 : Polygone modélisant un territoire des blaireaux avec un pavage de Dirichlet 31
Figure 4 : Indices de densité du blaireau d'après les données « carnets de bord » de l'ONCFS collectées entre 2001 et 2010 (A) et évolution entre 2004-2008 et 2009-2012 (B) 34
Figure 5 : Rythme des prophylaxies départemental pour le dépistage de la tuberculose bovine en France en 2014 43
Figure 6 : Distribution communale des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2000 à 2014 (A) et évolution de la prévalence et de l'incidence de la tuberculose bovine de 1995 à 2015 (B) 44
Figure 7 : Evolution des niveaux de surveillance Sylvatub entre 2011 et 2015 45
Figure 8 : Répartition et résultats des analyses effectuées dans le cadre du dispositif Sylvatub d'août 2013 à août 2014 pour le grand gibier et en 2014 pour les blaireaux 47
Figure 9 : L'interface bovins-blaireaux et les différentes catégories de facteurs de risque modulant les interactions et la transmission de *M. bovis* 52
Figure 10 : Comparaison de trois indices de rugosité de terrain 55
Figure 11 : Représentation schématique de la topologie des quatre types de réseaux complexes 57
Figure 12 : Représentation schématique des différentes phases suivant l'infection chez un hôte pour un pathogène donné 61
Figure 13 : Exemple de modèle SEI avec ses paramètres de transition entre les différents états de santé ... 62
Figure 14 : Zone d'étude (a) et localisation des 2425 terriers de blaireaux recensés par les chasseurs entre 2013 et 2015 (b) 70
Figure 15 : Localisation des unités spatiales dans la zone d'étude 80
Figure 16 : Nombre d'unités spatiales selon le rayon de zone tampon autour des terriers 81
Figure 17 : Graphiques en bulles des résidus de déviance pour les deux tailles d'unités spatiales utilisées dans la zone d'étude 84
Figure 18 : Variogrammes des résidus de déviance dans la zone d'étude 84
Figure 19 : Zone d'étude et étapes de construction 90
Figure 20 : Intersection entre le pavage de Dirichlet et les zone tampons de 1000 m de rayon autour des terriers 93
Figure 21 : Représentation schématique des quatre types de liens entre élevages dans le réseau de contact 94
Figure 22 : Distribution des différents types and combinaisons de types des liens du réseau de contacts entre élevages bovins dans la zone d'étude entre 2007 et 2015 99
Figure 23 : Distribution des degrés représentée avec une échelle log-log pour le réseau de contacts (total) et les quatre réseaux spécifiques 102
Figure 24 : Distribution des chemins les plus courts dans le réseau de contacts entre les paires d'élevages détectés infectés par le même type moléculaire 103

Figure 25 : Représentation graphique des résultats du test *k* pour le réseau de contacts..... 104
Figure 26 : Zone d'étude pour l'axe modélisation dynamique, avec localisation de l'autoroute A64 et définition des zones sud et nord 122
Figure 27 : Représentation schématique du modèle de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux..... 126
Figure 28 : Superposition des campagnes de la BDNI, du RPG et de pâturage avec 1er août comme date centrale de la période de pâturage 135
Figure 29 : Distribution *a posteriori* des paramètres $\beta vois$, $\beta envY$, $\beta intra$ et $\beta envX$..... 155
Figure 30 : Diagramme des corrélations entre $\beta vois$, $\beta envY$, $\beta intra$ et $\beta envX$ deux à deux 156
Figure 31 : Ratios des coefficients de variation des paramètres estimés suite à une augmentation de 5% de cinq paramètres fixés (βcom, s, μd, $Ninit$ et $\varepsilon \beta inter$) et des coefficients de variations des paramètres estimés dans le modèle 158

Liste des sigles et abréviations

ACCA : Association Communale de Chasse Agréée

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AF : *Attributable Fraction*

AIC : *Akaike Information Criterion*

APDI : Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection

APMS : Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance

AUC : *Area Under the Curve*

BDNI : Base de Données Nationale d'Identification

CFU : *Colony Forming Unit* (1 CFU = une colonie de bactéries)

DDPP : Direction Départementale de la Protection des Populations

DGAl : Direction Générale de l'Alimentation (Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation)

DRAAF : Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt

ESA : Epidémiosurveillance Santé Animale (plateforme)

ESDAC : *European Soil Data Center*

FDC : Fédération Départementale des Chasseurs

IDC : Intradermatuberculination comparative (*Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium avium*)

IDS : Intradermotuberculination simple (*Mycobacterium bovis*)

IFNγ : Interféron Gamma

IGN : Institut National de l'Information Géographique et Forestière

GDS : Groupement de Défense Sanitaire

LUCAS : *Land Use and Cover Area frame Statistical survey*

LDA : Laboratoire Départemental d'Analyses

LNR : Laboratoire National de Référence. Pour la tuberculose bovine, il s'agit du Laboratoire Anses de Santé Animale, à Maisons-Alfort (depuis 1999).

MARS : *Multivariate Adaptive Regression Spline*

MLVA : *Multiple Loci Variable Number of Tandem Repeats*

MIRU-VNTR : *Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit – VNTR*

NO : oxyde nitrique

NOS : oxyde nitrique synthase

ONCFS : Office National de le Chasse et de la Faune Sauvage

OR : *Odds ratio*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PAC : Politique Agricole Commune

RBCT : *Randomized Badger Culling Trial*

TPE : Très Petit Elevage

VIF : *Variance Inflation Factor*

VNTR : *Variable Number Tandem Repeats*

WGS : *Whole Genome Sequencing*

Glossaire

*Les mots définis ci-dessous sont marqués par le symbole * lors de leur première apparition dans le texte.*

Biomasse : ensemble des matières organiques (d'origine animale ou végétale) pouvant se transformer en énergie.

Domaine vital : aire minimale utilisée par un animal au cours d'une période donnée et contenant un pourcentage donné (souvent 95%) de son activité globale (Bodin 2005). On distingue le domaine vital individuel - utilisé par un seul individu - de celui de groupe - correspondant à l'ensemble des domaines vitaux individuels de tous les membres d'un groupe social.

Ecotype : individus d'une espèce adaptés à des conditions climatiques, alimentaires ou toute autre condition locale et qui le seraient moins dans d'autres aires de répartition de cette espèce (Morrison *et al.* 2012)

Humidité relative : encore appelé **degré hygrométrique**, elle correspond au rapport de la pression partielle de la vapeur d'eau contenue dans l'air sur la pression de vapeur saturante à la même température. C'est une mesure du rapport entre le contenu en vapeur d'eau de l'air et sa capacité maximale à en contenir dans ces conditions (https://fr.wikipedia.org/).

Macroparasite : parasite multicellulaire (helminthes et arthropodes), dont le cycle de vie inclut un ou plusieurs hôtes avec des stades en dehors de l'hôte. Sauf quelques rares exceptions, cette sortie est nécessaire pour leur reproduction (Morgan *et al.* 2004).

Métapopulation : ensemble de groupes d'individus d'une même espèce, distincts spatialement, mais entre lesquels des connexions démographiques ou génétiques peuvent se produire (Wells & Richmond 1995)

Microparasite : parasite de petite taille (bactérie, virus ou protozoaire) ayant l'aptitude de se reproduire directement au sein de l'hôte (Morgan *et al.* 2004; Vicente *et al.* 2007)

Politique Agricole Commune (PAC) *:* politique mise en place à l'échelle dans l'Union européenne depuis le 30 juillet 1962 et déjà prévue dans le traité de Rome (25 mars 1957). Elle est fondée principalement sur des mesures de contrôle des prix et de subventionnements, visant à moderniser et développer l'agriculture. Elle est mise en œuvre par la Direction Générale « Agriculture et développement rural » de la Commission européenne. En France, elle est sous la tutelle du ministère de l'Agriculture et essentiellement exécutée par l'Agence de service des paiements et FranceAgriMer (https://fr.wikipedia.org/).

Petite Région Agricole : intersections des Régions Agricoles avec les départements. Les Régions Agricoles elles-mêmes sont des régions ayant une même vocation agricole dominante, délimitées par l'INSEE en 1946. La dernière actualisation date de 1981 (https://www.data.gouv.fr/).

Phénologie : étude de l'apparition d'événements périodiques (annuels le plus souvent) dans le monde vivant, apparition déterminée par les variations saisonnières du climat (https://fr.wikipedia.org/).

Population : composante fondamentale d'une espèce viable ; collection (locale) d'organismes pouvant se reproduire entre eux (Morrison *et al.* 2012). Ce terme doit être restreint aux cas où les groupes d'individus sont spatialement, génétiquement ou démographiquement distincts des autres groupes de la même espèce (Wells & Richmond 1995).

Race : sous-groupe d'une espèce dont les individus possèdent des caractéristiques géographiques, physiologiques ou chromosomiques distinctes des autres membres de l'espèce (Morrison *et al.* 2012)

Sensible : se dit d'une espèce pouvant exprimer cliniquement l'action d'un agent pathogène (Toma *et al.* 2010) (équivalent français du terme *susceptible* utilisé en anglais).

Territoire : zone d'habitat occupée par un individu ou une population animale (ou végétale), lieu de reproduction également déterminé par le marquage et la défense de cet espace de vie. (https://fr.wikipedia.org/). Pendant social du concept de domaine vital (spatial) (Bodin 2005).

Chapitre 1 : Introduction générale

1 Le système bovins-blaireaux, illustration du concept d'interface faune sauvage – faune domestique

1.1 Les concepts de pathogène multi-hôtes et de réservoir

1.1.1 Agent pathogène multi-hôtes

La plupart des agents pathogènes (qu'il s'agisse de macroparasites* ou de microparasites* (Morgan *et al.* 2004; Vicente *et al.* 2007)) peuvent infecter plusieurs hôtes : 62,7% des agents pathogènes recensés seraient ainsi concernés. Parmi eux, 61,6% seraient zoonotiques et 77,3% toucheraient les animaux de production (Cleaveland *et al.* 2001). Parmi les hôtes animaux, l'usage est de distinguer hôtes domestiques et sauvages. Toutefois, l'élevage des certaines espèces sauvages (pour la consommation de viande de gibier) ou encore leur présence au sein de parcs zoologiques, rendent perméable la barrière entre la faune sauvage *sensu stricto* et les humains. La faune sauvage pourrait finalement être définie comme l'ensemble des espèces sauvages ou férales pouvant avoir une valeur économique (espèces élevées) ou récréative (en parc zoologique), une fonction dans un écosystème (aspects conservation), jouer un rôle pour leur environnement (aspect préservation de l'environnement) ou encore être susceptibles d'occasionner des dégâts (Gortázar *et al.* 2016). Au sein des espèces domestiques, les animaux de production (élevés à des fins économiques telles que la production de viande, de lait, de laine, de peaux *etc.*) sont distingués des animaux de compagnie (accompagnant les humains dans leur vie quotidienne). Nous nous focaliserons dans ce qui suit aux animaux de production.

Lorsqu'un agent pathogène multi-hôtes touche à la fois une ou des espèces domestiques et une ou des espèces sauvages, on peut parler d'infection partagée entre la faune sauvage et la faune domestique (Gortázar *et al.* 2016). Pour les animaux domestiques, la gravité clinique de ces infections est variable, allant de modérée (par exemple pour la tuberculose bovine ou la fièvre catarrhale ovine) à majeure (maladie de Newcastle ou encore peste porcine classique) (Bengis *et al.* 2002). Les enjeux liés aux infections provoquées par ces agents pathogènes multi-hôtes peuvent relever à la fois de la santé publique pour les agents zoonotiques, de l'économie pour l'élevage ou encore de la conservation lorsque la viabilité de populations* sauvages est menacée (Cleaveland *et al.* 2001; Caron *et al.* 2013; Gortázar *et al.* 2016).

1.1.2 Rôles épidémiologiques des différentes populations et concept de réservoir

Chacune des espèces participant à un système multi-hôtes peut avoir un rôle épidémiologique différent reflétant son importance pour la persistance et la diffusion du pathogène dans ce système (Tableau 1). Par la suite, nous préfèrerons au terme d'espèce celui de population désignant la collection locale d'organismes pouvant se reproduire entre eux (Morrison *et al.* 2012).

Tableau 1 : Diversité des rôles épidémiologiques dans un système multi-hôtes

Terminologie	Définition
Population cible	Population hôte d'intérêt (Haydon *et al.* 2002)
Population source	Population hôte transmettant directement l'agent pathogène à la population cible (Haydon *et al.* 2002)
Population ou communauté de maintenance	Population ou communauté hôte permettant le maintien de l'agent pathogène (Haydon *et al.* 2002)
Population de liaison	Population hôte ne permettant pas le maintien de l'agent pathogène sans une nouvelle infection depuis une autre population. Elle peut toutefois être une population source (Corner 2006; Nugent 2011; Palmer *et al.* 2012; Payne 2014).
Cul de sac épidémiologique	Population hôte mais ne jouant aucun rôle dans la maintenance ou la transmission de l'agent pathogène (Nugent 2011; Payne 2014)

Selon la définition de Haydon et al. (2002), le réservoir pour un pathogène donné est toujours défini par rapport à la population motivant la recherche épidémiologique pour le contrôle de l'infection, appelée population cible (Haydon *et al.* 2002). Il peut être défini comme une ou plusieurs populations (dans ce cas une communauté) voire des environnements connectés entre eux 1) au sein du ou desquels le pathogène peut être maintenu de manière permanente sans apport extérieur et 2) à partir du ou desquels le pathogène peut être transmis à la population cible. Le réservoir apparait donc comme l'élément clé du système multi-hôtes que l'on cherche à identifier dans le cadre de la lutte contre un pathogène donné. Toutefois, l'atteinte de cet objectif est compliquée par la variété des combinaisons de rôles épidémiologiques possibles pour ces populations (Figure 1). Comme nous l'avons déjà mentionné, le réservoir peut ne pas être une seule population mais une communauté ayant un rôle de maintenance pour le pathogène et incluant au moins une population source. En outre, la population cible peut faire partie de ce réservoir en y jouant parfois même le rôle de population de maintenance (Figure 1b.1) (Haydon *et al.* 2002). Ce dernier cas est rencontré par exemple en Grande-Bretagne avec la tuberculose bovine où les populations de bovins et de blaireaux constituent un réservoir, chaque population jouant le rôle de maintenance pour la mycobactérie. Dans le cas de populations d'une espèce donnée, connectées entre elles et représentant alors une métapopulation*, une meilleure compréhension du fonctionnement du réservoir doit également prendre en compte cette métapopulation (Viana *et al.* 2014). C'est le cas pour la population de

blaireaux, organisée en groupes sociaux interconnectés lors de la reproduction entre autres (voir 1.2.3).

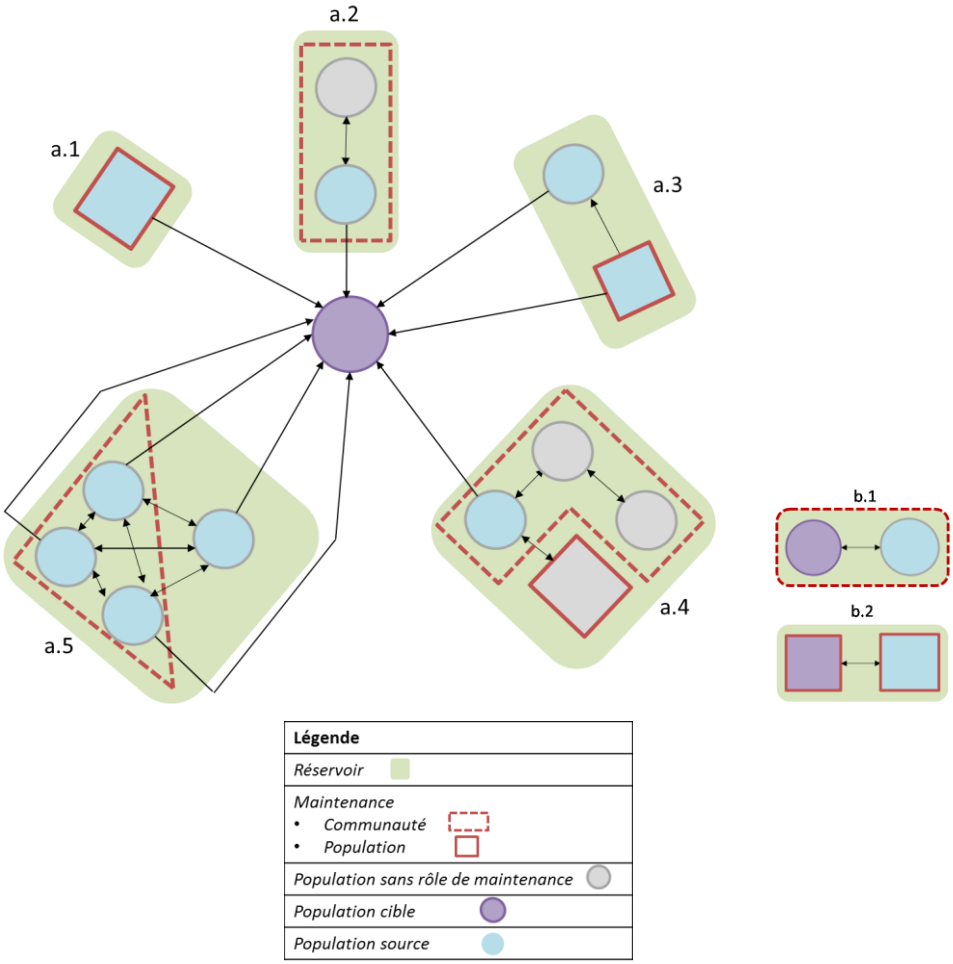


Figure 1 : Différents systèmes réservoir-cible envisageables
(a.1 – a.5 : situations où le réservoir n'inclut pas la population cible (au centre de la figure); a.1 : la population source est également la population de maintenance et le réservoir ; a.2 : deux populations connectées jouent le rôle de réservoir, mais une seule joue le rôle de population source (oiseaux et moustiques pour le virus West Nile par exemple, les moustiques jouant le rôle de population source pour les chevaux); a.3 : une population de maintenance et une population sans rôle de maintenance constituent le réservoir chacune agissant comme population source; a.4 : plusieurs populations sans rôle de maintenance constituent une communauté de maintenance et la connexion de l'une d'elle avec une population de maintenance conduit à une réservoir complexe, seule une des populations de la communauté de maintenance jouant le rôle de population source ; a.5 : toutes les populations jouent le rôle de source, mais seules certaines d'entre elles forment une communauté de maintenance. La population isolée appartient au réservoir en tant que population source, mais n'est pas nécessaire pour le maintien du pathogène ; b.1 et b.2 : situations où le réservoir inclut la population cible ; b.1 : la population cible et la population source constituent la communauté de maintenance b.2 : les deux populations jouent chacune le rôle de maintenance pour le pathogène) (Haydon *et al.* 2002)

Par la suite, si le terme hôte est utilisé, il fait toujours référence à la population hôte.

Les mécanismes mis en jeu dans la transmission de l'agent pathogène dans un système multi-hôtes se produisent à la fois entre les populations et au sein des populations. Dans le système multi-

hôtes le plus simple constitué d'un hôte de maintenance (que l'on note par la suite M) et d'un hôte de non-maintenance (que l'on note par la suite S), la transmission du pathogène de M vers S est communément appelée *spill-over*, S pouvant alors être appelé hôte *spill-over* (Power & Mitchell 2004). Le taux de reproduction de base, noté R_0 est quant à lui défini comme le nombre de nouveaux cas secondaires à l'infection au sein d'une population hôte non exposée auparavant et générés par un seul individu infectieux introduit dans cette population. L'infection peut persister dans la population lorsque R_0 est supérieur à un (Lloyd-Smith *et al.* 2005). Utilisant le R_0 pour quantifier les transmissions intra- mais également interspécifiques et se basant sur l'exemple d'un système multi-hôtes simplifié constitué des deux hôtes, Fenton et Pedersen ont proposé de classer les systèmes multi-hôtes composés d'un hôte M et d'un hôte S en quatre grandes catégories, les deux premières mettant en lien un hôte M et un hôte S et les deux autres deux hôtes M (Fenton & Pedersen 2005; Nugent 2011). La première, dénommée « hôte *spill-over* », correspond au cas où le R_0 interspécifique de M vers S est faible, conduisant à une infection transitoire ou occasionnelle chez S (avec le cas particulier du cul-de-sac épidémiologique lorsque le R_0 intra-spécifique est très faible à nul chez S). La deuxième catégorie est le système « multi-hôtes apparent », où une transmission interspécifique intermédiaire ($0 < R_0 < 1$) à importante ($R_0 > 1$) conduit à une infection permanente chez S, avec des prévalences pouvant être élevées (Fenton & Pedersen 2005). Un cas particulier pour ce système est celui où la transmission depuis S vers au moins une autre population, qualifié de *spill-over* secondaire, se produit en retour vers la population M (de laquelle était issue la première transmission *spill-over*). On parle alors de transmission *spill-back* (Nugent 2011). La troisième catégorie est le système « multi-hôtes vrai » caractérisé par une transmission interspécifique élevée entre les deux populations de type M. Enfin, la quatrième catégorie est le système « infection à potentiel d'émergence » caractérisé par une transmission interspécifique faible entre deux hôtes M, mais dans lequel un évènement de transmission inhabituel, chez l'un ou l'autre, peut conduire à une épidémie (Fenton & Pedersen 2005; Nugent 2011).

L'utilisation du terme de réservoir au sens de Haydon devient donc moins aisée dans le contexte du système multi-hôtes que l'on vient de présenter (Nugent 2011). Elle a en particulier été contestée du fait d'une de ses complications majeures : déterminer un tel réservoir pour une population cible peut conceptuellement conduire à considérer une autre population ou un autre complexe de populations lorsque l'on change de population cible (en passant des bovins aux humains par exemple) (Ashford 2003; Nugent 2011). Ces considérations ont conduit certains auteurs à suggérer l'emploi de termes tels que « réservoir de maintenance » ou « réservoir autonome » (Nugent 2011) pour qualifier le complexe d'hôtes au sein duquel l'infection peut persister indéfiniment (Ashford 2003). Finalement, ne pas considérer une population cible en particulier permet de décrire le système de manière générale (pour un pathogène donné, un seul réservoir est alors défini). Toutefois, définir une

population cible permet d'avoir une approche pratique, le réservoir étant alors propre à la population cible d'intérêt (Ashford 2003). La compréhension du système est alors motivée par la réduction de l'infection dans la population cible.

L'identification de la population ou du complexe de populations de maintenance pour un pathogène donné est un enjeu majeur dans la lutte contre ce pathogène. Si nombre de stratégies de lutte visent à maintenir la densité de la population de maintenance (suspectée ou avérée) sous un certain seuil afin de juguler l'infection (Lloyd-Smith *et al.* 2005), la complexité des mécanismes de transmission intra- et interspécifiques dans un système multi-hôtes rendent toutefois difficile la détermination des seuils de densité au-dessous desquels l'infection pourra être contrôlée, et ce d'autant plus que les divers rôles épidémiologiques sont incertains (Nugent 2011). Des exemples d'interventions sur une population suspectée de jouer un rôle de maintenance et ayant permis de lutter contre l'infection peuvent cependant être cités. Ainsi, en Nouvelle-Zélande, la réduction de la population de phalanger renard (*Trichosurus vulpecula*) par empoisonnement puis piégeage a permis la diminution de l'incidence de tuberculose bovine dans cette population mais également chez les bovins. De même, les mesures de vaccination orale (visant dans ce cas à réduire la densité d'animaux infectieux) pratiquées sur le renard (*Vulpes vulpes*) en Europe pour lutter contre la rage ont conduit à enrayer l'infection chez les animaux domestiques. Ces deux exemples illustrent le fait que l'on peut déterminer de manière quasi-expérimentale le rôle de réservoir que joue une population (Viana *et al.* 2014).

1.2 Le concept d'interface appliqué au système bovins-blaireaux

1.2.1 Concept d'interface

Des contacts directs et indirects doivent pouvoir se produire entre la population source et la population cible pour que la transmission de l'agent pathogène soit possible. Le concept d'interface, englobant les trois dimensions spatiale, temporelle et comportementale (Caron *et al.* 2015), permet l'étude de ces possibilités d'interactions.

Spatialement, la superposition ou la contiguïté de domaines vitaux peut permettre une transmission du pathogène *via* des contacts directs permis par ce partage de l'espace (Cappelle *et al.* 2011). Cette interface peut être soit linéaire (le long d'une clôture par exemple) ou en patch (lorsqu'elle rend compte des préférences d'habitat). Elle peut être localisée (aux points d'abreuvement partagés par exemple) ou diffuse (si plusieurs ressources sont partagées) (Bengis *et al.* 2002).

La dimension temporelle est à prendre en compte également pour les contacts directs, qui nécessitent la présence simultanée des deux populations. Cette deuxième dimension est par ailleurs

déterminante pour les contacts indirects, qui ne sont possibles que si le pathogène est capable de survivre en dehors de ses hôtes dans l'environnement. La durée de persistance doit alors être au moins aussi grande que celle entre l'excrétion du pathogène dans l'environnement par le premier hôte et le moment de l'infection du second hôte (Cappelle *et al.* 2011).

Enfin, la dimension comportementale intervient à la fois dans les contacts directs et les contacts indirects. Ainsi par exemple, la transmission d'un pathogène entre un hôte diurne et un autre nocturne (avec également une composante temporelle également dans ce cas) sera envisageable *via* des contacts indirects mais beaucoup moins probable *via* des contacts directs. Les affrontements lors de combats pour la défense d'un territoire* favoriseront quant à eux la transmission de pathogène lors de contacts directs.

Dès qu'une interface existe, elle peut être vue comme une voie à double sens au regard de la transmission de pathogènes, celle-ci pouvant se produire, par exemple dans le cas d'une interface faune sauvage-faune domestique, depuis la(s) population(s) sauvage(s) vers la(s) population(s) domestique(s) et *vice versa* (Bengis *et al.* 2002).

Dans ce qui suit, nous nous focalisons sur les particularités de l'interface entre blaireaux (hôte appartenant à la faune sauvage) et bovins (hôte appartenant à la faune domestique), sujet de notre étude.

1.2.2 Bovins en France : diverses pratiques d'élevage

En France, l'élevage bovin s'organise autour des deux grandes filières : les troupeaux de race* allaitante et les troupeaux de race laitière. Certaines régions ont une activité de production dominante, comme par exemple la région Grand-Ouest où l'élevage laitier est prépondérant (Figure 2).

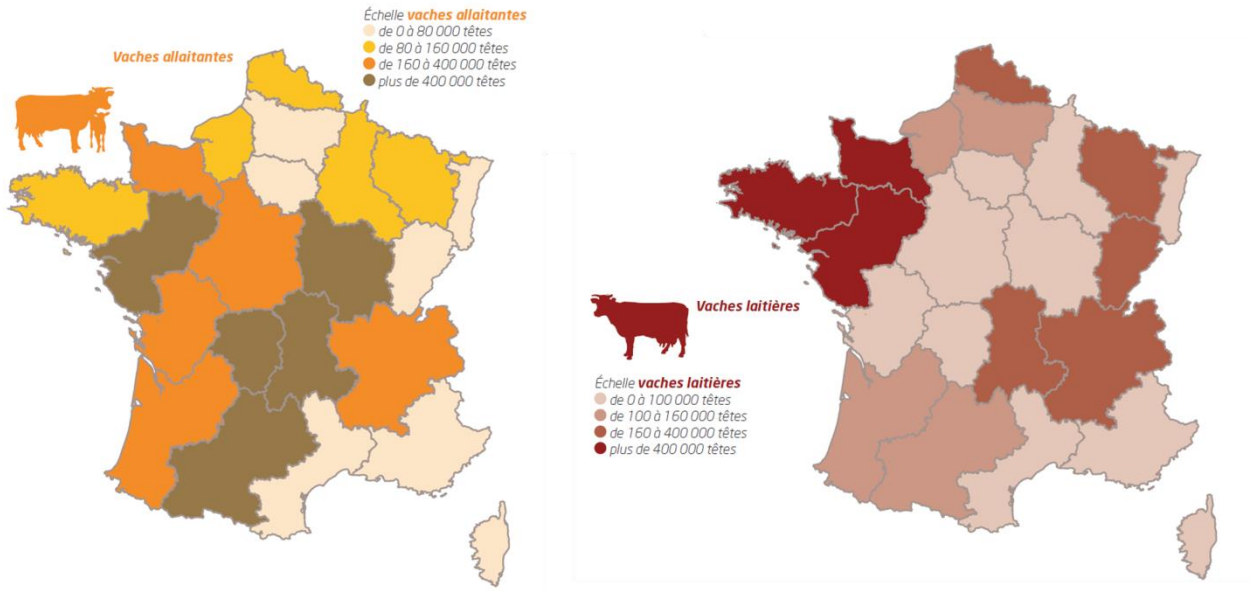


Figure 2 : Distribution des cheptels de vaches allaitantes et laitières par région, en 2011 (source : FranceAgriMer)

En élevage allaitant, 10% des veaux sont élevés « sous la mère » (tètent le lait de leur mère jusqu'au sevrage) pour produire la viande de veau de boucherie, 60% des veaux sont élevés plus longtemps pour la production de viande bovine (jeunes bovins, taurillons, bœufs et génisses) et 30% sont sélectionnés pour le renouvellement du troupeau. En élevage laitier, 55% des veaux sont élevés pour la production de veaux de boucherie (il s'agit notamment des veaux mâles), 25% sont élevés pour la production de viande bovine (jeune bovin, bœuf, génisse et vache), 20% sont des jeunes femelles sélectionnées pour le renouvellement du troupeau. Arrivées au terme de leur production de lait et après engraissement (2 à 4 mois), les vaches (race laitière ou mixte) sont utilisées pour produire la viande de vache de réforme, qui représente plus de la moitié de notre consommation de viande bovine (source : Association Nationale Interprofessionnelle du Bétail et des Viandes Interbev ; http://www.la-viande.fr/animal-elevage/boeuf/organisation-elevage-bovin-france).

La différenciation entre ces deux modes de production n'est pas toujours nette (en particulier du fait de la présence de plusieurs races de bovins au sein de la même exploitation) et ne rend pas compte de la diversité de taille de ces élevages. Des définitions plus précises peuvent cependant être données, en fonction des naissances, des ventes et des races bovines d'un élevage donné (Sala 2014) (Annexe 3). Elles permettent de distinguer cinq grandes catégories d'élevages (Palisson 2016) présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Classification des élevages bovins fondée sur leur typologie (Sala 2014; Palisson 2016)

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 (TPE)	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

En lien avec les différences d'objectif de production, diverses pratiques d'élevage peuvent être soulignées, en particulier concernant l'utilisation des pâtures et des bâtiments selon les saisons. De manière générale, les bovins sont mis en pâture au printemps, au moment de la reprise de végétation. En élevage laitier, les vaches laitières sont rentrées le soir pour la traite et remises en pâture le matin. Les compléments alimentaires sont alors distribués en bâtiment. Des systèmes variés existent cependant, comme par exemple le « zéro pâturage », où les bovins sont exclusivement nourris en bâtiments. En élevage allaitant, les vaches restent en pâture et, à moins de l'existence d'un bâtiment attenant à cette pâture, les compléments alimentaires y sont distribués. Dans certains élevages allaitants, les veaux sont séparés des mères la journée et les mères sont rentrées en bâtiment pour les nourrir matin et soir. Pour des raisons évidentes de gestion, les pâtures sont réparties entre les différents lots mis à l'herbe (groupe de bovins de même catégorie d'âge au sein du troupeau).

Quel que soit le type de production de l'élevage, l'éleveur peut pratiquer l'épandage du fumier sur ses pâtures après un temps de stockage variable. Le fumier peut également être déposé en tas avant épandage sur les pâtures en l'absence ou en complément d'une fumière. La pâture peut également être utilisée pour une première production de foin avant mise à l'herbe. Cette coupe de foin peut être faite sur toute la parcelle de pâture ou seulement sur une partie, l'autre servant au pâturage seul (suivant par exemple l'accessibilité pour les machines agricoles).

Ainsi, il existe des schémas divers et variés de pratiques d'élevage. Certains facteurs tels que, par exemple, l'accessibilité aux aliments distribués aux bovins ou encore le dérangement anthropogénique, pourront avoir un impact plus ou moins favorable sur les contacts possibles avec la faune sauvage.

1.2.3 Blaireaux : vie sociale et domaine vital

Le blaireau européen (*Meles meles* (Linneaus 1758)) est un mammifère, appartenant à la sous-classe des Euthériens, à l'ordre des Carnivores et à la famille des Mustélidés (Lecointre *et al.* 2001; Roper 2010). Il bénéficie d'un statut de conservation variable selon les pays (Griffiths & Thomas 1993) : en France, il est classé en espèce gibier (Arrêté du 26 juin 1987 fixant la liste des espèces de gibier dont la chasse est autorisée). A l'échelle européenne, la Convention relative à la conservation de la vie sauvage et du milieu naturel de l'Europe, plus communément appelée Convention de Berne l'inclut dans l'Annexe III, où « *Toute exploitation de la faune sauvage […] est réglementée de manière à maintenir l'existence de ces populations hors de danger »* (Conseil de l'Europe 1979). Cette espèce ne présente pas de dimorphisme sexuel : sur leurs têtes blanches, mâles et femelles portent deux bandes longitudinales noires allant du museau aux oreilles, le pelage du reste du corps étant gris. Ce masque facial caractéristique est d'ailleurs à l'origine du nom vernaculaire français (« bler » en ancien français signifiant « rayé de blanc ») (Roper 2010).

Le blaireau européen vit au sein de terriers (au sein desquels il passe jusqu'à 70% de son temps (Roper 2010)) pouvant être de différents types : les terriers principaux, les terriers marginaux et les terriers annexes (Kruuk 1978). Les terriers principaux ont plusieurs entrées, sont occupés de manière permanente et sont utilisés pour la reproduction. Les terriers marginaux ne sont occupés que de manière intermittente et ne disposent en général que d'une entrée. Enfin les terriers annexes sont proches du terrier principal, ont un nombre intermédiaire d'entrées et sont occupés la plupart du temps (Roper 2010). L'existence d'un quatrième type de terrier a été suggéré : les terriers subsidiaires seraient similaires aux terriers annexes mais plus éloignés du terrier principal (Thornton 1988). Sur le terrain, la détermination du type d'un terrier est difficile. Certains auteurs préfèrent donc distinguer deux types de terriers : les terriers principaux, sièges de la reproduction, et les autres, regroupés sous le terme de secondaires (Roper 2010).

Les terriers sont construits par les blaireaux préférentiellement en bordure de bois ou de forêt, sur des terrains à pente modérée, dont les sols sont aisés à creuser et bien drainés (Roper 2010). Les haies sont aussi particulièrement appréciées (O'Brien *et al.* 2016).

Le blaireau européen est omnivore. La comparaison de 39 études dans divers pays européens a permis de dégager les grandes catégories composant son régime alimentaire. En moyenne, il est constitué de 26,9% de lombrics (*Lumbricus terrestris*), 18,2% de vertébrés (tels que lapins, hérisson, oiseaux et œufs, lézards *etc.*), de 16,7% d'insectes et autres invertébrés (tels que araignées ou myriapodes). Le reste (38,2%) est constitué de végétaux : de fruits tels que les pommes, les raisins ou encore les olives mais également toutes sortes de baies (telles que mûres, fraises, framboises), de céréales (en particulier maïs, blé, orge, avoine) ou même de tubercules (Roper 2010). Le cycle

d'activité du blaireau (hors du terrier) est de type nocturne et essentiellement dédié à la recherche de nourriture, mais des variations peuvent apparaitre en fonction des saisons : la période d'activité journalière est plus longue en été et plus courte en hiver (Kowalczyk *et al.* 2003a; Goszczyński *et al.* 2005; Roper 2010). Elle dépend des conditions climatiques (les sorties étant moins fréquentes et longues quand la température est basse par exemple), de la disponibilité alimentaire (une moins grande disponibilité augmenterait le temps de prospection) mais également du cycle de vie (Goszczyński *et al.* 2005). Ce dernier est caractérisé par une période d'activité journalière très réduite pendant environ six mois dans les régions avec hiver marqué, qui s'accompagne d'une augmentation de la masse corporelle liée au stockage de graisse à l'automne (Kowalczyk *et al.* 2003a).

Le blaireau européen possède par ailleurs une organisation socio-spatiale caractéristique : le groupe social est attaché à un terrier principal, les terriers principaux des différents groupes semblant régulièrement espacés. Au terrier principal est associé un domaine vital* de groupe, composé de l'ensemble de domaines vitaux individuels, pouvant se superposer, à l'inverse des domaines vitaux de groupe (Kruuk 1978). Le marquage par dépôt de selles ou de sécrétions anales dans les latrines de bordure est un autre indice de cette territorialité (Roper 2010). Plusieurs méthodes ont été utilisées afin de délimiter ces territoires : le *bait marking* initié par Krruk reste la meilleure méthode. Elle consiste à déposer des billes de plastique, dont la couleur correspond à un groupe social, dans des appâts puis à relever leur localisation dans les selles (Delahay *et al.* 2000). Cette méthode est particulièrement intéressante dans les zones à forte densité où le marquage dans les latrines de bordure est important (Roper 2010). La méthode par pavage de Dirichlet repose quant à elle sur l'hypothèse que les limites de territoires (équivalents sociaux des domaines vitaux, spatiaux (Bodin 2005)) sont à mi-distance entre deux terriers principaux adjacents. Les côtés des polygones formant les limites d'un territoire sont alors les médiatrices des segments joignant les terriers principaux les plus proches (Bodin 2005; Roper 2010) (Figure 3). La mosaïque obtenue par pavage de Dirichlet serait concordante avec les territoires cartographiés d'après les latrines frontalières (Doncaster & Woodroffe 1993). Enfin, la télémétrie avec collier GPS est une alternative intéressante. Elle nécessite cependant de capturer les blaireaux, de les anesthésier, et a un coût important (Roper 2010).

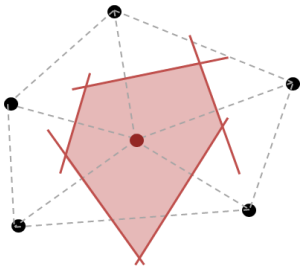


Figure 3 : Polygone modélisant un territoire des blaireaux avec un pavage de Dirichlet (point rouge : le terrier principal du groupe social d'intérêt ; points noirs : terriers principaux voisins ; droites rouges : médiatrices des segments entre deux terriers principaux adjacents ; polygone rosé : territoire du groupe social d'intérêt)

La socialité atypique du blaireau européen par rapport aux autres membres de la famille des Mustélidés (groupe social mixte - incluant mâles et femelles - avec pourtant des comportements individuels de recherche de nourriture et de défense) a conduit à avancer l'Hypothèse de la Distribution des Ressources (HDR) selon laquelle la taille du territoire et la taille du groupe social seraient déterminées par la disponibilité et la distribution des patches de nourriture, en particulier des lombrics (Macdonald 1983; Do Linh San *et al.* 2007; Roper 2010). Toutefois, cette hypothèse a été contestée et la saturation de l'habitat serait une explication plus plausible pour expliquer taille de territoire et de groupe social (Roper 2010; Robertson *et al.* 2015). Si l'usage veut que l'on distingue le domaine vital de groupe, correspondant à l'utilisation de l'espace par le groupe social, du territoire défendu par le groupe, ce dernier peut être vu comme le pendant social du domaine vital de groupe (Bodin 2005). Dans ce qui suit, on utilisera le terme de domaine vital aussi bien pour faire référence à l'utilisation de l'espace qu'à l'espace défendu par le groupe.

Le blaireau européen atteint la maturité sexuelle vers un an. Chez les femelles, l'ovulation a lieu toute l'année sauf en décembre, avec cependant un pic de janvier à mars ainsi que de août à octobre (Cresswell *et al.* 1992). Pendant la période d'accouplement, la socialité est mise à mal, les femelles pouvant s'accoupler avec des mâles du même groupe social mais également des mâles de groupes sociaux voisins (Dugdale *et al.* 2007). Plusieurs spermatozoïdes peuvent féconder l'ovule et l'implantation est retardée, le blastocyste flottant librement avant implantation dans la paroi utérine (Roper 2010). La gestation dure sept semaines, pendant la période de baisse d'activité hivernale. Chaque femelle reproductrice donne ainsi naissance à une portée par an, comptant un à cinq petits, en général deux ou trois. Ces naissances ont lieu dans le terrier principal entre mi-janvier et mi-mars. Les blaireautins sortent pour la première fois aux alentours de mars-avril et sont sevrés entre mai et juin (Roper 2010). On peut donc distinguer trois classes d'âge distinctes d'un point de vue de la reproduction : les jeunes (de 0 à 1 an), les sub-adultes (matures sexuellement, de 1 à 2 ans) et enfin les adultes (de plus de 2 ans, dont les femelles peuvent mettre bas).

La taille du groupe social est liée à la densité de population, elle-même conséquence de plusieurs conditions : disponibilité alimentaire, activité de chasse, barrières géographiques naturelles... Le blaireau européen est présent sur l'ensemble du territoire européen, avec des densités de population variables. En France, les études menées dans différentes zones géographiques montrent également une certaine variabilité (Tableau 3).

En France, l'utilisation des carnets de bord des agents de l'ONCFS a en outre permis d'estimer des indices de densités relatives pour le blaireau à l'aide d'un modèle statistique à l'échelle de la Petite Région Agricole*, prenant en compte le nombre de détections, l'effort de recherche, la détectabilité de cette espèce et l'effort de prospection (kilométrage annuel) comme variables explicatives (Calenge *et al.* 2015). Les cartes de ces indices et de leur évolution permettent de rendre compte de la diversité de ces indices de densités relatives à l'échelle du pays (Figure 4), avec une tendance générale à l'augmentation (Calenge *et al.* 2016).

Les mouvements des blaireaux s'effectuent comme on l'a vu au sein de domaines vitaux individuels cantonnés au territoire du groupe social. Toutefois, ces mouvements peuvent s'étendre au territoire voisin au moment de la période d'accouplement. Mais un blaireau sub-adulte ou adulte peut également disperser : il va alors rejoindre un groupe social voisin et s'y établir. A la mixité génétique due à la polygynandrie (Dugdale *et al.* 2007), s'ajoute alors une mixité génétique due à la dispersion.

Tableau 3 : Diversité des densités de population de blaireaux en Europe (Bodin 2005; Roper 2010; Rivière 2016)

Localisation	Estimation de densité	Source
Albanie	0,43 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Autriche	0,36 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Belgique	0,11 blaireaux/km²	(Do Linh San 2006)
Bulgarie	0,35 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
République Tchèque	0,38 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Danemark	0,58 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Estonie	0,04 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Finlande	0,32 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Allemagne	0,4 blaireaux/km²	(Roper 2010)
Grande-Bretagne	1,39 blaireaux/km²	(Wilson *et al.* 1997)
Hongrie	0,22 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Irlande du Nord	2,75 blaireaux/km²	(Feore & Montgomery 1999)
République d'Irlande	1,19 blaireaux/km²	(Sleeman *et al.* 2009)
Lituanie	0,05 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Luxembourg	0,78 blaireaux/km²	(Schley *et al.* 2004)
Pays-Bas	0,07 blaireaux/km²	(Roper 2010)
Norvège	0,23 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Pologne	0,04 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Suède	1,35 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993)
Suisse	0,18-0,36 blaireaux/km²	(Do Linh San 2006)
France	0,15 blaireaux/km²	(Griffiths & Thomas 1993; Do Linh San 2006)
Lorraine	0,53 ± 0,22 adultes/km² ; 0,75 ± 0,33 blaireaux/km²	(Lebecel & GEML 2010)
Bas-Rhin	0,84 adultes/km²	(Braun 2007)
Ardennes	0,82 [0,73-0,94] adultes/km²	(Bodin 2012)
Côte-d'Or	3,2 à 9,1 adultes/km² et 1,3 à 3,6 jeunes/km²	(Payne 2014)
Dordogne	0,85 à 1,17 blaireaux/km²	(Réveillaud 2011)
Puy-de-Dôme	1,9 individus/km², dont 0,9 adultes/km²	(Rigaux & Chanu 2011)
Centre	0,5 adultes/km²	(Lambert 1990)
Ouest	1,6 adultes/km²	(Mouchès 1981)

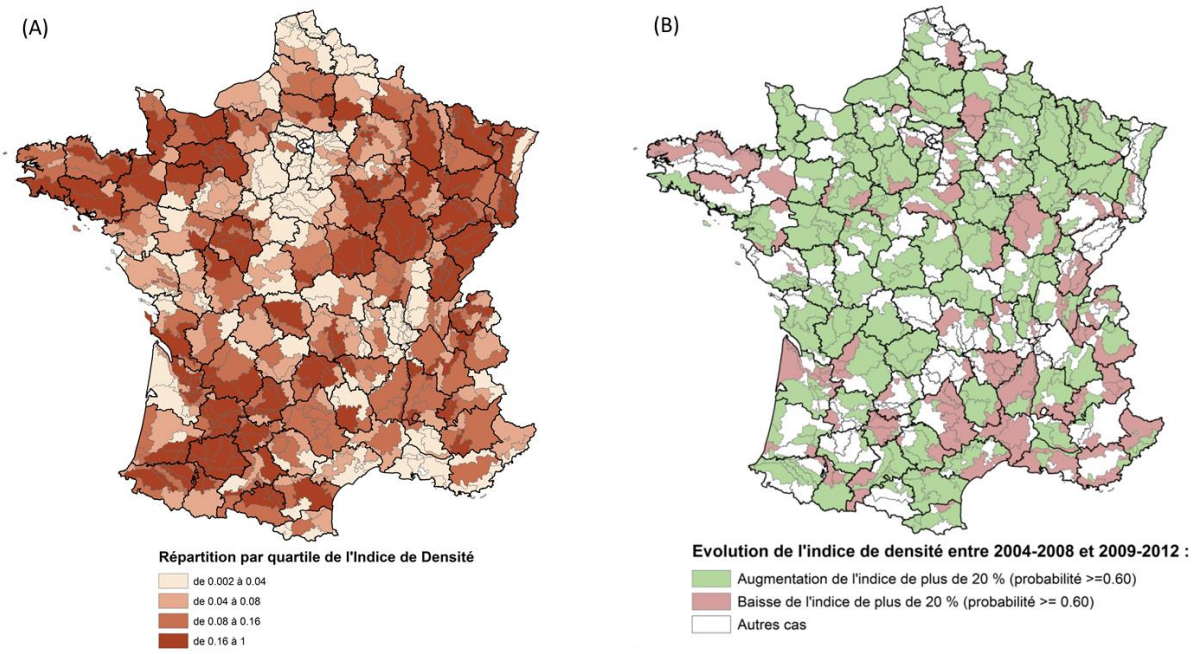


Figure 4 : Indices de densité du blaireau d'après les données « carnets de bord » de l'ONCFS collectées entre 2001 et 2010 (A) et évolution entre 2004-2008 et 2009-2012 (B) (Calenge *et al.* 2016)

1.2.4 L'interface bovins-blaireaux

Les pâtures utilisées par les bovins d'élevage peuvent se situer en bordure de bois ou de forêt. Si une clôture peut empêcher les bovins d'aller dans le bois, certaines populations sauvages, dont le blaireau, peuvent néanmoins avoir accès à la pâture. La distribution d'aliments complémentaires pour les bovins en pâture augmenteraient la fréquentation des pâtures par cette espèce (Garnett *et al.* 2003).

Le régime alimentaire du blaireau le conduit à avoir un comportement de fouisseur, à la recherche de lombrics dans le sol entre autres. Ces derniers sont par ailleurs particulièrement disponibles dans l'environnement que constitue la pâture (Kruuk *et al.* 1979).

Sur les plans spatial et comportemental, l'interface entre bovins et blaireaux peut donc exister. D'un point de vue temporel, les périodes d'activité (diurne pour les bovins, nocturnes pour le blaireau) semblent limiter les contacts directs, bien que ceux-ci ne puissent être exclus. En effet, au nord-est de l'Angleterre, une étude utilisant des colliers GPS enregistrant les contacts (*proximity loggers*) a mis en évidence des contacts directs peu fréquents mais avérés entre bovins et blaireaux : cinq bovins sur 13 sont entrés en contact rapproché (≤2,5 m) avec des blaireaux, sur une période de six mois (Böhm *et al.* 2009). D'autres études utilisant les *proximity loggers* vont toutefois dans le sens de l'absence de contacts directs. Ainsi, dans les Cornouailles, au sud-ouest de la Grande-Bretagne, une étude menée sur des bovins équipés de tels colliers n'a pas permis de mettre en évidence un

quelconque contact avec des blaireaux également équipés (sur 2914 nuits d'enregistrement) (Woodroffe *et al.* 2016). En Irlande, une étude menée sur 92 bovins et 15 blaireaux équipés de *proximity-loggers* a permis l'enregistrement de 439 776 interactions entre les deux espèces mais aucune à moins de 2 m (O'Mahony 2014).

La transmission à l'interface entre ces deux populations serait donc plutôt indirecte et serait possible pour un agent pathogène dont la persistance est possible dans l'environnement : c'est le cas de *Mycobacterium bovis*.

2 *Mycobacterium bovis* : un pathogène à l'interface bovins-blaireaux

2.1 Pathogénie et dépistage de l'infection à *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux

2.1.1 Pathogénie

Mycobacterium bovis est une bactérie Gram positif (Biet *et al.* 2005) possédant une membrane cireuse capable de la protéger de la dégradation par les phagocytes (Corner *et al.* 2011). Ce bacille appartient au complexe *M. tuberculosis*, qui inclut six autres espèces et sous espèces *: M. tuberculosis*, *M.canetti*, *M.africanum*, *M.pinnipedii*, *M.microti*, *M.caprae* (Smith *et al.* 2006b). Ce complexe peut être appréhendé comme une série d'écotypes* adaptés à l'hôte, chaque écotype ayant des préférences d'hôte identifiables par des différences moléculaires particulières (Smith *et al.* 2006a). Une étude phylogénétique du complexe *M. tuberculosis* a en outre montré que les souches adaptées à l'animal correspondent à une seule lignée, caractérisée par une même délétion chromosomique. L'agent étiologique de la tuberculose bovine aurait ainsi dérivé d'un ancêtre partagé avec *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose chez les humains (Brosch *et al.* 2002; Nugent 2011), il y a environ 6000 ans (Good *et al.* 2018). La tuberculose bovine est principalement due à *M. bovis* et plus secondairement à *M. caprae* et *M. tuberculosis* (Rivière 2016).

L'infection à *M. bovis* se décompose en une étape primaire et une autre secondaire. Au cours de la primo-infection (étape primaire), les macrophages du site d'infection phagocytent les bacilles. Si les macrophages sont efficaces, la destruction des bacilles peut ne durer qu'une dizaine de minutes. En cas de baisse d'immunité, les bacilles se multiplient dans les cellules du site d'infection, provoquant au bout de 8 à 15 jours une lésion initiale appelée chancre d'inoculation (parfois inférieur à 1 mm). En outre, le drainage lymphatique des bacilles entraîne une adénopathie satellite. Enfin, une réaction d'hypersensibilité spécifique se produit en lien avec la libération locale d'antigènes. Cette primo-infection peut être suivie d'une stabilisation, d'une guérison ou d'une généralisation précoce (étape secondaire de l'infection). Si la lésion tuberculeuse d'organe (typiquement caséeuse) est

ouverte, elle peut de propager *via* le drainage lymphatique, permettant alors à une tuberculose d'organe de se généraliser. En outre, les formes inapparentes peuvent se révéler de manière tardive (Bénet & Praud 2014).

La réponse de l'organisme atteint correspond donc à une immunité cellulaire (macrophages et lymphocytes T), avec une hypersensibilité retardée (cette réaction allergique est utilisée dans les tests d'intradermotuberculination) et l'existence d'anticorps sériques antituberculeux. Ces derniers apparaissent toutefois plus tardivement que les mécanismes d'hypersensibilité, ne sont les témoins que d'une tuberculose active, sont peu spécifiques et fluctuent de manière plus ou moins importante (Bénet & Praud 2014).

En Europe, cette infection a été rapportée chez différents hôtes sauvages : le sanglier (*Sus scrofa*) (Gortázar *et al.* 2003; Zanella *et al.* 2008a), le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) (Zanella *et al.* 2008b), le daim (*Dama dama*), le chevreuil (*Capreolus capreolus*) (Böhm *et al.* 2007; Lambert *et al.* 2017), le renard roux (*Vulpes vulpes*) (Michelet *et al.* 2018) et le blaireau (*Meles meles*) (Delahay *et al.* 2007; Balseiro *et al.* 2011; Payne *et al.* 2013). Dans la faune domestique, plusieurs espèces d'élevage sont également concernées comme les bovins (Bekara *et al.* 2016) le mouton (Muñoz-Mendoza *et al.* 2013, 2016), la chèvre (Napp *et al.* 2013) ou encore le porc (Bailey *et al.* 2013). Nous nous intéressons ici à l'interface entre bovins et blaireaux la première population étant notre population d'intérêt et la seconde, celle pour laquelle nous cherchons à préciser ses interactions avec la première, au regard de la transmission de *M. bovis*.

2.1.1.1 M. bovis et les bovins

La voie de contamination des bovins par *M. bovis* peut être déduite de la localisation des lésions chez les animaux abattus. Les lésions se retrouvent, par ordre d'importance, au niveau des nœuds lymphatiques broncho-médiastinaux, puis des nœuds lymphatiques de la tête et des poumons, suivis des nœuds lymphatiques mésentériques et du foie. On peut également retrouver des lésions, mais de manière moins fréquente, au niveau de la rate et des reins, et diverses autres localisations plus rares comme la peau, le pis, les nœuds lymphatiques supra-mammaires et les nœuds lymphatiques hépatiques (Phillips *et al.* 2003). Ainsi la voie respiratoire semble être la voie de contamination privilégiée chez les bovins domestiques. La dose infectante est par ailleurs très faible (1 CFU (Dean *et al.* 2005)). Les gouttelettes d'eau contaminées, l'éructation pendant la rumination et l'inhalation de particules souillées peuvent également être envisagées comme voie de transmission aérogène. L'ingestion directe de *M. bovis via* le léchage d'animaux infectés, ou encore à partir de pâtures contaminées, d'eau ou d'autres matières contaminées est considérée comme moins importante, mais ne peut être exclue étant données les lésions retrouvées dans le nœuds lymphatiques mésentériques (Biet *et al.* 2005). La possibilité qu'un bovin, se contaminant par voie orale, puisse

ensuite émettre des aérosols contaminés pendant le processus de rumination (Phillips *et al.* 2003) puis qu'un autre bovin se contamine alors secondairement par inhalation de ces mêmes aérosols, a également été évoquée (Gallagher and Clifton-Hadley 2000; Humblet et al. 2009).

Le temps d'incubation de la maladie est relativement long et les premières manifestations sont davantage lésionnelles que cliniques. Les signes cliniques associés sont par ailleurs peu spécifiques (faiblesse, anorexie, émaciation, fièvres oscillantes, toux sèche intermittente, diarrhée, adénopathies importantes) ou peuvent être totalement inexistants (OIE 2016). Les lésions apparaissent quant à elles plusieurs semaines à plusieurs mois après la contamination (Gorecki *et al.* 2012) et les bovins n'exprimeraient la maladie de manière clinique qu'à l'âge adulte (Griffin J.M. 1996).

La formation d'une lésion peut conduire à l'excrétion du bacille. Etant donnée la prédominance des lésions respiratoires, cette voie d'excrétion (notamment *via* le mucus nasal et trachéal) domine largement les autres voies telles que le lait, les urines ou encore les fèces (Neill *et al.* 2001). L'excrétion du bacille dans les bouses est faible et irrégulière même chez les bovins fortement infectés dans des conditions expérimentales (Neill *et al.* 1988). Elle résulterait de la déglutition de mucus infecté (Neill *et al.* 1988; Phillips *et al.* 2003).

2.1.1.2 M. bovis et les blaireaux

Le premier isolement, en 1971, de *M. bovis* chez le blaireau provenait d'une carcasse trouvée dans une ferme du Sud-Ouest de l'Angleterre où les troupeaux bovins étaient aussi infectés (Delahay *et al.* 2001). Depuis, il a été montré que l'infection au sein des populations de blaireaux était endémique en Grande Bretagne, et tuait peu d'individus. Elle ne perturbe pas de manière significative la densité ni la taille ou la structure des groupes sociaux (Corner *et al.* 2011). La progression lente de la maladie dans les populations concorde avec l'observation selon laquelle les individus infectés peuvent vivre plusieurs années et se reproduire tout en excrétant des bacilles. Par conséquent, les blaireaux sont des hôtes de maintenance idéaux, la durée d'excrétion de la bactérie pouvant potentiellement être longue (Delahay *et al.* 2001).

La voie d'entrée majeure de *M. bovis* chez le blaireau est la voie respiratoire, puis la voie transcutanée suite aux morsures par un congénère infectieux et enfin la voie orale (avec l'ingestion d'aliments souillés de particules aérosols ou des fèces, urine, crachats ou encore exsudats de blessures infectés) (Corner *et al.* 2011). Une transmission par voie pseudo-verticale (de la mère aux blaireautins) a également été évoquée (Wilesmith 1991; Morris *et al.* 1994).

L'infection à *M. bovis* tend à être de forme chronique, mais la sévérité de l'infection peut varier dans les populations naturellement infectées, avec des formes latentes sub-cliniques sans lésion

visible, des formes miliaires au niveau pulmonaire et extra-pulmonaire ou des formes sévères avec généralisation de l'infection, cachexie et mort (Corner *et al.* 2011).

La distribution des lésions au niveau de l'appareil respiratoire et des tractus digestif et urinaire, ainsi que dans les exsudats de lésions cutanées suggère une excrétion possible par ces voies (Gavier-Widen *et al.* 2001). L'excrétion respiratoire peut se faire sous la forme de particules aérosols ou de crachats (Corner *et al.* 2011). Dans les stades avancés de l'infection, chez des blaireaux présentant des grosses lésions pulmonaires et rénales, de fortes concentrations en bacilles ont été reportées dans les exsudats bronchiques (10^5-10^6 CFU/ml), dans les urines (10^2-10^5 CFU/ml) et dans les fèces (10^2-10^5 CFU/ml). Chez 65% des blaireaux présentant des lésions pulmonaires visibles, une excrétion fécale a également été trouvée (Gallagher *et al.* 1998).

2.1.1.3 M. bovis et l'environnement

M. bovis est considéré comme un agent pathogène intracellulaire obligatoire pour ses hôtes et pour lequel le mode de transmission le plus efficace reste le contact direct (Pollock & Neill 2002; Biet *et al.* 2005). Toutefois, sa capacité de persistance en dehors de ses hôtes a été démontrée, dans des environnements contaminés par les excrétions d'animaux infectieux (Biet *et al.* 2005) et est à relier à la présence d'une paroi cellulaire imperméable et à une croissance lente (Brennan & Nikaido 1995; Biet *et al.* 2005). Différents facteurs influencent la durée de cette persistance (voir 2.3).

2.1.2 Dépistage et confirmation de l'infection

2.1.2.1 Dépistage et confirmation chez les bovins

Deux tests permettent la détection de l'infection sur animaux vivants en élevage : le test d'intradermotuberculination (ID) et le dosage de l'interféron gamma (IFNγ).

Chez les bovins, l'ID repose sur la détection d'une réaction allergique (réaction à médiation cellulaire). L'injection de tuberculine (antigènes mycobactériens) réactive cette réponse, qui correspond à une hypersensibilité retardée (Keck *et al.* 2015). Le temps en jours entre l'infection et la détection possible avec ID varie de 14 à 22 jours (Barlow *et al.* 1997) mais peut aller jusqu'à 41 jours $[30\text{-}54]_{95\%}$ (Fischer *et al.* 2005; Alvarez *et al.* 2014). Il peut être utilisé avec l'injection de tuberculine bovine simple (IDS) ou comparée à la tuberculine aviaire (IDC). Ces tests provoquant une désensibilisation importante, un délai de six semaines doit être respecté entre deux ID (Tableau 4). Le site d'injection le plus efficace pour la détection de l'infection est l'encolure, qui doit être préféré à l'injection supra-caudale (Good *et al.* 2018).

Le dosage de l'IFNγ, test *in vitro*, s'effectue à partir d'un prélèvement sanguin dans lequel est dosé l'IFNγ, libéré par les lymphocytes T après stimulations à la tuberculine (de la Rua-Domenech *et al.*

2006). Il s'agit donc également d'un test allergique. Cette mesure doit être effectuée dans les six à huit heures suivant le prélèvement. Sa sensibilité est inférieure à celle de l'IDC ou de l'IDS mais sa spécificité est bonne (Tableau 4). La Commission européenne n'autorise pas son utilisation en remplacement de l'ID, mais il peut être utilisé en parallèle de l'ID pour améliorer la détection des bovins infectés dans le cadre des abattages partiels (Ladreyt 2017)) La France a par ailleurs obtenu l'autorisation de mettre en place un protocole expérimental visant à estimer la qualité de ce test réalisé 3 à 8 jours après un test de dépistage en ID non négatif (en série) et à évaluer la possibilité de l'utiliser en remplacement du test de recontrôle en ID 42 jours après la première détection. Réalisée entre 2013 et 2015, cette étude a mis en évidence une sensibilité significativement plus importante de l'IFNγ réalisé à 3 jours (0,95 $[0,88\text{-}1,00]_{95\%}$) qu'une IDC de recontrôle à 42 jours (0,45 $[0,30\text{-}0,60]_{95\%}$). Son utilisation permettrait donc de réduire le délai de blocage des bovins non-négatifs (Praud *et al.* 2016).

Dans le cadre de l'inspection de carcasse de routine ou suite à l'abattage diagnostique d'un bovin réagissant ou non-négatif à l'un des tests précédents, un troisième test de dépistage consiste à rechercher les lésions évocatrices de tuberculose observables sur la carcasse. Il s'agit de nodules fermes, blancs voire jaunes, fréquemment de petite taille. Ces tubercules peuvent développer une fibrose périphérique et une nécrose centrale caséeuse. L'inspection de carcasse de routine a une sensibilité plus faible que l'inspection renforcée (Tableau 4).

Afin de confirmer une suspicion, différents tests de confirmation sont pratiqués. Ces tests *post-mortem* font alors suite à une découverte de lésions à l'abattoir ou un abattage diagnostique suite à un test de dépistage non-négatif ou positif. Dans ces derniers cas, si aucune lésion n'est visible à l'œil nu, les échantillons doivent être prélevés aux sites préférentiels pour la bactérie : nœuds lymphatiques rétropharyngiens, pulmonaires, médiastinaux, supramammaires, mésentériques ou encore hépatiques. Une première analyse possible est histologique, avec examen microscopique des tissus lésionnels ou non après coloration (comme celle de Ziehl-Neelsen). Elle permet de détecter l'existence de lésions histologiques caractéristiques telles qu'une nécrose caséeuse, une minéralisation ou encore la présence de cellules épithélioïdes, de cellules géantes multinucléées et de macrophages (OIE 2016). Sa sensibilité est moyenne mais sa spécificité est optimale (Tableau 4).

La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) repose sur la détection d'une séquence d'ADN typique du complexe *M. tuberculosis* (Keck *et al.* 2015). Des amorces spécifiques de ce complexe sont utilisées, après amplification des échantillons, pour révéler par hybridation avec des sondes ou électrophorèse sur gel, la présence d'animaux positifs. Ce test rapide d'exécution possède une spécificité optimale (Tableau 4).

La culture bactérienne correspond à la croissance de la mycobactérie sur un milieu spécifique. La contrainte majeure de ce dernier test est la croissance lente des mycobactéries sur les milieux utilisés (Keck *et al.* 2015). Huit semaines sont nécessaires pour l'obtention d'un résultat positif et jusqu'à trois mois pour un résultats négatif (Ladreyt 2017). Sa sensibilité est légèrement plus faible que celle de la PCR mais sa spécificité est optimale (Tableau 4). Cette culture est effectuée par les laboratoires départementaux et peut être confirmée au Laboratoire National de Référence (LNR) de l'Anses – Maisons-Alfort.

Tableau 4 : Qualité des tests de dépistage et de confirmation utilisés chez les bovins (Nuñez-Garcia *et al.* 2017) (les valeurs issues de cette méta analyse sont les médianes individuelles avec leurs intervalles de crédibilité ($IC_{95\%}$))

Contexte		Test	Sensibilité ($IC_{95\%}$)	Spécificité ($IC_{95\%}$)
Prophylaxie	**Elevage**			
Dépistage	Elevage	IDS (encolure)	0,81 [0,52-0,94]	0,91 [0,63-1,00]
		IDC (encolure)	0,64 [0,48-0,78]	1,00 [0,99-1,00]
	Laboratoire	IFNγ	0,70 [0,63-1,00]	0,94 [0,88-0,97]
	Abattoir	Détection lésions routine	0,71 [0,37-0,92]	1,00 [0,99-1,00]
	Abattoir/laboratoire	Détection lésions renforcée	0,96 [0,82-1,00]	-
Confirmation	Laboratoire	Histopathologie	0,66 [0,41-0,84]	1,00 [0,95-1,00]
		PCR	0,86 [0,65-0,96]	1,00 [1,00-1,00]
		Culture bactérienne	0,74 [0,46-0,94]	0,99 [0,73-1,00]

Suite à une culture positive et/ou une PCR positive, un typage moléculaire est réalisé au LNR afin de préciser la souche de *M. bovis*. La méthode la plus utilisée est la détermination du spoligotype (Haddad *et al.* 2001) qui repose sur les propriétés d'une région du chromosome des membres du complexe *M. tuberculosis.* Cette région, considérée comme un marqueur stable de la souche (Boschiroli *et al.* 2015), est composée d'un nombre de copies d'une séquence directement répétée (région DR) entrecoupée d'éléments nommés « *spacers* » et non répétitifs. Le polymorphisme entre les souches vient de la variation en nombre et en identité de ces *spacers*. Le test utilise une membrane à laquelle les oligonucléotides, correspondant à chacun des 43 *spacers* connus, sont liés par covalence (Dale *et al.* 2001). Le typage moléculaire par la détermination des VNTR (*Variable Number Tandem Repeats*), réalisé en complément de la recherche du spoligotype, permet quant à lui de détecter des zones génomiques ayant un taux de changement plus rapide que dans la région DR et donc une analyse plus fine des souches (Allix *et al.* 2006; Hauer *et al.* 2015; Boschiroli *et al.* 2015).

2.1.2.2 Détection et confirmation chez les blaireaux

Chez les blaireaux, aucun test n'est pratiqué en France *in vivo*. Les blaireaux analysés sont ceux piégés au collet à arrêtoir dans le cadre de la surveillance de la faune sauvage et abattus par tir à la tête s'ils ne sont pas trouvés morts. Il peut également s'agir de blaireaux trouvés morts sur les bords de route (voir 2.2.2).

Les tests réalisés pour le dépistage de l'infection sont la PCR et la culture bactérienne. En cas de culture positive et/ou PCR positive, un typage moléculaire est réalisé pour préciser la souche de *M. bovis*. La qualité des tests est difficile à connaître pour le blaireau. La sensibilité de l'ensemble de la procédure diagnostique serait *a priori* plus faible que pour les bovins (l'état de dégradation des prélèvements et les polycontaminations éventuelles diminueraient la sensibilité de la culture bactérienne d'environ 35% et l'analyse groupée des échantillons conduirait à une diminution de la sensibilité de la PCR d'environ 15%). Les spécificités seraient quant à elles identiques à celles pour les bovins (Réveillaud 2017). Selon avis d'experts, la sensibilité de la PCR serait ainsi de 0,74 $[0,70\text{-}0,78]_{95\%}$ et celle de la culture bactérienne de 0,51 $[0,47\text{-}0,54]_{95\%}$ (Rivière 2016).

2.1.2.3 Détection dans l'environnement

Des essais d'analyse de l'air à l'intérieur des terriers de blaireaux infectés par *M. bovis* n'ont pas permis de détecter la mycobactérie par PCR et culture (Jones *et al.* 2013). En France cependant, plus précisément en Côte-d'Or, l'analyse d'échantillons environnementaux (eau de source, échantillons de sédiments et de sols de l'entrée de terriers de blaireaux) prélevés à proximité d'élevages bovins infectés a permis la détection d'ADN de *M. bovis*. Les seuils de détection minimum étaient de 2,5 CFU/g pour les prélèvements solides et de 5 CFU/100 ml pour les prélèvements liquides (Barbier *et al.* 2016a).

2.2 Surveillance, contrôle et situation épidémiologique de la tuberculose bovine chez les bovins et les blaireaux

La surveillance et le contrôle de la tuberculose bovine en France ont pour objectif de maintenir le statut indemne de la France et *in fine*, d'aboutir à son éradication. La France a en effet obtenu le statut officiellement indemne de tuberculose bovine en décembre 2000. Pour conserver ce statut, l'incidence cheptel annuelle doit rester en dessous de 0,1% de même que la prévalence cheptel instantanée au 31 décembre de chaque année, les bovins doivent être identifiés conformément à la législation européenne et tous les bovins abattus doivent être soumis à une inspection *post-mortem*. Enfin, les procédures de suspension et de retrait du statut officiellement indemne en élevage doivent être respectées (Directive 64/432/CEE du Conseil du 26 juin 1964) (Ladreyt 2017).

2.2.1 Surveillance et situation épidémiologique chez les bovins

L'Arrêté du 15 septembre 2003 définit les mesures de prophylaxie à mettre en place en France.

Une surveillance évènementielle doit être réalisée au sein des abattoirs, grâce à l'inspection de tous les animaux destinés à la consommation humaine. Certains organes doivent être plus particulièrement examinés, comme les poumons ou encore les nœuds lymphatiques rétropharyngiens, trachéobronchiques et médiastinaux. Si des lésions sont suspectées, les organes et nœuds lymphatiques associés doivent être envoyés dans un laboratoire agréé pour analyse par PCR et culture (Fediaevsky *et al.* 2013; Cavalerie *et al.* 2015).

La surveillance programmée doit être effectuée sur les bovins en élevage d'au moins six semaines et réalisée par IDS ou par IDC. La lecture du test d'ID doit se faire 72 heures après injection et un délai minimum de six semaines entre deux tuberculinations doit être respecté (voir 2.1.2.1) (Fediaevsky *et al.* 2013; Cavalerie *et al.* 2015).

Le rythme des contrôles de dépistage dans les élevages est défini par département, en fonction des taux de prévalence annuelle des troupeaux. Par défaut ce rythme est annuel, mais il peut devenir biennal (pour des taux inférieurs à 1% depuis deux ans), triennal (pour des taux inférieurs à 0,2% depuis quatre ans) ou quadriennal voire passer à un arrêt de la prophylaxie obligatoire (dans ces deux derniers cas, pour des taux inférieurs à 0,1% depuis six ans) (Figure 5).

En plus des mesures de surveillance programmée, des contrôles supplémentaires sont effectués dans le cadre des mouvements de bovins : lors d'un transport de plus de six jours, lorsque l'élevage de provenance est à risque ou à fort taux de remplacement ou enfin si, dans la région de provenance du bovin, la prévalence cumulée des cinq dernières années dépasse la prévalence nationale (Fediaevsky *et al.* 2013; Cavalerie *et al.* 2015).

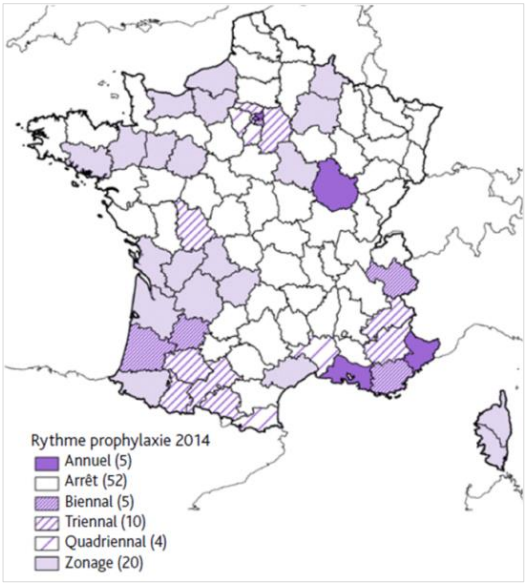


Figure 5 : Rythme des prophylaxies départemental pour le dépistage de la tuberculose bovine en France en 2014
(Cavalerie *et al.* 2015)

Dès qu'un test réalisé en surveillance programmée ou évènementielle est non-négatif, le bovin concerné devient un cas suspect de tuberculose bovine. L'élevage est alors soumis à un Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance (APMS). Un bovin devient un cas confirmé de tuberculose bovine quand l'identification de *M. bovis* a pu être réalisée ou que des lésions évocatrices de tuberculose bovine en histopathologie sont associées à une ID positive ou à une PCR positive (Fediaevsky *et al.* 2013; Cavalerie *et al.* 2015). L'élevage est alors soumis à un Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection (APDI) et doit procéder à un assainissement associant désinfection des locaux à l'abattage total du troupeau le plus souvent. Toutefois, un abattage partiel peut être réalisé : couramment pratiqué jusqu'en 1999, il a été de nouveau autorisé sous dérogation en 2008 pour certains départements, puis étendu à tout le territoire en 2014, sous certaines conditions fixées par la note de service NS/ DGAL/SDSPA 2014-541 (Ladreyt 2017). Les modalités pour que le troupeau retrouve sa qualification indemne sont précisées dans l'Arrêté du 19 septembre 2003.

Malgré la mise en place de cette surveillance, la tuberculose bovine est toujours présente sur le territoire français. Depuis 1995, le pourcentage d'élevages infectés a régulièrement diminué jusqu'en 2005. Puis, le nombre de foyers incidents a augmenté pour se stabiliser à un peu moins d'une centaine de nouveaux foyers par an. L'augmentation légère du taux d'incidence en 2012 a généré une certaine inquiétude concernant le maintien du statut indemne de la France vis-à-vis de cette maladie (Fediaevsky *et al.* 2013; Bénet & Praud 2014) (Figure 6B). Cette évolution de l'incidence est imputable à certaines zones géographiques où l'infection persiste : la Dordogne, la Côte-d'Or et les Pyrénées-Atlantiques – Landes (Figure 6A).

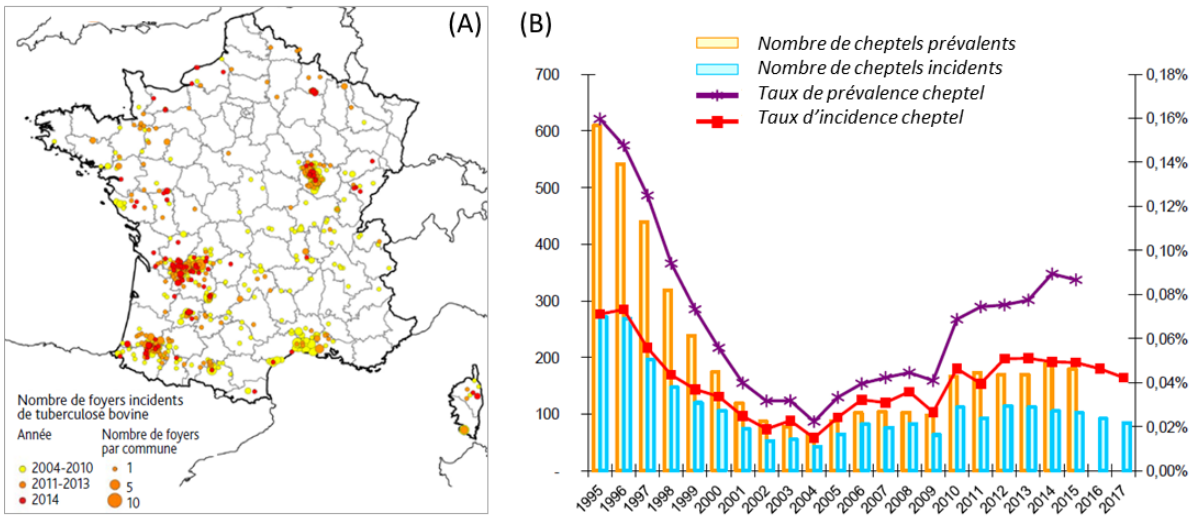


Figure 6 : Distribution communale des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2000 à 2014 (A) et évolution de la prévalence et de l'incidence de la tuberculose bovine de 1995 à 2015 (B)
(A : (Cavalerie *et al.* 2015); B : Boschiroli ML, communication personnelle)

Dans les Pyrénées-Atlantiques – Landes, les tests de dépistage sont réalisés sur les bovins chaque année dans les élevages des communes où au moins un élevage a été détecté comme foyer. Il s'agit d'IDC dans les élevages laitiers et d'IDS dans les autres types d'élevage. Les communes soumises à l'un ou l'autre de ces tests sont définies par Arrêté Préfectoral chaque année. Pour les autres communes, les tests de dépistage sont réalisés à un rythme biennal dans les Landes et triennal dans les Pyrénées-Atlantiques. Selon le contexte épidémiologique, un test de dépistage non-négatif ou positif est suivi d'un recontrôle ou d'un abattage diagnostic du (ou des) bovin(s) réagissant, ainsi que de tests de dépistage sur le reste du troupeau (tout ou partie). En cas détection d'infection à *M. bovis* par PCR et/ou culture, l'ensemble du troupeau est abattu. Le recours à l'abattage partiel est possible depuis 2014 mais sa mise en place s'est faite progressivement depuis cette date.

2.2.2 Surveillance et situation épidémiologique dans la faune sauvage et notamment chez les blaireaux

En 2001, les premiers cas de tuberculose bovine ont été trouvés sur des cerfs tués à la chasse en forêt de Brotonne (Normandie). Depuis, des animaux sauvages ont été détectés infectés à proximité de foyers bovins dans d'autres départements comme la Côte-d'Or, les Pyrénées-Atlantiques, la Dordogne, l'Ariège ou encore la Corse (Hars *et al.* 2010). A la fin de l'année 2011, à l'initiative du ministère de l'Agriculture, un réseau national de surveillance de la tuberculose au sein de la faune sauvage, appelé Sylvatub, a été créé. Il est géré par la Plateforme de Surveillance Epidémiologique de la Santé Animale (ESA) (Rivière *et al.* 2013; Fediaevsky *et al.* 2013; Cavalerie *et al.* 2015). La surveillance ainsi mise en place fait intervenir un réseau d'acteurs comprenant les chasseurs (Fédérations Départementales de Chasseurs (FDC)), les Services Départementaux de l'Office national

de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS), et les Groupements de Défense Sanitaire (GDS). Les espèces sauvages concernées par ce programme de surveillance sont le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) , le sanglier (*Sus scrofa*), le chevreuil (*Capreolus capreolus*) et le blaireau (*Meles meles*) (Rivière *et al.* 2013). Depuis sa création, différentes notes de service ont établi les modalités de sa mise en pratique (notes de service DGAL/SDSPA/N2011-8214 du 20 septembre 2011, DGAL/SDSPA/N2013-8129 du 29 juillet 2013 et DGAL/SDSPA/N2015-556 du 26 juin 2015).

Trois niveaux de surveillance ont été définis et sont appliqués à l'échelle départementale (Rivière *et al.* 2013; Réveillaud 2017) (Tableau 5). Le niveau 3 est le niveau où la surveillance est la plus forte. Il est appliqué dans les départements où la tuberculose a été mise en évidence dans la faune sauvage et/ou lorsqu'une grande zone d'endémie en élevage bovin est présente. Le niveau 2 concerne les départements où l'infection n'a pas été décelée dans la faune sauvage mais est suspectée compte-tenu de la présence de foyers bovins avec une prévalence intra-troupeau élevée, de la détection de lésions à l'abattoir ou encore de la proximité de zones où la faune sauvage a été détectée infectée. Enfin le niveau 1 est appliqué à tous les départements ne présentant pas de facteur de risque au regard de la faune sauvage (Réveillaud 2017) (Figure 7).

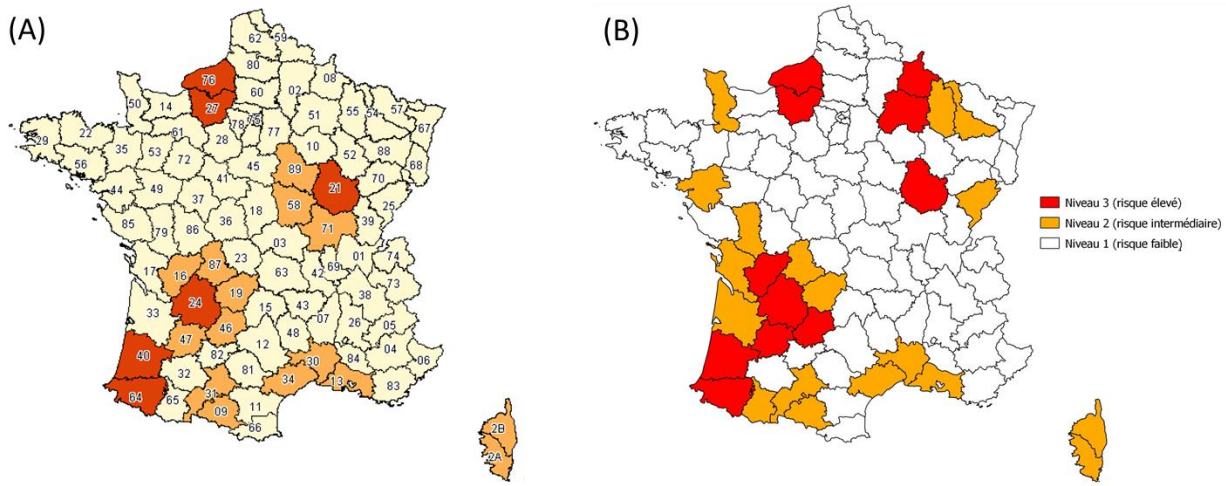


Figure 7 : Evolution des niveaux de surveillance Sylvatub entre 2011 et 2015
((A) : Note de service DGAL/SDSPA/N2011-8214 du 20 septembre 2011 ; (B) : note de service DGAL/SDSPA/2015-96 du 3 février 2015)

Ces niveaux de surveillance servent à définir les modalités de la surveillance évènementielle et de la surveillance programmée. Le niveau 1 n'inclut que la surveillance évènementielle alors que le niveau 3 inclut les deux types de surveillance. Les populations de blaireaux sont surveillées quel que soit le niveau de surveillance (Tableau 5).

Tableau 5 : Modalités de la surveillance Sylvatub en fonction du niveau (Note de service DGAL/SDSPA/N2015-556 du 26 juin 2015)

Type de surveillance	Modalités de la surveillance	Niveau 3	Niveau 2	Niveau 1
Evènementielle	Recherche de lésions évocatrices de tuberculose chez les cervidés et sangliers lors de l'examen de carcasse dans le cadre d'une pratique de chasse habituelle			
	Recherche de lésions évocatrices de tuberculose chez les sangliers, cervidés et blaireaux prélevés dans le cadre du réseau SAGIR (animaux morts ou mourants) dans son fonctionnement normal			
Evènementielle renforcée	Recherche systématique de tuberculose bovine sur les sangliers et les blaireaux, recherche si lésions sur les cerfs prélevés dans le cadre d'un renforcement du réseau SAGIR			
	Recherche systématique de la tuberculose sur les cadavres de blaireaux trouvés sur les routes			
Programmée	Recherche systématique de la tuberculose chez des blaireaux piégés en zone à risque			
	Recherche systématique de tuberculose bovine sur les sangliers, recherche si lésions sur les cerfs prélevés en zone à risque			

Tous les animaux sauvages détectés infectés *via* le dispositif Sylvatub l'ont été dans des zones où l'infection était déjà présente chez les bovins. Les types moléculaires retrouvés dans la faune sauvage sont ceux trouvés également chez les bovins dans les zones correspondantes, ce qui suggère fortement un système multi-hôtes faune sauvage- faune domestique (Hars *et al.* 2010; Rivière 2016) (Figure 8).

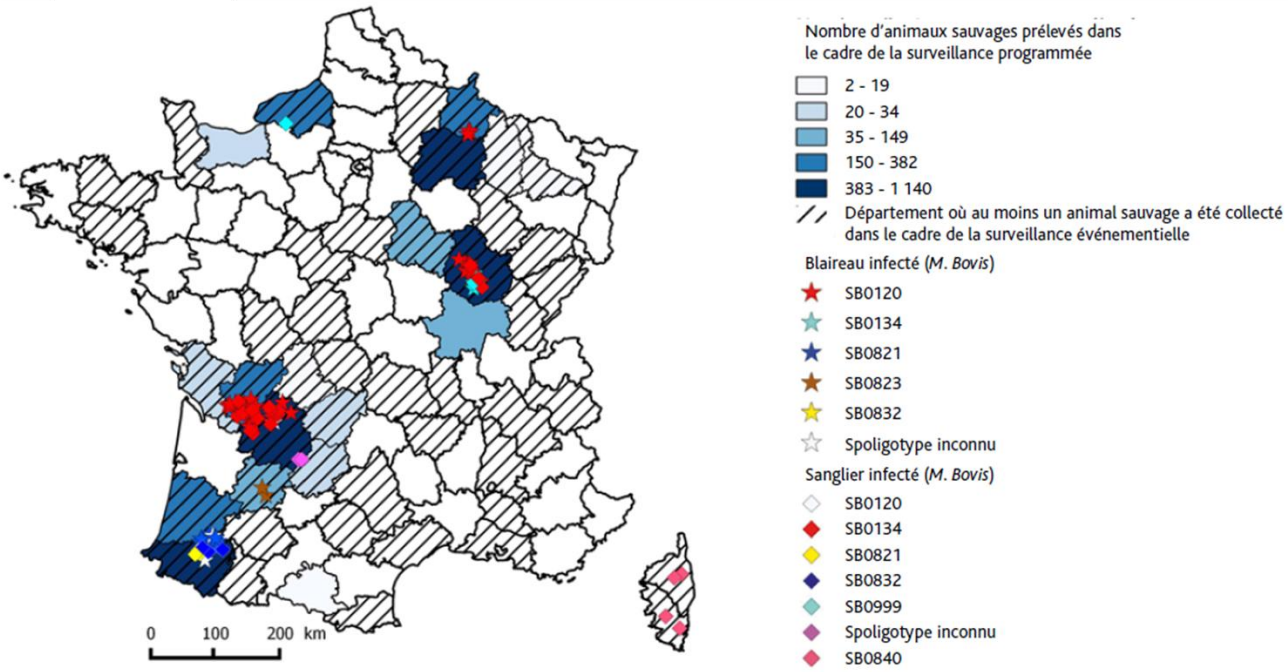


Figure 8 : Répartition et résultats des analyses effectuées dans le cadre du dispositif Sylvatub d'août 2013 à août 2014 pour le grand gibier et en 2014 pour les blaireaux
(Cavalerie *et al.* 2015)

2.3 Transmission et facteurs de risque de tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux

Pour que l'infection à *M. bovis* diffuse dans le système bovins-blaireaux, il faut que le pathogène soit transmis au sein de la métapopulation des bovins (*via* une transmission intra-élevage et inter-élevages), au sein de la métapopulation des blaireaux (*via* une transmission intra-groupe et inter-groupes) et enfin à l'interface entre ces deux métapopulations. De nombreux facteurs de risque d'infection ont été mis en évidence au sein du système bovins-blaireaux (Tableau 6). Les principales voies de contamination et modes d'excrétion ont été présentées précédemment (voir 2.1). Il s'agit donc ici davantage de comprendre les mécanismes de transmission envisageables dans le système bovins-blaireaux.

Entre individus, qu'il s'agisse de bovins au sein d'un élevage ou de blaireaux au sein d'un terrier principal (donc de blaireaux d'un même groupe social), les contacts nez-à-nez permettent la transmission du pathogène par voie aérosol. Pour les bovins, ces contacts sont particulièrement importants en période de stabulation et sont réduits, quoique toujours existants en période de pâturage. Les bovins ne consomment habituellement pas l'herbe souillée par les fèces d'autres bovins. Certains auteurs considèrent donc que la contamination directe *via* l'ingestion d'herbe contaminée par des selles est négligeable (Phillips *et al.* 2003; Humblet *et al.* 2009). La voie aérosol

serait donc prédominante (par inhalation de gouttelettes contaminées) (Tableau 6). Entre bovins de deux élevages différents, une transmission par contact direct peut survenir suite aux mouvements de bovins lors des achats et des ventes (Palisson *et al.* 2016), ainsi que lors de contacts par-dessus la clôture en période de pâturage (Humblet *et al.* 2009). Entre blaireaux de deux groupes sociaux différents, une transmission de *M. bovis* par contact direct peut survenir à l'occasion de combats en période de reproduction (Corner *et al.* 2011) ou lors de dispersion d'un blaireau vers un autre groupe social.

La recherche de lombrics dans la terre de pâtures (Garnett *et al.* 2002; Payne 2014) (où cette biomasse* est considérablement plus importante que sur les terres cultivées) fait de l'abondance de cet invertébré un des déterminants les plus importants pour la présence de blaireaux sur la pâture. Si le blaireau est infectieux, il peut alors contaminer la pâture par ses crachats, ses fèces (Benham & Broom 1991), ses urines voire même des écoulements d'abcès issus de plaies de morsure (Gallagher & Clifton-Hadley 2000). Les bovins infectieux en pâtures pourraient quant à eux contaminer le sol *via* les bouses (bien que l'excrétion par cette voie soit faible) ou les crachats (Phillips *et al.* 2003).

La persistance de la mycobactérie dans l'environnement dépend de multiples variables telles que les précipitations, la température, la sécheresse de l'air (Corner *et al.* 2011) ou encore l'ensoleillement (Gallagher & Clifton-Hadley 2000). Différents mécanismes ont été envisagés pour expliquer l'effet des précipitations : regroupement des bovins et augmentation des contacts directs entre eux, augmentation de la sensibilité à l'infection chez les bovins et les blaireaux ou encore fréquentation des pâtures par les blaireaux plus importante (Jin *et al.* 2013). La durée de persistance de *M. bovis* dans l'environnement a par ailleurs été estimée, dans des conditions expérimentales ou naturelles, pouvoir aller de quelques jours (Garnett *et al.* 2002) à plusieurs mois (Young *et al.* 2005; Broughan *et al.* 2016) (Tableau 6). Cette persistance dans l'environnement est plus importante en présence d'humidité (Humblet *et al.* 2009; Broughan *et al.* 2013). Dans des conditions expérimentales, des expositions à des taux d'humidité relative* décroissante ont en effet conduit à des réductions des temps de demi-vie des mycobactéries (temps au bout duquel 50% des colonies de mycobactéries étaient encore présentes dans le milieu de culture) : à 100% d'humidité relative, ce temps était de 43 jours, à 57% d'humidité relative, il était réduit à 8 jours et à 5%, à moins d'un jour (Broughan *et al.* 2016). En outre, la persistance de *M. bovis* est plus faible en présence d'ensoleillement celui-ci induisant sa dessiccation (Kelly & Collins 1978; Humblet *et al.* 2009). Ainsi, dans des conditions expérimentales, la durée de persistance de la mycobactérie dans des conditions ombragées peut être multipliée par deux comparée à des conditions ensoleillées (Broughan *et al.* 2016). La composition du sol semble aussi pouvoir améliorer cette persistance. Dans le Michigan, une étude menée dans 762 élevages bovins de statut d'infection connus (58 élevages infectés sur une

période d'étude de 11 ans) a en effet permis de montrer (grâce à un modèle Bayésien hiérarchique) une augmentation de 4% de l'odds d'être infecté pour une augmentation de 1% de pourcentage de sable contenu dans le sol des élevages (Walter *et al.* 2014). Les sols argileux profonds ont quant à eux montré un effet protecteur dans des conditions de terrain (dans le cadre d'analyses des facteurs environnementaux associés aux foyers de tuberculose bovine) (Johnston *et al.* 2005; Vial *et al.* 2015; Broughan *et al.* 2016). Le lombric pourrait quant à lui héberger *M. bovis* dans son tube digestif suite à son ingestion et le libérer dans l'environnement pendant une période allant jusqu'à quatre jours (Barbier *et al.* 2016b). Le rôle des protozoaires dans la persistance de *M. bovis* a été également évoqué (Rhodes *et al.* 2007). Expérimentalement, ces derniers ont en effet montré une capacité à survivre aux seins d'amibes enkystés (Taylor *et al.* 2003). Enfin des microorganismes tels que certaines espèces fongiques produisant des antibiotiques auraient également un effet sur la persistance de *M. bovis* dans le sol (Gallagher & Clifton-Hadley 2000). De l'ADN de *M. bovis* a par ailleurs été détecté par PCR dans des terriers de blaireaux et des latrines longtemps après qu'ils aient été abandonnés (Courtenay *et al.* 2006; Humblet *et al.* 2009; Barbier *et al.* 2016a).

La contamination des bovins suite à la présence de blaireaux infectieux sur les pâtures pourrait se produire lors de l'ingestion d'herbe souillée par les fèces de blaireaux mais il semble que les bovins aient un comportement d'évitement (Ward *et al.* 2010), qui peut cependant être modifié lors de pâturage tournant (Tableau 6), lorsque des liens hiérarchiques conduisent les bovins dominés à consommer ces zones souillées ou encore lorsque les densités de bovins sont élevées (Hutchings & Harris 1997). Les comportements exploratoires de carcasses de blaireaux moribonds ou morts par les bovins ne peuvent par ailleurs pas être exclus (Benham & Broom 1989). La contamination des blaireaux par les bovins reste quant à elle peu étudiée. L'hypothèse la plus probable reste l'ingestion de terre contaminée par les excrétas de bovins infectieux (Phillips *et al.* 2003).

La fréquentation par les blaireaux des bâtiments abritant les bovins a par ailleurs été constatée, *via* vidéosurveillance ou piégeage photo, lors de différentes études menées en Grande-Bretagne (Kruuk & Parish 1985; Ward *et al.* 2008) ou encore en France (Payne *et al.* 2015). L'attrait des ressources alimentaires dans ces bâtiments, en particulier en période de sécheresse rendant les lombrics rares, expliquent ces intrusions. Elles peuvent être accompagnées de mictions ou de défécation de la part des blaireaux à l'intérieur des bâtiments, pouvant parfois souiller les aliments (Ward *et al.* 2010).

Tableau 6 : Facteurs de risque et de protection de la tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux

Variable	Système bovins-blaireaux	Mécanisme	Contact	Effet	Références
Bovins					
Voisinage avec élevage infecté	Bovin-bovin inter-élevages	Augmentation du risque d'infection lors de voisinage avec un élevage infecté	Direct/ Indirect	↑	(Good *et al.* 2011; Claridge *et al.* 2012; Guta *et al.* 2014b; Marsot *et al.* 2016)
Contacts entre troupeaux l'été	Bovin-bovin inter-élevages	OR : 1,87 $[1,21\text{-}2,52]_{95\%}$ entre ces contacts et la survenue de tuberculose bovine dans un élevage	Direct	↑	(Cowie *et al.* 2014)
Achat de bovins	Bovin-bovin inter-élevage	Risque d'introduire un bovin infecté (variable selon nombre de bovins, prévalence de la zone de l'élevage vendeur…)	Direct	↑	(Palisson 2016)
Taille de pâture	Blaireau-bovin Bovin-bovin (inter-élevages et intra-élevage)	OR : 3,9 $[1,2–12,7]_{95\%}$ entre élevages possédant de grandes pâtures et la persistance de tuberculose bovine	Indirect Direct	↑	(Guta *et al.* 2014a)
Herbe courte	Blaireau-bovin Bovin-bovin intra-élevage	Augmentation du contact avec terre potentiellement contaminée	Indirect	↑	(Hutchings & Harris 1997; Ward *et al.* 2010)
Pâturage tournant	Blaireau-bovin	Diminution du contact avec terre potentiellement contaminée	Indirect	↓	(Ward *et al.* 2010)
		Herbe haute sur latrine de blaireau évitée lors du premier pâturage broutée préférentiellement au second pâturage		↑	(Hutchings & Harris 1997)
Pâturage *versus* stabulation	Bovin-bovin intra-élevage	Diminution des contacts rapprochés	Direct	↓	(Ameni *et al.* 2006; Humblet *et al.* 2009)
Partage de pâtures	Bovin-bovin inter-élevages	Transmission possible *via* la persistance de *M. bovis* dans le sol	Indirect	↑	(Humblet *et al.* 2009)
Partage de points d'eau	Bovin-bovin inter-élevages	OR : 4,1 $[1,1–15,1]_{95\%}$ entre élevages voisins partageant un point d'eau et le risque de tuberculose bovine	Indirect	↑	(Marsot *et al.* 2016)
Pression de pâturage faible	Blaireau-bovin	Limitation de la consommation d'herbe souillée par les urines de blaireaux infectés	Indirect	↓	(Hutchings & Harris 1997)
Distribution d'aliment au pâturage	Blaireau-bovin	Attractivité de la pâture pour le blaireau	Indirect	↑	(Kaneene *et al.* 2002; Humblet *et al.* 2009; Payne 2014)
Taille du troupeau	Bovin-bovin intra-élevage	Augmentation des contacts entre bovins	Direct	↑	(Humblet *et al.* 2009; Claridge *et al.* 2012; Broughan *et al.* 2016)
Proportion de vaches élevée	Bovin-bovin intra-élevage	Durée de présence plus importante des vaches augmente la probabilité d'un contact induisant une transmission (si vaches infectieuses)	Direct	↑	(Humblet *et al.* 2009; Good *et al.* 2011)
Epandage	Bovin-bovin intra-élevage	Epandage de fumier non stocké au préalable (contamination par inhalation d'aérosols ou par voie orale) (diminution du risque si stockage au moins 2 mois)	Indirect	↑	(Griffin *et al.* 1996; Humblet *et al.* 2009)
Blaireaux					
Contacts pendant phases de sommeil ou de toilettage	Blaireau-blaireau intra-groupe	Transmission par gouttelettes aérosol	Direct	↑	(Gallagher & Clifton-Hadley 2000)

Variable	Système bovins-blaireaux	Mécanisme	Contact	Effet	Références
Blaireaux					
Organisation en groupes sociaux	Blaireau-blaireau inter-groupes	Contacts entre groupes réduits et domaines vitaux distincts	Direct/ Indirect	↓	(Delahay *et al.* 2001)
		Affrontements et morsures en période de reproduction	Direct	↑	(Morris *et al.* 1994; Corner *et al.* 2011)
Abondance de lombrics sur les pâtures	Blaireau-blaireau intra-groupe Blaireau-bovin	Fréquentation des pâtures par les blaireaux plus importante	Indirect	↑	(Garnett *et al.* 2002; Payne 2014)
Sol meuble	Bovin-blaireau	Creusement des terriers facilité	Direct/indirect	↑	(Do Linh San 2006)
Végétation, structuration du paysage	Bovin-blaireau	Zones à fort couvert végétal, haies, lisières attractives pour les blaireaux	Direct/ Indirect	↑	(Do Linh San 2006; Payne 2014; O'Brien *et al.* 2016)
Contact avec blaireaux morts ou moribonds	Blaireau-bovin	Bovins explorant carcasse se contaminent par voie aérosol	Direct	↑	(Delahay *et al.* 2002)
Présence des blaireaux sur les pâtures	Blaireau-bovin	Excrétion de mycobactérie des animaux infectés et persistance dans l'environnement	Indirect	↑	(Benham & Broom 1991; Gallagher & Clifton-Hadley 2000; Phillips *et al.* 2003)
Herbe souillée par fèces de blaireau	Blaireau-bovin	Comportement d'évitement des bovins	Indirect	↓	(Benham & Broom 1991)
Environnement					
Présence de sable dans le sol	Blaireau (?)-bovin Bovin-bovin	Augmentation de 1% de la proportion de sable dans le sol augmente le risque d'être infecté pour un élevage bovin de 3,6% (taille des particules de sable : 2 µm)	Indirect	↑	(Walter *et al.* 2014)
Précipitations importantes	Bovin-bovin Blaireau-bovin	Fortes précipitations significativement associées à l'augmentation d'occurrence de tuberculose bovine	Direct Indirect	↑	(Jin *et al.* 2013)
Persistance de *M. bovis* dans le sol	Blaireau-bovin Blaireau-blaireau Bovin-bovin	Gènes de *M. bovis* présents 4 à 21 mois après contamination (PCR)	Indirect	↑	(Young *et al.* 2005)
Humidité (forte hygrométrie)	Blaireau-bovin Blaireau-blaireau Bovin-bovin	Durée de persistance optimaux quand humidité élevée	Indirect	↑	(Artois *et al.* 2004; Young *et al.* 2005; Humblet *et al.* 2009)
Température	Blaireau-bovin Blaireau-blaireau Bovin-bovin	Températures légèrement au-dessus de 0°C Sols entre 4°C et 37°C si humidité élevée	Indirect	↑	(Artois *et al.* 2004; Humblet *et al.* 2009) (Young *et al.* 2005)
Variabilité des températures et de la sécheresse atmosphérique	Blaireau-bovin Blaireau-blaireau Bovin-bovin	Plus faible variabilité de la température de l'air et de la VPD (pression de vapeur atmosphérique indicateur de la sécheresse atmosphérique) dans les zones infectées	Indirect	↓	(Wint *et al.* 2002)
Saison = printemps/été	Blaireau-bovin Blaireau-blaireau Bovin-bovin	Durée de persistance plus courte (échantillons de foin, terre, céréales et eau)	Indirect	↓	(Fine *et al.* 2011)
Ensoleillement	Blaireau-bovin Blaireau-blaireau Bovin-bovin	Durée de persistance deux fois plus courte dans des zones ensoleillées par rapport à zones ombragées	Indirect	↓	(Broughan *et al.* 2016)
Hétérogénéité du paysage	Blaireau-bovin	Augmentation de points de miction blaireau avec le nombre d'éléments linéaires de paysage traversés	Indirect	↑	(White *et al.* 1993)

De nombreux facteurs peuvent ainsi venir moduler les interactions dans le système bovins-blaireaux et favoriser ou limiter les contacts directs et indirects, mais également agir sur la persistance de *M. bovis* dans l'environnement partagé entre ces deux populations (Figure 9). Dans ce qui suit, nous définissons l'interface bovins-blaireaux comme la zone d'habitat partagée entre bovins et blaireaux, en excluant les bâtiments d'élevage.

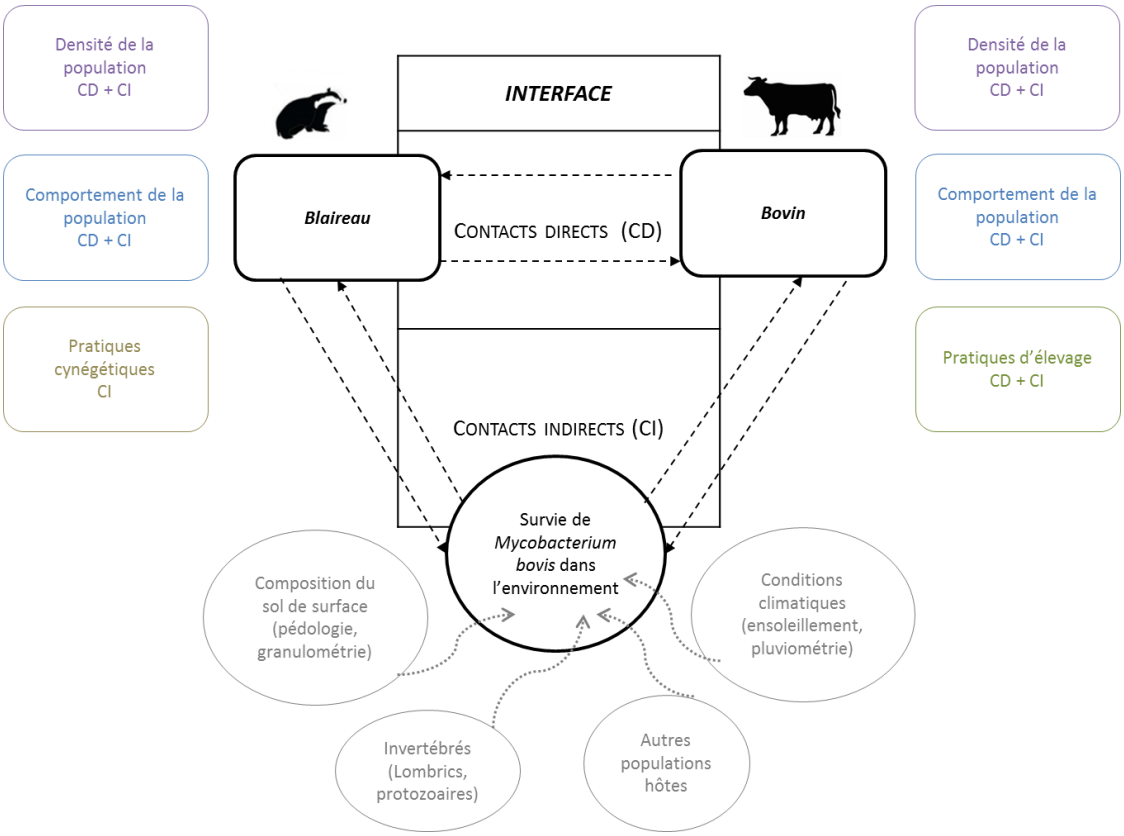


Figure 9 : L'interface bovins-blaireaux et les différentes catégories de facteurs de risque modulant les interactions et la transmission de *M. bovis*

Selon sa localisation géographique, un système bovins-blaireaux donné, incluant une interface entre ces deux populations, présente des caractéristiques qui lui sont propres et qui conditionnent la diffusion d'un pathogène donné dans ce système. Estimer l'impact de certaines variables environnementales, qui comme nous venons de le dire ont un effet sur la transmission de *M. bovis*, est donc un premier pas vers la compréhension de ce système. En outre, les contacts, qu'ils soient directs ou indirects, intra ou inter-espèces, jouent également un rôle essentiel dans la transmission de *M. bovis* et méritent donc d'être décrits pour un système donné. Enfin, l'aspect temporel de cette diffusion pourra être appréhendé par la compréhension de la dynamique de diffusion du pathogène dans le système.

3 Des outils statistiques et mathématiques pour la compréhension de la diffusion de *Mycobacterium bovis* dans un système bovins-blaireaux

3.1 Rôle de l'environnement : l'épidémiologie spatiale

L'épidémiologie spatiale peut être définie comme l'étude des variations spatiales de l'incidence ou du risque d'infection. Depuis l'enquête de John Snow en 1854 sur l'épidémie de choléra à Londres (Snow 1855), elle a eu un rôle de plus en plus important, notamment pour l'établissement de cartes de risque (Wint *et al.* 2002). La structure du paysage, sa composition et sa configuration peuvent en effet influencer le risque d'une infection ou son incidence (Ostfeld *et al.* 2005). L'objectif est donc de caractériser le paysage et de déterminer si ses caractéristiques sont associées de manière significative ou non à des données épidémiologiques telles que l'incidence ou encore les niveaux d'infection ou de prévalence pour les populations d'intérêt. Ces dernières décennies, l'acquisition d'images par satellite a permis de disposer d'une grande variété de données de qualité permettant de décrire le paysage.

La définition d'une échelle en adéquation avec l'unité épidémiologique d'intérêt est l'enjeu majeur de cette méthode (Wiens 1989; McGarigal 2015). Pour une espèce sauvage par exemple, il faudra veiller à ce que les données disponibles soient définies à une échelle spatiale au moins aussi petite que le domaine vital. L'échelle temporelle devra aussi permettre de distinguer finement les variations des niveaux d'infection (Ostfeld *et al.* 2005). Enfin les caractéristiques du paysage doivent être choisies en fonction des facteurs de risque connus pour l'infection.

Les données spatiales sont stockées dans des fichiers au format vectoriel (fichiers de type *shapefile*) pour les données de type point, lignes ou polygones ou au format *raster* lorsque les données sont stockées dans des pixels. Le système de projection utilisé doit également être cohérent entre les différentes sources de données.

Différents indices et variables peuvent être calculés pour rendre compte des particularités du paysage.

- *Données météorologiques* : les températures, précipitations, vitesses du vent, pressions de vapeur d'eau ou encore ensoleillements peuvent être collectées dans le cadre d'un protocole précis ou être extraites de bases de données en libre accès. Leur utilisation en épidémiologie est justifiée par leur impact sur les comportements des populations domestiques et sauvages (Wint *et al.* 2002) mais également sur les conditions de persistance d'un pathogène donné.

- *Données populationnelles* : pour les populations domestiques, l'enregistrement obligatoire des animaux dans certains pays et pour certaines espèces permet de calculer de manière précise les densités de population. Pour les populations sauvages, une telle connaissance est impossible et des estimations de la population sont nécessaires. On préfère alors parler d'abondance, définie comme le nombre d'individus estimé pour une population donnée, par unité de surface. Pour les espèces chassables, impliquées dans le système multi-hôtes d'intérêt pour l'étude de la tuberculose bovine, telles que le sanglier ou le cerf, les tableaux de chasse annuels par exemple sont une source de données précieuse et permettent d'intégrer ces populations dans les modèles (Marsot *et al.* 2016). Le recensement des animaux morts ou moribonds trouvés sur les bords de route a permis de calculer des indices de densité relative pour différentes espèces de Mustélidés (Calenge *et al.* 2015). La méthode de *distance sampling* (Thomas *et al.* 2010) a été utilisée pour estimer les densités de terriers notamment en Côte-d'Or (Payne 2014) et en Dordogne (Réveillaud 2011). L'estimation des tailles de groupe grâce au piégeage photographique sur les terriers principaux a dans un deuxième temps permis une estimation de la densité de blaireaux (Payne 2014). Ces données populationnelles sont intéressantes en épidémiologie pour leur impact sur le potentiel d'expansion de l'agent pathogène dans les populations d'intérêt. Elles peuvent par ailleurs être complétées par les données démographiques humaines qui caractérisent pour les populations sauvages en particulier, le dérangement anthropogénique (Wint *et al.* 2002).
- *Composition et fragmentation du paysage :* la couverture végétale peut permettre de caractériser des habitats favorables pour les espèces sauvages. Pour les espèces domestiques, la localisation des pâtures ou des bâtiments d'élevage permet de représenter la distribution spatiale des populations. La superposition des zones d'habitats favorables permet quant à elle de déterminer les zones d'interactions possibles (Cappelle *et al.* 2011; Barasona *et al.* 2014). D'autres éléments du paysage peuvent également être pris en compte, comme les cours d'eau ou les mares qui constituent autant de points d'abreuvement et de zones d'interaction possibles entre individus d'une même population ou entre plusieurs populations (Barasona *et al.* 2016; Payne *et al.* 2017). Les cours d'eau peuvent également constituer des barrières naturelles empêchant les déplacements de populations. Les axes routiers ou ferrés créent quant à eux des barrières artificielles et peuvent renseigner sur les limitations des mouvements d'animaux.
- *Diversité du paysage* : la diversité de types de paysage et l'agencement des différents patches les uns avec les autres apportent des informations précieuses sur les distributions possibles des populations ainsi que sur les interactions possibles. Différents indices peuvent être calculés parmi lesquels l'indice de Simpson qui représente la probabilité que deux patches tirés au hasard dans la zone d'étude appartiennent au même type de paysage. L'indice de contagion permet quant à lui de rendre compte de l'agencement des patches les uns par rapport aux autres. Il combine les

probabilités qu'un pixel de l'unité spatiale appartienne à un certain type de paysage et que conditionnellement à ce type, les pixels adjacents appartiennent à un type différent (McGarigal 2015).

- *Topographie et relief* : l'altitude serait corrélée à l'abondance de certaines populations comme c'est le cas pour le blaireau (Broughan *et al.* 2013). On peut également lui associer des pratiques d'élevage différentes. A partir de ces données d'altitude, il est possible de tracer des courbes de niveau, de calculer la pente ou encore des indices rendant compte du relief de surface encore appelés indices de rugosité de terrain. Trois indices de rugosité de terrain ont été décrits. Le LSRI (*Land Surface Ruggedness Index*) quantifie la densité en courbes de niveaux d'une zone donnée (Sappington *et al.* 2007). Le TRI (*Terrain Ruggedness Index*) est pour un pixel donné la racine carrée des carrés des différences d'altitude entre ce pixel et ses huit pixels voisins (Riley *et al.* 1999), le TRI d'une zone étant la moyenne des TRI de chacun de ses pixels. Enfin, le VRM (*Vector Ruggedness Measure*) est la mesure de la dispersion des vecteurs octogonaux à la surface du terrain (Sappington *et al.* 2007) (Figure 10).

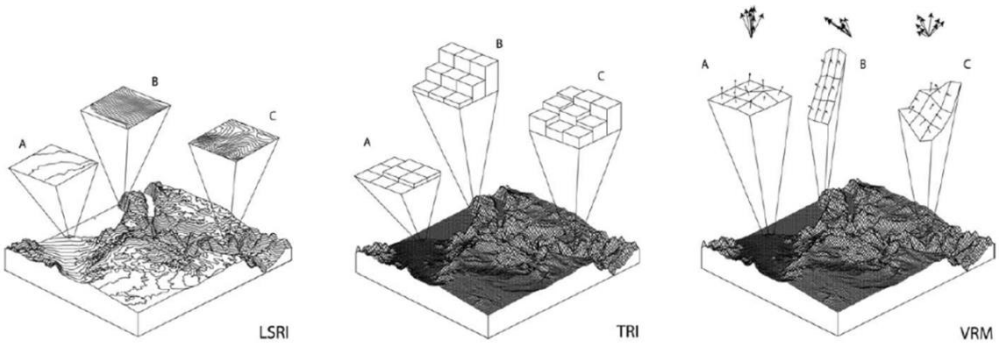


Figure 10 : Comparaison de trois indices de rugosité de terrain (LSRI : Land Surface Ruggedness Index ; TRI : Terrain Ruggedness Index ; VRM : Vector Ruggedness Measure) (Sappington *et al.* 2007)

TRI et LSRI peuvent être élevés pour des reliefs de surface peu accidentés si la pente est importante. Le VRM est faible dans les zones peu pentues ou escarpées mais élevé dans les zones escarpées avec un relief de surface accidenté (Sappington *et al.* 2007).

- *Composition et structure du sol de surface* : la composition du sol de surface (pédologie) peut avoir un impact sur la persistance du pathogène (Humblet *et al.* 2009). La base données LUCAS (*Land Use and Land Cover Area Frame Survey*) de 2009 est particulièrement intéressante. Issue de 20 000 échantillons de sol de surface (20 cm de profondeur) réalisés dans 25 pays de l'Union européenne, dont la France, elle comprend les pourcentages de fragments grossiers, d'argile, de sable et de limon, le pH, les quantités de carbone organique, de phosphore, de nitrogène ou encore de potassium

disponible (Tóth *et al.* 2013). La prédiction des caractéristiques de texture du sol (argile, limon et sable) et de fragments grossiers, à l'échelle européenne, a été réalisée avec une résolution de 500 m par la méthode de régression multivariée par *spline adaptative* (MARS) (Ballabio *et al.* 2016).

- *Dérangement anthropogénique* : la présence et les activités humaines peuvent avoir un impact sur les comportements des populations sauvages. La quantification de la démographie, la distance aux lumières de ville (Wint *et al.* 2002), la distance aux bâtiments (Marsot *et al.* 2016) sont des exemples de variables pouvant être prises en compte.

La limite majeure de cet outil d'analyse est qu'il ne permet que d'envisager les mécanismes de transmission possibles sous-jacents sans permettre de les prouver.

3.2 Rôle des contacts intra et inter-espèces : l'analyse de réseaux sociaux

De nombreux systèmes complexes dans la nature peuvent être décrits par des réseaux complexes (Wang & Chen 2003), dont l'étude rend alors possible la quantification des schémas d'interactions (Silk *et al.* 2017). En écologie, les réseaux sociaux sont largement utilisés pour étudier les interactions d'animaux entre eux : leur structure, leur caractère plus ou moins dense, central ou modulaire sont en effet influencés par la manière dont les animaux interagissent entre eux (Sueur *et al.* 2015). En épidémiologie, cette approche intègre aux structures de contacts des informations sur le statut d'infection des individus et permet de dégager les interactions structurellement décisives pour la transmission d'un pathogène donné. Chaque unité épidémiologique d'intérêt est alors représentée par un nœud dans le réseau et les interactions susceptibles de transmettre l'agent infectieux par des liens entre ces unités. Le réseau de contacts permet ainsi de représenter les différents types de contacts permettant potentiellement la transmission de l'agent pathogène entre les nœuds le composant. Lorsque l'interaction a un sens, un nœud origine et un nœud destinataire peuvent être distingués. On parle alors de réseau dirigé. C'est le cas par exemple dans un réseau de commerce entre élevages, où les élevages vendeurs sont des nœuds origines et les élevages acheteurs des destinataires (Palisson *et al.* 2016). Dans le cas contraire, le réseau est non dirigé ou bidirectionnel, comme dans un réseau de voisinage entre pâtures (Palisson *et al.* 2017). Enfin, il est possible d'attribuer des poids aux liens, comme par exemple la fréquence de vente entre deux élevages ou le nombre d'animaux échangés.

Différents indicateurs peuvent être calculés pour caractériser le réseau (indicateurs réseaux), ses nœuds (indicateurs de nœuds) et leur agencement dans le réseau (modularité). La distribution des indicateurs de nœuds du réseau permet également de caractériser le réseau. Pourront ainsi être calculés la densité, l'assortativité, l'intermédiarité ou encore la transitivité moyenne du réseau. La distance entre deux nœuds dans le réseau est mesurée en nombre de liens. Le degré d'un nœud correspond au nombre de ses voisins (en lien direct). Le géodésique est quant à lui défini comme la

plus courte distance entre deux nœuds du réseau (Tableau 7). Il est utilisé pour définir les composants, éléments du réseau où chaque paire possible de nœuds est reliée par un géodésique. L'étude de ces composants est particulièrement intéressante en épidémiologie : un agent infectieux introduit dans un des nœuds du composant peut se propager de proche en proche, les nœuds y étant directement ou indirectement connectés les uns aux autres.

Parmi les réseaux complexes, la découverte de propriétés particulières communes à certains réseaux a conduit à la définition des différentes topologies regroupées en quatre grandes familles : les réseaux aléatoires (ou *random*, où les nœuds sont homogènes et la distribution de leurs degrés suit approximativement une loi de Poisson), réguliers (ou *lattices*, où chaque nœud est relié à un petit nombre de ses voisins), petit monde (ou *small-world*, où les nœuds sont connectés à un petit nombre de nœuds voisins eux-mêmes connectés entre eux, mais possèdent également de rares connexions avec des nœuds distants) et libre d'échelle (*scale-free*, où certains nœuds (les *hubs*) sont connectés à de nombreux autres, eux-mêmes connectés à peu d'autres nœuds) (Wang & Chen 2003) (Figure 11). Dans un réseau aléatoire, l'introduction d'un agent pathogène conduit rapidement à un envahissement de tous les nœuds du réseau. Dans un réseau régulier, le pathogène se propage en vague épidémique. Dans un réseau petit monde, le pathogène se propage par vague, avec des sauts en avant du front. Dans un réseau libre d'échelle, le pathogène peut se propager très rapidement dans le réseau du fait de la présence de *hubs*.

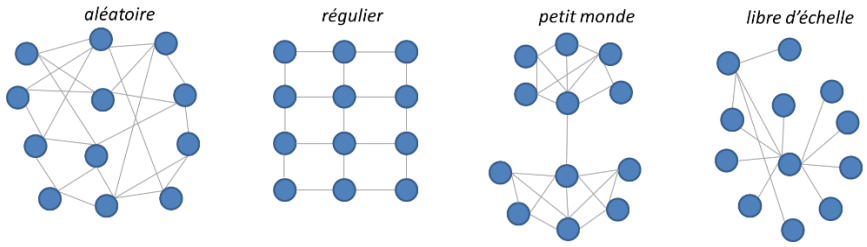
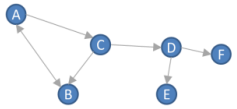
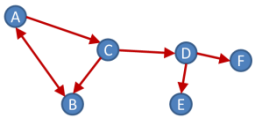
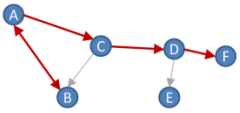
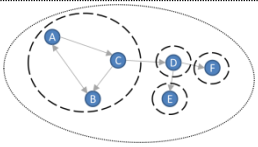


Figure 11 : Représentation schématique de la topologie des quatre types de réseaux complexes

L'analyse statistique du réseau peut également permettre de confirmer ou infirmer le rôle du réseau dans la diffusion d'un pathogène. C'est le cas du test *k* proposé par VanderWaal *et al.* (2016). Ce test non paramétrique a en effet pour objectif d'évaluer si la configuration observée des nœuds infectés dans le réseau de contacts peut résulter d'un processus de transmission. Il est basé sur le calcul de la statistique *k*, définie comme le nombre moyen de cas (c'est-à-dire de nœuds infectés) parmi les voisins d'un nœud infecté (l'approche peut être facilement étendue à des voisins d'ordre supérieur à un). La valeur observée de cette statistique est alors comparée à la distribution de cette même statistique obtenue en réattribuant aléatoirement les cas, ce qui correspond alors à la simulation des configurations possibles des cas sous l'hypothèse nulle de l'absence d'association

entre la localisation des cas d'infection et la structure du réseau. La valeur *p* empirique du test *k* est la proportion de permutations pour lesquelles la statistique *k* est plus importante que celle observée (VanderWaal *et al.* 2016).

Tableau 7 : Eléments de description des réseaux et leurs significations

		Dénomination	Définition	Réseau exemple
RESEAU	Indicateurs	*Taille du réseau (nombre de nœuds)*	Nombre de nœuds total inclus dans le réseau.	 $N = 6$ nœuds
		Nombre de liens	Nombre de liens total reliant les nœuds du réseau (Dubé *et al.* 2009). Dans un réseau dirigé, il est possible de distinguer les liens entrants des liens sortants.	 $E = 7$ (nœud C : 2 liens sortants et 1 entrant)
		Diamètre	Plus long géodésique (chemin le plus court entre deux nœuds du réseau parmi les paires de nœuds possibles)(Wang & Chen 2003; Dubé *et al.* 2009)	 $D = 4$ (3 pour un réseau non dirigé)
		Densité	Nombre de liens observés parmi tous ceux possibles entre deux nœuds du réseau (Dubé *et al.* 2011a).	$\delta = \frac{E}{N(N-1)} = 0{,}23$ $\delta = \frac{2E}{N(N-1)}$ (pour un réseau non dirigé : 0,47)
		*Longueur de chemin moyen (*average path length*)*	Longueur moyenne du géodésique : distance moyenne entre deux nœuds v_i et v_j parmi toutes les paires de nœuds dans le réseau (Wang & Chen 2003).	$l = \frac{\sum_{i \neq j} d(v_i, v_j)}{N(N-1)} = 2$ (pour un réseau non dirigé : 1,87)
	Modularité	*Nombre de composants*	Ensemble de nœuds tel qu'il existe un géodésique entre chaque paire possible de nœuds. Dans un réseau dirigé, les composants faiblement connectés ne prennent pas en compte la direction des liens, à l'inverse des composants fortement connectés (Robinson *et al.* 2007).	 4 composants fortement connectés (FC), 1 faiblement (fC) ou pour un réseau non dirigé
		Taille du plus gros composant	Le composant avec le nombre maximal de nœuds (Dubé *et al.* 2011a).	4 dans le cas FC 6 dans le cas fC
NŒUDS	Indicateurs	*Degré*	Nombre de voisins d'un nœud (Wang & Chen 2003). Degrés entrants (k_i^{in}), sortants (k_i^{out}) ou totaux (k_i) peuvent être calculés pour un réseau dirigé.	$\frac{\sum_i k_i^{in}}{N} = 1{,}17$; $\frac{\sum_i k_i^{out}}{N} = 1{,}17$ $\frac{\sum_i k_i}{N} = 2{,}33$; pour un réseau non dirigé : 2
		Assortativité	Corrélation (Pearson) entre les degrés de nœuds voisins (Newman 2002; Csardi & Nepusz 2006).	Assortativité du réseau exemple= 0,26
		*Intermédiarité (*betweenness*)*	Proportion de géodésiques passant par ce nœud (Dubé *et al.* 2011a).	Intermédiarité du réseau exemple = 0,14
		Transitivité (coefficient de clustering*)*	Proportion des paires de voisins d'un nœud qui sont aussi voisins entre eux (Wang & Chen 2003).	$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i-1)}$ pour un nœud v_i Transitivité du réseau exemple : $C = \frac{\sum_i C_i}{N} = 0{,}37$

3.3 Rôle de la dynamique de propagation : la modélisation mathématique

Les modèles dynamiques, comme leur nom l'indique, permettent de représenter la diffusion d'un pathogène dans une population au cours du temps. Le recours à ces modèles repose sur la volonté de mieux comprendre la propagation d'une infection et/ou sur celle de pouvoir prédire son évolution (Keeling & Rohani 2008) et de simuler différentes mesures de lutte afin de choisir les plus efficaces (Vynnycky & White 2010).

Le temps peut être pris en compte de manière continue (modèles en temps continu) ou à l'aide de pas de temps (modèles à temps discrets) adaptés à l'histoire naturelle de l'infection (ce pas de temps ne pouvant pas être inférieur à la plus petite durée qu'un individu passe dans un état de santé en moyenne) (Figure 12). Dans le cas d'une infection à évolution rapide telle que l'influenza aviaire, le pas de temps pourra être le jour, tandis que pour une infection à évolution plus lente telle que la tuberculose, le pas de temps pourra être le mois (Vynnycky & White 2010). Si le choix d'une représentation de l'infection grâce à un modèle à temps continu permet une représentation fine, elle est très coûteuse en calculs. Les modèles à temps discret, avec un pas de temps pertinent représentent donc un bon compromis entre modélisation précise et temps de calcul raisonnable.

La clé de voûte des modèles dynamiques est la représentation des différents états de santé : l'état sain (noté S) pour les individus sensibles* non encore infectés, l'état latent (noté E) pour les individus infectés mais ne pouvant pas encore transmettre le pathogène, l'état infectieux (noté I) pour les individus infectés et pouvant transmettre le pathogène et enfin l'état guéri (noté R pour « retiré ») pour les individus ayant apporté une réponse immunitaire efficace conduisant à l'élimination du pathogène (Figure 12). Pour une infection donnée, la succession des différents états de santé à prendre en compte est choisie en fonction de l'histoire naturelle de l'infection. Par exemple, une infection à période de latence courte, avec guérison possible et immunisation, sera représentée par un modèle de type SIR, alors qu'une infection à période de latence longue, sans guérison possible, sera représentée par un modèle de type SEI (Vynnycky & White 2010).

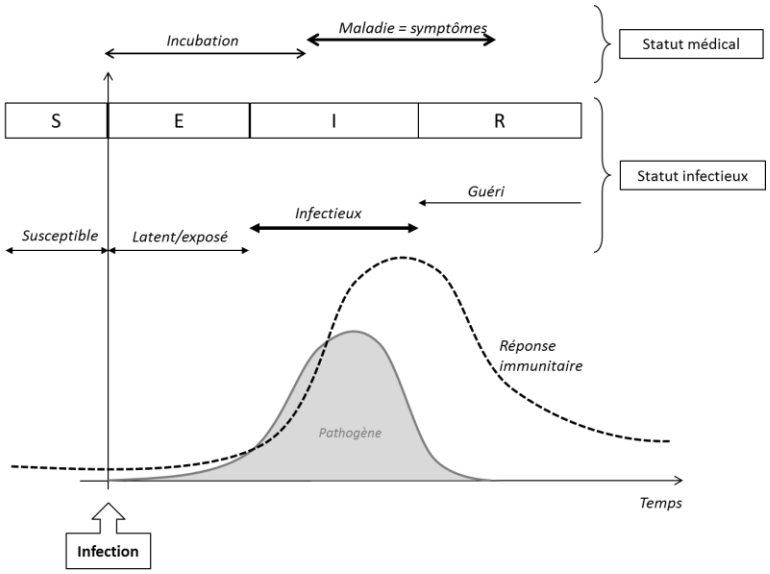


Figure 12 : Représentation schématique des différentes phases suivant l'infection chez un hôte pour un pathogène donné
(aire grisée : évolution du pathogène au sein de l'hôte ; ligne pointillée : évolution de la réponse immunitaire ; l'hôte infecté peut commencer à être infectieux avant l'apparition des premiers symptômes : l'infection (correspondant à l'évolution de la réponse immunitaire de l'individu) doit être distinguée de la maladie (apparition des premiers symptômes)) (d'après (Keeling & Rohani 2008))

L'évolution de la démographie peut également être modélisée, en particulier si la durée de l'épidémie est longue. Toutes les entrées et sorties des individus constituant la population sont ainsi représentées. Il s'agira entre autres de tenir compte des taux de naissance, de mortalité ou encore des mouvements d'individus entrant et sortant de la population. L'ensemble de ces valeurs correspond aux paramètres démographiques du modèle. Pour les populations sauvages, la capacité de charge est un paramètre important, qui fixe la taille maximale d'une population (Dhondt 1988). Elle est liée aux limites de capacité d'occupation d'un territoire par une population donnée (reposant en particulier sur les ressources alimentaires (del Monte-Luna *et al.* 2004)). Les tailles de population domestiques sont quant à elles dépendantes de caractéristiques zootechniques des élevages (bâtiments, pâtures, *etc.*).

Dans un modèle dynamique, pour représenter la transmission d'un pathogène, on cherche donc à représenter les contacts entre individus I et S, en fonction du temps et à déterminer la proportion de ces contacts efficaces au regard de la transmission. Différents taux de transition d'un état de santé à un autre régulent ainsi l'évolution de l'infection au sein du système au cours du temps et constituent autant de paramètres du modèle. L'écriture d'équations permet alors de calculer l'évolution du nombre d'individus pour chaque état de santé au cours du temps (Figure 13).

- $S(t+1) = S(t) - \lambda(t)S(t)$
- $E(t+1) = E(t) + \lambda(t)S(t) - \alpha^{-1}E(t)$
- $I(t+1) = I(t) + \alpha^{-1}E(t)$

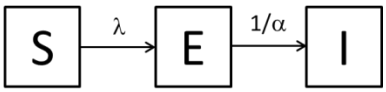


Figure 13 : Exemple de modèle SEI avec ses paramètres de transition entre les différents états de santé ($\lambda(t)$: force d'infection ; α : périodede latence)

La force d'infection $\lambda(t)$ est définie comme le taux de transition entre S et I au pas de temps t. Elle dépend du nombre d'individus infectieux $I(t)$ et de leurs contacts avec les individus sains $S(t)$. L'hypothèse généralement faite est celle du principe d'action de masse (*homogeneous mixing*) au sein d'un groupe où tous les individus d'un compartiment ont la même probabilité de changer d'état. On peut alors écrire $\lambda_t = \beta I(t)$, avec β le nombre de contacts efficaces par unité de temps par individu I, encore appelé taux de transmission. La transition de l'état E vers l'état I dépend quant à elle de la période de latence α.

En outre, différents choix doivent être faits selon les objectifs du modèle, mais également selon le coût en temps de calcul : doit-on représenter une situation moyenne (modèle déterministe) ou tenir compte du hasard (modèle stochastique) ? Peut-on regrouper tous les individus d'un même état de santé (modèle à compartiments) ou faut-il les représenter individuellement (modèle individu centré) ? Les contacts augmentent-ils avec la taille de la population (modèle densité dépendant) ou pas (modèle fréquence dépendant) ? Les modèles déterministes sont peu coûteux en temps de calcul mais, avec les mêmes conditions initiales, le modèle conduira toujours à des résultats de simulation identiques. Dans les modèles stochastiques, le hasard est introduit en considérant chaque évènement comme aléatoire (Keeling & Rohani 2008). Un grand nombre de simulations permettra alors d'approcher la variabilité des situations. De la même manière, les modèles à compartiments simplifient la représentation de la population dans ses différents états de santé. Les modèles individus centrés permettent quant à eux de représenter les variabilités individuelles mais seront coûteux en temps de calcul. Enfin, le choix d'un modèle à transmission fréquence dépendante conduira à calculer une force d'infection indépendante de la densité de population, soit $\lambda(t) = \frac{\beta}{N(t)} I(t)$ où $N(t)$ est la taille de la population à l'instant t. A l'inverse, dans les modèles à transmission densité dépendante, la force d'infection augmentera avec le nombre d'individus I avec $\lambda(t) = \beta I(t)$.

4 Problématique et objectifs de la thèse

La tuberculose bovine à *M. bovis*, maladie infectieuse zoonotique, est présente en France à un niveau globalement faible qui justifie le statut officiellement indemne obtenu en 2001. Cette persistance est liée à l'existence de zones où la circulation est plus intense telles que la Côte-d'Or, la Dordogne et les Pyrénées-Atlantiques – Landes. Les enjeux entrant en ligne de compte pour la lutte contre cette infection chronique, difficile à éradiquer, sont multiples. Tout d'abord, un enjeu fort existe pour la santé animale du fait du caractère multi-hôtes de cette infection. Au sein des populations domestiques en France, l'infection est retrouvée majoritairement chez les bovins considérés comme la partie domestique du réservoir. Certaines populations sauvages sont également touchées de manière régulière, telles que les cerfs (Réveillaud 2017), les chevreuils (Lambert *et al.* 2017), les sangliers et les blaireaux (Réveillaud 2017). Enfin, les renards ont également été identifiés récemment comme hôtes potentiels (Michelet *et al.* 2018). A ces enjeux pour la santé animale, s'ajoute un enjeu pour la santé publique. La contamination des humains reste en effet possible bien que très rare en France depuis la pasteurisation du lait (mise en place en France dans la première moitié du XX^{e} siècle) (Anses 2011) et concerne certaines catégories professionnelles chez qui le risque de transmission par inhalation ou plaie est non nul du fait de leur proximité avec les espèces sauvages ou domestiques sensibles. Ainsi, vétérinaires, personnels d'abattoir, éleveurs mais également chasseurs font partie des personnes potentiellement à risque. L'impact psychologique chez les éleveurs est en outre très lourd lorsque les troupeaux doivent être abattus pour assainissement. Les affrontements entre associations de protection de la nature et chasseurs, piégeurs ou encore éleveurs constituent également un élément sociétal complexe à prendre en compte dans la lutte contre la tuberculose bovine. Un dernier enjeu est enfin l'enjeu économique et le coût important dévolu à la lutte contre la tuberculose bovine pour l'Etat pour le maintien du statut indemne, nécessaire aux échanges communautaires. A titre d'illustration, en 2014, ces coûts s'élevaient à 17,54 M€ pour les élevages bovins et ceux engendrés par la surveillance de la faune sauvage à 1 M€ (Cavalerie *et al.* 2015).

Une meilleure compréhension des mécanismes de transmission de ce pathogène multi-hôtes est donc nécessaire pour envisager des mesures de lutte ciblées et efficaces, visant à diminuer l'incidence sur le long terme. Le blaireau a été identifié comme réservoir de l'infection au sud-ouest de l'Angleterre, en Irlande et au Pays de Galles (Anses 2011). En Espagne, ce rôle est tenu par le sanglier (Naranjo *et al.* 2008). En France, la population sauvage réservoir reste encore inconnue. Toutefois, des éléments permettent d'avancer dans cette compréhension. Une étude menée en Côte-d'Or a en effet conclu à un rôle négligeable du cerf étant donné son faible niveau d'infection, à un rôle probable d'hôte de liaison pour le sanglier et à un rôle possible d'hôte de maintenance, de manière localisée, pour le blaireau (Payne 2014). Dernièrement, des essais de vaccination chez le blaireau par voie

intramusculaire (Lesellier *et al.* 2011) et orale (Murphy *et al.* 2014; Chambers *et al.* 2017; Gowtage *et al.* 2017) suggèrent des possibilités d'intervention alternatives au seul abattage du blaireau, dont les effets à long terme sont contestés (Woodroffe *et al.* 2006). D'autres mesures, telles que la stérilisation des femelles ont été évoquées et restent également à explorer (Swinton *et al.* 1997; White *et al.* 1997; Smith & Cheeseman 2002).

L'objectif général de la thèse est de mieux comprendre la transmission de *M. bovis* dans un système bovins-blaireaux (avec comme question sous-jacente le rôle potentiel du blaireau comme hôte de maintenance), dans l'optique de proposer des adaptations des mesures de lutte contre la tuberculose bovine, voire d'envisager l'inclusion de la vaccination des blaireaux. Nous avons ciblé notre étude sur un système particulier : le système bovins-blaireaux des Pyrénées-Atlantiques – Landes. En effet, entre 2000 et 2015, 200 foyers ont été détectés infectés dans cette zone. Entre 2007 et 2015, la moyenne des taux d'incidence cheptel était de 0,15% pour les Pyrénées-Atlantiques et de 0,5% pour les Landes. En outre, parmi les blaireaux analysés dans le cadre de la surveillance Sylvatub, 2% à 4% d'entre eux ont été détectés infectés entre 2013 et 2015 (Jabert 2016). Basée sur l'utilisation d'un recensement de terriers de blaireaux effectué par les chasseurs, piégeurs et éleveurs de la zone, une première étude sur l'identification de facteurs paysagers et agricoles associés à l'infection des blaireaux par *M. bovis* avait été réalisée en 2016. Elle avait mis en évidence la contribution de la surface des pâtures dans un rayon de 1 km autour des terriers au statut d'infection des terriers de blaireaux (Jabert 2016). Dans notre travail, trois questions de recherche ont été définies :

- **Quelles caractéristiques environnementales de l'interface bovins-blaireaux sont associées à la présence de *M. bovis* à la fois chez les bovins et les blaireaux ?** Nous avons défini pour cela les interfaces entre bovins (élevages) et blaireaux (terriers) dans la zone d'étude, en tenant compte des aspects temporels et spatiaux. Nous avons ensuite attribué à ces interfaces des variables caractérisant le paysage, l'occupation de l'espace par les populations de blaireaux, de bovins et de sangliers, ainsi que le relief et la composition du sol. Nous avons cherché à quantifier l'association entre ces variables et la présence concomitante de *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux au sein des interfaces.
- **Quels contacts entre élevages bovins, mettant en jeu ou non le blaireau, prédominent dans la transmission de *M. bovis* ?** D'autres travaux de thèse avaient déjà montré l'importance des contacts liés au commerce et au voisinage au pâturage entre élevages bovins, en France, entre 2005 et 2014 (Palisson 2016). Dans notre travail, quatre types de contact ont été pris en compte pour construire le réseau de contacts entre les élevages bovins de la zone d'étude, correspondant aux mécanismes de contact supposés entre ces élevages. Ils ont permis de tenir compte de contacts directs (commerce et voisinage au pâturage) mais également de contacts indirects, impliquant la

survie de *M. bovis* dans le sol (*via* le voisinage avec un même domaine vital de blaireaux ou *via* le voisinage avec deux domaines vitaux de blaireaux eux-mêmes distincts). Nous avons dans un premier temps testé l'association entre ce réseau de contacts et la distribution dans ce réseau des élevages foyers, puis son analyse nous a permis d'identifier les types de contacts les plus influents pour la transmission de *M. bovis* entre élevages bovins de notre zone d'étude.

- **Quelle dynamique de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux permettrait de reproduire la situation épidémiologique observée ?** Pour cela, nous disposions d'un modèle de transmission intra-élevage développé par Bekara *et al.* (Bekara *et al.* 2014; Bekara 2014). Différents modèles de transmission chez les populations de blaireaux ont par ailleurs été développés en particulier en Angleterre, pouvant nous aider à développer un modèle adapté aux populations de blaireaux de notre zone d'étude. A partir de données populationnelles chez les bovins et les blaireaux, ainsi que de données d'infection dans ces populations, propres à la zone d'étude, nous avons conceptualisé un modèle dynamique de la transmission de *M. bovis*. Certains paramètres ont été estimés d'après les observations dans notre zone d'étude. Les simulations d'épizootie visant à reproduire la situation épidémiologique de la zone d'étude dans le système bovins-blaireaux permettent d'appréhender l'intensité des interactions entre bovins et blaireaux. Elles sont un premier élément de réponse pour déterminer l'importance des effets *spill-back* et *spill-over*. Ce modèle pourra servir d'outil pour établir des scénarios de transmission différents, voire des stratégies de contrôle.

Chapitre 2 : Variables environnementales associées à une infection à *Mycobacterium bovis* concomitante chez les bovins et les blaireaux, dans la zone Pyrénées-Atlantiques–Landes

1 Introduction

Comme nous l'avons évoqué en introduction générale, de nombreux pathogènes peuvent circuler à la fois au sein et entre les populations d'animaux domestiques et sauvages, conduisant à des infections alors qualifiées de « partagées » (Gortázar *et al.* 2016) (voir Chapitre1, 1.1.1). La gravité de ces infections pour les populations animales est variable, allant de modérée (par exemple pour la tuberculose bovine ou la fièvre catarrhale ovine) à majeure (maladie de Newcastle ou encore peste porcine classique) (Bengis *et al.* 2002). Enfin, nombreuses sont celles à caractère zoonotique (Caron *et al.* 2013; Gortázar *et al.* 2016).

Nous avons défini le concept d'interface dans la partie introduction générale. Nous avons également montré que l'un des objectifs de l'épidémiologie spatiale était d'analyser les caractéristiques de ces interfaces afin d'identifier les éléments favorisant ou au contraire freinant la transmission d'un pathogène donné entre le volet sauvage et le volet domestique (Ostfeld *et al.* 2005; Chevalier *et al.* 2013). A titre d'illustrations, différentes études peuvent être citées. Un premier exemple est la fièvre catarrhale ovine, dont l'infection peut être partagée entre le cerf (*Cervus elaphus*), pour le volet faune sauvage, et les ruminants domestiques. La prévalence de cette infection chez le cerf élaphe a été démontrée comme étant négativement associée à l'altitude (aux altitudes les plus hautes, où les températures sont faibles et l'abondance des vecteurs est faible) et la densité en bovins (par effet de dilution) mais positivement à la densité de lisières entre les pâtures et les forêts (celle-ci influençant probablement l'abondance ou la diversité des vecteurs, mais façonnant également l'interface entre le cerf élaphe et le bétail) (Conte *et al.* 2007; Durand *et al.* 2010; Rossi *et al.* 2014). De plus, une diffusion plus faible de la maladie chez les bovins a été démontrée associée à une forte pluviométrie combinée avec des épisodes de températures extrêmes survenant un ou deux mois avant le premier cas clinique. Ce résultat est cohérent avec le mode de transmission de l'infection : température et précipitations sont en effet fortement liées à l'activité de vol des vecteurs ainsi qu'à leur survie (Pioz *et al.* 2012). Un autre exemple intéressant est celui de la paratuberculose,

causée par *Mycobacterium avium* sous espèce *paratuberculosis* (*M. a. paratuberculosis*) et objet d'une étude ciblée sur l'interaction entre les lapins et les parcelles de pâturage des bovins. Le risque de transmission du pathogène aux bovins était le plus élevé dans certains habitats (comme les buissons d'ajoncs) utilisés par les lapins pour creuser leurs terriers et par conséquent riches en fèces (contenant les pathogènes) (Daniels *et al.* 2003).

Ainsi, ces études permettent de confirmer l'importance des caractéristiques des populations hôtes (comme la densité ou la phénologie*), des conditions environnementales (comme la pluviométrie ou encore la température) et des caractéristiques paysagères (comme l'altitude ou le type de végétation) dans l'étude de la transmission d'un agent pathogène donné à l'interface entre les hôtes domestiques et sauvages. Améliorer la connaissance de ces déterminants est donc un outil essentiel pour le contrôle des infections partagées (Siembieda *et al.* 2011; Miller *et al.* 2013; Caron *et al.* 2013).

Notre zone d'étude des Pyrénées-Atlantiques – Landes héberge des populations de blaireaux, dont les habitats sont parfois très proches des élevages bovins. En outre, au sein de cette zone d'étude, selon les foyers bovins, l'infection à *M. bovis* peut être trouvée soit dans les deux espèces, soit dans une seule.

L'objectif de la première partie de notre travail a donc été d'identifier les caractéristiques associées à la présence d'infection à *M. bovis* concomitante chez les bovins et les blaireaux dans cette zone. Pour ce faire, nous avons défini des interfaces, en termes de temps et d'espace, entre les bovins et les blaireaux, dans la zone d'étude. Nous avons ensuite caractérisé ces interfaces avec des variables décrivant le paysage, les populations animales, et les caractéristiques de sol. Enfin, nous avons identifié les variables qui différaient selon qu'une seule espèce avait été détectée infectée par *M. bovis* ou que les deux espèces avaient été détectées infectées par ce pathogène.

2 Matériel et méthodes

2.1 Données utilisées

2.1.1 Données de population et d'infection disponibles pour les blaireaux de notre zone d'étude

Dans cette étude, tous les blaireaux de la base données Sylvatub analysés entre 2011 et décembre 2015 et associés à un terrier ont été pris en compte (402 blaireaux occupant 244 terriers différents). Ces blaireaux provenaient majoritairement du piégeage prévu dans le protocole de surveillance de la zone d'étude (93,7%). Les autres origines possibles étaient la chasse (1,0%), les collisions routières (4,6%), la vènerie sous terre (0,2%) et celles non renseignées (0,5%). Lorsque les pièges étaient placés

en coulée, à l'entrée des terriers, les blaireaux piégés pouvaient être rattachés à leur terrier d'appartenance. Pour tous les autres cas, c'est le terrier le plus proche qui était renseigné par le piégeur. Outre son terrier d'appartenance, la base de données contenait pour chaque blaireau sa date de piégeage ou de découverte de cadavre et les résultats aux tests diagnostiques de *M. bovis* (les tests réalisés et leur mise en pratique sont ceux prévus par la note de service Sylvatub et ont été décrits précédemment (voir Chapitre 1, 2.2.2). Ces informations nous ont été fournies par la DGAl et la plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale (Plateforme ESA) pour la période allant de 2012 (première année de surveillance de la tuberculose bovine avec le protocole Sylvatub dans la zone d'étude) à 2015 (dernière année disponible au moment de l'étude). Les données d'âge et de sexe n'ont pas pu être prises en compte du fait d'une grande proportion d'information incomplète (âge renseigné pour 10,5% des blaireaux piégés en 2013, 80,9% en 2014 et 85,4% en 2015 ; sexe renseigné pour 88,2% des adultes piégés en 2013, 69,5% en 2014 et 71,1% en 2015). En cas de détection d'infection, les spoligotypes nous ont été fournis par le LNR.

Les terriers utilisés dans notre étude ont été recensés par les ACCAs (Associations Communales de Chasses Agréées) des Pyrénées-Atlantiques et des Landes, à la demande de la DRAAF et du coordinateur Sylvatub local. L'objectif de ce recensement était de localiser plus précisément les populations de blaireaux de la zone et d'améliorer le piégeage. Les terriers « jugés principaux », connus ou trouvés lors de prospections par les chasseurs ont été reportés sur une carte papier au 1:25 000^{e}. Entre 2013 et 2015, 2425 terriers ont ainsi été recensés et leurs coordonnées GPS renseignées. Cependant, ni l'activité de ces terriers (occupés ou non) ni leur caractère de terrier principal ou secondaire n'étaient connus, ces déterminations pouvant être subjectives.

Pour pallier ce manque d'information, nous avons travaillé en partenariat avec l'ONCFS afin d'effectuer un recensement de terriers selon un protocole précis permettant de spécifier l'activité et le type de terriers (protocole établi dans le cadre de la thèse en cours de M. Jacquier, intitulée *« Variations spatiales de l'abondance et de l'organisation sociale des populations de blaireaux en France »*) au sein de l'UMR CNRS 5558 - LBBE "Biométrie et Biologie Evolutive", Université Claude Bernard Lyon 1, 2016-2019). Le choix s'est porté sur une zone restreinte de 50 km² (taille imposée par le protocole), située au sud-ouest de la ville de Pau, entre les communes d'Oloron-Sainte-Marie et Navarrenx (nommée zone d'Aren par la suite). Cette zone (Annexe 1) a été sélectionnée pour sa localisation dans une seule petite région agricole et pour son caractère bocager, représentatif du reste de la zone d'étude. En outre, aucun cas de tuberculose bovine n'ayant été détecté, aucune mesure de piégeage n'était donc mise en place, ce qui nous permettait de travailler dans une zone où l'organisation spatiale des blaireaux n'était pas modifiée par de telles interventions. Un stagiaire, Timothé Beshers (Master 1 Géo-Environnement de l'université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand), que j'ai co-encadré, a effectué ce travail de recensement. Dans un premier temps, les terriers ont été

recensés en suivant le protocole ONCFS (Annexe 1), dans les milieux de type haie, lisières et zones boisées (BD TOPO®), considérés comme favorables à l'établissement de terriers par le blaireau. Dans un deuxième temps, les terriers recensés par les chasseurs mais n'ayant pas été trouvés en parcourant les transects ont été vérifiés (la localisation de ces derniers n'était pas connue du stagiaire lors de la première étape). Au final, une carte des terriers (recensés selon le protocole ONCFS et relevés par les chasseurs) a pu être établie (Beshers 2016). Pour chacun de ces terriers, l'information sur l'activité (occupé *versus* non occupé) ainsi que le caractère principal ou secondaire ont été renseignés. Ainsi 31 terriers principaux occupés ont pu être observés dans cette zone échantillon. Nous avons utilisé la méthode du pavage de Dirichlet (Bodin 2005; Roper 2010) pour représenter les domaines vitaux des groupes sociaux de blaireaux autour de ces points (Annexe 2). La taille de domaine vital moyenne obtenue a pu ainsi être estimée à 119,5 ha (σ = 97,9 ha). La moyenne de la distance au terrier principal occupé voisin le plus proche pour ces mêmes terriers principaux occupés était quant à elle de 907 m. Nous avons donc par la suite considéré cette valeur comme un proxy de la distance entre deux terriers de deux groupes sociaux voisins.

La zone d'étude pour cet axe de travail a été définie à partir des terriers recensés par les chasseurs entre 2013 et 2015, dans la zone à cheval entre les Pyrénées-Atlantiques et les Landes. Une zone tampon de 3000 m a été construite autour de l'ensemble de ces terriers, puis l'enveloppe convexe incluant toutes ces zones tampons a été calculée. Une zone d'étude de 4343 km² a été ainsi obtenue (Figure 14).

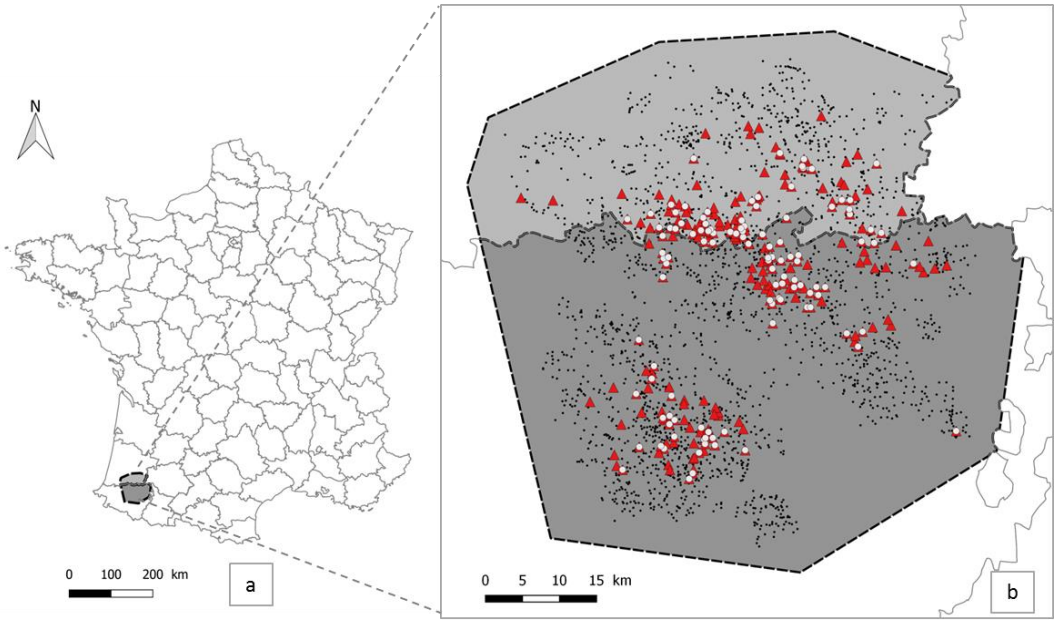


Figure 14 : Zone d'étude (a) et localisation des 2425 terriers de blaireaux recensés par les chasseurs entre 2013 et 2015 (b)
(Pyrénées-Atlantiques en gris foncé, Landes en gris clair, zone d'étude délimitée par la ligne pointillée ; points noirs : terriers recensés ; triangles rouges (n = 244) : terriers de blaireaux avec analyses ; cercles gris clair

(n=113) : terriers de blaireaux avec un blaireau détecté infecté ou au moins deux blaireaux analysés pendant la période d'étude)

2.1.2 Données de population et d'infection disponibles pour les bovins dans notre zone d'étude

Pour les élevages bovins, la localisation à la commune, le type et la taille d'élevage ont été obtenus à partir de la BDNI (Base de Données Nationale d'Identification). Dans cette base de données, tous les évènements (naissance, morts, mouvements) relatifs aux bovins en France sont en effet répertoriés, suite à leur déclaration par les éleveurs (obligatoire dans les 7 jours suivant l'évènement). Les différents types d'élevages sont les suivants : laitier, allaitant, engraissement, mixte, très petit élevage et autre. Ils ont été définis en fonction du nombre de reproductrices et de vêlages par race laitière, allaitante ou mixte comme nous l'avons vu en introduction générale (voir Chapitre 1, 1.2.2 et Annexe 3). La taille d'élevage a quant à elle été calculée comme étant le nombre de femelles de plus de 2 ans dans l'élevage au 1er juillet des campagnes d'intérêt (une campagne dans la BDNI désigne la période entre le 1er juillet et le 30 juin de l'année suivante). Nous avons ainsi calculé la taille moyenne pour chacun des élevages de la zone d'étude pour les campagnes 2012 et 2013 (pour correspondre aux pâtures prises en compte dans l'étude (voir 2.1.3).

La liste de tous les élevages ayant été détectés foyers entre octobre 2007 (début de la campagne de prophylaxie 2008) et mars 2016 (dernier APDI issu de la campagne de prophylaxie de 2015) nous a été fournie par la DGAl. Les spoligotypes nous ont été quant à eux fournis par le LNR.

2.1.3 Données paysagères disponibles dans notre zone d'étude

Les données parcellaires ont été extraites du Relevé Parcellaire Graphique (RPG) des Pyrénées-Atlantiques et des Landes, fourni par la DGAl pour l'année 2013. Pour chaque département, les contours des parcelles agricoles et leur utilisation sont en effet connus suite à la déclaration faite par les éleveurs eux-mêmes, annuellement, dans le cadre de leur déclaration pour l'obtention des primes de la Politique Agricole Commune* (PAC). La comparaison entre le parcellaire de 2013 et de 2014 ne nous a pas permis de mettre en évidence de différences importantes entre ces deux déclarations. Par conséquent, nous avons considéré que le RPG de 2013 donnait une image fiable du parcellaire de notre zone d'étude entre 2008 et 2015. Cinq types de parcelles ont été considérés : les pâtures et les cultures de maïs, de colza, de blé et d'orge.

Le couvert végétal de la zone d'étude a été extrait de la BD TOPO VEGETATION® (2015). Cette base de données est de type vectoriel et est fournie par l'IGN (Institut National de l'Information Géographique et Forestière). Quatre classes de couvert végétal ont été considérées : les forêts (incluant les catégories suivantes de la BD TOPO VEGETATION® : les bois, les forêts fermées –de

conifères, de feuillus et mixtes, les forêts ouvertes, les landes ligneuses, les peupleraies et les zones boisées), les haies, les vergers et les vignes.

Les cours d'eau et étendues d'eau ont été extraites de la BD TOPO HYDROGRAPHIE® (2015) (IGN, données de type vectoriel).

L'altitude de la zone d'étude a été définie à partir de la BD ALTI 5*5® (2016) (IGN). Ces données sont stockées dans un fichier raster, où chaque pixel de 5m de côté contient l'information relative à l'altitude, en mètres.

Enfin, les données pédologiques ont été extraites de la base de données de l'*European Soil Data Center* (ESDAC), fichier raster stockant l'information relative à la composition du sol de surface (voir Chapitre 1, 3.3.1). Dans notre étude, seuls les pourcentages d'argile et de sable ont été utilisés.

2.2 Définition de l'interface bovins-blaireaux : les unités spatiales

Les domaines vitaux des blaireaux ont été représentés par des zones tampons circulaires autour des terriers pour lesquels nous disposions d'analyses dans la base de données Sylvatub. Ces domaines vitaux seront appelés par la suite « unités spatiales ». Le rayon de ces unités spatiales a été choisi en cohérence avec la taille moyenne de domaine vital que nous avions observée sur le terrain, soit 119,5 ha. Nous avons ainsi défini deux rayons distincts de 500 m et de 1000 m, correspondant à des domaines vitaux de 78 ha et 314 ha respectivement. Ces deux surfaces nous ont permis de rendre compte à la fois de la variabilité observée (σ = 97,9 ha) et du fait que dans la réalité, le terrier principal n'a pas une position centrale dans le domaine vital. Nous avons donc conduit deux analyses : une avec des unités spatiales de 500 m de rayon et une autre avec des unités spatiales de 1000 m de rayon. Dans ces deux analyses, seules les unités spatiales incluant au moins une pâture ont été considérées. Chacune des unités spatiales représentait ainsi une interface bovins-blaireaux. Les élevages engraisseurs ont été exclus de l'étude, les bovins de ce type d'élevage n'ayant en général pas d'accès aux pâtures.

Un statut relatif à la présence d'infection concomitante à *M. bovis* chez les deux espèces prises en compte a été défini. Dans un premier temps, le statut d'infection du terrier central de l'unité spatiale et celui des pâtures incluses dans cette même unité spatiale ont été définis :

- un terrier a été défini comme infecté si au moins un blaireau avait été détecté infecté à *M. bovis* pendant la période d'étude (2012-2015) avec un spoligotype identifié,
- un terrier a été défini comme non infecté si au moins deux blaireaux (pour limiter les erreurs de classement) avaient été analysés sans mise en évidence d'infection à *M. bovis* pendant la période d'étude (2012-2015),

- une pâture infectée a été définie comme appartenant à un élevage bovin ayant eu au moins un APDI pendant la période d'étude (2008-2015), avec un spoligotype identifié,
- une pâture non infectée a été définie comme appartenant à un élevage bovin n'ayant eu aucun APDI pendant la période d'étude (2008-2015).

Dans un deuxième temps, l'unité spatiale a été définie comme :

- avec infection concomitante à *M. bovis*, si le terrier et au moins une pâture incluse dans l'unité spatiale étaient infectés avec le même spoligotype,
- sans infection concomitante
    - si le terrier était infecté sans qu'aucune pâture incluse dans l'unité spatiale ne soit infectée, ou
    - si au moins une pâture dans l'unité spatiale était infectée mais pas le terrier, ou
    - si terrier et pâture étaient infectés par des spoligotypes différents.

Toutes les unités spatiales avec terrier non infecté et pâtures non infectées ont été exclues de l'analyse. En outre, nous avons exclu toutes les unités spatiales sans infection concomitante pour lesquelles la première détection de l'infection (dans les terriers ou dans les élevages) avait eu lieu en 2015. En effet, dans cette situation, l'absence d'infection dans l'autre espèce pouvait être due à une information non encore disponible : le délai entre la découverte d'un élevage infecté et la confirmation d'une infection de même spoligotype dans un terrier voisin suite à la mise en place de piégeage dans les terriers voisins est en effet de plusieurs mois, et réciproquement.

2.3 Variables caractérisant les unités spatiales

Dix-huit variables ont été calculées afin de caractériser les unités spatiales selon trois grands axes : (i) populations animales, (ii) paysage et (iii) sol (Tableau 8).

2.3.1 Populations animales

Quatre variables relatives aux espèces sensibles à *Mycobacterium bovis*, connues pour être infectées dans la zone d'étude, ont été calculées.

La *densité de bovins* a été définie comme le nombre moyen de bovins par hectare de pâture inclus dans l'unité spatiale et calculé selon l'équation suivante pour les *k* pâtures ($k \in \mathbb{N}$) incluses dans l'unité spatiale : $\frac{\sum_i Taille_i \times \frac{Surf_Int_Pature_i}{Surf_Pat_i}}{\sum_i Surf_Int_Pature_i}$

Avec :

- $Taille_i$ la moyenne de la taille de l'élevage *i* (*i.e.* le nombre de femelles de plus de deux ans appartenant à l'élevage *i*) pour les campagnes 2012-2013 et 2013-2014

- $Surf_Int_Pature_i$: la surface de pâture appartenant à l'élevage *i* et incluse dans l'unité spatiale (en ha)
- $Surf_Pat_i$: la surface totale de pâtures appartenant à l'élevage *i*.

Parmi toutes les pâtures incluses dans l'unité spatiale, nous avons également calculé la *proportion de bovins allaitants* (femelles de plus de deux ans appartenant aux élevages allaitants parmi toutes les femelles de plus de deux ans appartenant aux élevages de type laitier ou mixte). En effet, les pratiques d'élevage dans les élevages allaitants sont en faveur d'une durée de présence au pâturage plus longue que dans les autres types.

Le *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins* a été calculé en comptant le nombre de terriers avec au moins un blaireau piégé pendant la période d'étude (entre 2012 et 2015) situés à plus de 907 m (distance moyenne entre deux terriers principaux occupés obtenue lors du travail de terrain dans le sud-ouest de la zone d'étude – voir 1.2.1.1) mais à moins de 1000 m du terrier central de l'unité spatiale dans le modèle des unités spatiales de 500 m de rayon. Pour le modèle des unités spatiales de 1000 m de rayon, ce sont les terriers avec piégeage situés à plus de 907 m et à moins de 2000 m du terrier central de l'unité spatiale qui ont été comptabilisés.

La *densité de sangliers tués à la chasse* a été définie comme le nombre de sangliers tués à la chasse par hectare, dans un rayon de 10 km autour du terrier central de l'unité spatiale. Les tableaux de chasse à la commune nous ont été fournis par les Fédérations Départementales des Chasseurs (FDC) des Pyrénées-Atlantiques et des Landes, pour les campagnes de chasse de 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015, chacune allant de septembre à février. La taille de zone tampon prise en compte ici a été choisie en tenant compte d'une étude précédente en Côte-d'Or. Dans celle-ci, la distance moyenne entre deux points extrêmes des domaines vitaux de sangliers allait de 4,7 km à 10,1 km (l'estimation des tailles de domaines vitaux a été faite grâce à la méthode des polygones convexes minimums, basé sur le suivi GPS de 11 sangliers, chacun d'entre eux étant suivi pendant une période en moyenne de 127,5 jours) (Payne 2014). C'est donc la valeur maximale que nous avons prise en compte dans le calcul de notre variable, calculée ainsi : $\frac{\sum_j Nb_SG_j \times \frac{Surf_Int_j}{Surf_Com_j}}{Surf_tampon}$, avec :

- Nb_SG_j: le nombre moyen de sangliers tués à la chasse dans la commune *j* pour les campagnes de chasse 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015
- $Surf_Int_j$: la surface d'intersection en hectares de la commune avec l'unité spatiale
- $Surf_Com_j$: la surface de la commune *j* en hectares
- $Surf_{tampon}$: la surface du tampon de 10 km autour du terrier central de l'unité spatiale, en hectares (tous les tampons avaient la même surface, mais cette étape nous permettait d'exprimer la variable en nombre de sangliers par unité de surface).

La *densité de sangliers tués à la chasse* a été considérée comme un proxy du nombre de sangliers ayant pu avoir accès à l'unité spatiale.

2.3.2 Paysage

Dix variables ont été calculées afin de caractériser le paysage des unités spatiales. Le *nombre de pâtures*, *de parcelles de maïs*, *de parcelles de céréales ou de colza* et de *parcelles de cultures fruitières* a été calculé et ce, dès lors que ces parcelles avaient une intersection non vide (tout ou partie) avec l'unité spatiale. Elles ont été considérées du fait de leur attractivité alimentaire pour les blaireaux. En effet, les pâtures sont riches en lombrics (*Lumbricus terrestris*), connus pour constituer une grande part du régime alimentaire des blaireaux (Do Linh San 2006; Roper 2010; Payne 2014). Les céréales (blé et orge dans notre étude), le colza et le maïs sont aussi très appréciés de blaireaux quand ils sont disponibles. Il en va de même pour les fruits (dans notre étude, les vergers de manière générale et les vignes) (Do Linh San 2006; Roper 2010).

Afin de prendre en compte la présence potentielle de zones de refuge pour les blaireaux, nous avons calculé la *surface de forêt* incluse dans l'unité spatiale ainsi que la *surface de haie* (O'Brien *et al.* 2016). Les lisières étant des milieux appréciés des blaireaux (Payne 2014), nous avons calculé la *surface de pâture à moins 20 m d'une zone boisée*.

- Afin de caractériser la diversité et la distribution des différents patches composant le paysage de l'unité spatiale, nous avons calculé l'indice de *contagion* et l'indice de diversité de *Simpson*. Le premier (]0 – 1]) combine les probabilités qu'un pixel de l'unité spatiale appartienne à un certain type de paysage et que conditionnellement à ce type, les pixels adjacents appartiennent à un autre type. Il est calculé selon la formule suivante (McGarigal 2015) :

$$C = \left\{ 1 + \frac{\sum_{i=1}^{m} \sum_{k=1}^{m} \left[P_i \frac{g_{ik}}{\sum_{k=1}^{m} g_{ik}} \left[\ln \left(P_i \frac{g_{ik}}{\sum_{k=1}^{m} g_{ik}} \right) \right] \right]}{2 \ln(m)} \right\}$$

avec P_i la proportion de paysage occupée par les patches de type i, g_{ik} le nombre de côtés adjacents entre pixels de patch de type i et ceux de type k et enfin m le nombre de types de patches présents dans le paysage. Cet indice vaut 1 quand le paysage est constitué de peu de patches différents et de grande taille : le paysage est alors agrégé au maximum. Il tend vers 0 quand les patches de types paysagers différents sont très petits et dispersés. L'indice de diversité de Simpson ([0 – 1[) vaut 0 en présence d'un seul patch et tend vers 1 quand le nombre de patches différents augmente et que la distribution des surfaces de chaque type de patch devient plus équitable (McGarigal 2015). Il est le complémentaire de l'indice de Simpson ($D = 1 - S$), avec S, l'indice de Simpson valant : $S = \sum_{i=1}^{k} \frac{n_i(n_i-1)}{N(N-1)}$, où n_i est le nombre de pixels de type i, k le nombre de types de

patches et N le nombre total de pixels composant la zone. L'indice de Simpson correspond ainsi à la probabilité qu'une paire de pixels tirés au hasard corresponde à deux types de paysage différents (il vaut donc 1 lorsqu'un seul type de paysage compose la zone d'étude et approche 0 quand le nombre de patches de type différent augmente). L'indice de contagion et l'indice de diversité de *Simpson* ont été calculés en prenant compte quatre types de paysages dans les unités spatiales : 1) pâtures, 2) bois (incluant les forêts, les landes ligneuses et les haies), 3) surfaces cultivées (maïs, céréales, vignes et vergers) et 4) autres types (qui constituaient alors l'arrière-plan). Le type de végétation étant stocké sous la forme de fichiers *shapefile*, nous avons dû transformer en rasters ces fichiers, avec des pixels de 5 m², avant de pouvoir procéder aux calculs.

Enfin, nous avons calculé pour chaque unité spatiale, le nombre de patches de bâtiments agricoles isolés, définis comme les bâtiments agricoles éloignés de plus de 200 m des villages ou bâtiments citadins. Ces bâtiments sont en effet utilisés à des fins de stockage des aliments et il a déjà été démontré que les blaireaux pouvaient y faire des passages plus ou moins longs. De plus, les bâtiments agricoles isolés ont déjà été associés à un risque plus grand d'infection à *M. bovis* en France (Marsot *et al.* 2016).

2.3.3 Sol

Un dernier et troisième groupe de quatre variables est celui caractérisant le sol des unités spatiales. Elles sont relatives à la persistance de *M. bovis* dans le sol et plus particulièrement au maintien de l'humidité dans les pâtures des unités spatiales.

Pour chaque unité spatiale, l'*indice de rugosité de terrain* a été obtenu en calculant la moyenne des indices TRI (voir Chapitre 1, 3.3.1) (Riley *et al.* 1999)) de toutes les pâtures incluses dans l'unité spatiale (pour chaque pâture, un indice TRI a été au préalable calculé ; il a été défini comme la moyenne des indice TRI de tous les pixels composant la pâture).

En outre, nous avons calculé pour chaque unité spatiale, le *pourcentage moyen de sable* (particules de 0,05 à 0,20 mm) ainsi que celui d'*argile*, dans les pâtures (pour chaque pâture, de la même manière que pour l'indice TRI, un pourcentage moyen de sable (d'argile) a été calculé au préalable ; il était défini comme le pourcentage moyen de sable (d'argile) de tous les pixels composant la pâture).

La *surface en eau* a enfin été définie comme la surface totale de tous les cours d'eau (les lignes ont été entourées d'une zone tampon de 1 m afin de les convertir en polygones) et étendues d'eau dans les pâtures de l'unité spatiale. Pour chaque unité spatiale, c'est la somme de toutes ces surfaces, pour toutes les pâtures incluses dans l'unité spatiale, qui a été considérée.

2.3.4 Logiciels utilisés

Nous avons utilisé les logiciels QGIS® version 2.12 (QGIS Development Team 2016) et R® version 3.3.2 (R Development Core Team 2016) pour le calcul des variables. Les calculs spatiaux dans R® ont été réalisés à l'aide des packages sp (Pebesma & Bivand 2005a), raster (Hijmans 2016) et foreign (R Development Core Team 2016). Les indices de contagion et de diversité de Simpson ont été calculés à l'aide du logiciel Fragstats® version 4.2 (Fragstats 2012).

Tableau 8 : Variables calculées pour chaque unité spatiale
(18 variables calculées pour les zones tampons de 1000 m et 500 m de rayon autour des terriers de blaireaux ; a : Base de Données Nationale d'Identification ; b : Relevé Parcellaire Graphique ; c : Institut Géographique National ; d : *European Soil Data Center*, modèle basé sur les données LUCAS (2009)

Variable	***Description***	***Unité***	***Source***
Populations			
Densité de bovins	Nombre moyen de bovins par ha de pâture dans l'unité spatiale	bovin/ha	BDNI[a], RPG 2013[b]
Proportion de bovins allaitants	Pourcentage de bovins femelles de plus de deux ans appartenant à un élevage allaitant dans l'unité spatiale (parmi toutes les femelles >2 ans appartenant à un élevage laitier ou mixte dans l'unité spatiale)	pourcentage	BDNI[a], RPG 2013[b]
Nombre de domaines vitaux blaireaux voisins	Nombre de terriers occupés à plus de 907 m et à moins de 1000 m (modèle de 500 m) ou à moins de 2000 m (modèle de1000 m) du terrier central de l'unité spatiale	terrier	Terriers cartographiés par les chasseurs entre 2013 et 2015
Densité de sangliers tués à la chasse	Densité de sangliers tués à la chasse dans les communes incluses dans une zone tampon de 10 km autour du terrier central (moyenne des tableaux de chasse des campagnes 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015)	sangliers/ha	Tableaux de chasse communaux (2012-2013, 2013-2014, 2014-2015)
Paysage			
Nombre de pâtures	Nombre de pâtures dans l'unité spatiale	pâture	RPG 2013[b]
Nombre de parcelles de maïs	Nombre de parcelles de maïs dans l'unité spatiale	parcelle	RPG 2013[b]
Nombre de parcelles de céréales et de colza	Nombre de parcelles de céréales et de colza dans l'unité spatiale	parcelle	RPG 2013[b]
Nombre de parcelles de fruits	Nombre de vergers et de parcelles de vignes dans l'unité spatiale	parcelle	BD TOPO Végétation 2012 (IGN[c])
Surface de forêt	Surface totale de forêt dans l'unité spatiale	ha	BD TOPO Végétation 2012 (IGN[c])
Surface de haie	Surface totale de haie dans l'unité spatiale	ha	BD TOPO Végétation 2012 (IGN[c])
Surface de pâtures à moins de 20m d'une zone boisée	Surface totale de pâture à moins de 20 m d'une zone boisée dans l'unité spatiale	ha	BD TOPO Végétation 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]
Contagion	Indice de contagion (FRAGSTATS 4.2)	-	BD TOPO Végétation 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]
Simpson	Indice de diversité de Simpson (FRAGSTATS 4.2)	-	BD TOPO Végétation 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]
Bâtiments agricoles isolés	Nombre de patches de bâtiments agricoles isolés dans l'unité spatiale	bâtiment agricole	BD TOPO Bâtiments 2012 (IGN[c])
Caractéristiques de sol			
Indice de rugosité de terrain	Terrain Ruggedness Index (TRI)	-	BD ALTI 5*5 (2011) (IGN[c]), RPG 2013[b]
Pourcentage d'argile	Pourcentage moyen d'argile (20 cm de surface de sol) dans les pâtures de l'unité spatiale	pourcentage	ESDAC[d]
Pourcentage de sable	Pourcentage moyen de sable (20 cm de surface de sol) dans les pâtures de l'unité spatiale	pourcentage	ESDAC[d]
Surface d'eau	Surface totale de cours d'eau et d'étendues d'eau dans les pâtures de l'unité spatiale	ha	BD TOPO Hydrographie 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]

2.4 Analyse statistique

Nous avons utilisé la même méthodologie pour les unités spatiales de 500 m et de 1000 m de rayon. L'unité d'intérêt était l'unité spatiale et nous avons modélisé la probabilité qu'elle soit une unité spatiale à infection concomitante à *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux à l'aide d'une régression logistique multivariée.

Nous avons dans un premier temps vérifié si les variables n'étaient pas corrélées entre elles en calculant le coefficient de Spearman ρ pour les variables deux à deux. Si ρ était supérieur à 0,80, seule la variable avec la plus petite *p-value* (analyse univariée) était retenue, afin d'éviter la colinéarité dans le modèle. De plus, les variables ayant une valeur identique (par exemple 0 ou 100) dans plus de 90% des observations ont été exclues de l'analyse. Les variables ayant plus d'un tiers d'observations avec la même modalité ont été transformées en variables binaires.

Nous avons ensuite vérifié s'il n'y avait pas de multicolinéarité en utilisant le facteur d'inflation de la variance (VIF) avec un seuil de 10 (Dohoo *et al.* 2009). Le nombre de paramètres *k* à estimer étant élevé par rapport au nombre d'observations *n* (*n/k < 40*), la sélection du meilleur modèle a été faite en minimisant le critère d'Akaike corrigé : $AICc = -2\ LL+2k+(2k(k+1))/(n-k-1)$, avec *LL* la log-vraisemblance du modèle (Hurvich & Tsai 1995). Nous avons utilisé une sélection descendante afin d'obtenir le meilleur modèle selon l'AICc. Les odds ratio (OR) ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95%, en utilisant l'intervalle interquartile pour les variables quantitatives (IQR).

L'adéquation du modèle aux données a ensuite été estimée à partir de l'aire sous la courbe (AUC) ROC, avec l'intervalle de confiance à 95% associé (Dohoo *et al.* 2009). Une AUC entre 0,7 et 0,8 reflète une capacité de discrimination qualifiée d'acceptable et une AUC supérieure à 0,8 d'excellente (Rakotomalala 2015).

Nous avons utilisé une approche *leave-one-out* pour la validation interne du modèle : nous avons ajusté le modèle de manière répétée, avec chaque fois une observation en moins (différente à chaque fois), et ce jusqu'à ce que chaque observation ait été retirée une fois (Dohoo *et al.* 2009). L'AUC moyenne obtenue a ensuite été comparée avec celle incluant toutes les observations : des valeurs proches sont le signe d'un modèle robuste alors qu'une AUC moyenne plus faible suggère un surapprentissage du modèle à partir des observations.

Nous avons finalement vérifié l'absence d'autocorrélation spatiale entre les résidus de déviance (Pebesma 2004). Dans un premier temps, les résidus de déviance ont été représentés graphiquement en fonction des coordonnées du centroïde des unités spatiales. Ceci nous a permis de contrôler visuellement s'il n'y avait pas d'agrégat. Nous avons également réalisé des variogrammes, représentant la semi-variance de chaque paire d'unités spatiales en fonction de la distance les

séparant (distance entre leur centroïde respectif). Un variogramme croissant (semi-variance augmentant avec la distance) suggère l'existence d'autocorrélation spatiale. Dans les variogrammes en nuage, tous les points sont représentés, dans les variogrammes résumés, les distances entre deux points sont groupées en classes, et pour chaque classe de distance, la moyenne de la semi-variance est représentée.

3 Résultats

La zone d'étude incluait 244 terriers avec au moins un blaireau analysé entre avril 2012 et novembre 2015. Parmi ces terriers, 38 ont été classés en infectés (32 avec le spoligotype SB0821 et 6 avec SB0832), correspondant à 42 blaireaux infectés (36 SB0821 et 6 SB0832). Nous avons exclu 131 terriers pour lesquels un seul blaireau avait été piégé, analysé et classé en non infecté. Finalement, 113 terriers (38 infectés et 75 non-infectés) ont été pris en compte pour la construction des unités spatiales (Figure 14b).

3.1 Unités spatiales

Au sein de la zone d'étude, nous avons observé une régionalisation des spoligotypes, le spoligotype SB0821 étant retrouvé au nord de la zone et le spoligotype SB0832 au sud (Figure 15). L'hypothèse a cependant été faite que les variables environnementales associées à l'infection étaient les mêmes quelle que soit la zone : l'analyse a donc été faite sur l'ensemble des unités spatiales, sans distinguer celles au nord de celles au sud de la zone d'étude.

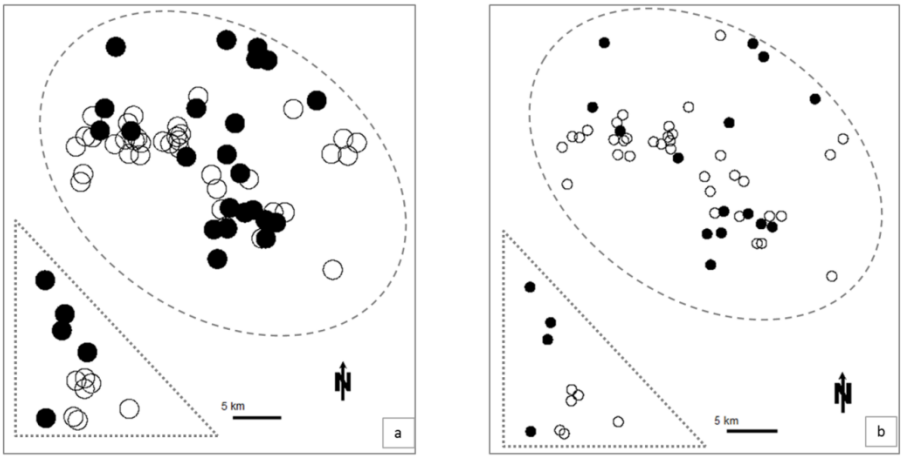


Figure 15 : Localisation des unités spatiales dans la zone d'étude
(cercles noirs : unités spatiales avec infection concomitante à *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux ; cercles blancs : unités spatiales sans infection concomitante à *M. bovis* chez les blaireaux et les bovins ; a : unités spatiales des 1000 m de rayon ; b : unités spatiales de 500 m de rayon ; ellipse en tirets : zone SB0821 ; triangle en pointillés : zone SB0832).

Dans le modèle des unités spatiales de 1000 m de rayon, 72 unités spatiales ont été prises en compte, dont 28 avec infection concomitante (23 SB0821 et 5 SB0832). Dans le modèle des unités spatiales des 500 m de rayon, 60 unités spatiales ont été prises en compte, dont 19 avec infection concomitante (15 SB08321 et 4 SB0832).

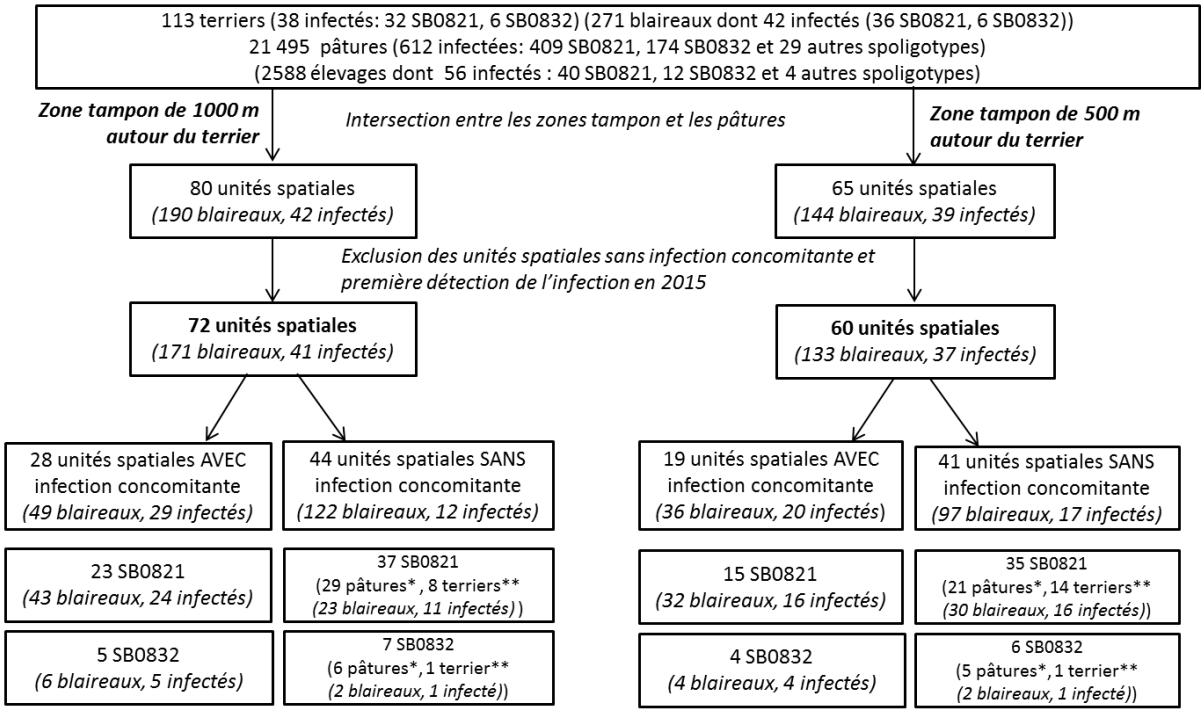


Figure 16 : Nombre d'unités spatiales selon le rayon de zone tampon autour des terriers (*: pâtures infectées (au moins une) avec le spoligotype mais aucun terrier infecté avec ce même spoligotype ; ** : terrier infecté avec le spoligotype mais aucune pâture infectée avec ce même spoligotype)

La différence de proportion entre les unités spatiales avec infection concomitante due au spoligotype SB0821 et celles due à SB0832 n'était pas significative (test de Fischer pour les unités spatiales de 1000 m de rayon : $p = 0,1$ et $p = 0,7$ pour celles de 500 m de rayon).

3.2 Analyse statistique

La distribution des variables calculées pour chacune des deux tailles d'unité spatiale a été représentée et figure en annexe (Annexe 4).

Dans les unités spatiales de 1000 m de rayon, une corrélation forte a été mise en évidence entre les indices de diversité de *Simpson* et *contagion*, ainsi qu'entre la *surface de pâtures à moins de 20 m d'une zone boisée* et le *nombre de pâtures*. Suite à l'analyse univariée, l'indice de diversité de *Simpson* et le *nombre de pâtures* ont été exclus. Le *nombre de bâtiments agricoles isolés* a été également exclu, ce type de bâtiments étant absent dans plus de 90% des unités spatiales. Le *nombre de*

parcelles de fruits a quant à lui était transformé en variable binaire. Après avoir vérifié l'absence de colinéarité, les 15 variables restantes ont été prises en compte dans le modèle complet.

Dans les unités spatiales des 500 m, l'indice de diversité de *Simpson* et la *surface de pâtures à moins de 20 m d'une zone boisée* ont été exclus suite à l'analyse des corrélations entre variables. Le *nombre de bâtiments agricoles isolés* a été également exclu. En outre, 5 variables ont été transformées en variables binaires : la *proportion de bovins allaitants*, le *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins*, le *nombre de parcelles de céréales ou de colza*, le *nombre de parcelles de fruits* et *la surface d'eau*.

Pour les deux tailles de rayon des unités spatiales, deux variables ont été retrouvées comme significativement associées au fait qu'une infection concomitante des bovins et des blaireaux ait été détectée dans l'unité spatiale (Tableau 9) :

- l'*indice de rugosité de terrain* (OR=5,2 ; $IC_{95\%}$: [1,6-21,3] lorsque l'indice augmente de 0,62 dans les unités spatiales de 1000 m ; OR=4,2 ; $IC_{95\%}$: [1,4-17,7] pour une augmentation de l'indice de 0,66 dans les unités spatiales de 500 m),
- le *pourcentage de sable* dans le sol des pâtures (OR=2,3 ; $IC_{95\%}$: [1,1-5,1] lorsque ce pourcentage augmente de 4,95 dans les unités spatiales de 1000 m ; OR=4,4 ; $IC_{95\%}$: [1,7-15,5] lorsque le pourcentage augmente de 4,76 dans les unités spatiales de 500 m).

Une troisième variable, différente selon la taille de l'unité spatiale, a été retrouvée associée de manière significative au statut de l'unité spatiale (Tableau 9) :

- le *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins* dans les unités spatiales de 1000 m (OR=0,1 ; $IC_{95\%}$: [0,02-0,3] lorsque ce nombre augmente de 5),
- la présence de *parcelles de céréales ou de colza* dans les unités spatiales de 500 m (OR=12,9 ; $IC_{95\%}$: [2,0 - 140,1] en présence de telles parcelles par rapport à leur absence).

Quelle que soit la taille de l'unité spatiale, la qualité du modèle était bonne d'après les aires sous la courbe ROC (AUC=0,82 ; $IC_{95\%}$: [0,71-0,93] pour un rayon de 1000 m et AUC=0,83 ; $IC_{95\%}$: [0,73-0,94] pour un rayon de 500 m) (Tableau 9).

Tableau 9 : Variables incluses dans les modèles finaux et association avec la variable d'intérêt (IC: intervalle de confiance ; IQR: intervalle interquartile ; AICc : critère d'Akaike corrigé ; AUC : aire sous la courbe ROC)

Variables	Odds ratio	IC 95%	IQR	*p-value*
Unités spatiales de 1000 m de rayon (modèle final : AICc : 89,46 ; AUC : 0,82 [0,71-0,93]$_{95\%}$)				
Surface de pâtures à moins de 20m d'une zone boisée	0,4	[0,1-1,0]	14,69	0,08
Indice de rugosité de terrain (TRI)	**5,2**	**[1,6-21,3]**	**0,62**	**0,01**
Pourcentage de sable	**2,3**	**[1,1-5,1]**	**4,95**	**0,03**
Nombre de domaines vitaux blaireaux voisins	**0,1**	**[0,02-0,3]**	**5,00**	**0,001**
Densité de sangliers tués à la chasse	2,0	[0,9-5,4]	0,24	0,12
Unités spatiales de 500 m de rayon (modèle final : AICc : 67,86 ; AUC : 0,83 [0,73-0,94]$_{95\%}$)				
Présence de parcelles de céréales ou de colza	**12,9**	**[2,0-140,1]**	**1,00**	**0,02**
Indice de rugosité de terrain (TRI)	**4,2**	**[1,4-17,7]**	**0,66**	**0,02**
Pourcentage de sable	**4,4**	**[1,7-15,5]**	**4,76**	**0,007**
Présence d'eau	0,2	[0,05-1,01]	1,00	0,06
Densité de sangliers tués à la chasse	0,5	[0,2-1,2]	0,24	0,15

Les diagrammes en bulles des résidus de déviance n'ont montré d'autocorrélation spatiale dans aucun des deux modèles (Figure 17). Les variogrammes nous ont quant à eux permis de confirmer l'absence d'autocorrélation spatiale. Ces derniers sont moins évidents à interpréter pour les unités spatiales de 500 m que pour celles de 1000 m. Toutefois, la présence de semi-variances intermédiaires pour les faibles et grandes distances nous a conduit à écarter l'hypothèse de la présence d'autocorrélation spatiale (Figure 18).

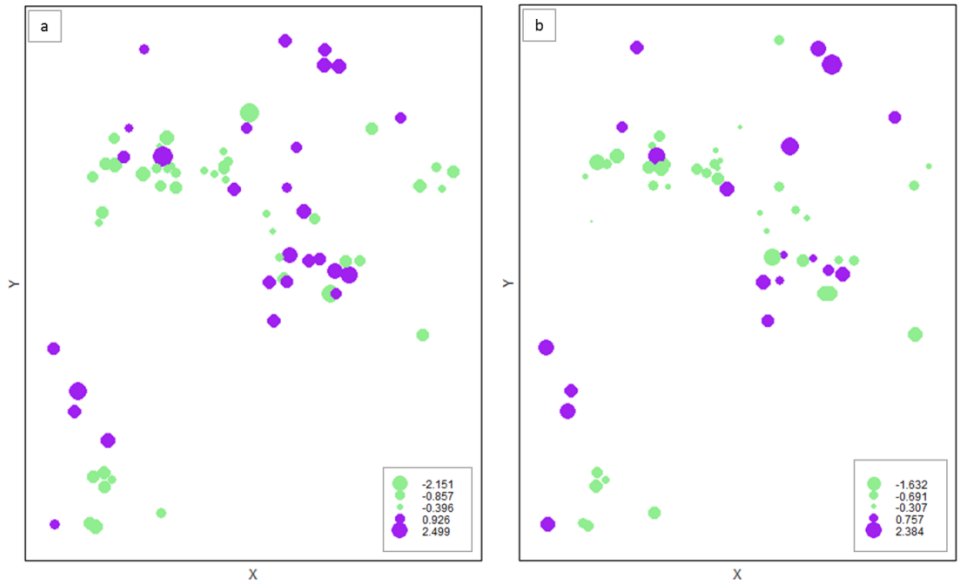


Figure 17 : Graphiques en bulles des résidus de déviance pour les deux tailles d'unités spatiales utilisées dans la zone d'étude
(a : rayon de 1000 m ; b : rayon de 500 m)

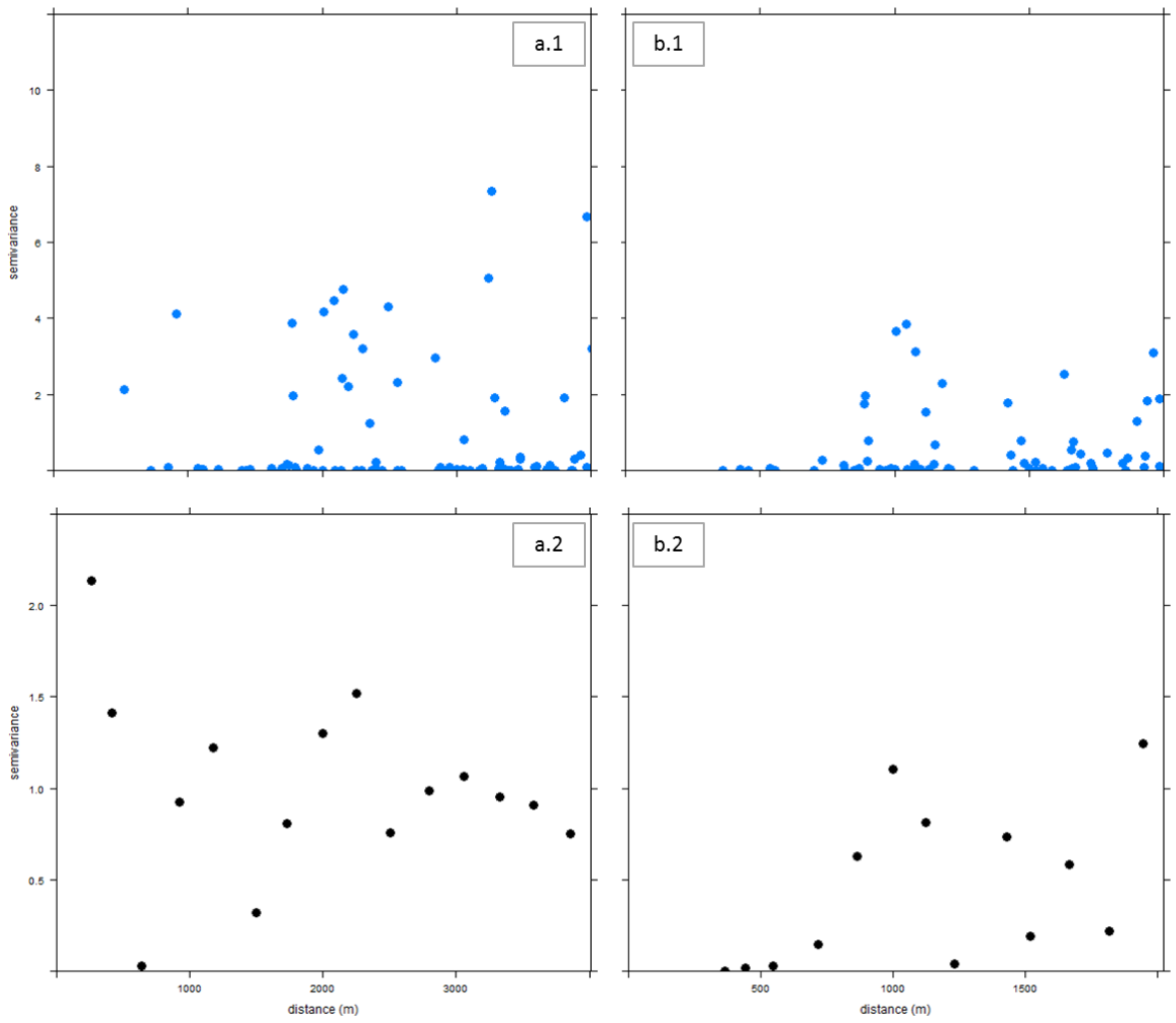


Figure 18 : Variogrammes des résidus de déviance dans la zone d'étude
(a : unités spatiales de 1000 m ; a.1 : en nuage ; et a.2 : résumé ; b : unités spatiales de 500 m ; b.1 : en nuage ; b.2 : résumé)

4 Discussion

Cette étude avait pour objectif d'identifier les déterminants environnementaux pouvant influencer la probabilité d'infection concomitante par *M. bovis* des bovins et des blaireaux dans la zone Pyrénées –Atlantiques – Landes. Nous n'avons formulé aucune hypothèse sur l'espèce initialement infectée par le pathogène : il pouvait s'agir soit des blaireaux, soit des bovins.

Nous avons défini les interfaces bovins-blaireaux de notre zone d'étude comme les zones tampons autour des terriers de blaireaux contenant au moins une pâture appartenant à un élevage bovin. Nous avons ensuite identifié les variables significativement associées (au risque α de 5%) à une infection concomitante par *M. bovis* des deux espèces (*i.e.* associées à la présence du même spoligotype de *M. bovis* dans les deux espèces au sein d'une même unité spatiale). Afin de prendre en compte la variabilité des tailles de domaines vitaux des blaireaux dans la zone d'étude, deux rayons de zone tampon et donc deux modèles ont été considérés (unités spatiales de 500 m de rayon et de 1000 m de rayon, le terrier d'intérêt étant au centre de cette zone).

Deux variables, l'*indice de rugosité de terrain* des pâtures et le *pourcentage moyen de sable* dans les pâtures étaient significativement associés à la probabilité d'infection concomitante des bovins et des blaireaux, et ce pour les deux tailles d'unités spatiales considérées. Une troisième variable a également été retrouvée comme significativement associée à cette probabilité, différente selon le modèle considéré : le *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins* dans le modèle avec les unités spatiales de 1000 m de rayon et la *présence de parcelles de céréales ou de colza* dans celui avec les unités spatiales de 500 m.

L'*indice de rugosité de terrain* quantifie l'hétérogénéité topographique. Or, le microrelief peut fournir des conditions favorables à la persistance de *M. bovis* en maintenant l'humidité à la surface du sol par exemple (Humblet *et al.* 2009; Broughan *et al.* 2016). Plus le sol de surface est irrégulier, plus les eaux de pluie peuvent être retenues, favorisant ainsi la formation et la persistance de sites humides au sein desquels la mycobactérie peut survivre. Cependant, l'indice que nous avons calculé (indice TRI selon Riley *et al.* (Riley *et al.* 1999)) est également très corrélé à la pente. On ne peut donc exclure que la présence d'infection concomitante ne soit pas aussi associée à la pente. Ceci est cohérent avec le fait que des pâtures à forte pente sont moins accessibles aux activités humaines (comme la pratique de la coupe de foin par exemple). De telles pâtures seraient ainsi plus appréciées des blaireaux, connus pour éviter les activités humaines (Lara-Romero *et al.* 2012). L'association entre l'*indice de rugosité de terrain* et la présence concomitante de *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux peut donc être expliquée par une persistance de la mycobactérie dans le sol favorisée et/ou par une utilisation préférentielle de pâtures pentues par les blaireaux.

Un *pourcentage de sable* élevé dans le sol de surface des pâtures a été également trouvé comme étant significativement associé à la présence concomitante de *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux. Ce résultat peut paraître contre-intuitif au premier abord, les sols sableux étant considérés comme drainants. Néanmoins, notre résultat est en accord avec une autre étude menée aux Etats-Unis (Michigan) et dans laquelle les auteurs ont montré qu'une augmentation de 1% de la proportion de sable contenue dans le sol conduisait à une augmentation de 3,6% de l'odds qu'une ferme soit infectée par *M. bovis*. L'explication donnée par les auteurs a été la suivante : pendant la dessiccation, les particules de sable (> 2 µm dans l'étude) gardent une structure stable, permettant le maintien d'une humidité où les mycobactéries peuvent survivre (Walter *et al.* 2014). Dans notre étude, la taille des particules de sable prises en compte était comprise entre 50 et 200 µm (Ballabio *et al.* 2016). Nous avons donc considéré que l'explication donnée par Walter *et al.* pouvait aussi s'appliquer à notre étude : la présence de sable dans les sols de pâtures maintiendrait une structure permettant à l'humidité d'être emprisonnée, à l'abri de la lumière. Ces deux éléments permettraient une meilleure persistance de la mycobactérie dans le sol.

Une augmentation du *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins* a été trouvée comme associée à une diminution de l'odds d'être une unité spatiale avec infection concomitante des bovins et des blaireaux. Ce résultat peut être expliqué par une mobilité réduite pour les blaireaux de l'unité spatiale lorsque de nombreux autres domaines vitaux les entourent. Ceci est cohérent avec le comportement territorial des blaireaux. En effet, les blaireaux ont la connaissance de leur propre territoire et de son organisation spatiale : les travaux de C. Bodin (Ardennes, France) montrent en effet qu'un individu relâché dans un autre territoire que le sien retourne dans son territoire d'origine (Bodin 2005). De plus, les contacts inter-groupes de blaireaux semblent être très limités. Dans une étude récente menée en Irlande du Nord (où la densité de blaireaux est relativement proche de celle de notre zone d'étude, de 1 à 3 blaireaux/km² (Byrne *et al.* 2015)), parmi 12 969 interactions enregistrées, moins de 1% de tous les contacts ont eu lieu entre deux groupes différents (et toujours adjacents) (O'Mahony 2015).

La présence de *parcelles de céréales* (orge et blé) *ou de colza* à moins de 500 m des terriers de blaireaux a été associée à une augmentation de l'odds d'être une unité spatiale avec infection concomitante des bovins et des blaireaux. Bien que les blaireaux consomment principalement des lombrics dans certaines conditions (Kruuk *et al.* 1979; Kowalczyk *et al.* 2003b), leur régime alimentaire peut aussi comporter des insectes, des proies vertébrées (hérissons, lapereaux…), des fruits et des céréales. On peut donc considérer le blaireau comme opportuniste pour la ressource alimentaire (Roper 1994, 2010; Rosalino *et al.* 2005). Les résultats que nous avons obtenus semblent cohérents avec cette conception de l'alimentation chez les blaireaux : à la recherche de nourriture, ils explorent l'unité spatiale dans sa totalité. Plus le nombre de patches de céréales ou de colza est

important, plus les blaireaux se déplacent, traversant les pâtures au cours de cette recherche. Cette prospection pourrait ainsi augmenter la probabilité que l'unité spatiale soit à infection concomitante. Il est important de noter ici que nous avons choisi de prendre en compte le nombre de parcelles plutôt que leur surface. En effet, il a été déjà observé que ce nombre prévalait sur la surface, chaque parcelle représentant une d'opportunité de trouver une ressource alimentaire pour les blaireaux (Macdonald 1983; Carr & Macdonald 1986; Bodin 2005).

Dans notre étude, nous avons considéré deux tailles de zone tampon autour des terriers : 500 m se traduisant par des unités spatiales de 78 ha et 1000 m, se traduisant par des unités spatiales de 314 ha. Ces aires étaient en accord avec les tailles de domaine vital rapportées dans d'autres études menées en France, pour des densités de blaireaux similaires. Dans les Ardennes (nord-est), les tailles de domaine vital de groupe étaient de 90 ha à 200 ha, avec une variabilité selon la saison (les domaines vitaux étaient plus grands en été qu'en hiver et intermédiaires en automne et au printemps). Les domaines vitaux individuels étaient quant à eux de 9 à 64 ha (Bodin 2005). Dans une autre étude menée en Côte-d'Or, les domaines vitaux individuels allaient de 24,3 ha et 222,9 ha (Payne 2014). Ainsi, les unités spatiales de 500 m de rayon pourraient davantage vus comme un proxy des domaines vitaux individuels alors que celles de 1000 m de rayon le seraient pour des domaines vitaux de groupe.

Dans notre modèle, les terriers avaient une position centrale dans le domaine vital représenté par l'unité spatiale. Cette centralité n'est cependant pas observée sur le terrain. Plusieurs études ont en effet démontré que le terrier principal pouvait être localisé n'importe où dans le domaine vital, et même en bordure de celui-ci (Bodin 2005; Roper 2010). En utilisant des unités spatiales de taille légèrement supérieure à celles rapportées en France, nous avons voulu tenir compte de cette variabilité d'emplacement du terrier principal.

La présence concomitante de *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux pourrait s'expliquer par la transmission du pathogène entre les deux espèces. Cette hypothèse semble plausible et est souvent faite dans la littérature (White *et al.* 1993; Delahay *et al.* 2007; Balseiro *et al.* 2013). L'importance relative des contacts directs et indirects reste par contre ouverte au débat. En effet, au nord-est de l'Angleterre, une étude utilisant des colliers GPS enregistrant les contacts (*proximity loggers*) a mis en évidence, comme nous l'avons dit en introduction générale (voir Chapitre 1, 1.2.4), des contacts directs peu fréquents mais avérés entre bovins et blaireaux. Cependant, de nombreuses études tendent à valider davantage l'hypothèse d'une importance prédominante des contacts indirects dans le mécanisme de transmission. Dans notre étude, deux variables associées à une augmentation de l'odds d'infection concomitante à *M. bovis* caractérisaient le sol des pâtures partagées entre bovins et blaireaux (captées par les unités spatiales d'interface). Ce résultat est en accord avec une persistance favorisée de la mycobactérie dans le sol et suggère que la présence d'infection

concomitante pourrait s'expliquer par un mécanisme de transmission entre bovins et blaireaux par contact indirect.

Les unités spatiales ont été définies comme l'intersection entre les domaines vitaux de blaireaux et des pâtures. Le statut vis-à-vis de l'infection de ces unités spatiales a été basé sur le statut d'infection des blaireaux piégés et sur celui des élevages utilisant ces pâtures. Ce dernier proxy pourrait être discuté car d'une part le nombre de bovins infectés par élevage est généralement faible et d'autre part, nous n'avions aucun moyen de savoir si ces bovins infectés avaient effectivement pâturé dans l'unité spatiale. Ceci pourrait nous avoir conduits à classer certaines pâtures comme infectées alors qu'elles ne l'étaient pas (si les bovins infectés ne les avaient pas utilisées) et finalement à surestimer le nombre d'unités spatiales avec infection concomitante. Cette erreur est d'autant plus importante lorsque le nombre de pâtures dans les unités spatiales et appartenant à un élevage infecté était faible. Parmi les 19 unités spatiales de 500 m de rayon et les 23 de 1000 m de rayon classées comme avec infection concomitante, dix et respectivement 11 ont été classées comme telles alors qu'une seule pâture appartenait à un élevage infecté. Par conséquent, il aurait été intéressant d'avoir accès aux données rendant compte du pâturage réel de chacun des bovins sur chaque pâture ainsi qu'au statut d'infection (vis-à-vis de *M. bovis*) de ces animaux. Toutefois, ce genre de données est extrêmement difficile à recueillir sur une période d'étude longue telle que la nôtre, les éleveurs ne notant pas de manière systématique les périodes de pâture et localisations des pâtures utilisées par chaque bovin.

5 Conclusion

Nous avons montré que certaines caractéristiques environnementales en lien avec le sol des pâtures, la structure de la population des blaireaux et la disponibilité des ressources alimentaires étaient associées avec la probabilité d'infection concomitante par *M. bovis* des bovins et des blaireaux dans la zone Pyrénées-Atlantiques – Landes. Cette étude est une première étape pour une meilleure compréhension des mécanismes de transmission de *M. bovis* entre bovins et blaireaux en France. Elle met en évidence que la persistance de la mycobactérie dans le sol est un des mécanismes essentiels à la présence d'infection concomitante chez ces deux espèces dans cette zone. Afin de mieux comprendre les réels mécanismes mis en jeu, telles que la transmission entre ces deux espèces, de nouvelles techniques et plus particulièrement le séquençage du génome entier de *M. bovis* seront de précieux outils. Néanmoins nos résultats peuvent être utilisés pour identifier des pâtures à risque au regard de l'infection concomitante à *M. bovis* des bovins et des blaireaux, et par la suite, permettre la mise en place de cartes de risque.

Chapitre 3 : Distribution de la tuberculose bovine dans le réseau de contacts entre les élevages bovins des Pyrénées-Atlantiques – Landes entre 2007 et 2015

1 Introduction

Certaines variables environnementales ont pu être mises en évidence dans le chapitre précédent comme ayant un impact dans la présence d'infection concomitante à *M. bovis* chez les bovins et les blaireaux de notre zone d'étude. Mais l'étude des différentes interactions possibles entre et au sein de ces hôtes permet de compléter la compréhension des mécanismes de diffusion du pathogène au sein du système bovins-blaireaux. C'est ce que nous avons cherché à faire dans cet axe de travail.

Comme nous l'avons vu en introduction générale, des contacts directs et indirects sont impliqués dans les mécanismes de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux. Les contacts directs sont particulièrement importants dans la transmission intra-espèce, du fait de la proximité des individus. Les contacts indirects peuvent quant à eux conduire à une transmission intra-espèce mais également inter-espèces (Tableau 6).

Afin d'étudier la transmission de tuberculose bovine dans une zone donnée, il est possible de représenter le réseau de contacts entre élevages bovins. Ces derniers sont alors figurés par des nœuds, entre lesquels des liens peuvent représenter à la fois les contacts directs et indirects. Deux types de contacts directs peuvent par exemple être représentés entre élevages : 1) des contacts dus au commerce de bovins en vif (Dubé *et al.* 2011b; Palisson *et al.* 2016) et 2) des contacts dus au voisinage entre pâtures de deux élevages différents, ce dernier pouvant conduire à des contacts nez-à-nez par-dessus la clôture (Dommergues *et al.* 2012; Marsot *et al.* 2016; Palisson *et al.* 2017). En outre, les contacts indirects entre les bovins et la faune sauvage peuvent également être représentés par des liens. En ce qui concerne le blaireau, l'organisation spatiale en terriers principaux associés chacun à une groupe social distinct (Bodin *et al.* 2006; Roper 2010) et autour desquels se structurent les domaines vitaux de groupe (territoires des groupes sociaux), permet de représenter les contacts indirects entre élevages de bovins par l'intermédiaire d'un groupe social de blaireaux *via* l'intersection spatiale entre les pâtures d'un élevage et les domaines vitaux de groupe (Bouchez-Zacria *et al.* 2017).

De plus, afin de retracer les épizooties de tuberculose bovine à *M. bovis*, les types moléculaires peuvent être utilisés (Aranaz *et al.* 1996; Hauer *et al.* 2015; Cavalerie *et al.* 2015). Le spoligotypage (Aranaz *et al.* 1996) combiné au MLVA basé sur les MIRU-VNTR (Allix *et al.* 2006; Hauer *et al.* 2015) a par exemple permis l'identification de 16 types moléculaires dans notre zone d'étude, entre 2007 et 2015 dans l'ensemble des isolats bovins analysés (Tableau 11). Parmi eux, deux étaient partagés avec la faune sauvage. Comme les spoligotypes et les MIRU-VNTR sont considérés comme des marqueurs stables (au moins pour une fenêtre temporelle de plusieurs années), ces 16 types moléculaires ont permis de distinguer 16 épizooties indépendantes se produisant dans la même zone d'étude et pendant cette même période.

L'objectif de cet axe d'étude a été d'analyser la transmission de *M. bovis* entre les élevages bovins de la zone d'étude grâce aux réseaux de contacts entre ces élevages, prenant en compte le type moléculaire. Après avoir intégré dans ce réseau les contacts directs et indirects possibles entre élevages bovins de la zone, nous avons analysé l'association entre la structure du réseau de contacts et la distribution des foyers au sein de ce réseau.

2 Matériel et méthodes

2.1 Construction du réseau de contact

2.1.1 Précisions de la zone d'étude et de la période d'étude

Dans cet axe de travail, la zone d'étude a été restreinte par rapport à celle utilisée au Chapitre 2. Elle a été définie comme l'union des communes au sein desquelles un recensement des terriers avait été effectué (Figure 19).

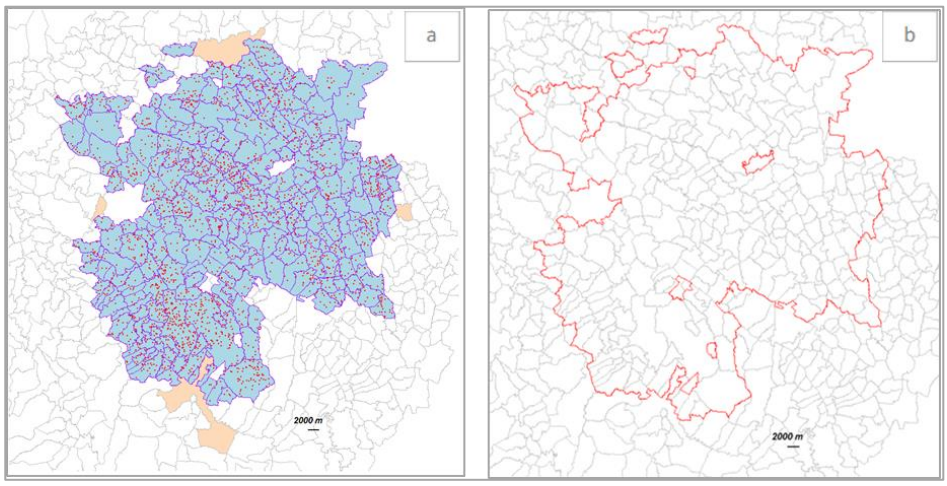


Figure 19 : Zone d'étude et étapes de construction
(a : communes avec plus de 2 terriers recensés en bleu, communes avec un seul terrier recensé en bordure en beige ; b : communes retenues pour la zone d'étude)

La période d'étude prise en compte pour les données des élevages a été celle comprise entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015. Pour les blaireaux, toutes les données d'analyses Sylvatub disponibles et pouvant être associées à un terrier ont été prises en compte depuis 2012 et ce jusqu'au 31 décembre 2015.

2.1.2 Données relatives aux bovins

La population d'étude était constituée des 1946 élevages présents dans la zone d'étude entre janvier 2007 et mars 2016 (fin de la période de prophylaxie) et possédant au moins une pâture dans la zone d'étude de 2735 km². Les pâtures ont été définies de la même façon que dans le chapitre précédent. Leur localisation géographique et élevage d'appartenance ont également été extraits du RPG 2013.

Deux pâtures étaient considérées comme voisines si la distance minimale entre leurs bordures était inférieure à 3 m. Le réseau de voisinage pâture a été calculé dans QGIS® (QGIS Development Team 2016) en quatre étapes :

- une zone tampon de 1,5 m a tout d'abord été représentée autour de chacune des pâtures,
- l'intersection entre ces zones tampons a été calculée,
- ces intersections ont été agrégées au niveau pacage,
- la table de correspondance EDE-pacage nous a enfin permis de déterminer les paires d'élevages voisins *via* au moins une de leurs pâtures, c'est-à-dire celles pour lesquelles l'intersection était non nulle.

La taille de l'élevage a été définie comme le nombre de femelles de plus de deux ans présentes dans l'exploitation en moyenne durant la période d'étude. Elle a été extraite de la BDNI. Enfin, le type d'exploitation (Annexe 3) a été obtenu par requête dans la BDNI pour chacun des élevages pris en compte (Tableau 10).

Tableau 10 : Description des élevages inclus dans la population d'étude
(*: pâtures incluses dans la zone d'étude ; **: Nombre de femelles de plus de deux ans ; *: au moins une fois pendant la période d'étude)**

Type d'élevage	Nombre d'élevages	Nombre de pâtures (*)		Taille d'élevage (**)		Pourcentage d'élevages détectés infectés (***)
		Moyenne	*Ecart-type*	*Moyenne*	*Ecart-type*	
Allaitant	922	9.5	6.5	54.6	34.2	4.2 (n=39)
Laitier	294	8.6	6.0	74.4	43.1	3.7 (n=11)
Engraissement	57	7.5	5.8	32.1	28.4	5.2 (n=3)
Mixte	30	12.3	6.5	93.6	32.8	3.3 (n=1)
Autres	259	6.3	4.8	21.1	22.9	3.9 (n=10)
Petite	384	4.6	3.9	6.7	4.2	1.3 (n=5)
Tous types	**1946**	**7.9**	**6.1**	**43.6**	**39.0**	**3.5 (n=69)**

De la même manière que dans le chapitre précédent, les données de surveillance nous ont été fournies par la DGAl et correspondaient au même schéma de prophylaxie. Au sein des 69 élevages foyers mis au moins une fois sous APDI pendant la période d'étude (Tableau 10), le ou les types moléculaires identifiés (spoligotypes et MIRU-VNTR) nous ont été fournis par le LNR. La combinaison des spoligotypes et des VNTR nous a ainsi permis d'identifier 16 types moléculaires distincts. Un seul type moléculaire a été identifié dans les élevages foyers, excepté pour deux d'entre eux (respectivement deux et six types) (Tableau 11).

Tableau 11 : Nombre de foyers détectés infectés entre 2007 et 2015 dans la zone d'étude (a : types moléculaires trouvés chez les bovins et les blaireaux ; b : type moléculaire trouvé dans un élevage polycontaminé (cinq autres types moléculaires identifiés); c : type moléculaire trouvé dans un élevage où un autre type moléculaire a également été identifié ; d : même élevage que 2012)

Type moléculaire	Nombre d'élevages	Première et dernière année de détection
SB0120b	1	2007
SB0120c	2	2009 - 2011
SB0121a	1	2012-2013[d]
SB0121b	1	2011
SB0121c[b]	1	2012
SB02065[b]	1	2012
SB0295[b]	1	2012
SB0821[a,c]	44	2007 - 2015
SB0823[c]	1	2010
SB0825[b]	1	2012
SB0827[b]	1	2012
SB0832[a]	13	2012 - 2015
SB0851	1	2011
SB0853	1	2009
SB0867[b]	1	2012
SB0928	4	2007 - 2012

2.1.3 Données relatives aux blaireaux

Les 2425 terriers de blaireaux identifiés et géolocalisés à l'issue du travail de recensement effectué par les chasseurs dans la zone d'étude entre 2013 et 2015 ont été pris en compte dans cet axe de travail. Autour de ces terriers, les domaines vitaux de groupe (territoires) ont été définis de manière plus précise que dans le chapitre précédent grâce à une procédure en deux étapes :

- un pavage de Dirichlet a été calculé autour des terriers (Roper 2010),
- afin d'éviter l'apparition de tailles de domaines vitaux de taille peu cohérente avec la réalité (en particulier pour les terriers en bordure de zone), un domaine vital a été défini comme l'intersection entre une dalle du pavage et la zone tampon de 1000 m de rayon autour des terriers (cette dernière étant celle utilisée dans le chapitre précédent) (Figure 20).

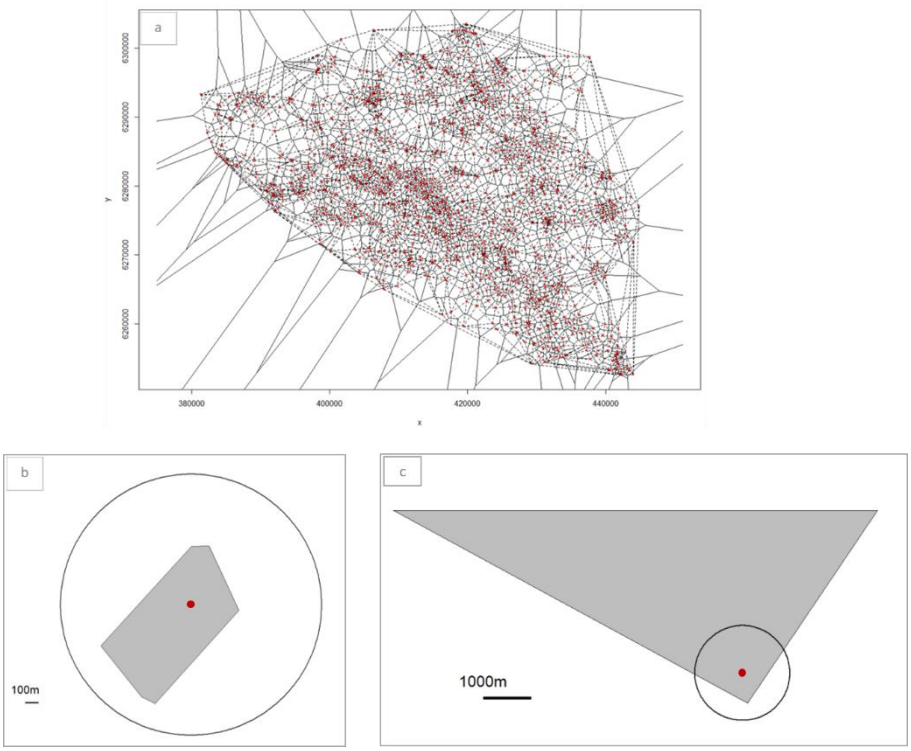


Figure 20 : Intersection entre le pavage de Dirichlet et les zone tampons de 1000 m de rayon autour des terriers
(a : pavage de Dirichlet dans la zone au nord de l'A64 ; b : cas d'un terrier dans la zone centrale de la zone d'étude nord A64 ; c : terrier en bordure de la zone d'étude ; les terriers sont figurés par un point noir, les dalles par des polygones en grisé et les zone tampon par des cercles noirs)

Deux terriers ont alors été considérés comme voisins si leurs domaines vitaux ainsi calculés étaient adjacents.

Un terrier et un élevage ont été considérés comme voisins si au moins une des pâtures de l'élevage était incluse, tout ou partie, dans le domaine vital correspondant à ce terrier.

Les informations relatives au statut d'infection du terrier ont été extraites de la base de données Sylvatub pour la zone d'étude, de la même manière que dans le chapitre précédent. Les deux types moléculaires identifiés chez le blaireau étaient également trouvés dans les élevages de la zone d'étude.

2.1.4 Réseaux de contacts

Quatre types de liens ont permis de construire le réseau de contacts entre les élevages de la population d'étude figurant les nœuds de ce réseau (Figure 21) :

- un lien de commerce (noté lien T par la suite) d'origine l'élevage *i* et destiné à l'élevage *j* représentait la vente d'au moins un bovin par l'élevage *i* à l'élevage *j* pendant la période d'étude ; l'évènement de vente pouvait se produire un ou plusieurs fois pendant la période d'étude,

- un lien de type voisinage pâture (noté lien P par la suite) entre les élevages *i* et *j* représentait le fait qu'au moins une pâture de l'élevage i était voisine d'au moins une pâture de l'élevage *j,*
- un lien de niveau 1 induit par le blaireau (noté lien B par la suite) entre les élevages *i* et *j* représentait le fait que les élevages *i* et *j* étaient voisins d'un même domaine vital de blaireaux,
- un lien de niveau 2 induit par le blaireau (noté lien D par la suite) entre les élevages *i* et *j* représentait le fait (i) que l'élevage *i* était voisin du domaine vital de blaireaux k_1, (ii) que l'élevage *j* était voisin du domaine vital de blaireaux k_2 et (iii) que les domaines vitaux k_1 et k_2 étaient eux-mêmes voisins.

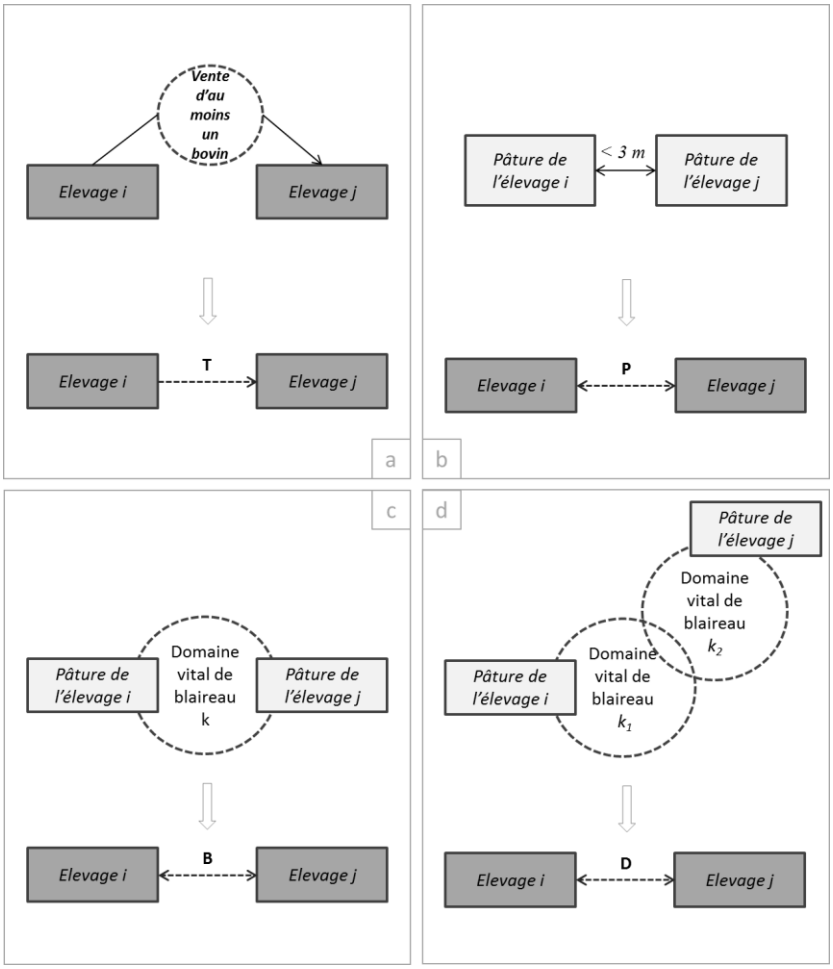


Figure 21 : Représentation schématique des quatre types de liens entre élevages dans le réseau de contact (a : lien de commerce (noté T); b : lien de voisinage au pâturage (noté P); c : lien de niveau 1 induit par le blaireau (noté B); d : lien de niveau 2 induit par le blaireau (noté D)

Afin d'éviter la duplication des liens, les types de lien (T, P, B et D) ont été agrégés au niveau de chaque lien. Ainsi, le réseau de contacts contenait seulement les liens uniques, étiquetés par un type ou une combinaison de types (Tableau 12). Dans la mesure où les liens de type T étaient orientés,

chacun des liens non orientés P, B et D ont été transformés en liens orientés dans les deux sens. Le réseau de contacts était donc un réseau orienté.

Tableau 12 : Etiquettes des liens dans le réseau de contacts (total), dans les réseaux T, P, B et D et les sous-réseaux de contacts spécifiques entre élevages de la zone d'étude
(T : lien de type commerce ; P : lien de type voisinage pâture ; B : lien de type induit par le blaireau d'ordre 1 ; D : lien de type induit par le blaireau d'ordre 2 ; les étiquettes de liens avec plusieurs lettres correspondent aux combinaisons de plusieurs types de liens ; les cellules en grisé indiquent la présence de l'étiquette au sein du réseau)

	Réseaux					Sous-réseaux		
Etiquette du lien	***Total***	***T***	***P***	***B***	***D***	***Spécifique bovins***	***Spécifique blaireaux***	***Mixte***
T	■	■				■		
P	■		■			■		
B	■			■			■	
D	■				■		■	
TP	■	■	■			■		
TB	■	■		■				■
TD	■	■			■			■
PB	■		■	■				■
PD	■		■		■			■
BD	■			■	■		■	
TPB	■	■	■	■				■
TPD	■	■	■		■			■
TBD	■	■		■	■			■
PBD	■		■	■	■			■
TPBD	■	■	■	■	■			■

Quatre réseaux spécifiques ont été construits à partir du réseau de contacts, en restreignant le panel de types de liens à ceux étiquetés par un des quatre types (Tableau 12). Ces réseaux sont appelés par la suite les réseaux T, P, B et D. Ces quatre réseaux pouvaient se recouvrir. De la même manière, nous avons utilisé les étiquettes des liens pour fractionner le réseau de contacts en trois sous-réseaux ne se recouvrant pas (Tableau 12) :

- le sous-réseau de contacts spécifique bovins comprenait les liens étiquetés T, P ou T-P. Il représentait ainsi les liens correspondant aux contacts induits par les pratiques d'élevage ;
- le sous-réseau de contacts spécifique blaireaux comprenait les liens étiquetés B, D ou B-D. Il représentait ainsi les liens correspondant aux contacts induits par le blaireau ;

- le sous-réseau de contacts mixte comprenait les liens étiquetés de toutes les autres manières possibles. Il permettait ainsi de rendre compte de l'occurrence simultanée des contacts spécifiques bovins et spécifiques blaireaux.

2.2 Analyse descriptive

Les méthodes d'analyse de réseaux sociaux ont été utilisées pour décrire le réseau de contacts, les quatre réseaux spécifiques ainsi que les trois sous-réseaux. Des indicateurs de niveau réseau (nombre de nœuds, nombre de liens, diamètre, densité et longueur de chemin moyen) et mais également de niveau nœud (degré moyen, assortativité, intermédiarité moyenne et transitivité) ont été calculés (voir Chapitre 1, 3.3.2).

Afin d'analyser la topologie des réseaux que nous avons construits (réseau de contacts, réseau T, P, B et D), nous avons généré pour chacun d'entre eux 100 réseaux aléatoires, contenant le même nombre de nœuds et de liens. Ceci nous a permis de comparer les caractéristiques du réseau observé à celles des réseaux aléatoires simulés. Ainsi à l'issue de ces 100 simulations, nous avons calculé la distribution de la longueur des chemins moyens ainsi que celle de la transitivité. Une transitivité du réseau observé 20 fois plus grande que celle obtenue en moyenne dans les réseaux aléatoires, associée à des longueurs de chemin moyen similaires, indique une topologie de type petit monde. Dans de tels réseaux, l'infection peut diffuser non seulement localement au sein des groupes d'élevage connectés (*clusters*) mais également à d'autres groupes distants dans le réseau (voir Chapitre 1). Nous avons également représenté les distributions des degrés des nœuds de ces cinq réseaux avec une échelle log-log. Pour les réseaux libres d'échelle, on observe en effet une tendance linéaire de la queue de distribution des degrés représentée sur une échelle log-log (Wang & Chen 2003). Une telle topologie permet à l'infection de diffuser plus rapidement que dans les réseaux aléatoires de taille identique, de par la présence de certains nœuds très fortement connectés aux autres (*hubs*) (voir Chapitre 1).

Nous nous sommes également intéressés à la modularité des réseaux et sous-réseaux de notre étude. Après avoir calculé les composants faiblement connectés dans chacun des réseaux, différents indicateurs ont été calculés, tels que la taille du plus gros composant, ou encore le nombre de composants contenant un seul élevage. En outre, chacun des 16 types moléculaires de *M. bovis* identifiés dans la zone d'étude a été considéré comme le marqueur d'une épizootie indépendante. Pour un type moléculaire donné, le réseau de contacts a ainsi pu être considéré comme support de la transmission de tuberculose bovine entre deux élevages bovins seulement si un chemin entre ces deux élevages existait dans le réseau. Dans ce cas, l'arbre de transmission partant d'un élevage détecté infecté est supposé rester localisé dans un seul composant du réseau. Ainsi, en faisant l'hypothèse d'une introduction unique, le réseau de contacts a pu être considéré comme support la

diffusion d'un type moléculaire donné si tous les élevages infectés par ce type moléculaire étaient localisés dans le même composant du réseau. Nous avons donc calculé, pour chaque type moléculaire identifié dans plus d'un élevage, le nombre de composants dans lesquels se trouvaient les élevages infectés par ce type moléculaire (Robinson *et al.* 2007).

Pour ces types moléculaires, nous avons également calculé, pour chaque élevage foyer avec ce type moléculaire, la longueur du plus court géodésique (la plus courte distance entre deux nœuds du réseau (Tableau 7)) vers un autre élevage détecté foyer pour le même type moléculaire.

2.3 Analyse statistique

Nous avons adapté le test *k* (voir Chapitre 1, 3.2) à une épizootie multi-types en redéfinissant la statistique *k* comme le nombre moyen de cas parmi les voisins d'un nœud, ces cas étant infectés par le même type moléculaire que le nœud d'intérêt.

Le test *k* a tout d'abord été effectué pour le réseau de contacts. Il a ensuite été appliqué aux sous-réseaux spécifique bovin, spécifique blaireau et mixte et ce pour deux groupes de types moléculaires : ceux détectés seulement chez les bovins et ceux détectés à la fois chez les bovins et les blaireaux. Sept tests ont ainsi été réalisés, avec 10 000 permutations pour chacun d'entre eux, et une correction de Bonferroni a été appliquée pour corriger le seuil de significativité.

Pour aller plus loin dans l'analyse de l'association entre les types de liens et l'occurrence de tuberculose bovine dans le réseau de contacts entre élevages bovins, nous nous sommes intéressés aux liens partant des élevages foyers. Un statut binaire a été associé à chacun de ces liens, une valeur de 1 étant attribuée aux liens pour lesquels l'élevage de destination avait été foyer avec le même type moléculaire et une valeur 0 sinon. L'association entre ce statut et le type de lien a ensuite été évaluée grâce à une méthode cas-témoin : les cas étaient les liens de statut 1, et les témoins ceux de statut 0. Quatre variables explicatives binaires ont été définies, basées sur le type de contact porté par le lien : T, P, B ou D. En outre, nous avons considéré la taille de l'élevage origine et celle de l'élevage de destination : cette variable est en effet connue comme facteur de risque pour la détection de tuberculose bovine dans les élevages (Broughan *et al.* 2016). Nous avons ainsi modélisé la probabilité qu'un lien partant d'un élevage foyer atteigne un autre élevage foyer pour le même type moléculaire à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant six variables indépendantes : quatre variables binaires (présence/absence de chacun des types T, P, B et D) et deux variables quantitatives (les tailles des élevages d'origine et de destination). Nous avons vérifié l'absence de multicolinéarité grâce aux facteurs d'inflation de la variance (VIF) en considérant un seuil de 10 (Dohoo *et al.* 2009). Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance associés ont été calculés. Enfin, les fractions de risque attribuable (AF) ont été calculées pour chaque type de lien. Prenant en compte à la fois (i) la force d'association entre la variable d'intérêt et les variables explicatives (OR)

et (ii) la proportion d'individus exposés, elles sont un indicateur permettant d'estimer la proportion de cas statistiquement liés à la variable d'exposition (Dohoo *et al.* 2009).

La définition des liens induits par le blaireau a été basée sur le voisinage entre pâtures et un domaine vital (pour les liens B) ou deux domaines vitaux de blaireaux (pour les liens D). Pour certains des terriers correspondants, des résultats d'analyse après piégeage nous ont permis de définir un statut d'infection. Ont été considérés comme infectés les terriers auxquels pouvait être rattaché au moins un blaireau détecté infecté avec un type moléculaire donné, et comme non infectés les terriers pour lesquels au moins deux blaireaux testés négatifs pouvaient être rattachés et aucun détecté infecté (de la même manière que dans le chapitre précédent). A partir de ces données, nous avons utilisé un test exact de Fisher pour tester l'association entre le statut d'infection des deux élevages situés aux extrémités du lien (représenté par le statut de cas ou de témoin du lien) et le statut d'infection du terrier correspondant (le type moléculaire de ce dernier étant pris en compte).

Le pavage de Dirichlet a été calculé grâce au package deldir (Turner 2017) et les zone tampons grâce au package sp (Pebesma & Bivand 2005b). Les analyses de réseau ont été faites grâce au package igraph (Csardi & Nepusz 2006). Enfin, les VIF ont été calculés grâce au package car (Fox & Weisberg 2011) et les fractions de risque attribuable grâce au package AF (Dahlqwist & Sjölander 2017). Tous ces packages ont été utilisées dans R 3.3.2 (R Development Core Team 2016).

3 Résultats

3.1 Analyse descriptive

Le réseau de contacts comprenait 1946 élevages. Parmi les quatre réseaux spécifiques, le nombre de liens entre ces élevages était la moins importante au sein du réseau P (3182 liens) et la plus importante au sein du réseau B (40962 liens). Le nombre moyen de voisins d'un élevage dans les réseaux B et D était plus grand que dans les réseaux P et T (le nombre de degrés moyen dans le réseau B était plus de deux fois plus grand que dans le réseau T et plus de quatre fois plus grand pour le réseau D). La corrélation entre les degrés des élevages connectés était la plus forte dans le réseau B (assortativité : 0,23). L'intermédiarité moyenne des nœuds était similaire pour tous les réseaux. Le plus gros composant du réseau de contacts comprenait 99,8% de la population d'étude. Au sein des quatre réseaux spécifiques, la proportion de nœuds inclus dans le plus gros composant était plus grande dans les réseaux T, B et D (respectivement 94,4%, 94,7% et 93,6%) que dans le réseau P (50,4%) (Tableau 13).

Parmi les trois sous-réseaux, le sous-réseau de contacts spécifique bovins incluait 9731 liens, le sous-réseau de contacts spécifique blaireaux 40914 liens et le sous-réseau de contacts mixte 3598

liens, entre les 1946 élevages de la zone d'étude. Les pourcentages d'élevages inclus dans le plus gros composant de ces sous-réseaux étaient de 93,42% pour le sous-réseau de contacts spécifique bovins, 95,22% pour le sous-réseau de contacts spécifique blaireaux et 64,7% pour le sous-réseau de contacts mixte (Tableau 13).

Au sein du réseau de contacts, le type de lien le plus fréquent était celui combinant les types B et D, suivi par les liens simples D, T et B. Les liens de type P simple étaient moins fréquents que les liens le combinant avec d'autres types (Figure 22). Le détail des distributions des types et combinaisons de types pour chacun des réseaux T, P, B et D sont disponibles en Annexes (Annexe 7).

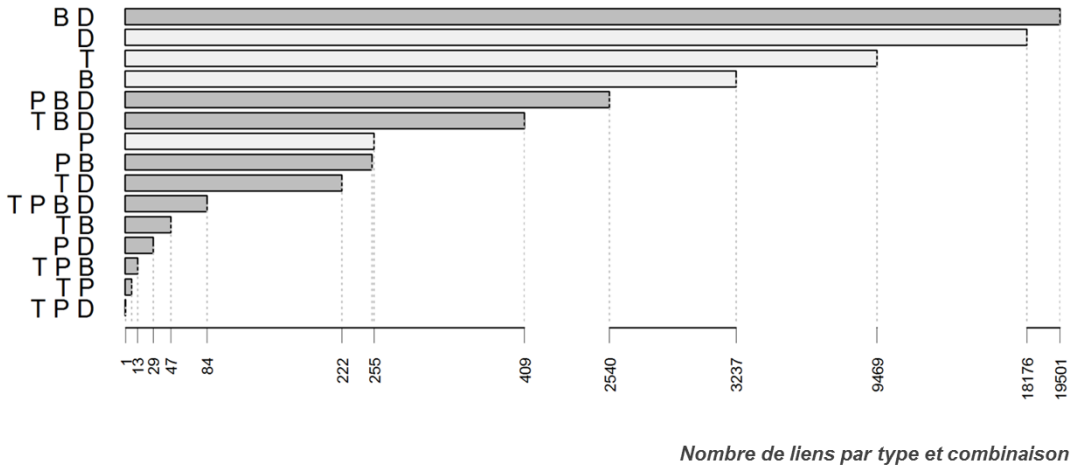


Figure 22 : Distribution des différents types and combinaisons de types des liens du réseau de contacts entre élevages bovins dans la zone d'étude entre 2007 et 2015
(T : lien de type commerce ; P : lien de type voisinage pâture ; B : lien de type niveau 1 induit par le blaireau ; D : lien de niveau 2 induit par le blaireau ; les liens correspondant à un seul type sont figurés en gris clair et ceux correspondant à des combinaisons de types en gris foncé)

Tableau 13 : Indicateurs (réseaux et nœuds) calculés pour le réseau de contacts (total), les quatre réseaux spécifiques et les trois sous-réseaux entre élevages bovins de la zone d'étude, pour la période 2007-2015

			Réseaux					Sous-réseaux		
		Indicateur	***Total***	***T***	***P***	***B***	***D***	***Spécifique bovins***	***Spécifique blaireaux***	***Mixte***
RESEAU	**Indicateurs**	*Taille*	1946	1946	1946	1946	1946	1946	1946	1946
		Nombre de liens	54243	10252	3182	26084	40962	9731	40914	3598
		Diamètre	9	13	33	16	12	13	12	27
		Densité (10^{-3}*)*	14,33	2,71	0,84	6,89	10,82	2,571	10,81	0,951
		Longueur de chemin moyen	3,10	5,02	13,18	5,15	4,28	5,20	4,26	11,29
	Modularité	*Nombre de composants*	5	107	716	93	117	126	83	559
		Taille du plus gros composant	1942	1837	980	1842	1822	1818	1853	1259
		Taille du deuxième plus gros composant	1	2	23	6	4	3	6	11
		Nombre de composants avec un seul élevage	4	103	608	86	112	123	78	490
NOEUDS	**Indicateurs**	*Degré moyen [2,5ème-97,5ème percentile]*	55,75 [6-144,37]	10,54 [0-47]	3,27 [0-12]	26,81 [0-78]	42,10 [0-118]	10,00 [0-45,37]	42,05 [0-113,37]	3,70 [0-14,00]
		Assortativité	0,06	-0,05	0,13	0,23	0,176	-0,03	0,17	0,12
		Intermédiarité moyenne [2,5ème-97,5ème percentile]	$1,1*10^{-3}$ [$2,9*10^{-6}$-$5,8*10^{-3}$]	$1,06*10^{-3}$ [$0-7,65*10^{-3}$]	$1,59*10^{-3}$ [$0-1,7*10^{-2}$]	$1,91*10^{-3}$ [$0-1,5*10^{-2}$]	$1,48*10^{-3}$ [$0-1,2*10^{-2}$]	$1,11*10^{-3}$ [$0-8,6*10^{-3}$]	$1,52*10^{-3}$ [$0-12,5*10^{-3}$]	$1,76*10^{-3}$ [$0-14,65*10^{-3}$]
		Transitivité	0,26	0,06	0,14	0,42	0,43	0,05	0,40	0,15

Les réseaux P et B présentaient des propriétés de réseau de type petit-monde : (i) leur transitivité était plus de 20 fois supérieure à la transitivité moyenne des 100 réseaux aléatoires et (ii) la longueur de leur chemin moyen était similaire à ces réseaux aléatoires (Tableau 14). Ainsi, les voisins d'un élevage donné au sein de ces deux réseaux avaient une probabilité plus forte d'être eux-mêmes voisins entre eux. En outre, la plupart des élevages pouvaient être reliés aux autres élevages par des chemins courts.

Tableau 14 : Comparaison des transitivités, longueurs de chemin moyen et diamètres entre chacun des cinq réseaux (réseau de contacts (total), réseaux T, P, B et D) et 100 réseaux aléatoires

	Réseaux				
Indicateurs (réseaux)	**total**	**T**	**P**	**B**	**D**
Transitivité (observés)	0,26	0,06	0,145	0,42	0,43
Transitivité moyenne (aléatoires) [2,5ème-97,5ème percentile]	0,03 [0,028 – 0,029]	0,005 [0,005 - 0,006]	0,002 [0,001 – 0,003]	0,014 [0,013 – 0,014]	0,022 [0,021 – 0,022]
Longueur chemin moyen (observés)	3,10	5,02	13,18	5,15	4,28
Longueur chemin moyen moyenne (aléatoires) [2,5ème-97,5ème percentile]	2,65 [2,65 – 2,65]	4,74 [4,72 – 4,76]	12,83 [12,12 – 13,53]	3,19 [3,19 – 3,20]	2,79 [2,79 – 2,79]
Diamètre (observés)	9	13	33	16	12
Diamètre moyen (aléatoires) [2,5ème-97,5ème percentile]	4 [4 – 4]	9,6 [9 – 10]	34,7 [30 – 40,5]	5 [5 – 5]	4 [4 – 4]

La distribution des degrés représentées sur une échelle log-log pour le réseau de contacts et les réseaux T, P, B et D montre graphiquement une tendance linéaire de la queue de cette distribution pour le réseau T, moins marquée pour les autres réseaux. Ce réseau pourrait donc présenter des propriétés de réseau de type libre d'échelle (Figure 23).

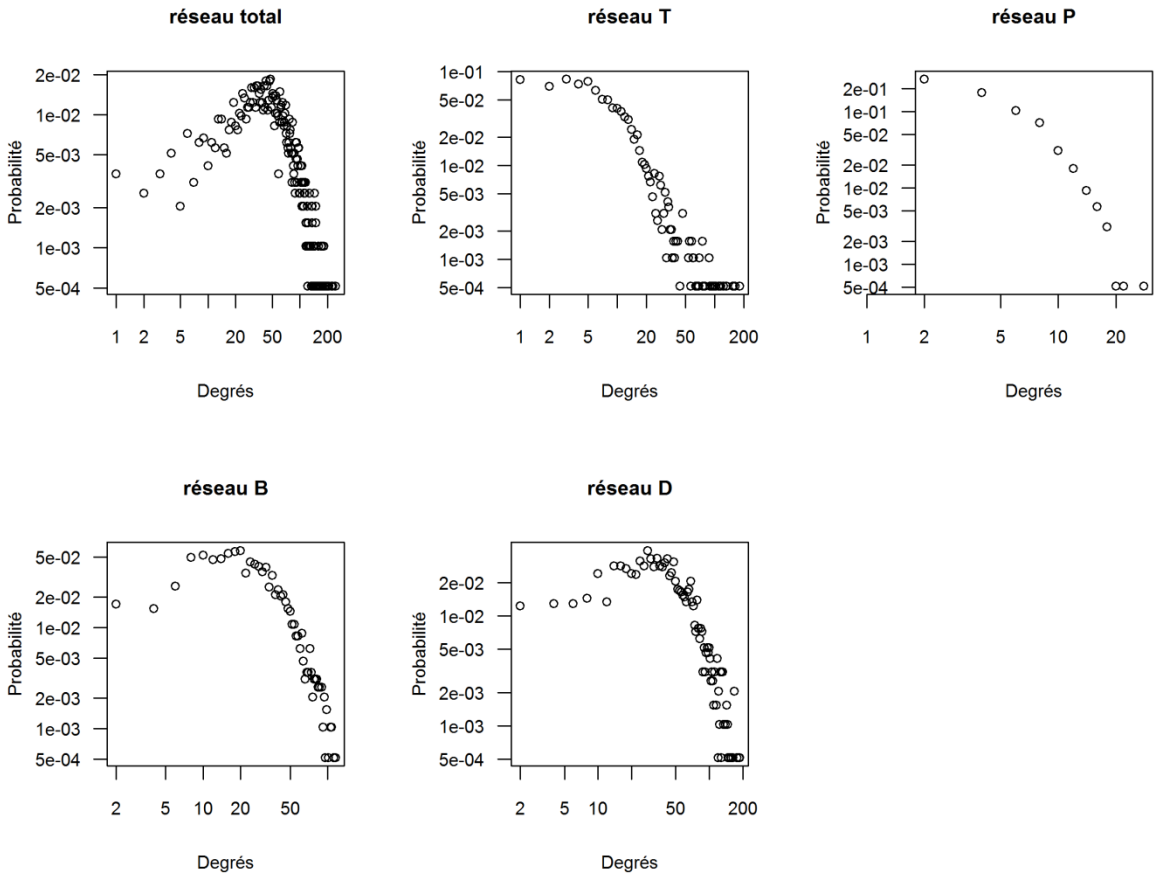


Figure 23 : Distribution des degrés représentée avec une échelle log-log pour le réseau de contacts (total) et les quatre réseaux spécifiques

Pour un type moléculaire donné parmi les 16 identifiés, les élevages infectés par ce type étaient toujours localisés dans le même composant du réseau de contacts, laissant à penser que ce réseau pouvait rendre compte de la diffusion de *M. bovis* au sein de la zone d'étude. La même observation a pu être faite pour le réseau B mais pas pour les réseaux T, P et D (Tableau 15).

Tableau 15 : Distribution des élevages détectés infectés dans les composants du réseau de contacts et dans les quatre réseaux spécifiques pour les types moléculaires identifiés dans au moins deux élevages (*: types moléculaires trouvés à la fois chez les bovins et les blaireaux ; voir aussi Tableau 11)

	Nombre de composants contenant les élevages détectés infectés				
Types moléculaires	***Réseau de contacts***	***Réseau T***	***Réseau P***	***Réseau B***	***Réseau D***
SB0120c	1	1	1	1	1
SB0821(*)	1	2	15	1	2
SB0832(*)	1	1	3	1	1
SB0928	1	1	3	1	1

Parmi les 16, quatre types moléculaires ont été détectés dans au moins deux élevages (Tableau 11). Pour 87% des élevages infectés par l'un de ces quatre types moléculaires, le chemin le plus court

vers un élevage infecté par le même type moléculaire était constitué d'un seul lien. Pour 11% d'entre eux, le chemin le plus court vers un autre élevage infecté par le même type moléculaire comportait un intermédiaire (Figure 24). Il n'y avait pas de différence significative entre la proportion de chemins les plus courts de taille un entre élevages infectés par un type moléculaire spécifique bovin (SB0120c et SB0928) et cette même proportion mais pour les types moléculaires partagés entre bovins et blaireaux (SB0821 et SB0832) (test exact de Fisher : p=0,13).

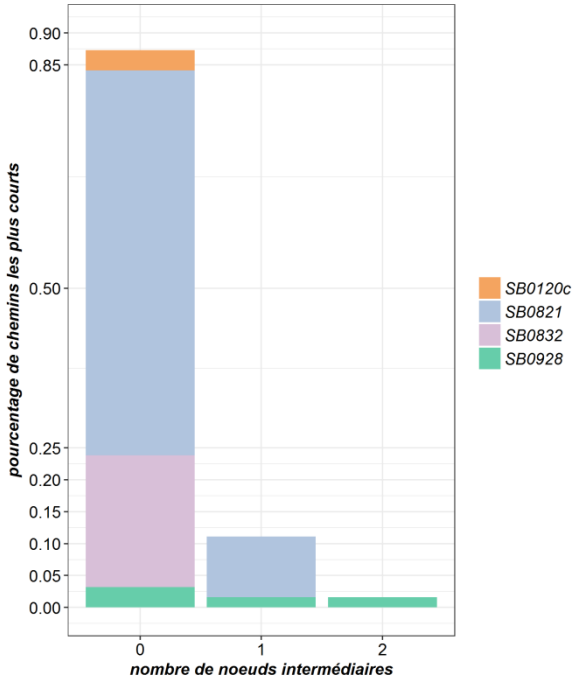


Figure 24 : Distribution des chemins les plus courts dans le réseau de contacts entre les paires d'élevages détectés infectés par le même type moléculaire
(seuls les types moléculaires ayant diffusé dans au moins deux élevages ont été considérés)

3.2 Analyse statistique

Les tests *k* ont montré une association significative entre la configuration des élevages détectés infectés et la structure du réseau de contacts (statistique *k* observée : 2,3 ; distribution de la statistique *k* en réallouant de manière aléatoire la localisation d'un même nombre d'élevages infectés dans le réseau : moyenne=0,39 ; σ=0,12 ; $p<7{,}14*10^{-3}$ (seuil après correction de Bonferroni)) (Figure 25).

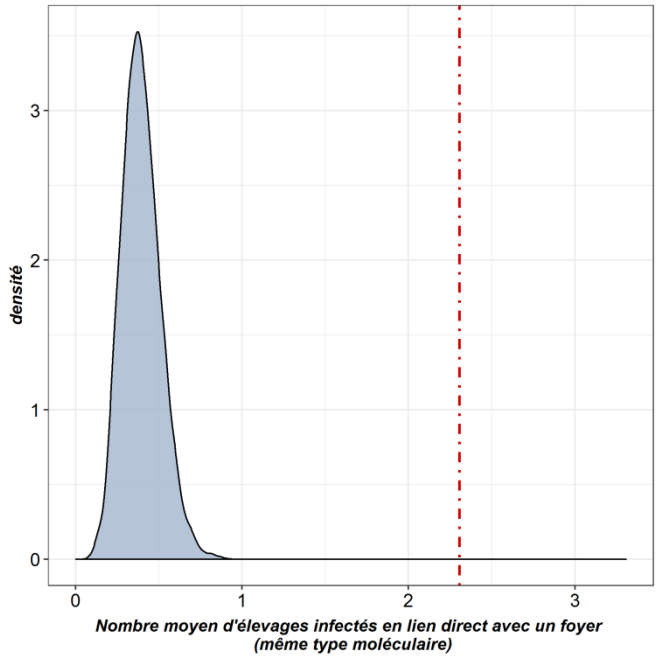


Figure 25 : Représentation graphique des résultats du test *k* pour le réseau de contacts (ligne en points-tirets : statistique *k* calculée dans le réseau observé ; graphe de densité gris : distribution obtenue en réallouant aléatoirement les localisations des élevages détectés infectés ; cette dernière distribution était nettement inférieure à la statistique *k* observée (p<7.14*10-3, seuil après correction de Bonferroni))

Le test *k* n'était plus significatif pour le sous-réseau de contacts spécifique bovins, que l'on considère les types moléculaires observés uniquement chez les bovins (p=1) ou ceux trouvés à la fois chez les bovins et les blaireaux (p=0,027). Inversement, la structure du sous-réseau de contacts spécifique blaireaux était significativement associée avec la configuration des élevages détectés infectés par les types moléculaires partagés entre bovins et blaireaux (p<7,14*10^{-3} (seuil après correction de Bonferroni)). Enfin, la structure du réseau mixte était également significativement associée à la configuration des élevages détectés infectés pour les deux groupes de types moléculaires (bovins ou partagés entre bovins et blaireaux) (Tableau 16).

Tableau 16 : Résultats des tests *k* pour les sous-réseaux spécifique bovins, spécifique blaireaux et mixte du réseau de contacts, pour les types moléculaires trouvés uniquement chez les bovins et ceux partagés entre les bovins et les blaireaux
(*: différence significative après correction de Bonferroni ; σ : écart-type)

			Observés	Avec permutations (n=10 000)	
Types moléculaires	***Sous-réseaux***	***p***	***Statistique k***	***Statistique k (moyenne)***	***Statistique k (σ)***
Bovins seuls	*Spécifique bovins*	1,00	0,00	0,002	0,01
	Spécifique blaireaux	0,07	0,11	0,008	0,03
	Mixte	0,006*	0,11	0,0008	0,01
Blaireaux et bovins	*Spécifique bovins*	0,027	0,23	0,09	0,06
	Spécifique blaireaux	0,00*	2,28	0,39	0,13
	Mixte	0,00*	0,46	0,03	0,03

Nous avons pu prendre en compte dans l'analyse cas-témoins 1993 liens témoins (partant d'un élevage détecté infecté, l'élevage de destination étant non détecté infecté ou détecté infecté mais par un type moléculaire différent) et 173 liens cas (entre deux élevages détectés infectés par le même type moléculaire). Les quatre types de liens ont pu être inclus dans le modèle, aucune multicolinéarité n'ayant été détectée. Les types T, B et D ont été trouvés significativement associés à la probabilité pour le lien de relier deux élevages détectés infectés par le même type moléculaire. Les OR associés étaient de 7,13 pour le type T ($IC_{95\%}$: [3,39-15,06]), 1,89 pour le type B ($IC_{95\%}$: [1,32-2,76]) et 10,44 pour le type D ($IC_{95\%}$: [4,38-26,66]). La taille de l'élevage de destination était également associée de manière significative à la probabilité pour le lien de relier deux élevages détectés infectés par le même type moléculaire (rôle protecteur, *p*=0,049). Enfin, les fractions de risque attribuable étaient de 12% pour le type T, 32% pour le type B et 84% pour le type D (Tableau 17).

Tableau 17 : Modèle de régression logistique de la probabilité de transmission au sein du réseau de contacts pour les liens issus des élevages détectés infectés selon le type associé au lien
(OR : odds ratio ; $IC_{95\%}$: intervalle de confiance à 95% ; FA: fraction attribuable de risque ; σ : écart-type ; * : OR pour une augmentation de 10 bovins (vaches adultes de plus de deux ans))

Variable	*Estimation du coefficient*	*OR ($IC_{95\%}$)*	*p*	*FA (σ)*
intercept	-5,02	0,01 [0,00-0,02]	<0,0001	-
Type T	1,96	7,13 [3,39-15,06]	<0,0001	12% (6,2)
Type P	0,30	1,35 [0,77-2,27]	0,26	3% (7,4)
Type B	0,64	1,89 [1,32-2,76]	<0,0001	32% (8,6)
Type D	2,34	10,44 [4,38-26,66]	<0,0001	84% (6,9)
Taille élevage destination	-0,0045	0,956 [0,910-0,996] *(*)*	0,049	-
Taille élevage origine	0,002	1,02 [0,99-1,06] *(*)*	0,19	-

Parmi les liens représentant une transmission induite par le blaireau, le statut d'infection des terriers participant au lien était connu pour 264 (5%) des liens issus d'un élevage détecté infecté pour un des types moléculaires partagés entre les blaireaux et les bovins dans la zone d'étude. Parmi eux, 44 étaient des liens cas et parmi ces 44, 38 (86%) étaient portés par des terriers détectés infectés par ce même type moléculaire. Les 220 restants étaient des liens témoins et parmi ceux-ci, 102 étaient portés par des terriers détectés infectés par le même type moléculaire que l'élevage d'origine (46%) (Tableau 18). Ces différences étaient significatives (test exact de Fisher : p<0,0001 ; OR=7,3 ; $IC_{95\%}$: [2,9-21,9]).

Tableau 18 : Tableau de contingence du nombre de liens de type B et/ou D dans le réseau de contacts et du statut d'infection du/des terrier(s) impliqués

	Nombre de liens B et/ou D		***Total***
	Cas	***Témoins***	
Avec terrier détecté infecté	38	102	*140*
Sans terrier détecté infecté	6	118	*124*
Total	*44*	*220*	*264*

4 Discussion

L'objectif de cet axe de travail était de mieux comprendre les mécanismes de transmission entre les élevages bovins de la zone d'étude en étudiant le réseau de contacts directs et indirects pouvant porter la transmission entre les élevages bovins entre 2007 et 2015.

Quatre types de liens ont été pris en compte pour leur rôle possible dans la transmission de *M. bovis* entre élevages bovins. Nous avons fait l'hypothèse qu'ils représentaient les mécanismes principaux de transmission de ce pathogène entre élevages dans la zone d'étude. Ainsi, les mouvements de bovins liés au commerce sont connus pour être impliqués dans la transmission de *M. bovis* en Grande-Bretagne (Gopal *et al.* 2006; Clegg *et al.* 2013), mais également en France (Palisson *et al.* 2016). Le voisinage avec un autre élevage, infecté, par une ou plusieurs pâtures mitoyennes (permettant des contacts directs au niveau des clôtures) a également été identifié comme un risque potentiel pour la transmission de *M. bovis* entre élevages bovins en France (Marsot *et al.* 2016). L'intersection entre les domaines vitaux de blaireaux et les pâtures fréquentées par les bovins, mais également entre domaines vitaux, ont été utilisés pour représenter la transmission entre élevages bovins portée par les blaireaux, étant données leur territorialité (Woodroffe *et al.* 2016) et la capacité de persistance de *M. bovis* dans le sol (Fine *et al.* 2011; Barbier *et al.* 2017). Les mesures de surveillance chez les blaireaux ne sont pas homogènes pour tous les terriers de la zone d'étude : elles dépendent en effet de la détection de *M. bovis* dans les élevages bovins de leur voisinage (et sont plus intenses dans les communes des pâtures appartenant aux foyers). Bien que la localisation des terriers soit connue, nous n'avons donc pas pu modéliser les terriers comme des nœuds du réseau de contact : nous n'aurions pas pu attribuer un statut d'infection à chacun d'entre eux. Toutefois, nous avons utilisé ces données de recensement de terriers pour représenter des contacts entre élevages dus aux blaireaux par des liens basés sur le voisinage avec les domaines vitaux de blaireaux. Deux types de contacts induits par les blaireaux ont ainsi été modélisés : les liens B représentaient la situation où deux élevages étaient voisins *via* le voisinage de leur(s) pâture(s) avec un même domaine vital de blaireaux. L'hypothèse sous-jacente était alors que la transmission du pathogène entre ces deux élevages pouvait se produire grâce à une transmission bovin-blaireau puis blaireau-bovin. De la même manière, les liens D représentaient une situation où deux élevages étaient en lien *via* le voisinage avec deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins : l'hypothèse sous-jacente était dans ce cas qu'une transmission entre deux groupes sociaux de blaireaux voisins (blaireau-blaireau) pouvait se produire en plus des transmissions bovin-blaireau et blaireau-bovin.

L'unité épidémiologique était l'élevage, chacun étant représenté par un nœud dans le réseau de contacts. Les liens P, B et D ont donc été construits en agrégeant les pâtures de chaque élevage. En effet, dans la zone d'étude, les bovins changent régulièrement de pâture au sien d'un même élevage, qu'il s'agisse de pâturage tournant ou de changement de lot.

Le rythme des prophylaxies était par ailleurs différent dans les différentes parties de la zone d'étude, ce qui pourrait conduire à des erreurs de classement des élevages et avoir un impact sur nos résultats. Cependant les tests sont pratiqués annuellement dans les communes où des foyers ont été détectés ainsi que dans les élevages en lien par le commerce et/ou le voisinage au pâturage. Ainsi,

les élevages directement connectés (dans le réseau de contacts) avec un élevage foyer peuvent être considérés comme soumis aux mêmes mesures de prophylaxie, que la connexion mette en jeu des liens B et D (puisque dans la plupart des cas, les élevages connectés se trouvent dans la même commune) ou des liens T et P (du fait des enquêtes amont-aval pratiquées suite à la découverte d'un foyer). Comme seuls les liens ayant pour origine des élevages détectés infectés ont été pris en compte dans le test *k* et dans le modèle de régression logistique, les résultats obtenus n'ont pas été impactés par les différences de prophylaxie dues à leur localisation géographique.

La prise en compte des types moléculaires des isolats nous a permis de représenter 16 épizooties indépendantes, parmi lesquelles 12 n'ont concerné qu'un seul élevage, et 14 moins de 10 élevages. Ces 14 types moléculaires n'ont été trouvés que chez les bovins. Cette prédominance de types moléculaires retreints aux bovins (75%) était cohérente avec une étude conduite en France entre 1979 et 2000 et ayant montré une large majorité (84%) de types moléculaires présents à une faible fréquence (moins de 10 élevages foyers). Ce résultat avait alors été interprété comme le signe d'une faible diffusion de ces souches (Haddad *et al.* 2001). La même interprétation pourrait être faite dans notre étude pour les 14 souches. Elles pourraient être des traces d'anciennes épizooties ayant diffusé avant 2007, sans transmission notable après cette année. En effet, dans notre étude, les 14 types moléculaires détectés dans moins de 10 élevages l'ont été avant 2012 (Tableau 11).

Les élevages détectés infectés pour un type moléculaire donné étaient toujours localisés dans le même composant du réseau de contacts, qui comprenait 99,8% des élevages. Ce n'était pas le cas pour trois réseaux spécifiques : les réseaux T, P et D. Ce résultat indiquait donc que, bien que ces trois réseaux spécifiques ne puissent pas à eux seuls rendre compte de la diffusion de *M. bovis* dans la zone d'étude (contrairement au réseau B), la forte connectivité issue de l'union des quatre réseaux au sein du réseau de contacts permettait, elle, de créer une structure qui rendait possible la diffusion du pathogène dans l'ensemble de cette zone, à partir d'une seule introduction. Ce résultat est en accord avec l'aspect multifactoriel des mécanismes de transmission de *M. bovis* mis en évidence dans d'autres études (Humblet *et al.* 2009; Broughan *et al.* 2016). Ainsi par exemple en Grande-Bretagne, la modélisation dynamique de la tuberculose bovine entre bovins prenant en compte l'environnement de l'élevage a permis de mieux comprendre les voies de transmission de *M. bovis*. Les voies prédominantes identifiées ont été les mouvements de bovins entre élevages et la réinfection à partir d'un réservoir environnemental. Les auteurs ont ainsi conclu que les mesures de contrôle devaient tenir compte de ces différents canaux de transmission pour être efficaces (Brooks-Pollock *et al.* 2014).

Grâce à l'utilisation du test *k*, une association significative a été trouvée entre la distribution des élevages détectés infectés et la structure du réseau de contacts. De plus, les structures des sous-réseaux spécifique blaireaux et mixte étaient significativement associés à la distribution des élevages

détectés infectés par les types moléculaires partagés entre bovins et blaireaux. Ce résultat était attendu et est venu confirmer que les liens portés par les domaines vitaux de blaireaux pouvaient être vus comme des voies pour la transmission inter-espèces de *M. bovis*. En outre, la structure du sous-réseau de contacts mixte était significativement associée à la distribution des élevages détectés infectés par les types moléculaires trouvés uniquement chez les bovins, alors que ce n'était pas le cas pour le sous-réseau de contacts spécifique bovins. Ce résultat est quant à lui en faveur d'une diffusion des types moléculaires bovins plus efficace lorsque les contacts directs (*via* le commerce et/ou le voisinage au pâturage) sont accompagnés de contacts indirects potentiellement dus aux blaireaux. Cependant, il faut rester vigilant quant à la qualification de « bovins » pour les types moléculaires : l'hypothèse que ces types moléculaires soient présents ou l'aient été dans la métapopulation des blaireaux mais pas découverts, du fait d'une faible sensibilité de la surveillance pour les blaireaux, ne peut être exclue.

En se focalisant sur les liens partant des élevages détectés infectés, nous avons utilisé une approche cas-témoin et un modèle de régression logistique pour analyser la relation entre les types des liens et la détection dans l'élevage de destination du même type moléculaire que dans celui d'origine (liens cas), ou pas (liens témoins). Les dates d'APDI ne pouvant pas être assimilées à dates d'infection des élevages, l'identification d'un même type moléculaire aux deux extrémités d'un lien témoin ne modélise pas une transmission depuis l'élevage origine vers celui de destination. Toutefois, les liens dans le réseau de contacts représentant des voies de transmission possibles pour *M. bovis*, les liens cas peuvent être considérés comme des évènements de transmission possibles. Selon le modèle, l'odds-ratio le plus élevé correspondait aux liens de type D (suivis des liens de type T, puis de type B). Cette prédominance des liens où la transmission est potentiellement induite par les blaireaux est le reflet d'une configuration particulière de la zone d'étude où les types moléculaires partagés entre les bovins et les blaireaux sont prédominants (84% des élevages détectés infectés (Tableau 11)). L'effet dominant des liens de type D suggère une diffusion probable de *M. bovis* entre blaireaux de groupes sociaux voisins en plus de celle entre blaireaux et bovins. Toutefois, les liens de type B et D ont été définis à partir d'une modélisation des domaines vitaux de groupe à partir des terriers recensés (pavage de Dirichlet), en prenant en compte une distance maximale de 1000 m au terrier. Ce seuil de distance, le pavage utilisé et le fait que certains terriers aient pu être considérés comme occupés à tort sont trois éléments ayant pu conduire à une sous-estimation des tailles de domaines vitaux de groupe et par conséquent à une surestimation du rôle de liens de type D. Une autre cause possible de surestimation du poids des liens de types D est l'implication possible d'autres mécanismes de transmission indirecte *via* des pratiques d'élevages ayant des caractéristiques spatiales proches de celles des contacts de type D. On peut citer entre autres le partage de matériel ou encore le prêt d'animaux qui permettent eux aussi des connexions entre ces élevages proches.

Toutefois, nous ne disposions d'aucune information pour valider ou contredire ces hypothèses. Des enquêtes de terrain supplémentaires permettraient d'apporter des éléments de réponse.

En outre, dans une précédente étude menée en France, le voisinage au pâturage a été significativement associé au risque pour un élevage d'être détecté infecté (Marsot *et al.* 2016). Néanmoins, avec l'utilisation du modèle de régression logistique, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre les liens de type P et la probabilité que ce lien ait potentiellement permis la transmission de *M. bovis* entre élevages. Toutefois, nous ne pouvons pas exclure que, dans notre modèle, la dominance du rôle des liens de type D n'ait pas masqué le rôle des liens de type P. Le réseau P était en effet de petite taille (Tableau 13) et inclus dans les réseaux B et D (Figure 22).

Les liens de type T ont également été trouvés comme associés à une potentielle transmission de *M. bovis* (AF=12%). Ce résultat est cohérent avec une précédente étude menée en France, à l'échelle nationale, et selon laquelle la fraction de risque attribuable du commerce pour la transmission de *M. bovis* a été estimée à 12% $[5\text{-}8\%]_{95\%}$, permettant ainsi la diffusion longue distance du pathogène (Palisson *et al.* 2016).

Les deux autres types de liens, B et D, ont été définis à partir de terriers recensés. Pour certains de ces terriers, nous avons pu considérer le statut d'infection à partir des données Sylvatub. Ceci nous a permis de vérifier que le statut d'infection des terriers était significativement associé au fait que les élevages et le/les terrier(s) participant au lien étaient bien infectés par le même type moléculaire (OR=7,3 ; $IC_{95\%}$: [2,9-21,9]). Ce résultat est en faveur d'une réelle transmission induite par les blaireaux au sein de ces liens. Il faut cependant noter que dans la zone d'étude, les sangliers ont également été détectés infectés entre 2011 et 2015 : parmi les 548 sangliers analysés 15 (2,7%) ont été détectés infectés. Les types moléculaires correspondants étaient en outre les deux types moléculaires SB0821 et SB0832, partagés entre blaireaux et bovins. Il n'est donc pas possible d'exclure le rôle de cette population. Cependant, ne disposant pas des données de terrain indispensables à la représentation de leur organisation spatiale (telles que celles issues de radio pistage par exemple), nous n'avons pas pu les prendre en compte dans cette étude. Cette omission peut nous avoir conduit à surestimer le rôle joué par les liens B et D (induite par les blaireaux) dans la transmission de *M. bovis* entre élevages bovins.

5 Conclusion

Cette étude a permis de mettre en évidence l'aspect multifactoriel de la transmission de *M. bovis* au sein de notre zone d'étude, à la frontière entre les Pyrénées-Atlantiques et les Landes, entre 2007 et 2015. La diffusion de *M. bovis* y est apparue comme majoritairement portée par les contacts induits

par les blaireaux. Toutefois, le rôle du commerce est également important dans ce mécanisme de diffusion.

Par conséquent, il semble que l'objectif d'efficacité des mesures de contrôle ne pourra être atteint qu'en prenant en compte la diversité des contacts possibles entre élevages, et plus particulièrement ceux évoqués ici.

Chapitre 4 : Modélisation de la transmission de *Mycobacterium bovis* dans le système bovins-blaireaux de la zone Pyrénées-Atlantiques - Landes

1 Introduction

Comme nous l'avons vu en introduction générale, en épidémiologie, les modèles dynamiques, constitués d'une structure logique permettant de mimer le monde réel, peuvent être mis en place pour deux objectifs majeurs : comprendre et/ou prédire l'évolution d'une infection dans un système, que cette dernière soit soumise ou non à différentes stratégies de lutte (Keeling & Rohani 2008; Vynnycky & White 2010). Toutefois, ils ne sont qu'une représentation simplifiée d'un phénomène complexe (Vynnycky & White 2010) et certains comportements des populations, certaines singularités d'une infection, inconnus ou mal connus, ne peuvent être représentés dans ces modèles. Malgré ces limites, un modèle développé en fonction de son objectif (*i.e.* suffisamment précis au regard des caractéristiques liées à cet objectif et simplifiant les autres) et que l'on peut paramétrer à partir de données disponibles est un outil précieux (Keeling & Rohani 2008). Au vu des données dont nous disposions et de notre objectif de compréhension du système bovins-blaireaux au regard de la transmission de *M. bovis* pour la zone Pyrénées-Atlantiques - Landes, la modélisation dynamique était donc une méthode particulièrement intéressante.

Plusieurs modèles dynamiques ont déjà été établis pour représenter la transmission de *M. bovis* chez les bovins, chez les blaireaux et pour certains d'entre eux entre ces deux espèces.

Les modèles bovins ont été mis en place pour répondre à différents objectifs : estimer les paramètres de transmission, les durées de latence, les valeurs de sensibilité et de spécificité des tests diagnostiques, quantifier le rôle d'une voie de transmission donnée ou encore évaluer l'efficacité de mesures de lutte contre l'infection (Palisson 2016). Nous rappelons ici les grandes caractéristiques de ces modèles et renvoyons à la thèse de A. Palisson pour davantage de détails (Palisson 2016). La grande majorité de ces modèles sont stochastiques mais quelques-uns sont déterministes (Kao *et al.* 1997; Cox *et al.* 2005; Phepa *et al.* 2016). Certains modèles sont à temps continu (Conlan *et al.* 2012; Rossi *et al.* 2015; Phepa *et al.* 2016), et d'autres à temps discrets, avec un pas de temps allant du jour (Barlow *et al.* 1997; Kean *et al.* 1999; Brooks-Pollock *et al.* 2014) au mois (Perez *et al.* 2002; Smith *et al.* 2013; Bekara *et al.* 2014; Palisson 2016). Bien que certains modèles bovins soient individus-centrés (Barlow *et al.* 1997; Kean *et al.* 1999; Perez *et al.* 2002; Fischer *et al.* 2005; Palisson 2016), la plupart

sont à compartiments. La transmission de l'infection peut être soit densité dépendante (Kao *et al.* 1997; Barlow *et al.* 1997; Kean *et al.* 1999; Cox *et al.* 2005; Conlan *et al.* 2012) soit fréquence dépendante (Perez *et al.* 2002; Fischer *et al.* 2005; Brooks-Pollock *et al.* 2014; Bekara *et al.* 2014; Rossi *et al.* 2015; Palisson 2016; Phepa *et al.* 2016). La dynamique des modèles bovins peut en outre prendre en compte la transmission intra-élevage seule ou y ajouter une transmission inter-élevages (Fischer *et al.* 2005; Brooks-Pollock *et al.* 2014; Rossi *et al.* 2015; Palisson 2016). La propagation de l'infection par la faune sauvage infectée ou l'environnement peut également être représentée dans certains modèles (Conlan *et al.* 2012; Brooks-Pollock *et al.* 2014; Phepa *et al.* 2016). Enfin, les modèles bovins sont toujours de type SEI (S : Sain, E : latent, I : Infectieux) avec l'ajout possible dans certains cas d'un état de santé qualifié d'occulté (noté O) (Barlow *et al.* 1997; Kean *et al.* 1999; Fischer *et al.* 2005; Conlan *et al.* 2012; Smith *et al.* 2013), correspondant aux bovins infectés, non infectieux, chez qui l'infection ne peut être détectée (à l'inverse de l'état E, détectable par intradermotuberculination) (Palisson 2016).

Certains paramètres ont une importance capitale dans ces modèles, notamment les taux de transmission de l'infection, représentant la probabilité que, pendant un temps donné, un bovin infectieux entre en contact avec un bovin susceptible et le contamine (voir Chapitre 1). Les conditions d'hébergement des bovins peuvent être plus ou moins favorables à cette transmission et différents taux de transmission peuvent parfois être envisagés selon le lieu où se produisent les contacts : une transmission au pâturage peut être ainsi être distinguée d'une transmission dans les bâtiments (Bekara *et al.* 2014). Différentes valeurs ont été publiées pour ces taux de transmission, allant de 10^{-4} mois^{-1} pour des modèles densité dépendant (Barlow *et al.* 1997; Kean *et al.* 1999; Palisson 2016) à 0,1-0,5 mois^{-1} dans des modèles fréquence dépendants (Perez *et al.* 2002; Fischer *et al.* 2005; Palisson 2016). Dans le modèle fréquence-dépendant intra-élevage de Bekara *et al.*, le taux de transmission dans les bâtiments était de l'ordre de 0,5 mois^{-1} et celui sur les pâtures de l'ordre de 0,1 mois^{-1} (Bekara *et al.* 2014; Palisson 2016). Enfin, la transmission inter-élevages a été estimée par certains auteurs comme étant cinq fois moindre que la transmission entre bovins d'un même élevage (0,01 contre 0,05 mois^{-1}) (Brooks-Pollock *et al.* 2014). Deux autres paramètres impactent également la dynamique de transmission de l'infection : ce sont les durées pendant lesquelles un bovin reste dans l'état latent ou occulté. Selon les modèles, la durée estimée de l'état latent peut aller de plusieurs mois à 2-3 années (Kao *et al.* 1997; Perez *et al.* 2002) voire plus de dix ans (Brooks-Pollock *et al.* 2014) alors que celle de l'état occulté est de l'ordre du mois (Barlow *et al.* 1997; Fischer *et al.* 2005; Conlan *et al.* 2012).

Les premiers modèles blaireaux ont été mis en place afin de mieux comprendre la dynamique de l'infection au sud-ouest de l'Angleterre, où le nombre de troupeaux bovins infectés était passé de 197 en 1992 à 320 en 1993 avec une forte suspicion sur le blaireau comme source de contamination

de nombre de ces cas (Smith *et al.* 1995). Les premiers modèles ont d'abord visé à reproduire une dynamique d'infection intra-groupe afin de mieux comprendre la dynamique d'infection. Déterministes et non spatialisés, ils ne permettaient pas de comprendre les aspects spatiaux de l'épidémiologie de l'infection ni d'évaluer l'efficacité des mesures de contrôle (White & Harris 1995). Or l'ajout d'une grille permettant de spatialiser les populations de phalanger renard (*Trichosurus vulpecula*) ainsi que la prise en compte en partie de la stochasticité avaient permis en Nouvelle-Zélande d'aboutir à de nouvelles stratégies de contrôle (Barlow 1993), ce que les modèles purement déterministes et non spatialisés ne permettaient pas d'étudier (Barlow 1991a, b; White & Harris 1995). Les modèles blaireaux ont ainsi évolué pour tenir compte de la territorialité des blaireaux et de la stochasticité (White & Harris 1995). Une autre famille de modèles est issue des travaux de Smith *et al.*, caractérisée par la prise en compte d'une transmission pseudo-verticale où les blaireautins ne peuvent être contaminés que par leurs mères, ainsi que par la subdivision de l'état infectieux I en deux sous catégories : les simples excréteurs et les super-excréteurs. Dans ces modèles, ces derniers représentent 13% de la totalité des individus infectieux et un taux de mortalité additionnel de 0,6/individu/an est ajouté à leur taux de mortalité de base (Smith *et al.* 1997). En outre, ces modèles distinguent les cas de figure où seules les mères peuvent transmettre le pathogène aux blaireautins de ceux où tous les membres infectieux du groupe en ont la capacité. Dans les modèles de Smith *et al.* les aspects spatiaux n'ont été pris en compte qu'à partir de 2001 afin de mieux rendre compte de la transmission du pathogène entre bovins et blaireaux (Smith *et al.* 2001). L'évolution des modèles a principalement été guidée par la volonté de trouver des mesures de lutte efficaces pour éradiquer l'infection, incluant l'abattage, le contrôle de la fertilité (Smith *et al.* 1997; Swinton *et al.* 1997; White *et al.* 1997; Smith & Cheeseman 2002) ou encore dernièrement la vaccination (Smith & Cheeseman 2002; Wilkinson *et al.* 2004; Hardstaff *et al.* 2013). Selon leurs objectifs, les modèles étaient de type SEI (Anderson & Trewhella 1985; Smith *et al.* 1995, 2001, 2012; White & Harris 1995; Hardstaff *et al.* 2012; Abdou *et al.* 2016), SEIR (Bentil & Murray 1993; Ruxton 1996) ou SI (Swinton *et al.* 1997; Smith & Cheeseman 2002; Cox *et al.* 2005; Moustakas & Evans 2015, 2016; Brooks-Pollock & Wood 2015). Enfin, certains modèles blaireaux peuvent prendre en compte la transmission entre bovins et blaireaux. La transmission de la mycobactérie des bovins aux blaireaux a par exemple été envisagée comme incluse dans une source de contamination environnementale externe (Hardstaff *et al.* 2012). Plus récemment, les évènements de transmission de bovins aux blaireaux et des blaireaux aux bovins ont été pris en compte de manière plus précise, grâce à l'inclusion des taux de transmission correspondants dans le modèle (Moustakas & Evans 2015; Smith *et al.* 2016) (Tableau 19).

Selon que la transmission de la mycobactérie entre blaireaux d'un groupe social soit seule prise en compte, ou qu'y soit associée une transmission entre blaireaux de groupes sociaux voisins, un seul ou deux paramètres de transmission du pathogène entre blaireaux peuvent être pris en compte. De même, l'inclusion d'une transmission inter-espèces dans les modèles bovins blaireaux implique

l'introduction de taux de transmission inter-espèces. Différentes valeurs ont été rapportées selon le modèle considéré (Tableau 20). Par ailleurs, deux modèles ont également pris en compte une source environnementale pour la contamination des blaireaux (Hardstaff *et al.* 2012) (Tableau 20) ou des bovins (avec un taux de transmission mensuel de $1{,}2.10^{-3}$ $mois^{-1}$ [$2{,}5.10^{-4}$-$2{,}8.10^{-3}$]) (Brooks-Pollock *et al.* 2014).

Suite à la première analyse de la carte des terriers recensés par les chasseurs, nous avons pu calculer des densités de terriers pour chaque commune de la zone d'étude. Ces densités étaient en moyenne de 0,88 terriers/km² (entre 0,03 et 3,27 selon la commune). En outre, les piégeages photo pratiqués dans la zone d'Aren lors du stage de T. Beshers ont montré, bien que peu nombreux, que les groupes sociaux de la zone ne comportaient pas plus de deux adultes. Les modèles bovins-blaireaux existants (Moustakas & Evans 2015; Smith *et al.* 2016) étaient adaptés à des groupes sociaux du sud-ouest de l'Angleterre de taille plus importante avec des densités en terriers plus élevées (en moyenne 5,5 adultes par groupe, pour des densités en terrier allant jusqu'à 10,5 terriers/km² (Roper 2010)). Nous aurions pu envisager de partir de ces modèles et de les adapter aux particularités de notre zone d'étude. Toutefois, nous ne pouvions pas exclure que ces densités et taille de groupe différentes n'engendrent pas des mécanismes de transmission différents, en particulier du fait de comportements différents des blaireaux (Do Linh San 2006; Roper 2010). En outre, le recensement des terriers nous permettait d'envisager un modèle spatialisé à partir de ces données de terrain et de représenter des contacts inter-groupes de blaireaux et inter-espèces bovins-blaireaux de manière plus réaliste que les grilles utilisées dans les modèles existants. Une première réflexion sur la conceptualisation d'un modèle de transmission de *M. bovis* chez le blaireau avait déjà été effectuée, dans le cadre d'un stage de Master II Santé Publique, essentiellement à partir d'informations tirées de la littérature (Saidouni Oulebsir 2014). A partir de ce travail, des modèles préexistants et des données dont nous disposions, nous avons conceptualisé un modèle de transmission de *M. bovis* chez le blaireau, représentant la métapopulation de notre zone d'étude. Ce modèle a été couplé à un modèle de transmission du pathogène chez les bovins, développé par Bekara et al. (2014), que nous avons également adapté aux particularités de notre zone d'étude.

Tableau 19 : Historique des modèles de transmission de *M. bovis* chez les blaireaux (S : sensible ; E : latent ; I : infectieux ; R : immunisé)

Modèle	Population modélisée - Objectifs	Caractéristiques du modèle	Etats de santé et individus	Zone géographique représentée et remarques
Anderson et Trewhella 1985	Population : blaireaux Objectifs : recherche des facteurs influençant la prévalence chez les blaireaux et Identification des besoins de recherche	Déterministe Compartiments Temps discret (mois) Non spatialisé Transmission densité dépendante Sources de contamination : individus infectieux ou environnement contaminé	SEI Structure d'âges	Angleterre Transmission pseudo-verticale Intermittence de l'excrétion
Bentil et Murray 1993	Population : blaireaux Objectifs : estimer les paramètres infectieux	Déterministe Compartiments Temps discret (mois) Non spatialisé Transmission densité dépendante	SEI + R Un modèle non-structuré sur l'âge et un autre structuré sur l'âge	Angleterre Pas de mortalité induite par la maladie (considérée comme négligeable)
White et Harris 1995	Population : blaireaux Objectifs : comprendre l'effet des paramètres biologiques et épidémiologiques sur les situations observées ; tester l'efficacité des mesures de contrôle	Stochastique Individu-centré Temps discret (3 mois) Spatialisé (grille carrée, 8 voisins par groupe ; 100 cellules, 10*10) Transmission densité dépendante Transmission intra et inter-groupes	SEI (E->I et I->E) 3 classes d'âge (jeunes, sub-adultes et adultes) Mâles et femelles	Sud-ouest Angleterre Naissances fonction du nombre de femelles dans le groupe Mortalité additionnelle induite par la maladie
Smith *et al.* 1995	Population : blaireaux Objectif : améliorer la compréhension des mécanismes de l'infection	Stochastique Individu centré Temps discret (année) Non spatialisé Transmission densité dépendante Transmission intra-groupe (dont pseudo-verticale) ; pas de transmission inter-groupes mais dispersion représentée	SEI (E->I et I->E) Six classes d'âge (1 an à 6 et plus) Mâles et femelles Six modèles avec transmission pseudo-verticale, infectieux et superinfectieux	Sud-ouest Angleterre Paramètres utilisés : calculés d'après données capture-marquage-recapture (1981-1994, 21 groupes sociaux) Mortalité additionnelle induite par la maladie

Modèle	Population modélisée - Objectifs	Caractéristiques du modèle	Etats de santé et individus	Zone géographique représentée et remarques
Ruxton 1996	Population : blaireaux Objectifs : tester l'ajout de la saisonnalité et de la stochasticité	Stochastique Compartiments Temps discret (mois) Non spatialisé Transmission densité dépendante	SEI + R de Bentil et Murray Mâles et femelles	Angleterre Prise en compte du spatial suggérée pour tenir compte de la territorialité des blaireaux Saisonnalité des taux de natalité et de mortalité
White, Lewis et Harris 1997	Populations : blaireaux Objectif : tester l'efficacité du contrôle de la fertilité	Idem White et Harris 1995	SEI de White et Harris 1995	Sud-ouest de l'Angleterre
Smith *et al.* 1997	Population : blaireaux Objectif : déterminer l'importance de la transmission pseudo-verticale et l'effet de différentes stratégies de contrôle	Stochastique Individu centré Temps discret (année) Non spatialisé Transmission densité dépendante Transmission intra-groupe (dont pseudo-verticale) ; pas de transmission inter-groupes mais dispersion représentée	SEI (E->I et I->E) De Smith et al. 1995 avec inclusion du contrôle sur les blaireaux (localisé ou large)	Sud-ouest de l'Angleterre
Swinton *et al.* 1997	Population : blaireaux Objectif : tester l'efficacité de la stérilisation des femelles	Déterministe Compartiments Temps discret (année) Non spatialisé Transmission densité dépendante	SI (à partir de Anderson et Trewhella 1985)	Angleterre
Smith *et al.* 2001	Population : blaireaux Objectif : tester l'efficacité de différents types d'abattage selon la localisation des foyers bovins, avec recours test ELISA	Stochastique Individu-centré Temps discret (6 mois) Spatialisé : grille de 10*10 ; voisinage d'un groupe avec 8 autres Transmission densité dépendante	SEI (E->I et I->E) De Smith et al. 1995 Deux modèles : transmission aux blaireautins exclusivement par les mères excrétrices (transmission pseudo-verticale) ou par tous les membres infectieux du groupe Hétérogénéité des groupes (capacité de charge : nombre maximum de femelles reproductrices)	Sud-ouest Angleterre Probabilité qu'un blaireau super-excréteur conduise à une contamination de troupeau estimée d'après données de terrain et utilisée pour prédire le nombre de foyers bovins dans le modèle

Modèle	Population modélisée - Objectifs	Caractéristiques du modèle	Etats de santé et individus	Zone géographique représentée et remarques
Smith *et al.* 2002	Population : blaireaux Objectif : comparer l'efficacité de différentes mesures de contrôle (abattage, stérilisation, abortifs et vaccination)	Stochastique Individu-centré Temps discret (année) Non spatialisé Transmission densité dépendante	SI	Sud-ouest Angleterre Pas de modélisation de l'effet de perturbation lié à l'abattage (modèle non spatialisé) Mortalité induite par la maladie
Wilkinson *et al.* 2004	Population : blaireaux Objectif : tester l'efficacité de différentes mesures de vaccination	Stochastique Individu-centré Temps discret (6 mois) Spatialisé : grille de 10*10 ; voisinage d'un groupe avec 8 autres Transmission densité dépendante	SEI (de Smith et al. 2001)	Sud-ouest Angleterre
Cox *et al.* 2005	Populations : blaireaux et bovins Objectifs : estimer les paramètres infectieux	Déterministe Compartiments Temps discret (an) Spatialisé Transmission densité dépendante Dynamique intra et inter-espèces	SI pour blaireaux et bovins	Grande-Bretagne
Smith *et al.* 2012	Populations : blaireaux et bovins Objectifs : tester l'efficacité de différentes mesures de lutte	Stochastique Individu-centré Temps discret (2 mois) Spatialisé (maille carrée 10*10) Transmission densité dépendante Dynamique intra et inter-espèces	SEI blaireaux et bovins	Sud-ouest Angleterre Mortalité induite par la maladie
Hardstaff *et al.* 2012	Populations : blaireaux Objectifs : effets relatifs de la taille de groupe, des taux de transmission intra et inter-groupes et des sources externes sur la prévalence et la persistance de l'infection	Stochastique Individu centré Temps discret (3 mois) Spatialisé (grille 12*12) Transmission densité dépendante Probabilité d'infection *via* une source externe variable	SEI (de White et Harris 1995) Scenario1 : infection blaireaux seule Scenario2 : sources externes envisagées (représentant les autres espèces de la faune sauvage infectées, la contamination de l'environnement, les faux négatifs lors des tests de dépistage bovins…)	Sud-ouest Angleterre Mortalité induite par la maladie
Hardstaff *et al.* 2013	Populations : blaireaux Objectifs : tester l'efficacité des mesures de vaccination	Idem Hardstaff et al. 2012	Idem Hardstaff et al. 2012	Sud-ouest Angleterre

Modèle	Population modélisée - Objectifs	Caractéristiques du modèle	Etats de santé et individus	Zone géographique représentée et remarques
Brooks-Pollock *et al.* 2015	Populations : blaireaux et bovins Objectifs : Comprendre l'impact de stratégies de contrôle	Déterministe Compartiments Temps discret (année) Spatialisé Transmission densité dépendante Dynamique intra et inter-espèces	SI blaireaux et bovins	Grande-Bretagne Pas de mortalité induite par la maladie chez les blaireaux
Abdou *et al.* 2016	Populations : blaireaux Objectifs : effet des interventions d'abattage et de vaccination, de leur combinaison ou de leur succession	Stochastique Individu-centré Temps discret (2 mois pour mortalité, 3 mois pour dispersion et colonisation, transition E vers I et I vers E, annuel pour la transmission (S vers E)) Spatialisé (grille cellules hexagonales, 100 cellules) : 6 voisins/groupe	SEI (E->I et I->E) Blaireautins avant et post émergence, adultes Mâles et femelles	République d'Irlande Mortalité induite par la maladie
Moustakas et Evans 2015 et 2016	Populations : blaireaux et bovins Objectifs 2015 : effets des stratégies de contrôle et de leurs effets épidémiologiques spatio-temporels Objectifs 2016 : explorer les connexions entre groupes blaireaux, entre élevages bovins, évaluer la contribution moyenne d'un blaireau ou d'un bovin infecté dans la diffusion de l'infection par an, distribution spatiale des unités infectées	Stochastique Individu-centré Temps discret (mois) Spatialisé (maille carrée, 8 voisins pour les blaireaux et les bovins)	SI blaireaux et bovins	Grande-Bretagne Réduction de l'espérance de vie des blaireaux infectés
Smith *et al.* 2016	Populations : blaireaux et bovins Objectifs : tester stratégies de contrôle	Adaptation de Smith et al. 2012 : taux de mortalité blaireaux et redéfinition des états de santé (taux de transmission dépendant du sexe)	SEI blaireaux et bovins	Sud-ouest Angleterre Irlande du Nord

Tableau 20 : Valeurs de paramètres infectieux trouvés dans les modèles blaireaux et bovins-blaireaux existants (A : Angleterre ; IN : Irlande du Nord)

		Taux de transmission intra-groupe		Taux de transmission inter-groupes		Taux de transition E->I		Taux de transition I ->E (ou I-> super I)		Taux de transmis_sion bovin-blaireau	Taux de transmission blaireau-bovin		Taux de contamination due à l'environnement
Modèles blaireaux													
White et Harris 1995		0,05-0,5/3mois (0,017-0,206 mois^{-1})		*Mâles :* 0,005-0,05/3mois (0,0017-0,017mois^{-1})		0,48/an (0,053mois^{-1})		0,59/an (0,072mois^{-1})		-	-		-
Hardstaff et al. 2012		0,175/an 0 ,016mois^{-1}		0,075/an 6,5.10^{-3}mois^{-1}		*Mâles :* 0,297/3mois (0,111mois^{-1}) *Femelles :* 0,248/3mois (0,091mois^{-1})		*Mâles :* 0,149/3mois (0,052 mois^{-1}) *Femelles :* 0,539/3mois (0,227 mois^{-1})		-	-		Pendant l'été uniquement (juillet à septembre) : 0,0001-0,01/3mois
Abdou *et al.* 2016		**Probabilité d'infection pour un blaireau :** 0,161/an (0,0145 mois^{-1})				*Mâles :* 0,260/3mois (0,095mois^{-1}) *Femelles :* 0,220/3mois (0,079mois^{-1})		*Mâles :* 0,138/3mois (0,048mois^{-1}) *Femelles :* 0,417/3mois (0,165mois^{-1})		-	-		-
Modèles blaireaux-bovins													
Moustakas et Evans 2015		0,0255an^{-1} (0,0001 ; 0,001 ; 0,05) 2,1.10^{-3} mois^{-1} (8,3.10^{-6} à 4,3.10^{-3})		0,0255an^{-1} [0,001-0,05] 2,1.10^{-3} mois^{-1} (8,3.10^{-6} à 4,3.10^{-3})		-		-		{0,001 à 0,06}an^{-1} (8,3.10^{-5} à 0,005 mois^{-1})	0,047an^{-1} 0,004 mois^{-1}		-
		A	IN	A	IN	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles		A	IN	
Smith *et al.* 2016	Simple excréteur	0,018 mois^{-1}	0,031 mois^{-1}	0,009 mois^{-1}	0,0015 mois^{-1}	0,024 mois^{-1}	0,016 mois^{-1}	-	-	2,5.10^{-5} mois^{-1}	0,0001875 mois^{-1}	0,0001375 mois^{-1}	-
	Super-excréteur	0,037 mois^{-1}	0,615 mois^{-1}	0,0018 mois^{-1}	0,0312 mois^{-1}	0,007 mois^{-1}	0,0047 mois^{-1}	0,037 mois^{-1}	0,0242 mois^{-1}		0,000375 mois^{-1}	0,000275 mois^{-1}	

2 Matériel et méthodes

La zone d'étude définie dans le Chapitre 3 a été reprise dans ce chapitre, avec distinction d'une zone au nord et d'une zone au sud de l'autoroute A64 (Figure 26). En effet, il apparait que les deux métapopulations de blaireaux de part et d'autre de cet axe routier sont bien distinctes génétiquement (deux clusters distincts) (M. Mergey - CERFE (Centre de Recherche et de Formation en Eco- éthologie), communication personnelle).

La période d'étude prise en compte pour les données des élevages a été celle comprise entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015. Pour les blaireaux, toutes les données d'infection connues et pouvant être associées à un terrier ont été prises en compte depuis 2012 et ce jusqu'au 31 décembre 2015.

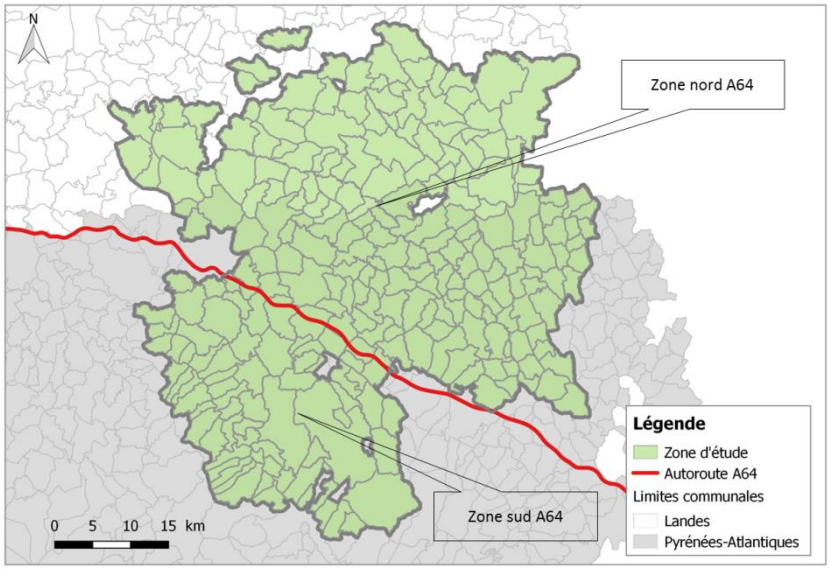


Figure 26 : Zone d'étude pour l'axe modélisation dynamique, avec localisation de l'autoroute A64 et définition des zones sud et nord

2.1 Conceptualisation du modèle

2.1.1 Structure générale du modèle

Nous présentons ici les différents processus représentés dans le modèle. Ils seront détaillés dans les sections suivantes.

La transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux de la zone d'étude a été modélisée grâce à un modèle stochastique à compartiments et fonctionnant en temps discret. Le pas de temps choisi pour cette infection à évolution lente a été le mois. Dans ce qui suit, le pas de temps courant dans le modèle est noté t et le mois correspondant est noté m, avec $(1 \leq m \leq 12)$.

Plusieurs types moléculaires de *M. bovis* ont circulé dans la zone d'étude pendant la période d'intérêt (Tableau 11). Nous avons fait l'hypothèse simplificatrice qu'à un pas de temps donné t, un élevage ou terrier ne pouvait être infecté que par un seul type moléculaire.

Le système épidémiologique modélisé combinait une métapopulation de blaireaux notée *X*, dont les populations étaient les groupes sociaux présents dans la zone d'étude, et d'une métapopulation de bovins notée *Y*, dont les populations étaient les élevages de la zone d'étude. La structure générale du modèle est présentée dans la Figure 27. Le modèle incorporait à la fois les processus démographiques à l'œuvre au sein des groupes sociaux et des élevages, les processus de surveillance et de contrôle de la tuberculose bovine, et les processus infectieux dans et entre populations. Ces derniers incorporaient plusieurs types de transmission :

- une transmission de *M. bovis* entre individus d'une même population, tant pour les groupes sociaux de blaireaux que pour les élevages de bovins,
- une transmission de *M. bovis* au sein de la même métapopulation, entre individus appartenant à des populations différentes liées par des relations de voisinage géographique. Deux réseaux de voisinage ont ainsi été considérés : le réseau de voisinage Φ_{X-X} entre groupes sociaux défini par la matrice d'adjacence $\Phi_{X-X}(i,j)$ (avec $\Phi_{X-X}(i,j) = 1$ quand le terrier i est voisin du terrier j et $\Phi_{X-X}(i,j) = 0$ sinon) et le réseau de voisinage de pâtures Φ_{Y-Y} entre élevages (défini par la matrice d'adjacence $\Phi_{Y-Y}(k,l)$, avec $\Phi_{Y-Y}(k,l) = 1$ quand l'élevage k est voisin de l'élevage l et $\Phi_{Y-Y}(k,l) = 0$ sinon),
- une transmission de *M. bovis* au sein de la même métapopulation par déplacement entre individus d'une population à une autre : dispersion de blaireaux d'un groupe social au groupe social voisin (selon le réseau Φ_{X-X}), ou commerce des bovins entre élevages de la zone d'étude,
- une transmission inter-spécifique de *M. bovis* entre individus appartenant à deux populations d'espèces, et donc de métapopulations différentes, liées par des relations de voisinage géographique : le réseau de voisinage Φ_{X-Y} entre terriers et élevages, défini par la matrice d'adjacence $\Phi_{X-Y}(i,k)$ (avec $\Phi_{X-Y}(i,k) = 1$ quand le terrier i est voisin de l'élevage k et $\Phi_{X-Y}(i,k) = 0$ sinon). Seule la transmission *via* l'environnement a été prise en compte pour la transmission entre les deux espèces bovins et blaireaux (Figure 27). De plus, l'hypothèse a été faite que la transmission (indirecte) par l'environnement entre blaireaux (d'un même terrier ou de terriers voisins) ou entre bovins (fréquentant une même pâture ou des pâtures voisines) était négligeable par rapport à la transmission directe due aux différents contacts entre individus d'une même population (groupe social ou élevage).

2.1.1.1 Variables d'état

2.1.1.1.1 Blaireaux

Dans la partie du modèle relative à la métapopulation des blaireaux, chaque blaireau appartient à un groupe social correspondant à une des populations de la métapopulation des blaireaux (Figure 27). Cette population est localisée géographiquement au sein d'un terrier.

Chaque blaireau est donc caractérisé par :

- son terrier/groupe social d'appartenance i avec $i \in T = \{1, \dots, N_T\}$, N_T étant le nombre total de terriers dans la zone d'étude,
- son état de santé h avec $h \in H = \{S, I\}$ avec S pour susceptible et I pour infecté et infectieux (*i.e.* pouvant transmettre l'infection). Le choix a été fait ici de ne pas prendre en compte d'état latent : qu'il y ait présence ou non de lésions, de récentes études soulignant en effet le risque d'excrétion de *M. bovis* par tout blaireau hébergeant le pathogène, quel que soit l'état d'avancée de son infection (Gormley & Corner 2018).
- son âge : a avec $a \in A = \{a_0, a_1, a_2\}$. a_0 est la classe d'âge des jeunes ($a_0 \in$ [0-12[mois), a_1 celle des sub-adultes ($a_1 \in$ [12-24[mois) et a_2 celle des adultes ($a_2 \geq 24$ mois). La classe des jeunes correspond aux blaireautins de l'année, celles des adultes aux blaireaux participant à la reproduction. La classe des sub-adultes est la classe des blaireaux pouvant s'accoupler mais s'il s'agit de femelles, ne pouvant pas encore mettre bas.

On note $X_{i,h,a}(t)$ le nombre de blaireaux du terrier/groupe social *i*, dans l'état de santé h et de la classe d'âge a au pas de temps t.

2.1.1.1.2 Bovins

La partie du modèle relative à la métapopulation des bovins a été élaborée à partir du modèle intra-élevage mis au point par A. Bekara (Bekara *et al.* 2014; Bekara 2014). Les points clés de ce modèle seront rappelés dans ce qui suit. En outre, les adaptations apportées du fait des particularités de la zone d'étude seront spécifiées.

Dans cette partie du modèle, l'unité est le bovin. Chaque bovin appartient à un élevage, correspondant à une des populations de la métapopulation des bovins (Figure 27). Seules les femelles reproductrices et les génisses de renouvellement sont représentées.

Chaque bovin est caractérisé par :

- son élevage d'appartenance k avec $k \in O = \{1, \dots, N_E\}$, N_E étant le nombre total d'élevages dans la zone d'étude,

- son état de santé h *avec* $h \in H = \{S, E, I\}$ avec S pour susceptible, E pour infecté mais non infectieux (*i.e.* ne pouvant pas transmettre l'infection mais pouvant être détecté lors des tests de dépistage) et I pour infecté et infectieux (*i.e.* pouvant transmettre l'infection),
- son âge : a *avec* $a \in A = \{0, \dots, A_{max}\}$ en années. Les bovins sont regroupés en lots selon leur âge. Selon le lot d'appartenance, le bovin a accès au pâturage ou non. Un lot peut regrouper une ou plusieurs classes d'âge. Le lot de la classe d'âge a est noté $L(a)$, avec $a \in A$.
- son statut vis-à-vis du schéma de prophylaxie : c avec $c \in C = \{0, \dots, C_{max}\}$. La valeur $c = 0$ correspond au cas où le bovin n'a encore jamais été testé ou est resté négatif à tous les tests de dépistage. La valeur $c = 1$ correspond au cas où le bovin a réagi au test de dépistage mis en place dans le cadre de la prophylaxie et $c > 1$ correspond au cas où le bovin a réagi à d'autres tests de confirmation (Annexe 9).

On note $Y_{k,h,a,c}(t)$ le nombre de bovins de l'élevage k, dans l'état de santé h, de la classe d'âge a, au stade c du schéma de prophylaxie et au pas de temps t.

Nous avons fait l'hypothèse que la taille de l'élevage est maintenue constante au cours du temps, les vaches réformées ou abattues (dans le cadre du schéma de prophylaxie) étant remplacées par de jeunes génisses (0-1 an) qui naissent dans l'élevage et sont supposées indemnes (Bekara 2014).

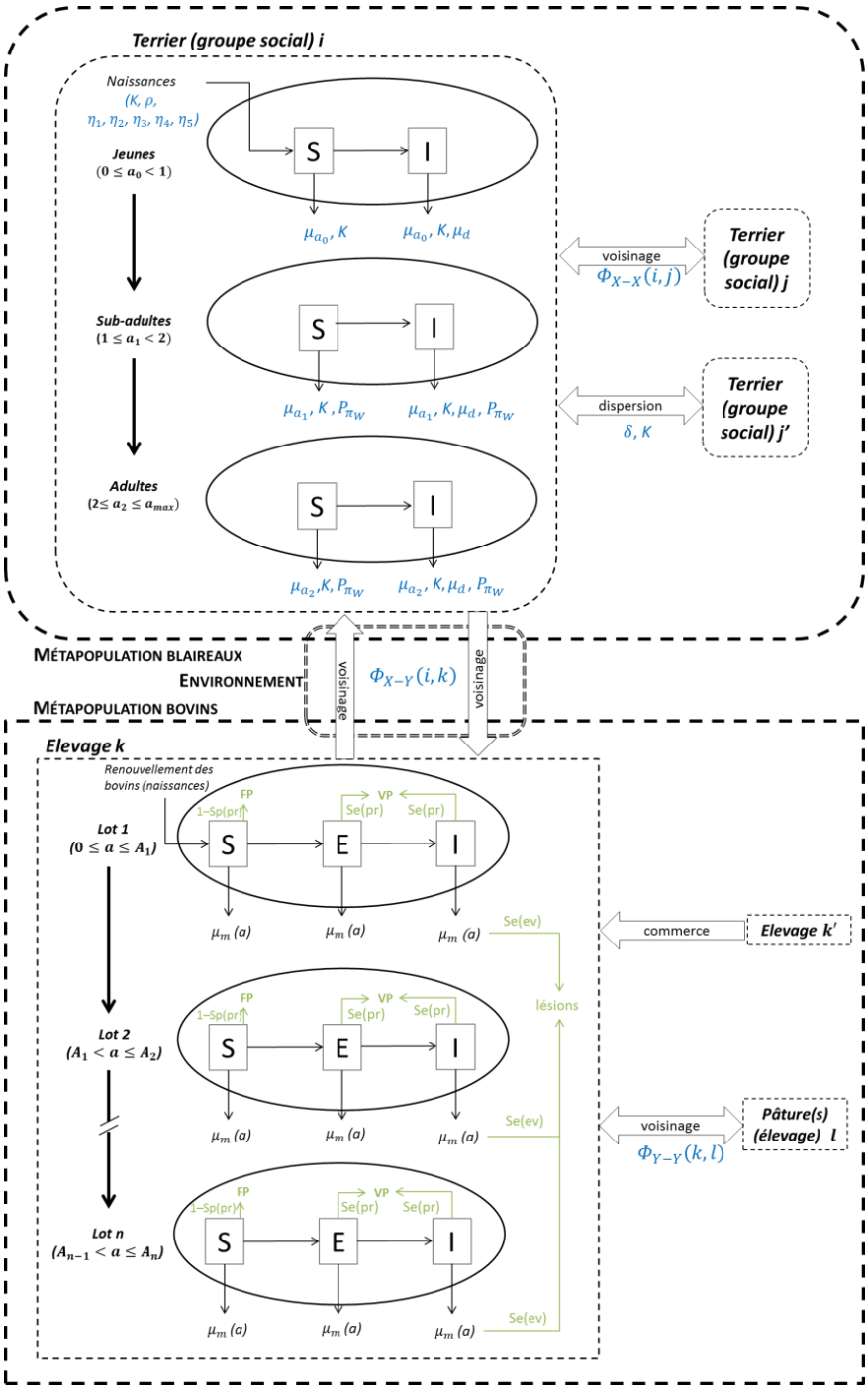


Figure 27 : Représentation schématique du modèle de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux
(Les dynamiques de la démographie et de l'infection sont représentées par des flèches noires ; pour les bovins, les surveillances évènementielle (à l'abattoir) et programmée (dans l'élevage) sont représentées en vert ; les éléments propres au modèle bovins-blaireaux sont figurés en bleu)
(*Pour les blaireaux : K :* nombre seuil de sub-adultes et d'adultes ; ρ : probabilité qu'il y ait une portée dans le terrier *i* ; μ : taux de mortalité naturelle pour la classe d'âge correspondante (a_0, a_1 ou a_2); δ : paramètre de dispersion mensuel ; $P_{\pi W}$: probabilité de piégeage mensuelle selon la commune *W* du terrier *i* ; Φ_{X-X} *(i,j)* : matrice de voisinage entre le terrier *i* et le terrier *j* ; $\Phi_{X-Y}(i,k)$: matrice de voisinage entre le terrier *i* et l'élevage *k* ;
***Pour les bovins :* *a* : classe d'âge en années ; m : mois ; $\mu_m(a)$: taux de réforme au mois m pour la classe d'âge a ; Se(pr) : sensibilité du test de dépistage de l'étape du schéma de prophylaxie ; Sp(pr) : spécificité du test de dépistage de l'étape du schéma de prophylaxie ; FP : faux positif ; VP : vrai positif ; Se(ev) : sensibilité de la surveillance à l'abattoir ; Φ_{Y-Y} (k,l) : matrice de voisinage entre l'élevage *k et* l'élevage l ; $\Phi_{X-Y}(i,k)$: matrice de voisinage entre le terrier *i* et l'élevage *k*)**

2.1.2 Dynamique du modèle de la métapopulation des blaireaux

2.1.2.1 Processus démographique

Au mois de janvier ont lieu les processus de naissances ainsi que de vieillissement des jeunes nés l'année précédente (passage de la classe d'âge jeune à sub-adulte) et des sub-adultes (passage de la classe d'âge sub-adulte à adulte). Les naissances peuvent avoir lieu dès qu'il existe au moins un adulte dans le terrier. Le sexe n'étant pas représenté dans le modèle, l'hypothèse est donc faite ici que ce blaireau solitaire adulte est une femelle, les mâles cherchant à occuper des terriers avec au moins une femelle adulte. La dispersion peut quant à elle se produire toute l'année et n'est possible que pour un seul blaireau à la fois (parmi ceux mâtures sexuellement). Le taux de dispersion augmente si le nombre d'adultes et de sub-adultes dans le groupe social dépasse un seuil K, de même que le taux de mortalité. Enfin, on suppose que le piégeage est réalisé sur les blaireaux adultes et sub-adultes (le diamètre des collets utilisés est adapté à cet objectif) entre mai et novembre.

A chaque pas de temps *t*, le nombre de blaireaux du terrier *i*, par catégorie d'âge, est défini comme suit :

$$X_{i,a_0}(t) = X_{i,S,a_0}(t) + X_{i,I,a_0}(t) \quad \text{(jeunes)}$$
$$X_{i,a_1}(t) = X_{i,S,a_1}(t) + X_{i,I,a_1}(t) \quad \text{(sub-adultes)}$$
$$X_{i,a_2}(t) = X_{i,S,a_2}(t) + X_{i,I,a_2}(t) \quad \text{(adultes)}$$

Le processus démographique est décrit par les équations suivantes :

$$X_{i,h,a_0}(t) = (1 - 1_{m=1})X_{i,h,a_0}(t-1) + (1_{m=1})\left(1_{1\leq X_{i,h,a_2}(t-1)}\right)B_i(t)L(t) - M_{i,h,a_0}(t-1)$$

$$X_{i,h,a_1}(t) = (1_{m=1})X_{i,h,a_0}(t-1) + (1 - 1_{m=1})X_{i,h,a_1}(t-1) - M_{i,h,a_1}(t-1) - \left(1_{j=T_i}(t)\right)D_i(t) + \sum_j \left(1_{i=T_j}(t)\right)D_j(t) - P_{i,h,a_1}(t-1)$$

$$X_{i,h,a_2}(t) = (1_{m=1})X_{i,h,a_1}(t-1) + X_{i,h,a_2}(t-1) - M_{i,h,a_2}(t-1) - \left(1_{j=T_i}(t)\right)D_i(t) + \sum_j \left(1_{i=T_j}(t)\right)D_j(t) - P_{i,h,a_2}(t-1)$$

Avec :

- $1_{m=1}$ la variable indicatrice du mois de janvier. Elle vaut un quand la condition est réalisée ;
- $1_{1\leq X_{i,h,a_2}(t-1)}$ la variable indicatrice valant 1 quand au moins un adulte est présent dans le terrier,

- $B_i(t)$ la variable aléatoire donnant la probabilité qu'une portée naisse au mois t. $B_i(t)$ est tirée au sort selon une distribution de Bernouilli de paramètre ρ la probabilité qu'une portée naisse :

$$B_i(t) \sim Bern(\rho)$$

- $L(t)$ est la variable aléatoire donnant la taille de la portée. Elle suit une loi multinomiale : $L(t) \sim Multinom([1,2,3,4,5], [\eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_5])$ avec $\eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_5$ les probabilités associées respectivement à une portée d'un, deux, trois, quatre ou cinq blaireautin(s) ;
- $M_{i,h,a}(t)$ est la variable aléatoire donnant le nombre de morts de la classe d'âge a au pas de temps t. Elle suit une loi binomiale :

$$M_{i,h,a}(t) \sim Binom(X_{i,h,a}(t), \mu_a)$$

avec $\mu_a = \mu_{a_0}$ pour les jeunes et $\mu_a = \mu_{a_1} = \mu_{a_2} = \mu \, max\left(1, \frac{X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t)}{K}\right)$ pour les sub-adultes et adultes.

Le taux de mortalité appliqué chaque mois dépend du nombre de sub-adultes et d'adultes présents dans le groupe social à l'instant t :

  - Si $X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t) > K$, un taux de mortalité supérieur à μ s'applique puisqu'il est multiplié par $\left(\frac{X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t)}{K}\right)$ avec $\left(\frac{X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t)}{K}\right) > 1$;
  - Si $X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t) \leq K$, le taux de mortalité vaut μ.

- $D_i(t)$ est la variable aléatoire donnant le nombre de blaireaux sub-adultes ou adultes du terrier *i* qui dispersent vers un terrier voisin du terrier i au pas de temps t.
  - $D_i(t)$ vaut 0 si le terrier i n'a pas de terrier voisin ; dans le cas contraire, l'hypothèse est faite qu'un animal au maximum est susceptible de disperser au cours d'un mois donné et $D_i(t)$ suit la distribution de Bernouilli suivante, avec δ le paramètre de dispersion mensuelle (celle-ci ne pouvant se produire que si le nombre d'adultes et de sub-adultes dans le terrier est strictement supérieur à deux) :

$$D_i(t) \sim Bern\left[max\left(0, \delta\left(\frac{(X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t)) - 2}{K}\right)\right)\right]$$

  - $T_i(t)$ est la variable aléatoire donnant le terrier de destination d'un blaireau dispersant à partir du terrier i tiré au sort de la façon suivante :

- le terrier est préférentiellement tiré au sort parmi tous les terriers voisins hébergeant un seul adulte ou sub-adulte (tous les terriers voisins répondant à la condition ($X_{i,a_1}(t) + X_{i,a_2}(t) = 1$),
- si aucun terrier voisin n'héberge un seul adulte ou sub-adulte, le tirage au sort s'effectue parmi l'ensemble des terriers voisins du terrier i (la dispersion peut donc en particulier se produire vers un terrier non occupé).

- $P_{i,h,a}(t)$ est la variable aléatoire donnant le nombre de blaireaux sub-adultes et/ou adultes piégés au pas de temps t. Elle suit la distribution suivante :

$$P_{i,h,a}(t) \sim Binom(X_{i,h,a}(t), (1_{5 \leq m \leq 11})\pi_{W_i}(t))$$

avec :

- $(1_{5 \leq m \leq 11})$ la variable indicatrice valant un quand le piégeage a lieu (entre mai et novembre),
- $\pi_{W_i}(t)$ la probabilité pour un blaireau sub-adulte ou adulte d'être piégé à l'instant t quand il est dans la zone W_i (voir processus contrôle, 2.1.2.3).

2.1.2.2 Processus infectieux

Trois modalités d'infection d'un blaireau indemne (transition de S vers I) sont représentées (Figure 27) :

- une transmission entre les blaireaux appartenant à un même groupe social (*i.e.* de même terrier i). Un taux de transmission β_{intra} est alors défini : c'est la probabilité qu'un contact entre deux blaireaux d'un même terrier soit efficace au regard de la transmission ;
- une transmission entre blaireaux de terriers voisins mâtures sexuellement (sub-adultes et adultes) et due aux affrontements lors de la reproduction. Un taux de transmission β_{inter} y est associé ;
- une transmission indirecte de bovins à blaireaux, rendue possible par la persistance dans l'environnement de *Mycobacterium bovis*. Un taux de transmission β_{env}^{X} est défini pour les populations de blaireaux, exposés à un sol contaminé par les bovins infectieux.

2.1.2.2.1 Transition de l'état *S* vers *I*

Le nombre de blaireaux dans l'état *S* au pas de temps *t* est défini par l'équation suivante :

$$X_{i,S,a}(t) = X_{i,S,a}(t-1) - n_{i,a}^{SI}(t)$$

$n_{i,a}^{SI}(t)$ est le nombre de blaireaux s'infectant au pas de temps *t* (passant de l'état *S* à l'état *I*) et appartenant à la classe d'âge a. Ce nombre suit une loi binomiale et est tiré au sort dans la distribution correspondante :

$$n_{i,a}^{SI}(t) \sim Binom(X_{i,S,a}(t-1), 1 - e^{-\lambda_{i,a}^{X}(t)})$$

où $\lambda_{i,a}^{X}(t)$ est la force d'infection qui s'exerce sur les blaireaux de classe d'âge a du terrier i au cours du pas de temps t, due à la transmission entre les blaireaux appartenant à un même groupe social ($\lambda_{i,a}^{Xintra}(t)$), à la transmission entre blaireaux de terriers voisins ($\lambda_{i,a}^{Xinter}(t)$) et à la transmission indirecte de bovins à blaireaux ($\lambda_{i,a}^{Xenv}(t)$) :

$$\lambda_{i,a}^{X}(t) = \lambda_{i,a}^{Xintra}(t) + \lambda_{i,a}^{Xinter}(t) + \lambda_{i,a}^{Xenv}(t)$$

2.1.2.2.1.1 Transmission intra-terrier

La force d'infection pour les blaireaux appartenant à la classe d'âge a s'exerçant au terrier i est calculée comme suit :

$$\lambda_{i,a}^{Xintra}(t) = \beta_{intra}\left(X_{i,I,a_0}(t) + X_{i,I,a_1}(t) + X_{i,I,a_2}(t)\right)$$

avec β_{intra} le taux de transmission entre deux blaireaux d'un même groupe social.

2.1.2.2.1.2 Transmission inter-terriers

La force d'infection inter-groupes sociaux, pour les blaireaux jeunes $\lambda_{i,a_0}^{Xinter}(t)$ vaut 0, les jeunes ne participant pas aux luttes pour la reproduction.

La force d'infection inter-groupes sociaux, pour les blaireaux sub-adultes et adultes est calculée comme suit :

$$\lambda_{i,a}^{Xinter}(t) = \beta_{inter}(1_{1\leq m\leq 3 \cup 8\leq m\leq 10}) \sum_{j} \left(X_{j,I,a_1}(t) + X_{j,I,a_2}(t)\right) \Phi_{X-X}(i,j)$$

Avec :

- $a \in \{a_1, a_2\}$,
- β_{inter} le taux de transmission inter-groupes, ne s'appliquant qu'en période de reproduction, de janvier à mars et d'août à octobre (condition $(1_{1\leq m\leq 3 \cup 8\leq m\leq 10})$ (Cresswell *et al.* 1992)). Il est lié aux affrontements entre blaireaux (transmission par contact direct),

- $\sum_j \left(X_{j,I,a_1}(t) + X_{j,I,a_2}(t)\right) \Phi_{X-X}(i,j)$ la somme de tous les blaireaux sub-adultes et adultes infectieux de tous les terriers j voisins du terrier i.

2.1.2.2.1.3 Transmission liée à la persistance de la mycobactérie dans l'environnement

La force d'infection liée à l'environnement pour les blaireaux jeunes, subadultes et adultes est calculée comme suit :

$$\lambda_{i,a_0}^{Xenv}(t) = (1_{m\geq 4})\beta_{env}^{X} \cdot 1_{\left(\sum_{t-s\leq t'\leq t}\sum_k Y_k^{Ipat}(t)\Phi_{X-Y}(i,k)\right)>0}$$

$$\lambda_{i,a_1}^{Xenv}(t) = \lambda_{i,a_2}^{Xenv}(t) = \beta_{env}^{X} \cdot 1_{\left(\sum_{t-s\leq t'\leq t}\sum_k Y_k^{Ipat}(t)\Phi_{X-Y}(i,k)\right)>0}$$

Avec :

- β_{env}^{X} le taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les bovins, pour les populations de blaireaux. Pour les jeunes, elle ne s'applique qu'à partir de leur sortie du terrier, se produisant au mois d'avril (condition $1_{m\geq 4}$) ;
- $Y_k^{Ipat}(t)$ la variable d'état valant 1 si au moins 1 bovin infectieux (état I) a accès aux pâtures à l'instant t, pour l'élevage k, et 0 si aucun bovin infectieux n'a accès aux pâtures pour l'élevage k à l'instant t,
- s la durée de persistance dans l'environnement de la mycobactérie (en mois),
- $\left(\sum_{t-s\leq t'\leq t}\sum_k Y_k^{Ipat}(t)\Phi_{X-Y}(i,k)\right)$ le nombre d'élevages voisins du terrier i et pour lesquels au moins un bovin infectieux a eu accès aux pâtures de cet élevage entre le l'instant t et l'instant $t-s$.

2.1.2.2.2 Evolution du nombre de blaireaux infectieux

A chaque pas de temps *t*, le nombre d'individus de classe d'âge *a*, dans l'état *I* est défini par l'équation suivante :

$$X_{i,I,a}(t) = X_{i,I,a}(t-1) + n_{i,a}^{SI}(t) - n_{i,I,a}^{mort}(t)$$

avec $n_{i,I,a}^{mort}(t)$ est le nombre d'individus infectieux dont la mort est causée par la maladie.

Ce nombre suit une loi binomiale et est tiré au sort dans la distribution suivante :

$$n_{i,I,a}^{mort}(t) \sim Binom(X_{i,I,a}(t-1), \mu_d)$$

avec μ_d le taux de mortalité dû à la maladie chez le blaireau. Nous avons considéré que ce taux était identique quelle que soit la classe d'âge.

2.1.2.3 Processus contrôle

On note $W_i(t)$ la zone Sylvatub à laquelle le terrier *i* appartient. $W_i(t) \in \{A, B, C\}$, avec :

- A : *i* est dans une commune où au moins un foyer a été détecté à l'instant t ou depuis le début de la simulation,
- B : *i* est dans une commune dans laquelle aucun foyer n'a été détecté à l'instant t mais dont au moins une commune voisine (*i.e.* adjacente) contient un élevage foyer à l'instant t ou depuis le début de la simulation,
- C : i est dans une commune où aucun foyer n'a encore détecté, ni dans les communes adjacentes.

A chacune de ces trois catégories de communes est associée une probabilité de piégeage, appliquée aux blaireaux adultes et sub-adultes (voir 2.2.2).

Nous avons considéré que ce processus de contrôle avait commencé au 1er janvier 2012, suite à l'application de la surveillance Sylvatub (DGAL/SDSPA/N2011-8214).

2.1.3 Dynamique du modèle de la métapopulation des bovins

Dans le modèle de transmission intra-élevage développé par Bekara *et al.*, les paramètres infectieux (taux de transmission et temps de latence) ont été estimés en utilisant des données de terrain (Bekara *et al.* 2014). Nous avons ajouté à ce modèle la possibilité d'une transmission inter-élevages *via* le commerce (lié à l'achat de bovins infectieux), *via* le contact au pâturage (lié aux contacts par-dessus la clôture avec des bovins infectieux appartenant à un autre élevage ayant des pâtures voisines) et *via* l'exposition à un sol contaminé par des blaireaux infectieux.

Seuls les éléments clés pour notre modèle sont détaillés ci-dessous. Davantage de détails sur les équations sont disponibles dans la thèse de A. Bekara (Bekara 2014).

2.1.3.1 Processus démographique

La taille d'élevage étant maintenue constante, les variations d'effectifs liées aux achats et aux ventes ne sont pas explicitement représentées.

Au sein d'un élevage, les bovins sont regroupés en lots par classe d'âge. Ces bovins vieillissent et changent de lots. Selon le lot et le type d'élevage, l'accès aux pâtures varie en fonction du mois m (Tableau 23).

2.1.3.2 Processus infectieux

L'hypothèse est faite que la transmission intra-élevage ne peut se produire qu'entre bovins d'un même lot. La transmission inter-lots ne survient alors que lorsqu'un bovin change de lot, lors du

processus de vieillissement. La force d'infection s'exerçant à l'intérieur d'un lot est fréquence-dépendante. Le paramètre de transmission intra-élevage dépend de la localisation du lot : en stabulation (β_{bat}) ou en pâture (β_{pat}). Le détail des équations particulières aux mécanismes se produisant intra-élevage figurent dans la thèse d'A. Bekara (Bekara 2014) et la publication (Bekara *et al.* 2014) correspondantes. Nous avons complété ce modèle de dynamique intra-élevage en y incorporant des sources d'infection externes à l'élevage : l'achat d'un animal infecté et la force d'infection externe s'exerçant sur les animaux de l'élevage qui ont accès au pâturage.

Le commerce des bovins entre élevages de la zone d'étude peut permettre la transmission de *M. bovis* si l'élevage vendeur est infecté et si le bovin acheté est dans l'état E ou dans l'état *I* (Figure 27). La probabilité de transmission de l'infection lors d'une vente d'animaux de l'élevage l à l'élevage k est supposée nulle lorsque l'élevage l ou l'élevage k a été détecté infecté par le système de surveillance, du fait des blocages de mouvements mis en place. Dans le cas contraire, elle est modélisée par le produit d'un paramètre de transmission avec la proportion d'animaux infectés dans l'élevage d'origine :

$$p_l^{com}(t) = \beta_{com} \frac{\sum_{l,a,c} Y_{l,E,a,c}(t) + Y_{l,I,a,c}(t)}{\sum_{l,a,c} \left(Y_{l,S,a,c}(t) + Y_{l,E,a,c}(t) + Y_{l,I,a,c}(t) \right)}$$

Où β_{com} permet de représenter que les animaux vendus peuvent ne pas avoir le même niveau d'exposition que les animaux de l'ensemble de l'élevage ($\beta_{com} = 1$ si les animaux vendus sont tirés au sort dans l'élevage d'origine et s'ils sont autant exposés, $\beta_{com} < 1$ s'ils sont moins exposés que les autres, et $\beta_{com} > 1$ s'ils sont plus exposés que les autres). Nous avons travaillé avec le premier scénario ($\beta_{com} = 1$), et les deux autres ont été testés dans notre analyse de sensibilité (2.3.5). Dans un souci de simplification, le nombre d'animaux vendus (en général faible) n'est pas pris en compte dans le calcul de $p_l^{com}(t)$. Comme le modèle qui nous sert de base suppose que l'effectif de chaque élevage soit maintenu constant, l'occurrence d'une vente ne peut pas avoir d'effet sur les effectifs des élevages d'origine et de destination, et l'occurrence d'une transmission de la maladie lors de la vente d'un animal est représentée dans l'élevage de destination, par la transition de l'état S vers l'état E, de $n_l^{com}(t)$ animaux, où $n_l^{com}(t)$ est une variable binaire qui suit une distribution de Bernouilli : $n_l^{com}(t) \sim Bern(p_l^{com}(t))$.

La force d'infection $\lambda_{k,a}(t)$ s'exerçant sur les animaux d'âge a de l'élevage k au pas de temps t est la somme de la force d'infection intra-élevage ($\lambda_k^{Yintra}(t)$), de la force d'infection exercée au pâturage par des animaux infectés situés sur des parcelles voisines ($\lambda_{k,a}^{Yvois}(t)$) et de la force d'infection due à l'exposition à un sol contaminé par des blaireaux infectieux ($\lambda_{k,a}^{Yenv}(t)$) :

$$\lambda_{k,a}(t) = \lambda_k^{Yintra}(t) + \lambda_{k,a}^{Yvois}(t) + \lambda_{k,a}^{Yenv}(t)$$

La force d'infection intra-élevage $\lambda_k^{Yintra}(t)$ est fréquence-dépendante. Elle varie en fonction du mois m selon la localisation des bovins (en stabulation ou en pâtures) et selon le lot dans lequel ils se trouvent (Tableau 23).

La force d'infection s'exerçant sur les bovins d'un élevage k à l'extérieur et due à la présence de bovins infectieux de l'élevage voisin l est définie comme suit :

$$\lambda_{k,a}^{Yvois}(t) = 1_{k,a,m}^{pat}\beta_{vois}\sum_{l}\Phi_{Y-Y}(k,l)\frac{\sum_{a',l}Y_{l,a',I}(t)1_{l,a',m}^{pat}}{\sum_{a',h}Y_{l,a',h}(t)1_{l,a',m}^{pat}}$$

Avec :

- $1_{k,a,m}^{pat} = 1$ si les bovins d'âge a de l'élevage k ont accès au pâturage lors du mois m et 0 sinon,
- β_{vois} le taux de transmission au pâturage pour les bovins de l'élevage k dû à la présence de bovins I sur la pâture voisine appartement à l'élevage voisin l.

La force d'infection s'exerçant sur les bovins d'un élevage k et due à la présence de blaireaux infectieux dans les terriers voisins est définie comme suit :

$$\lambda_{k,a}^{Y_{env}}(t) = 1_{k,a,m}^{pat}\beta_{env}^{Y}.1_{\left(\sum_{t-s\leq t'\leq t}\sum_i X_i^{Ipat}(t)\Phi_{X-Y}(i,k)\right)>0}$$

avec :

- β_{env}^{Y} le taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux. Ce taux est différent de celui défini pour les blaireaux lors de contamination de l'environnement par les bovins. Nous avons en effet fait l'hypothèse que la probabilité qu'un contact avec l'environnement infecté conduise à une contamination était différente du fait de leurs comportements alimentaires différents (broutage pour les bovins et fouissage pour les blaireaux).
- $X_i^{Ipat}(t)$ valant 1 quand au moins un blaireau infectieux du terrier i sort et peut donc avoir accès aux pâtures et valant 0 sinon,
- s la durée de persistance de *M. bovis* dans l'environnement, en mois,
- $\sum_{t-s\leq t'\leq t}\sum_i X_{i(t)}^{Ipat}\Phi_{X-Y}(i,k)$ le nombre de terriers voisins de l'élevage k et pour lesquels au moins un blaireau infectieux a eu accès aux pâtures de cet élevage entre le l'instant t et l'instant $t-s$.

2.1.3.3 Processus de dépistage et de contrôle

Dans le modèle intra-élevage développé par A. Bekara, une étape de prophylaxie est représentée par la mise en œuvre d'un ou de plusieurs tests biologiques (en série ou en parallèle), pouvant pour certains nécessiter l'abattage du bovin. Dans le cadre de la surveillance programmée, les tests peuvent être effectués sur tout ou partie du troupeau, selon les résultats de tests de prophylaxie antérieurs. La première étape de ce schéma correspond à la mise en œuvre de la prophylaxie dans un élevage indemne. Les étapes suivantes ne sont mises en œuvre que lorsqu'un des bovins soumis aux tests a présenté une réaction douteuse ou positive à un test de dépistage. Ces étapes représentent le schéma de confirmation de la suspicion et d'assainissement.

Une surveillance évènementielle est également représentée à chaque pas de temps et correspond à la découverte des lésions tuberculeuses sur un bovin réformé et infectieux à l'abattoir.

La transition d'une étape à l'autre dans le schéma de prophylaxie dépend donc à la fois des résultats de la surveillance programmée et de la surveillance évènementielle.

2.2 Initialisation du modèle

2.2.1 Situation initiale chez les bovins

Les élevages de la métapopulation de bovins sont tous ceux dont au moins une pâture se trouve dans la zone d'étude.

L'initialisation de la métapopulation des bovins correspond à l'attribution à chaque élevage de son type (Tableau 23) et d'une taille, calculés à partir des données de la BDNI. La taille de l'élevage est définie comme le nombre de vaches de plus de deux ans présentes dans l'exploitation au mois d'août 2013. Nous avons en effet travaillé avec les pâtures correspondant à la déclaration 2013-2014 (campagne PAC allant du 1er avril 2013 au 31 mars 2014). Les données de la campagne BDNI s'étendent quant à elles du 1er juillet 2013 au 30 juin 2014. Enfin, la période de pâturage s'étend du 1er avril au 30 novembre. Le 1er aout est donc la date de milieu de la période de pâture, pour laquelle nous disposons d'information dans la BDNI et dans le RPG (Figure 28).

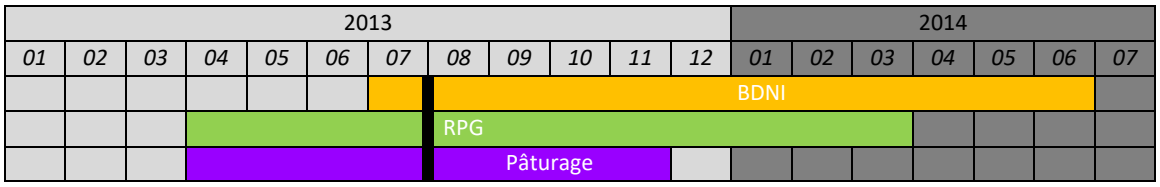


Figure 28 : Superposition des campagnes de la BDNI, du RPG et de pâturage avec 1er août comme date centrale de la période de pâturage
(orange : BDNI ; vert : RPG ; violet : pâturage ; trait noir épais : 1er août)

Le réseau de voisinage Φ_{Y-Y} a été construit en définissant comme voisins les élevages dont les pâtures sont mitoyennes (au moins une de leur pâture). Cette mitoyenneté existe quand la distance entre les bordures de pâtures est de moins de 3 m.

Afin d'initialiser la présence de *M. bovis* dans la zone d'étude chez les bovins, nous avons pris en compte pour chaque type moléculaire la première année de sa détection dans la zone d'étude. Les élevages détectés infectés lors de cette première année de détection ont alors été considérés comme infectés dès le début de notre période d'étude. Ils ont été initialisés avec une vache adulte dans l'état E (au 1er janvier 2007). Si un type moléculaire avait été détecté plusieurs fois entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2008, alors tous les élevages correspondants étaient initialisés pour ce type moléculaire au début de la simulation. En outre, parmi tous les élevages de la zone d'étude, l'un d'entre eux avait été contaminé par six types moléculaires différents, mais non retrouvés dans le reste de la zone d'étude. Nous avons tiré au sort un de ces types pour initialiser l'infection dans cet élevage. Ainsi, le modèle a été initialisé avec onze des 16 types moléculaires présents dans la zone d'étude (Chapitre 3).

2.2.2 Situation initiale chez les blaireaux

Les populations de blaireaux sont localisées géographiquement au sein de leurs terriers d'appartenance. Autour de ces terriers, sont définis des domaines vitaux de groupe (correspondant aux territoires des groupes sociaux) que nous appellerons par la suite domaines vitaux, pour des raisons de simplification. Nous avons ici utilisé la même méthode que celle décrite au Chapitre 3 (Figure 20), en utilisant des buffers de 1000 m de rayon découpés par les polygones du pavage de Dirichlet, afin de limiter la surestimation de ces domaines vitaux pour les terriers en bordure de zone.

Pour définir les terriers de la métapopulation de blaireaux, nous avons pris en compte les données de recensement effectué par les chasseurs et les avons revues à la lumière des résultats, obtenus lors du stage de T. Beshers, de prospection de terriers et de leur vérification dans la zone d'Aren située au sud-ouest de la zone d'étude (voir Chapitre 2). Ces travaux avaient montré que sur les 62 terriers recensés par les chasseurs, 48 étaient des terriers principaux (31 occupés et 17 abandonnés) (T. Beshers, communication personnelle). Ceci nous a permis de définir un pourcentage de terriers principaux parmi ceux recensés de 77,4%. Nous avons utilisé ce pourcentage pour fixer le nombre groupes sociaux de la métapopulation de blaireaux, puis nous avons tiré au sort leurs terriers parmi les terriers recensés par les chasseurs, en gardant nécessairement ceux pour lesquels au moins un blaireau avait été piégé.

Le réseau de voisinage Φ_{X-X} a été construit en définissant comme voisins les terriers (i) voisins dans la triangulation de Delaunay et (ii) distants de moins de 2000 m (cette distance correspondant à des domaines vitaux de 1000 m de rayon au maximum).

Afin d'initialiser la taille de chaque groupe social de la métapopulation des blaireaux, nous avons considéré que celle-ci était à l'équilibre au moment de l'initialisation du modèle (1er janvier 2007). A partir des données fournies par l'ONCFS issues d'une étude en cours portant sur l'estimation des densités de blaireaux (M. Jacquier, communication personnelle), nous avons pu compléter les informations obtenues dans la zone d'Aren dans le cadre des piégeages photos, avec des données issues d'autres zones où un recensement des terriers avait été fait dans le cadre du protocole ONCFS, sélectionnées pour leur similarité à la zone d'Aren pour quatre critères : proportion de bois, proportion de haie, proportion de lisières et proportion de milieux ouverts. Les zones que nous avons retenues ne présentaient pas plus de 50% d'écart par rapport à notre zone pour au moins trois de ces caractéristiques. Les zones de la Côte-d'Or, de la Meurthe-et-Moselle et de l'Ain ont ainsi été retenues. Avec l'ensemble des données issues de ces zones, nous avons calculé : la proportion de terriers avec reproduction, le nombre d'adultes et sub-adultes par terrier, le nombre moyen de jeunes par terrier, le nombre moyen de jeunes par terrier avec reproduction, le nombre moyen d'adultes par terrier avec reproduction et enfin le pourcentage moyen de terriers avec reproduction mais un seul adulte observé.

L'état initial de la métapopulation a été obtenu grâce aux étapes suivantes :

- Nous avons utilisé les terriers tels que définis plus haut (tirage au sort des terriers principaux parmi tous les terriers recensés) ;
- Nous avons utilisé une graine de deux adultes par terrier pour initialiser le modèle démographique ;
- Les paramètres *K* (nombre seuil de blaireaux adultes et sub-adultes dans le terrier (2.1.1.1.1)), μ_{a_0}, μ_{a_1}, μ_{a_2} (taux de mortalité mensuels respectifs des jeunes, des sub-adultes et des adultes (2.1.2.1)) et $\eta_{1,}\eta_2, \eta_3, \eta_4, \eta_5$ (probabilités associées à une taille de portée de 1, 2, 3, 4 ou 5 blaireautins) (2.1.2.1) ont été fixés en accord avec les données bibliographiques et de terrain (Tableau 22) ;
- Après avoir défini les intervalles des paramètres démographiques ρ (probabilité de l'existence d'une portée à $m = 1$) et δ (paramètre de dispersion mensuel pour les sub-adultes et les adultes (2.1.2.1)) du modèle blaireaux en accord avec les données bibliographiques et de terrain, nous avons ensuite effectué 10 simulations du modèle, sans les processus infectieux ni de contrôle, pour différentes valeurs de ces paramètres en

cherchant à obtenir un équilibre de la population s'approchant au plus près de certaines caractéristiques (Tableau 21) :

- la métapopulation devait être stable dans le temps sur une période d'au moins 100 mois (puisque nous voulions pouvoir utiliser cette population avec processus infectieux et de surveillance et contrôle sur une période de 96 mois) ;
- environ 65% des terriers devaient être occupés : nous avions en effet estimé à 64,8% le pourcentage d'occupation de terriers principaux dans la zone d'Aren (Chapitre 2, 2.1.1) ;
- 47% des terriers principaux devaient être des terriers avec reproduction (paramètre ρ) (données protocole ONCFS),
- le nombre moyen d'adultes et sub-adultes par terrier de reproduction devait être de l'ordre de 1,9 (données protocole ONCFS),
- le nombre moyen de jeunes par terrier de reproduction devait être de l'ordre de 2,1 (données protocole ONCFS),
- le nombre moyen d'adultes par terrier de reproduction devait être de l'ordre de 2,4 (données protocole ONCFS),
- le nombre de terriers avec reproduction et un adulte seul devait être de l'ordre de 18% (données protocole ONCFS).

- Les paramètres ρ et δ ont été ajustés de manière à obtenir l'équilibre souhaité, en veillant à ce qu'ils restent cohérents avec les données de la littérature ;
- L'équilibre de la métapopulation a été obtenu pour l'ensemble des paramètres (le pourcentage de terriers occupés étant le paramètre le plus long à stabiliser) entre 1500 et 1800 mois selon les simulations (Annexe 10). Nous avons retenu la métapopulation la plus proche des caractéristiques ciblées (Tableau 21) et l'état de cette métapopulation stabilisée a été stocké pour servir d'état initial à chacune des simulations effectuées par la suite.

Tableau 21 : Caractéristiques démographiques de la métapopulation de blaireaux simulée et retenue pour le modèle

Paramètres	Métapopulation à représenter	Métapopulation retenue (à l'équilibre)
Pourcentage de terriers occupés	65%	63,5%
Pourcentage de terriers avec jeunes	47%	47,15%
Nombre moyen d'adultes et subadultes par terrier	1,9	2,5
Nombre moyen de jeunes par terrier	2,1	2,05
Nombre moyen d'adultes dans les terriers avec reproduction	2,4	2,5
Pourcentage de terriers avec un adulte et présence de jeunes	18%	17,5%

A partir de cette métapopulation de blaireaux à l'équilibre il était nécessaire d'initialiser l'infection, rien ne permettant d'affirmer que l'infection par *M. bovis* était absente de la métapopulation de blaireaux au début de la période d'étude. Toutefois, les données issues de la surveillance Sylvatub ne nous permettaient pas de connaitre les terriers infectés au 1er janvier 2007. Nous avons donc fait l'hypothèse que les terriers étaient potentiellement infectés en 2007 pour les deux types moléculaires connus dans la métapopulation de blaireaux étudiée. En effet, l'étude des foyers bovins pour ces deux types moléculaires depuis 2000 nous a permis de constater que : (i) le type SB0821 était présent dans les Pyrénées-Atlantiques dès 2001, dans les Landes dès 2003 et trouvé tous les ans depuis, sauf en 2004 dans l'un de ces départements voire les deux, (ii) le type SB0832 a été détecté pour la première fois en 2008 dans les Pyrénées-Atlantiques (dans le Gers, département limitrophe, en 2002), puis régulièrement chaque année depuis 2011, dans au moins l'un de ces deux départements. Nous avons donc initialisé l'infection à *M. bovis* pour ces deux types moléculaires dans la métapopulation des blaireaux comme suit :

- La liste des foyers bovins déclarés la première année de détection de ces types moléculaires a été établie
- Les terriers i directement voisins de ces foyers k (pour lesquels $\Phi_{X-Y}(i,k) = 1$) ou voisins d'un terrier j voisin de ces foyers k (pour lesquels $\Phi_{X-X}(i,j) = 1$ et $\Phi_{X-Y}(j,k) = 1$) ont été identifiés
- Parmi ces terriers identifiés, un nombre N_{init} a été initialisé avec un blaireau adulte dans l'état I au premier janvier 2007, avec le type moléculaire correspondant (SB0821

ou SB0832). Ce nombre N_{init} a été fixé à deux, correspondant à 4% terriers voisins ou voisins d'un terrier voisin des foyers bovins la première année de détection pour ces deux types moléculaires (n=39 terriers, 29 concernant les foyers détectés la première année de détection de SB0821 dans notre zone et 10 concernant SB0832) (dans les données observées, 4% des terriers directement voisins d'un foyer ou voisins d'un voisin de foyer (foyer pour les types moléculaires SB0821 et SB0832 entre 2007 et 2015) ont été détectés infectés (21/512) entre 2012 et 2015).

2.2.3 Réseau de voisinage bovins-blaireaux

La relation de voisinage entre l'élevage k et le groupe social i a été définie par le fait qu'au moins une pâture de l'élevage k était, pour tout ou partie, incluse dans le domaine vital du groupe social i ($\Phi_{X-Y}(i,k) = 1$).

2.3 Paramétrisation

2.3.1 Paramètres fixés dans le modèle

Les paramètres fixés dans les modèles blaireaux sont synthétisés dans le tableau suivant (Tableau 22).

Tableau 22 : Paramètres fixés dans le modèle de la métapopulation des blaireaux

Notation	Description	Valeur mensuelle	Source
K	Nombre seuil de blaireaux adultes et sub-adultes dans le terrier au-delà duquel les taux de dispersion et de mortalité augmentent dans le groupe social	1,9	Données ONCFS
ρ	Probabilité qu'il y ait une portée dans le terrier	0,53 si m=1	Données ONCFS et calibrage
η_1	Probabilité que la portée comporte un petit	0,27	Données ONCFS
η_2	Probabilité que la portée comporte deux petits	0,45	Données ONCFS
η_3	Probabilité que la portée comporte trois petits	0,18	Données ONCFS
η_4	Probabilité que la portée comporte quatre petits	0,05	Données ONCFS
η_5	Probabilité que la portée comporte cinq petits	0,05	Données ONCFS
μ_{a_0}	Paramètre de mortalité mensuel des jeunes (post émergence)	0,017	(White & Harris 1995)
μ_{a_1}	Paramètre de mortalité mensuel des sub-adultes	0,017	(White & Harris 1995)
μ_{a_2}	Paramètre de mortalité mensuel des adultes	0,017	(White & Harris 1995)
δ	Paramètre de dispersion mensuel	0,020	(Woodroffe *et al.* 1995) et calibrage
$\varepsilon_{\beta_{inter}}$	Fraction de la transmission intra-groupe	0,05	(Smith *et al.* 2016)
μ_d	Taux de mortalité mensuel dû à la tuberculose bovine	0,0463	(Wilkinson *et al.* 2000)
s	Durée de persistance de *M. bovis* dans le sol	3 mois	(Fine *et al.* 2011; Barbier *et al.* 2017)
Se	Sensibilité des tests de diagnostic utilisés pour la faune sauvage	0,75	(Réveillaud 2017)
π_A	Taux de piégeage mensuel pour un blaireau dont le terrier se trouve dans une commune de catégorie A où au moins un foyer bovin a été détecté	0,0177	Données Sylvatub
π_B	Taux mensuel de piégeage pour un blaireau dont le terrier se trouve dans une commune de catégorie B dans laquelle aucun foyer n'a été détecté depuis 2007 mais dont au moins une commune voisine (*i.e.* adjacente) contient un élevage foyer depuis 2007	0,0109	Données Sylvatub
π_C	Taux mensuel de piégeage pour un blaireau dont le terrier appartient à une commune ni A ni B	0	Données Sylvatub
N_{init}	Nombre de terriers voisins de foyers infectés à l'initialisation	2	Données

Nous avons défini le taux de transmission inter-groupes β_{inter} comme une fraction $\varepsilon_{\beta_{inter}}$ du taux de transmission intra-groupe β_{intra} et fixé cette fraction (Tableau 22). Nous avons en effet fait l'hypothèse que la transmission inter-terrier était plus faible que la transmission intra-terrier (Smith *et al.* 2016). β_{inter} était défini par l'équation suivante :

$$\beta_{inter} = \varepsilon_{\beta_{inter}}.\beta_{intra}$$

Les taux de piégeage dans les communes selon le zonage Sylvatub ont été calculés en totalisant le nombre de blaireaux piégés lors de la première année de piégeage mis en place lors de la surveillance Sylvatub. Ce nombre a été rapporté au nombre total de blaireaux dans la commune, défini en utilisant la population à l'équilibre (sans piégeage) présentée précédemment (2.2.2). Le taux annuel obtenu a ensuite été converti en taux mensuel selon la formule suivante :

$$taux_{mensuel} = 1 - \left((1 - taux_annuel)^{1/12}\right)$$

Le taux de mortalité dû à l'infection par *M. bovis* a été calculé à partir des données de Wilkinson *et al.* (2000) incluant un taux annuel différent pour les mâles infectieux super-excréteurs (0,667/an), pour les mâles infectieux simples excréteurs (0,360/an), pour les femelles infectieuses super-excrétrices (0,480/an) et pour les femelles infectieuses simple excrétrices (0,229/an) (Wilkinson *et al.* 2000). Nous avons fait la moyenne de ces quatre valeurs pour obtenir un taux annuel pour les blaireaux de notre modèle, que nous avons ensuite rapporté au mois selon la formule précédemment citée.

Les paramètres démographiques ont été définis pour chaque type d'élevage selon les particularités de la zone d'étude (Tableau 23). L'âge maximum atteint par les vaches dans les différents types d'élevage a été estimé d'après les données de la BDNI. Nous avons pour cela tiré au sort 100 élevages laitiers et 100 élevages allaitants de la zone d'étude et avons calculé la distribution des âges des femelles présentes pendant les trois campagnes 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015. L'âge maximum atteint par les vaches a été estimée comme étant le 95^{e} percentile de cette distribution. Pour les élevages allaitants, l'âge maximum de 15 ans (180 mois) et était plus élevé que dans les élevages laitiers où il valait 11 ans (132 mois) (Tableau 23).

Tableau 23 : Définition des lots selon le type d'élevage et fréquentation des pâtures selon le mois de l'année

	Lot			Période 1 (pâturage)	Période 2 (bâtiments)
Type élevage	***Catégorie***	***Nom***	***Age (mois)***	***Avril à novembre*** ($m \in [4-11]$)	***Décembre à mars*** ($m \in [1-3] \cup 12$)
Laitier ou mixte	Génisses	*Lg1*	[0-11]	Bâtiment Lg1	Bâtiment Lg1,2,3
		Lg2	[12-18]	Pâture Lg2	
		Lg3	[19-27]	Pâture Lg3	
	Vaches	*Lv*	[28-132]	Bâtiment Lv (+ tarissement Pâture Lg2))	Bâtiment Lv
Allaitant	Génisses	*Ag1*	[0-5] (avant sevrage)	Bâtiment Ag1	Bâtiment Ag1-Av
		Ag2	[6-11]	Bâtiment Ag2	Bâtiment Ag2,3
		Ag3	[12-27]	Pâture Ag3	
	Vaches	*Av*	[28-180]	Pâture Av + Bâtiment Ag1-Av (tétée)	Bâtiment Ag1-Av
Très Petit Elevage (TPE)	Toutes	*TPE*	[0-180]	Pâture TPE	Bâtiment TPE
Engraisseur	Toutes	*E*	[0-180]	Pâture E	Bâtiment E
Autre	Toutes	*Aut*	[0-180]	Pâture Aut	Bâtiment Aut

Les paramètres fixés dans les modèles bovins ont été synthétisés dans le tableau suivant (Tableau 24).

Tableau 24 : Paramètres fixés dans le modèle de la métapopulation des bovins

Notation	Description	Valeur mensuelle	Source
$\mu_{ref.lait}$	Taux de réforme mensuel laitier et autres	0,20	Données BDNI
$\mu_{ref.all}$	Taux de réforme mensuel allaitant	0,21	Données BDNI
Se_{IDS}	Sensibilité du test IDS	0,91	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Sp_{IDS}	Spécificité du test IDS	0,91	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Se_{IDC}	Sensibilité du test IDC	0,75	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Sp_{IDC}	Spécificité du test IDC	1	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Se_{PCR}	Sensibilité de la PCR	0,86	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Sp_{PCR}	Spécificité de la PCR	1	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Se_{LNR}	Sensibilité LNR	1	(Ladreyt 2017)
Sp_{LNR}	Spécificité LNR	1	(Ladreyt 2017)
Se_{histo}	Sensibilité de l'histologie	0,66	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Sp_{histo}	Spécificité de l'histologie	1	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Se_{cult}	Sensibilité de la culture bactérienne	0,74	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Sp_{cult}	Spécificité de la culture bactérienne	1	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Se_{aba}	Sensibilité abattoir (lésions carcasses)	0,71	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
Sp_{aba}	Spécificité abattoir (lésions carcasses)	1	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
$Se_{aba.renf}$	Sensibilité abattoir en zone infectée	0,96	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
$Sp_{aba.renf}$	Spécificité abattoir en zone infectée	1	(Nuñez-Garcia *et al.* 2017)
β_{bat}	Taux de transmission intra-lot mensuel à l'étable	0,43 [0,16 – 0,84]	(Bekara *et al.* 2014)
β_{pat}	Taux de transmission intra-lot mensuel au pâturage	0,08 [0,01 – 0,32]	(Bekara *et al.* 2014)
β_{com}	Taux de transmission dû au commerce	1	Hypothèse de modélisation (les animaux vendus sont tirés au sort dans l'élevage d'origine)
α	Inverse période de latence	0,28 [0,13 – 0,56]	(Bekara *et al.* 2014)
s	Durée de persistance de *M. bovis* dans le sol	3 mois	(Fine *et al.* 2011; Barbier *et al.* 2017)

A chaque pas de temps *t*, des nombres de bovins sont réformés selon un taux de réforme mensuel variable selon le type d'élevage. Ce taux de réforme mensuel a été calculé en tirant au sort 100 élevages bovins de la zone d'étude. En utilisant les données fournies par la BDNI, nous avons ensuite calculé le taux mensuel moyen de réforme pour les élevages allaitants, laitiers et mixtes, ainsi que pour les autres types d'élevages (Tableau 2), comme étant le nombre de bovins femelles reformées par mois rapporté au nombre de vaches présentes dans l'exploitation.

L'analyse de ces élevages nous a également permis de constater que les réformes étaient réparties tout au long de l'année.

Les modalités du contrôle propres à la zone d'étude ont été prises en compte. A l'occasion de la présentation du sujet de thèse et des premiers résultats obtenus (Chapitre 2), nous avons rencontré différents gestionnaires de la santé animale des Pyrénées-Atlantiques et des Landes (DDPP, DRAAF Occitanie, GDS mais également éleveurs). Suite à ces différents échanges, nous avons dégagé un schéma des surveillances programmée et évènementielle pour les élevages bovins de la zone d'étude (en application de l'Arrêté du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins) que nous résumons dans ce qui suit.

Nous avons travaillé à partir des données des élevages de la zone d'étude entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015. Pour cette période d'étude, nous avons dû distinguer deux périodes pour l'application des mesures de prophylaxie, 2007-2011 et 2012-2015, la mise en place d'un zonage à la commune ayant débuté à partir de la campagne de prophylaxie de 2012 (Tableau 25). Ainsi, sur 2012-2015, les communes où un foyer bovin a été détecté à la campagne de prophylaxie précédente sont soumises à des mesures de surveillance et de contrôle renforcées. Ce zonage repose sur la prise en compte du siège social de l'élevage, excepté pour les élevages ayant des pâtures éloignées de la commune qu'il faut alors prendre en compte. Seuls les bovins de plus de 24 mois sont soumis aux tests de dépistage. Enfin, il faut noter que la détection d'un terrier infecté avant celle d'un élevage n'est prise en compte dans la définition des communes en zonage que depuis la campagne 2014-2015 dans les Landes (P. Jabert, communication personnelle). Enfin, une surveillance évènementielle est également pratiquée à l'abattoir (voir Chapitre 1).

Tableau 25 : Surveillance de la tuberculose bovine dans les élevages bovins des Pyrénées-Atlantiques – Landes entre 2007 et 2015

Département	***Landes***		***Pyrénées-Atlantiques***		
Campagnes de prophylaxie de 2007 à 2011					
Condition	Cheptel ayant été infecté et repeuplé après assainissement	Cheptel non infecté	Cheptel ayant été infecté et repeuplé après assainissement		Cheptel non infecté
Rythme	Annuel	Biennal	Annuel		Triennal
Test pratiqué	IDS sauf laitiers en IDC	IDS sauf laitiers en IDC	IDS sauf laitiers en IDC		IDS sauf laitiers en IDC
Animaux testés	À partir de 24 mois	À partir de 24 mois	À partir de 24 mois		À partir de 24 mois
Campagnes de prophylaxie de 2012 à 2015 (zonage)					
Condition	Communes des élevages infectés	Autres communes	Communes des élevages infectés	Communes limitrophes de celles avec élevages infectés	Autres communes
Rythme	Annuel	Biennal	Annuel	Annuel	Triennal
Test pratiqué	IDC	IDS sauf laitiers en IDC	IDC	IDS sauf laitiers en IDC	IDS sauf laitiers en IDC
Animaux	À partir de 24 mois	À partir de 24 mois	À partir de 24 mois	À partir de 24 mois	À partir de 24 mois

Il faut par ailleurs noter que 49 cheptels ont été testés dans la zone d'étude dans le cadre du protocole IFNγ (Chapitre 1) et l'on peut considérer qu'à partir de 2014, les élevages n'ayant pas fait l'objet d'un abattage diagnostique lors d'une suspicion ont été soumis au moins une fois à ce test (P. Jabert, communication personnelle). Par souci de simplification, nous avons préféré ne pas inclure ce test dans le modèle. Toutefois, des adaptations pourront être ultérieurement effectuées pour prendre en compte l'IFNγ dans le processus de dépistage de la tuberculose bovine.

A la suite d'une réaction non-négative ou positive lors des tests de dépistage, différents schémas de gestion de la suspicion sont appliqués selon le contexte épidémiologique de l'élevage concerné (Annexe 9). Suite à un APDI, nous avons considéré que seul un abattage total était possible : l'abattage partiel est devenu possible à partir de novembre 2014 pour les Pyrénées-Atlantiques mais peu de vétérinaires l'ont conseillé du fait d'un blocage long de l'élevage avant sa requalification. Dans les Landes, l'abattage total peut être considéré comme ayant été systématique pour un élevage détecté infecté entre 2007 et 2015.

2.3.2 Paramètres estimés dans le modèle

Pour représenter la dynamique de transmission de *M. bovis* chez les blaireaux, nous avons cherché à estimer deux paramètres : β_{intra} (taux de transmission intra-terrier pour les blaireaux d'un même groupe social) et β_{env}^{X} (taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les bovins).

Pour représenter la dynamique de transmission de *M. bovis* chez les bovins, nous avons cherché à estimer deux paramètres : β_{vois} (taux de transmission lié au voisinage au pâturage avec un autre élevage infecté) et β_{env}^{Y} (taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux).

2.3.2.1 Méthodologie

L'estimation des paramètres β_{vois}, β_{env}^{Y} , β_{intra} et β_{env}^{X} a été faite à l'aide de la méthode ABC (Approximate Bayesian Computation). Cette méthode a vu le jour suite à la complexification des modèles rendant le calcul de la fonction de vraisemblance difficile, notamment dans le cas des modèles épidémiologiques (Marjoram 2013).

La méthode ABC repose sur l'assertion que plus les données simulées sont proches des données observées, plus les paramètres utilisés pour ces simulations sont probables. L'estimation des distributions *a posteriori* des paramètres que l'on cherche à estimer est donc faite grâce à la comparaison de données simulées aux données observées. Si l'on note θ le vecteur des paramètres à estimer et $\pi(\theta)$ la distribution *a priori* de ce vecteur, alors l'échantillon de valeurs *a posteriori* de ces paramètres, nommées particules et noté $(\theta_i)_{i=1,\dots,N}$ est tel que la distance entre les données observées (notées y) et les données simulées, (notées x et telles que $x \sim f(x|\theta_i)$) est inférieure à un seuil de tolérance ε, fixé selon le niveau de qualité objectif de l'estimation. Ce qui se traduit par l'équation suivante : $\rho(x, y) \leq \varepsilon$, où ρ est la distance entre les données observées et les données simulées (Toni *et al.* 2009; Lenormand *et al.* 2013). L'algorithme de base pour générer les distributions *a posteriori* des paramètres estimés est l'algorithme d'acceptation-rejet. Un nombre de simulations N est défini au préalable ainsi qu'un ensemble de statistiques résumant ces données, que l'on note Sst. A chaque étape, l'algorithme tire au sort un ensemble θ' de paramètres dans $\pi(\theta)$. Les données x sont simulées en utilisant le modèle ainsi que les statistiques résumées correspondantes Sst'. Si $\rho(Sst', Sst) \leq \varepsilon$ alors l'ensemble θ' (particule) est conservé, sinon il est rejeté. L'algorithme se poursuit jusqu'à ce que le nombre de particules conservées ait atteint N (Marjoram 2013). D'autres algorithmes ont été développés notamment afin de diminuer le nombre de simulations nécessaires à l'estimation (Lenormand *et al.* 2013).

Nous avons utilisé l'algorithme *Adaptative Population Monte Carlo* (APMC) de Lenormand (Lenormand *et al.* 2013). Il permet non seulement d'attribuer un poids à chaque particule (w_i) en

fonction de son importance dans l'échantillon, comme dans l'algorithme *Population Monte Carlo* précédemment développé (Beaumont *et al.* 2009), mais également de déterminer un seuil de tolérance à chaque étape de l'estimation, à partir de celui de l'étape précédente, comme dans l'algorithme *Sequential Monte Carlo* (Drovandi & Pettitt 2011; Del Moral *et al.* 2012). Une séquence $\{\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_T\}$ de seuils de tolérance, chacun correspondant à une étape de simulation (T étant le nombre d'étapes), est donc définie de façon automatisée au fur et à mesure de l'exécution de l'algorithme. En outre, l'algorithme APMC inclut la définition d'un critère d'arrêt, basé sur la stabilisation de l'ensemble des particules. A chaque étape de l'estimation, pour chaque seuil de tolérance ε_t , un échantillon $S(t)$ de particules et de leurs poids est généré à partir de l'étape précédente. L'algorithme procède de la manière suivante pour générer les particules (Lenormand *et al.* 2013) :

- à l'étape $t-1$, l'ensemble des particules produites par l'algorithme est noté $(\theta_i^{t-1}, w_i^{t-1})_{i=1,\dots,N_\alpha}$ avec $N_\alpha = \alpha\, N$,
- $N - N_\alpha$ particules sont alors générées à partir de cet ensemble de particules, en effectuant un tirage au sort pondéré par leurs poids, de $N - N_\alpha$ particules dans l'ensemble de particules issues de l'étape $t-1$, et en utilisant un kernel de perturbation Gaussien $K(\theta, \theta')$, pour générer les nouvelles particules θ', dont les poids sont calculés,
- les N_α particules issues de l'étape $t-1$ sont concaténées avec les nouvelles particules ainsi générées,
- le nouveau seuil de tolérance ε_t est calculé comme le $\alpha^{ième}$ quantile de la distribution des distances aux données observées $(\rho(x_i(t), y)_{i=1,\dots,N})$,
- un nouvel ensemble de particules associées à leurs poids $((\theta_i^t, w_i^t)_{i=1,\dots,N_\alpha})$ est alors formé à l'étape t des N_α particules satisfaisant ce nouveau critère de tolérance,
- l'estimation s'arrête lorsque la proportion de nouvelles particules satisfaisant le critère d'arrêt de l'étape précédente ($t-1$), notée p_{acc}, est inférieure à une valeur choisie au début de l'estimation et notée $p_{acc_{min}}$.

2.3.2.1.1 Choix des distributions *a priori* des paramètres à estimer

Nous avons défini les distributions *a priori* pour les quatre paramètres β_{vois}, β_{env}^Y , β_{intra} et β_{env}^X en fonction des équations du modèle et de critères biologiques. Afin de permettre à l'algorithme APMC de mieux explorer les valeurs faibles dans l'espace des paramètres, l'algorithme a été appliqué au logarithme des valeurs des paramètres. Les lois de distribution *a priori* pour ces paramètres étaient de type uniforme, avec des valeurs $U[\log(10^{-4}) - \log(10^{-1})]$ mois^{-1} pour β_{vois}, $U[\log(10^{-6}) - \log(10^{-3})]$ mois^{-1} pour β_{env}^Y , $U[\log(4{,}3.10^{-3}) - \log(0{,}25)]$ mois^{-1} pour β_{intra} et $U[\log(10^{-6}) - \log(10^{-1})]$ mois^{-1} pour β_{env}^X.

Pour le paramètre β_{vois}, nous avons fait l'hypothèse que la transmission associée ne pouvait pas être plus grande que la transmission ayant lieu au pâturage entre bovins d'un même élevage. La médiane de ce taux de transmission a été estimé par A. Bekara à 0,08 [0,01-0,32] mois^{-1} (Bekara 2014). Nous avons donc fixé la borne supérieure de la distribution *a priori* de ce paramètre à 0,1. Le choix d'une borne inférieure non nulle (fixée à 10^{-4}) repose sur l'hypothèse que cette transmission est possible.

Pour le paramètre β_{env}^{Y}, nous avons fait l'hypothèse qu'un bovin S placé dans une pâture contaminée par un blaireau n'avait potentiellement pas plus de risque pendant un an de passer dans l'état E que dans une pâture avec 50 bovins (nombre moyen de vaches détenues par un élevage simulé dans le modèle : $\mu = 43{,}63$ vaches, $\sigma = 39{,}04$, pour les 1946 élevages d'après les données extraites de la BDNI) et incluant un bovin infectieux (dans l'état de santé I) durant toute cette période. Ceci correspondait donc à une force d'infection cumulée de $12 \times 0{,}08 \times 1/50 \approx 0{,}02$ (où 0,08 est la médiane du taux de transmission entre bovins du même lot sur une pâture estimé par A. Bekara), soit un β_{env}^{Y} mensuel maximum d'environ 10^{-3}. De la même manière que pour β_{vois}, nous avons considéré que cette transmission était possible et avons fixé la borne inférieure de la distribution *a priori* pour ce paramètre à une valeur faible mais non nulle (10^{-6}).

Pour le paramètre β_{intra}, l'hypothèse a été faite que dans les groupes sociaux contenant en moyenne deux adultes et/ou sub-adultes (le paramètre K étant fixé à 1,9), si l'un d'entre eux est infectieux alors la probabilité que l'autre blaireau s'infecte à son contact pendant la première année est comprise entre 5% et 95%, si ce blaireau I ne meurt pas pendant cette période. Ces taux de transmission annuels limites correspondent à des taux mensuels minimum et maximum de $4{,}3.\,10^{-3}$ et $0{,}25$ respectivement.

Pour le paramètre β_{env}^{X}, nous avons utilisé une distribution *a priori* peu informative mais incluant l'étendue des valeurs possibles de β_{inter}. Ce dernier ayant été fixé à 5% de β_{intra}, ses valeurs devaient être comprises entre $0{,}05 \times 4{,}3.\,10^{-3}$ et $0{,}05 \times 0{,}25$, soit entre 0,0002 et 0,012. Nous avons exploré des valeurs supérieures et inférieures à ces limites pour β_{env}^{X} , avec une distribution *a priori* dont la borne inférieure valait 10^{-6} et la borne supérieure 0,1.

2.3.2.1.2 Choix des statistiques résumées

Le choix des statistiques résumées a reposé sur la nécessité de disposer d'au moins une statistique résumée apportant de l'information pour chacun des quatre paramètres que nous avons estimés. Ces statistiques résumées devaient par ailleurs permettre de rendre compte de l'étendue spatiale de l'infection : c'est cette information que nous avons essayée de capturer avec des statistiques résumées relatives au nombre de communes (Tableau 26).

D'autres statistiques résumées ont été calculées au cours des estimations et ont été utilisées à des fins de validation, afin de vérifier que leur valeur dans les données était incluse dans l'intervalle de crédibilité des statistiques résumées simulées (Annexe 11).

Tableau 26 : Statistiques résumées utilisées pour l'estimation des paramètres β_{vois}, β_{env}^{Y}, β_{intra} et β_{env}^{X}

ID	Description
sr2	Nombre de foyers bovins détectés entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015 dans la zone nord A64
sr3	Nombre de foyers bovins détectés entre 1er janvier 2007 et 31 décembre 2015 dans la zone sud A64
sr42	Nombre de terriers détectés infectés entre 2012 et 2015 au nord de l'A64
sr43	Nombre de terriers détectés infectés entre 2012 et 2015 au sud de l'A64
sr46	Proportion de types partagés bovins-blaireaux parmi les types moléculaires bovins
sr34	Nombre de communes avec au moins un foyer détecté infecté à la fin de la période dans la zone nord A64
sr35	Nombre de communes avec au moins un foyer détecté infecté à la fin de la période dans la zone sud A64
sr44	Nombre de communes avec au moins un terrier détecté infecté à la fin de la période dans la zone nord A64
sr45	Nombre de communes avec au moins un terrier détecté infecté à la fin de la période dans la zone sud A64
sr37	Prévalence intra-terrier moyenne (parmi les terriers détectés infectés)
sr48	Proportion des foyers dus à des types moléculaires partagés entre bovins et blaireaux

2.3.2.1.3 Choix du seuil de tolérance et du pourcentage d'acceptation

Les auteurs de l'algorithme APMC recommandent d'utiliser des valeurs intermédiaires pour le quantile de la distribution des distances aux données observées α ($0{,}3 \leq \alpha \leq 0{,}7$) et pour la proportion de nouvelles particules satisfaisant le critère d'arrêt de l'étape précédente $p_{acc_{min}}$ ($0{,}01 \leq p_{acc_{min}} \leq 0{,}05$) (Lenormand *et al.* 2013). Nous avons réalisé l'estimation de paramètres avec $\alpha = 0{,}5$ (en imposant l'obtention de 10 000 particules à l'issue de l'estimation) et $p_{acc_{min}} = 0{,}01$.

2.3.3 Capacité d'estimation du modèle

Afin de tester la capacité à estimer les paramètres du modèle avec les statistiques résumées fournies, nous avons tout d'abord généré 150 000 simulations avec le modèle, à partir de 150 000 jeux de paramètres θ tirés au sort dans la distribution *a priori* $\pi(\theta)$.

Nous avons dans un premier temps vérifié que l'intervalle de crédibilité de la distribution *a posteriori* de chaque paramètre était plus petit que celui de la distribution *a priori*. Cette réduction d'intervalle indique en effet que les statistiques résumées apportent l'information nécessaire pour préciser la distribution des valeurs possibles pour ce paramètre. Pour des raisons de rapidité de calcul, nous avons utilisé ici une estimation par l'algorithme d'acceptation-rejet. Nous avons tiré au sort 1000 pseudo-observations parmi les 150 000 simulations effectuées (et autant de particules associées). Les valeurs des paramètres β_{vois} , β_{env}^{Y} , β_{intra} et β_{env}^{X} associées à ces pseudo-observations ont été considérées comme des vraies valeurs de paramètres et, pour chacune de ces pseudo-observations, nous avons ensuite effectué une estimation des paramètres avec l'algorithme d'acceptation-rejet, en utilisant toutes les simulations excepté celle servant de pseudo-observation, et en utilisant différents seuils de tolérance (variant de 0,1% à 0,01%). La capacité du modèle à permettre d'estimer les paramètres a ensuite été quantifiée par le pourcentage d'estimations pour lesquelles le « vrai » paramètre se trouvait dans l'intervalle de crédibilité à 95% de sa distribution *a posteriori*. De plus, nous avons estimé le coefficient d'erreur de prédiction selon l'équation suivante :

$$E_{pred\ i,\varepsilon} = \frac{\sum_{1<k<1000}\left(\overline{\theta_{i,k}} - \theta_{i,k}\right)^2}{n_\varepsilon\ var(\theta_i)}$$

Avec n_ε le nombre de particules retenues par la procédure d'estimation (dépendant du seuil de tolérance), $\theta_{i,k}$ la valeur du paramètre i pour la $k^{\text{ème}}$ des 1000 pseudo-observations tirées au sort, $\overline{\theta_{i,k}}$ la valeur médiane *a posteriori* du paramètre i obtenue en utilisant cette $k^{\text{ème}}$ pseudo-observation comme observation, et θ_i la variance de la distribution *a priori* du paramètre *i* (Csilléry *et al.* 2012; Bekara 2014). Ce coefficient peut prendre des valeurs entre 0 et 1 (Bekara 2014) : plus ce coefficient s'écarte de 1 et se rapproche de 0, et plus la variance du *posterior* estimé est petite par rapport à celle du *prior*.

Le modèle a été codé en C++ et implémenté sous la forme d'un package R. Le logiciel R (R Development Core Team 2016) a pu ensuite être utilisé pour faire simuler le modèle et l'estimation de paramètres a été faite à l'aide du package EasyABC (Jabot *et al.* 2015). Nous avons utilisé le package abc pour les estimations avec l'algorithme d'acceptation-rejet et la fonction cv4abc de ce package pour calculer les différents coefficients d'erreur de prédiction selon les différents seuils de tolérance (Csilléry *et al.* 2012).

2.3.4 Capacité de prédiction du modèle

Nous avons dans un premier temps vérifié que les intervalles de crédibilité des distributions des statistiques résumées utilisées pour les estimations incluaient bien la valeur observée de la statistique résumée observée correspondante.

Dans un deuxième temps, à l'issue de l'estimation, nous avons tiré au sort les particules en fonction de leur poids dans la distribution *a posteriori*. Pour chacune de ces particules, nous avons utilisé le modèle avec la même initialisation que pour l'estimation et la même durée de simulation. Pour chaque simulation, nous avons calculé d'autres statistiques résumées que celles utilisées pour l'estimation (Annexe 11). Là encore nous avons vérifié si les valeurs observées de ces statistiques résumées se trouvaient dans l'intervalle de crédibilité des distributions *a posteriori* des statistiques résumées simulées.

2.3.5 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur certains paramètres fixés du modèle, afin d'évaluer l'effet du changement de leurs valeurs sur les valeurs estimées du taux de transmission inter-élevages au pâturage (β_{vois}), du taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux (β_{env}^{Y}), du taux de transmission intra-terrier pour les blaireaux d'un même groupe social (β_{intra}) et du taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les bovins (β_{env}^{X}). Les paramètres fixés que nous avons testés étaient le taux de transmission lié au commerce (β_{com}), la durée de persistance de *M. bovis* dans le sol (s), le taux de mortalité additionnel dû à la maladie (μ_d), le nombre de terriers infectés à l'initialisation (N_{init}) et enfin la fraction de la transmission intra-groupe permettant de fixer le taux de transmission inter-groupes ($\varepsilon_{\beta_{inter}}$). Pour chacun des paramètres estimés, nous avons calculé la part de variabilité de l'estimation liée à ces paramètres fixés. Deux valeurs différentes ont été choisies pour chacun des paramètres fixés testés : la valeur du paramètre fixé par défaut dans le modèle (Tableau 22 et Tableau 24) divisée par deux et multipliée par deux, excepté pour μ_d où la valeur basse choisie a été 0, pour tester l'absence de mortalité additionnelle due à la maladie. Les paramètres β_{vois}, β_{env}^{Y}, β_{intra} et β_{env}^{X} ont été estimés avec la méthode APMC (avec $p_{acc_{min}} = 0{,}04$ et $\alpha = 0{,}5$). Cette estimation a été faite 32 fois (2^5, toutes les combinaisons possibles des cinq paramètres, avec deux valeurs chacun), nous permettant d'obtenir 32 distributions *a posteriori* pour les quatre paramètres estimés.

Pour chacun des paramètres β_{vois}, β_{env}^{Y}, β_{intra} et β_{env}^{X}, un modèle linéaire a dans un deuxième temps été utilisé : la variable dépendante était la valeur du paramètre dans les 32 distributions *a posteriori* et les variables indépendantes étant les paramètres fixés testés. Ces quatre modèles linéaires ont ensuite été utilisés pour prédire la valeur du paramètre estimé j correspondant à une augmentation du paramètre fixé testé i de 5% (noté ci-dessous $param_{i+5\%,j}^{glm}$). Pour chaque paramètre estimé j, nous avons alors pu calculer un coefficient de variation dû à une augmentation du paramètre fixé i de 5%, défini comme suit :

$$CV_{i,j}^{glm} = \frac{param_{i+5\%,j}^{glm} - param_{i,j}^{glm}}{\mu_{param_j^{APMC}}}$$

Où $param_{i,j}^{glm}$ est la valeur du paramètre estimé j prédite par le modèle linéaire lorsqu'aucune modification des paramètres fixés n'est appliquée et $\mu_{param_j^{APMC}}$ est la valeur du paramètre estimé j dans le modèle (avec APMC).

Ces coefficients de variations $CV_{i,j}^{glm}$ ont ensuite été comparés aux coefficients de variations des paramètres estimés dans le modèle à partir des valeurs par défaut des paramètres fixés (Tableau 22 et Tableau 24), définis comme suit, avec $\sigma(param_j^{APMC})$ l'écart-type du paramètre estimé j dans la distribution *a posteriori* obtenue par APMC :

$$CV_{i,j}^{APMC} = \frac{\sigma(param_j^{APMC})}{\mu_{param_j^{APMC}}}$$

La comparaison entre les deux coefficients de variation a été effectuée à l'aide du ratio $\frac{CV_{i,j}^{glm}}{CV_{i,j}^{APMC}}$. Une valeur absolue de ce ratio égale à un indique que l'augmentation de 5% de la valeur du paramètre fixé testé i induit une variation de valeur du paramètre estimé j du même ordre de grandeur que la variabilité de la distribution *a posteriori* de ce paramètre produite par l'algorithme APMC. Le paramètre fixé i aura d'autant peu d'influence sur la valeur estimée du paramètre j que la valeur du ratio sera inférieure à 1.

2.4 Exploitation du modèle

Au cours des simulations, lors de la contamination d'un élevage ou d'un terrier indemne, la source de contamination était tirée au sort, au *prorata* des forces d'infection exercées sur l'élevage ou le terrier par les autres élevages ou terriers. Ce tirage au sort permettait de stocker, pour chaque élevage ou terrier infecté, le mode d'infection (pour les élevages : voisinage de pâture, commerce ou exposition au sol contaminé par des blaireaux ; pour les terriers : voisinage avec d'autres groupes sociaux, dispersion en direction du terrier, ou exposition au sol contaminé par des bovins), le terrier ou élevage à l'origine de l'infection, et la date de celle-ci.

Après avoir effectué l'estimation des paramètres par APMC, nous avons tiré au sort 1000 particules dans la distribution *a posteriori* des paramètres estimés, en fonction de leur poids dans cette distribution. Pour chacune de ces 1000 particules, nous avons effectué une simulation de l'épizootie dans le système bovins-blaireaux, d'une durée de 9 ans, en utilisant la même initialisation que celle utilisée pour l'estimation. A l'issue de chacune de ces 1000 simulations, nous avons comptabilisé la proportion de chacun des évènements ayant conduit à la contamination des élevages et des terriers.

3 Résultats

3.1 Capacités d'estimation du modèle

Les coefficients d'erreur de prédiction étaient inférieurs à 0,5 pour deux des quatre paramètres estimés (β_{vois} et β_{env}^{X}) et de l'ordre de 0,80-0,95 pour les deux autres (β_{env}^{Y} et β_{intra}) (Tableau 27). De la même façon, pour les quatre valeurs de seuil de tolérance utilisées, nous avons observé une réduction de l'intervalle de la distribution du *posterior* importante pour β_{vois} et β_{env}^{X}, mais beaucoup moins marquée pour β_{env}^{Y} et β_{intra} (Tableau 27). Pour ces deux derniers paramètres, les statistiques résumées utilisées semblaient donc moins informatives.

Les pourcentages des estimations, après tirage au sort de 1000 pseudo-observations, pour lesquelles la distribution *a posteriori* de chacun des quatre paramètres estimés incluait la valeur fixée au départ (la « vraie » valeur cible du paramètre) étaient supérieurs à 93%, pour les quatre paramètres et pour les quatre seuils de tolérance utilisés (Tableau 27).

Tableau 27 : Coefficients d'erreur de prédiction des paramètres β_{vois}, β_{env}^{Y}, β_{intra} et β_{env}^{X} et pourcentage des estimations pour lesquelles la distribution *a posteriori* inclut le paramètre fixé au départ

	Coefficient d'erreur de prédiction				Pourcentage des estimations dont la distribution *a posteriori* inclut le paramètre fixé au départ			
Tolérance	β_{vois}	β_{env}^{Y}	β_{intra}	β_{env}^{X}	β_{vois}	β_{env}^{Y}	β_{intra}	β_{env}^{X}
0,001	0,42	0,80	0,91	0,32	93,4%	94,2%	93,2%	93,6%
0,005	0,44	0,81	0,92	0,32	94,7%	94,8%	94,4%	96,0%
0,01	0,46	0,81	0,93	0,32	94,7%	94,8%	94,2%	96,1%
0,05	0,51	0,83	0,94	0,35	94,9%	95,2%	94,1%	95,8%

3.2 Estimation de paramètres et qualité de prédiction

La médiane de la distribution *a posteriori* de β_{vois} était de 0,01 mois^{-1}(intervalle de crédibilité à 95% ($IC_{95\%}$) : [0,0002-0,06]), celle de β_{env}^{Y} était de 3,8.10^{-5} mois^{-1} ($IC_{95\%}$: [1,4.10^{-6}-3,5.10^{-4}]), celle de β_{intra} était de 0,04 mois^{-1} ($IC_{95\%}$: [0,005-0,22]) et enfin celle de β_{env}^{X} était de 0,02 mois^{-1} ($IC_{95\%}$: [0,004-0,075]).

La forme des distributions *a posteriori* était plate pour le taux de transmission intra-terrier β_{intra}, indiquant un déficit d'informations dans les statistiques résumées pour estimer ce paramètre, mais plus resserrée pour les autres paramètres (Figure 29).

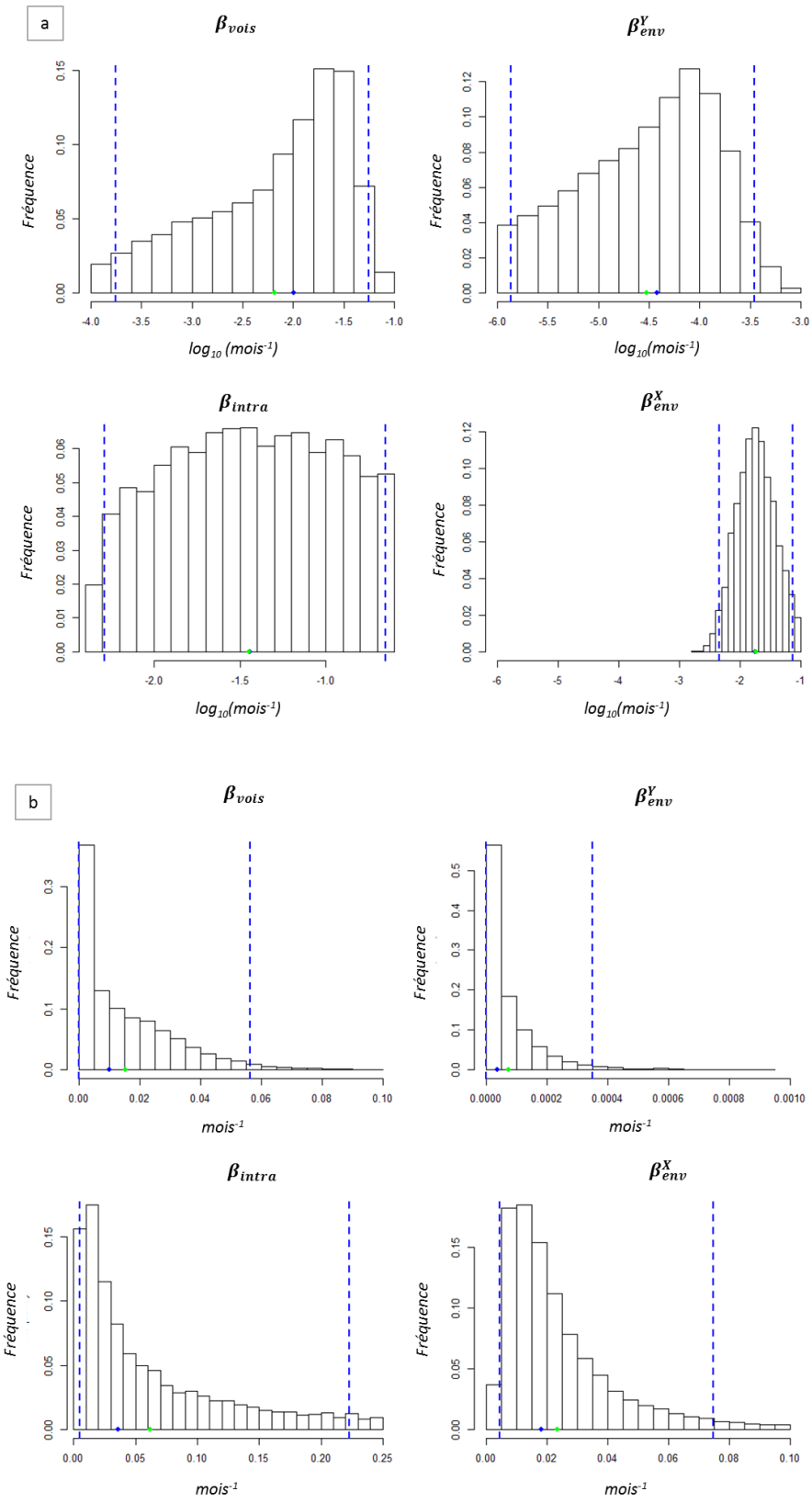


Figure 29 : Distribution *a posteriori* des paramètres β_{vois}, β^{Y}_{env} , β_{intra} et β^{X}_{env}
(a : distribution avec transformation logarithmique ; b : distribution sans transformation logarithmique ; point vert : valeur moyenne ; point bleu : valeur médiane ; lignes pointillées bleues : bornes de l'intervalle de crédibilité à 95%)

Nous avons visualisé les corrélations (Figure 30) et calculé la matrice de corrélation de Spearman entre les quatre paramètres estimés deux à deux. Deux coefficients de corrélation étaient supérieurs à 0,5 en valeur absolue : celui entre β_{vois} et β_{env}^{Y} (-0,75) et celui entre β_{intra} et β_{env}^{X} (-0,55). Les valeurs des coefficients de corrélation étaient de -0,16 entre β_{vois} et β_{intra}, de 0,12 entre β_{vois} et β_{env}^{X}, de 0,23 entre β_{env}^{Y} et β_{intra} et enfin de -0,44 entre β_{intra} et β_{env}^{X}. Les corrélations fortes entre β_{vois} et β_{env}^{Y} d'une part et β_{intra} et β_{env}^{X} d'autre part étaient cohérentes avec le fonctionnement du modèle et de l'estimation des paramètres : le modèle ajustant les valeurs des paramètres à partir des données d'observation, une modification de β_{vois} est compensée par une modification de β_{env}^{Y} afin de conserver le niveau d'infection imposé par les données chez les bovins. Il en va de même pour β_{intra} et β_{env}^{X}.

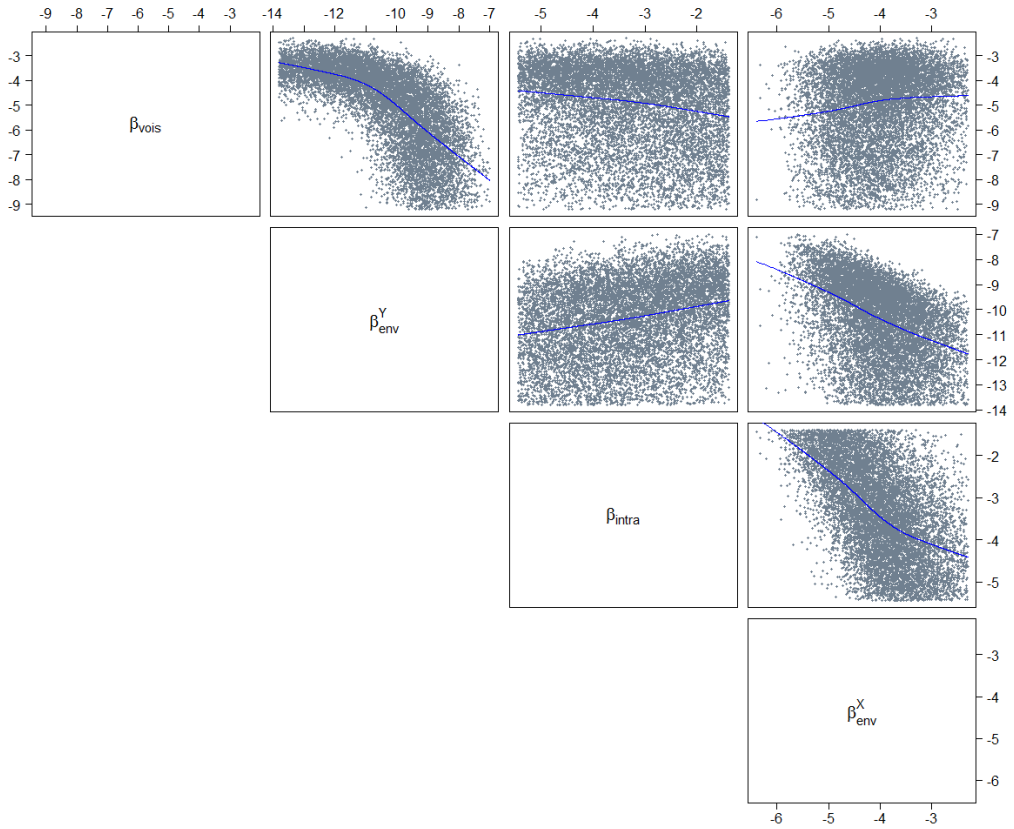


Figure 30 : Diagramme des corrélations entre β_{vois}, β_{env}^{Y} , β_{intra} et β_{env}^{X} deux à deux

Pour chacune des onze statistiques résumées utilisées pour les estimations, l'intervalle de crédibilité de la distribution *a posteriori* incluait la valeur de la statique résumée observée (Tableau 28).

Tableau 28 : Distributions *a posteriori* des statistiques résumées simulées utilisées pour l'estimation de paramètres et valeurs observées

ID	Description	Distribution *a posteriori*				Valeur observée
		IC 2,5%	Médiane	Moyenne	IC 97,5%	
sr2	Nombre de foyers bovins détectés entre 2007-01-01 et 2015-12-31 dans la zone nord A64	38	85	88,5	160	59
sr3	Nombre de foyers bovins détectés entre 2007-01-01 et 2015-12-31 dans la zone sud A64	0	7	10,75	38	10
sr42	Nombre de terriers détectés infectés entre 2012 et 2015 au nord de l'A64	16	25	26,3	42	32
sr43	Nombre de terriers détectés infectés entre 2012 et 2015 au sud de l'A64	0	3	3,8	13	6
sr46	Proportion de types partagés bovins-blaireaux parmi les types moléculaires bovins	11,1%	22,5%	22,2%	30,0%	18,2%
sr34	Nombre de communes avec au moins un foyer détecté infecté à la fin de la période dans la zone nord A64	22	34	34,7	49	38
sr35	Nombre de communes avec au moins un foyer détecté infecté à la fin de la période dans la zone sud A64	1	4	4,7	13	5
sr44	Nombre de communes avec au moins un terrier détecté infecté à la fin de la période dans la zone nord A64	12	18	18,7	28	24
sr45	Nombre de communes avec au moins un terrier détecté infecté à la fin de la période dans la zone sud A64	0	2	2,4	7	4
sr37	Prévalence intra-terrier moyenne (parmi les terriers détectés infectés)	1,04	1,21	1,22	1,44	1,10
sr48	Proportion des foyers dus à des types moléculaires partagés entre bovins et blaireaux	79,5%	90,9%	90,1%	95,9%	79,7%

L'exécution du modèle (n=1000 simulations) après tirage au sort des particules en fonction de leurs poids dans la distribution *a posteriori* des paramètres estimés a permis de montrer que pour les statistiques résumées non utilisées pour les estimations, l'intervalle de crédibilité de la distribution *a posteriori* incluait la valeur de la statique résumée observée (ainsi que pour les statistiques résumées utilisées pour les estimations), excepté pour deux d'entre elles (Annexe 12) : la moyenne du nombre de foyers détectés SB0121a par an pour la période 2007-2015 (sous-estimée dans les simulations avec au maximum un foyer contre deux dans les observations) et la moyenne

du nombre de foyers détectés SB0928 par an pour la période 2007-2015 (sous-estimée dans les simulations avec au maximum un foyer contre quatre dans les observations).

3.3 Analyse de sensibilité

Les ratios $\frac{CV_{i,j}^{glm}}{CV_{i,j}^{APMC}}$ étaient largement inférieurs à un pour les cinq paramètres testés β_{com},, s, μ_d, N_{init} et $\varepsilon_{\beta_{inter}}$. Toutefois, les ratios associés à la mortalité due à la maladie (μ_d) étaient les plus élevés, en particulier pour β_{env}^{X} (Figure 31), pour lequel une augmentation de 5% de μ_d entraînait une diminution de β_{env}^{X}. Le ratio associé à la rémanence de *M. bovis* dans le sol (s) était en outre plus important pour β_{env}^{X} (Figure 31). Une augmentation de 5% de la durée de persistance de *M. bovis* dans le sol entraînait une augmentation de β_{env}^{X}.

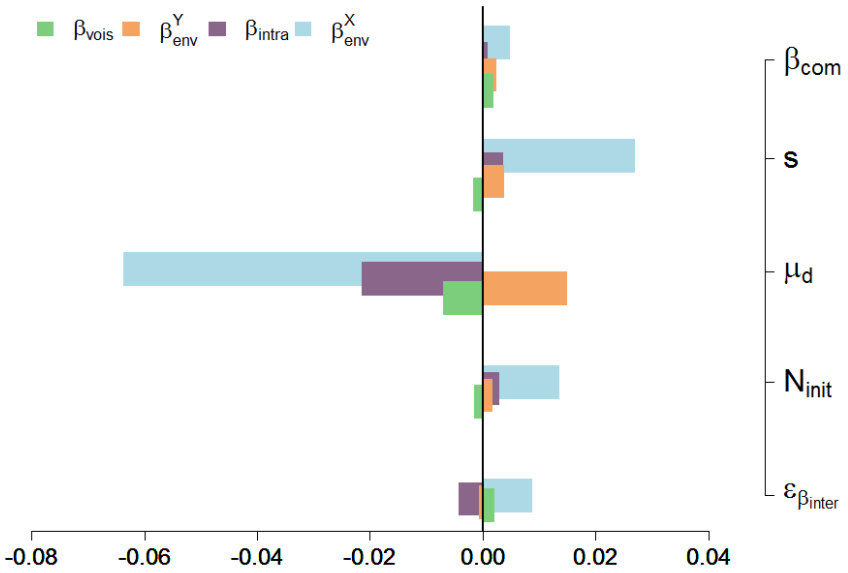


Figure 31 : Ratios des coefficients de variation des paramètres estimés suite à une augmentation de 5% de cinq paramètres fixés (β_{com}, s, μ_d, N_{init} et $\varepsilon_{\beta_{inter}}$) et des coefficients de variations des paramètres estimés dans le modèle

3.4 Sources de contamination des élevages et des terriers

Les sources de contamination des élevages étaient majoritairement liées au voisinage au pâturage, suivi de près par l'exposition à une pâture contaminée par des blaireaux infectieux, et enfin au commerce, pour une part plus faible. Pour les terriers, la source de contamination très largement dominante était l'exposition à un sol contaminé par des bovins infectieux, les deux autres sources étant plus faiblement représentées (Tableau 29).

Tableau 29 : Répartition des différents modes de contamination d'un élevage ou d'un terrier

Mode d'infection	Quantile 2,5%	Médiane	Moyenne	Quantile 97,5%
Elevages (n= 1000 simulations)				
Pâture	0,0%	50,8%	49,3%	95,7%
Commerce	0,0%	3,5%	3,9%	11,5%
Blaireau	0,0%	44,1%	46,7%	96,7%
Terriers (n = 1000 simulations)				
Voisinage	0,0%	2,9%	6,6%	28,8%
Bovin	66,2%	93,4%	90,1%	99,2%
Dispersion	0,0%	2,9%	3,3%	8,5%

4 Discussion

Nous avons développé un modèle de transmission de *M. bovis* au sein de la métapopulation des blaireaux, de celle des bovins et entre ces deux métapopulations de la zone d'étude afin de représenter la propagation de l'infection dans un système multi-hôtes et de quantifier l'importance des différentes voies de transmission de *M. bovis* chez les bovins comme chez les blaireaux. Ce modèle prend en compte à la fois les processus démographiques, infectieux et de contrôle chez ces deux métapopulations. Nous avons fait le choix d'un modèle compartimental, stochastique, à temps discret (mois). Les mécanismes de transmission de l'infection représentés sont multiples et incluent : (i) des mécanismes de transmission intra et inter-groupes au sein de la métapopulation des blaireaux, (ii) des mécanismes de transmission intra-élevage (au pâturage et en stabulation) et inter-élevages (par le voisinage au pâturage et par le biais du commerce de bovins en vif) au sein de la métapopulation des bovins et (iii) des mécanismes de transmission des bovins vers les blaireaux d'une part et des blaireaux vers les bovins d'autre part, tous deux par le biais de la persistance de *M. bovis* dans le sol suite à son excrétion par un individu infectieux. Ce modèle est le premier à être développé pour le système bovins-blaireaux en France. Quatre paramètres de transmission ont été estimés à l'aide de la méthode ABC, avec l'algorithme de Lenormand (APMC) : le taux de transmission lié au voisinage au pâturage avec un autre élevage infecté β_{vois}, le taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux β_{env}^{Y}, le taux de transmission intra-terrier pour les blaireaux d'un même groupe social β_{intra} et le taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les bovins β_{env}^{X}. A partir des données observées entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015 dans notre zone d'étude pour les deux métapopulations considérées et à l'aide d'une distribution *a priori* pour chacun de ces paramètres, nous avons pu estimer les distributions *a posteriori* de chacun d'entre eux. Les autres paramètres ont été fixés à partir de données de terrain ou de la littérature.

Le taux de transmission lié au voisinage au pâturage β_{vois} a été estimé à 0,01 mois^{-1} en valeur médiane ($IC_{95\%}$: [2.10^{-4}-0,06]). Dans une autre étude, ce taux de transmission avait été approché par la fraction du taux de transmission au pâturage intra-élevage (en utilisant dans le modèle les valeurs estimées pour ce taux dans le modèle de Bekara *et al.* (Bekara *et al.* 2014)). La fraction la plus probable avait alors été estimée être entre 2% et 4% suite à la calibration du modèle bovins intra et inter-élevages proposé par A. Palisson à l'aide de scénarios (Palisson 2016), soit des valeurs du taux de transmission au pâturage inter-élevages comprises entre 0,002 et 0,003 mois^{-1} en valeur médiane. Le taux que nous avons estimé dans notre modèle semble donc aller en faveur d'une transmission inter-élevages au pâturage plus forte, avec un intervalle de crédibilité associé incluant toutefois les valeurs issues de la calibration du modèle bovins proposé par A. Palisson. Nous pouvons également comparer les trois autres taux de transmission que nous avons estimés avec ceux trouvés dans les autres modèles blaireaux-bovins de la littérature (Tableau 20). Notre estimation du taux de transmission intra-terrier est proche en valeur médiane (0,04 mois^{-1}) de celui dû à un contact avec un blaireau simple-excréteur d'Irlande du Nord (0,031 mois^{-1}) ou avec un blaireau super-excréteur en Angleterre (0,037 mois^{-1}), avec une transmission densité dépendante (Smith *et al.* 2016). Ce taux est par contre plus élevé que celui considéré dans le modèle à transmission densité dépendante de Moustakas et Evans (2,1.10^{-3} mois^{-1}) (Moustakas & Evans 2015, 2016). Le taux de transmission des blaireaux vers les bovins β_{env}^{Y}, que nous avons associé à la persistance de *M. bovis* dans l'environnement suite à son excrétion par un blaireau infectieux, était dans notre modèle plus faible en valeur médiane (3,8.10^{-5} mois^{-1}) que celui trouvé chez Smith *et al.*, mais l'intervalle de crédibilité à 95% incluait les valeurs utilisées dans le modèle britannique (allant de 1,38.10^{-4} à 2,75.10^{-4}), excepté la plus forte (3,75.10^{-4}) (Smith *et al.* 2016). La valeur utilisée par Moustakas et Evans (0,004 mois^{-1}) est par contre dix fois supérieure à notre valeur médiane estimée pour ce paramètre (Moustakas & Evans 2015, 2016). Le taux de transmission des bovins vers les blaireaux β_{env}^{X} que nous avons estimé était en valeur médiane (0,02 mois^{-1}) plus élevé que celui trouvé chez Smith *et al.* (2,5.10^{-5} mois^{-1}) (Smith *et al.* 2016) et que chez Moustakas et Evans (8,3.10^{-5} à 0,005 mois^{-1}) (Moustakas & Evans 2015, 2016). La comparaison des estimations obtenues dans notre modèle pour β_{env}^{Y} et β_{env}^{X} avec, respectivement, les taux de transmission des blaireaux vers les bovins et des bovins vers les blaireaux dans ces deux modèles (Moustakas & Evans 2015, 2016; Smith *et al.* 2016) est cependant délicate puisqu'ils ne représentent pas explicitement de mécanismes de survie dans le sol de *M. bovis*, à l'inverse de notre modèle.

Le modèle calibré a finalement permis de bien prédire les statistiques résumées que nous avions utilisées pour l'estimation de paramètres. Cette prédiction était également bonne pour les statistiques résumées non utilisées dans l'algorithme APMC, excepté pour la moyenne du nombre de foyers détectés SB0121a par an pour la période 2007-2015 (sous-estimée) et la moyenne du

nombre de foyers détectés SB0928 par an pour la période 2007-2015 (sous-estimée). Cette difficulté de prédiction est d'une part due à un manque de données permettant de bien les reproduire et d'autre part lié au fait que nous n'avons pas réalisé d'ajustement du modèle pour ces données spatiales et temporelles précisément. L'ajout de statistiques sur l'identité des élevages infectés et/ou des terriers infectés au cours des simulations permettrait en effet d'améliorer ces prédictions. A terme, des cartes des foyers et des terriers infectés prédits pourraient alors être représentées et comparées aux cartes des foyers et terriers observés.

D'après notre modèle, avec les paramètres que nous avons fixés et les estimations que nous avons obtenues des paramètres β_{vois}, β_{env}^{Y} , β_{intra} et β_{env}^{X}, et après exécution du modèle pour effectuer 1000 simulations, les élevages étaient infectés dans 49,3% des cas suite à un contact au pâturage avec un autre élevage infecté, dans 46,7% des cas suite à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux et enfin dans 3,9% des cas suite à l'introduction d'un bovin infectieux. Les modes d'infection des élevages sont donc très majoritairement dus à l'accès à la pâture, associé à un voisinage avec un autre élevage infecté ou au contact avec une interface bovins-blaireaux contaminée par les blaireaux. Les terriers étaient quant à eux très majoritairement infectés suite au contact avec une pâture contaminée par un bovin infectieux (90,1% des cas), le contact avec un blaireau d'un autre groupe social infectieux ou l'introduction d'un blaireau dispersant infectieux étant des causes d'infection minoritaires (respectivement 6,6% et 3,3%). Pour les blaireaux, la contamination inter-espèces était donc dominante. L'interprétation de nos résultats est toutefois à modérer étant données d'une part la distribution *a posteriori* de β_{intra}, peu resserrée, signe d'un manque de données pour une meilleure estimation de ce paramètre et d'autre part la nécessité de compléter l'analyse de sensibilité et l'ajustement du modèle aux données spatiales et temporelles. Comparée aux modes d'infection décrits dans les autres modèles d'infection bovins-blaireaux, notre modèle donne davantage de poids à la transmission inter-espèces pour les blaireaux que dans le modèle de Moustakas et Evans (Tableau 19 et Tableau 20), dans lequel la transmission intra-espèce prévaut (Moustakas & Evans 2016). Notre modèle est cependant en accord avec les résultats du modèle de Brooks-Pollock *et al.* (Brooks-Pollock *et al.* 2014), dans lequel l'environnement infecté joue un rôle important dans la persistance de l'infection chez les bovins (Tableau 19), ou encore dans le modèle de Smith *et al.* (Tableau 19 et Tableau 20), où abattage et vaccination conjugués chez les blaireaux permettent de réduire l'incidence chez les bovins (Smith *et al.* 2016). La part importante de la transmission blaireau-bovin comme source d'infection des élevages est quant à elle en accord avec les résultats du dernier modèle de Brooks-Pollock *et al.* (Tableau 19), qui permettait de conclure à une réduction de l'incidence chez les bovins plus efficace avec une réduction de la transmission des blaireaux vers les bovins qu'avec un simple contrôle de la prévalence chez les blaireaux (Brooks-Pollock & Wood 2015).

Nous avons fait le choix de ne pas représenter le sexe chez les blaireaux. Ce choix peut être contesté tout d'abord parce que certains auteurs rapportent des probabilités de dispersion plus fortes chez les mâles que chez les femelles (Smith & Wilkinson 2002; Hardstaff *et al.* 2012). En outre, des prévalences différentes ont été rapportées entre mâles et femelles (Corner *et al.* 2008, 2011), dues en particulier à des comportements plus agressifs pour la défense des territoires (Gallagher & Clifton-Hadley 2000; Corner *et al.* 2011) ainsi qu'un tableau lésionnel plus important, conduisant à des probabilités d'excrétion et des taux de mortalité induites par la maladie plus fortes chez les mâles que chez les femelles (Wilkinson *et al.* 2000; Smith & Wilkinson 2002; Hardstaff *et al.* 2012). Notre choix a cependant reposé sur trois volontés : ne pas complexifier le modèle (pour optimiser le temps de calcul), ne pas inclure trop de paramètres susceptibles de faire varier notre estimation et rester dans l'optique de développer un outil destiné ultérieurement à évaluer l'efficacité de différentes mesures de lutte. Nous avons donc pris en compte une situation moyenne entre celles de mâles et des femelles pour la dispersion et la mortalité induite par la maladie.

A notre connaissance, notre modèle est le premier à être basé sur des tailles de domaines vitaux variables, les modèles spatialisés développés jusqu'alors utilisant un maillage de cellules carrées (impliquant pour chaque groupe social un voisinage avec huit autre groupes) (White & Harris 1995; Smith *et al.* 2001; Hardstaff *et al.* 2012; Moustakas & Evans 2015) ou de cellules hexagonales (impliquant six voisins pour chaque groupe social (Abdou *et al.* 2016). L'utilisation d'un pavage de Dirichlet autour des terriers recensés considérés comme étant principaux a conduit à un voisinage avec une médiane de 5,04 voisins (moyenne : 5 ; minimum : 1 ; maximum : 10). Cette modélisation des domaines vitaux nous rapproche donc davantage en situation médiane d'un maillage de cellules hexagonales, mais permet d'introduire une hétérogénéité dans la surface des domaines vitaux de groupe (médiane : 1,13 km², minimum : 0,041 km² ; maximum : 3,14 km²).

Tous les terriers recensés n'ont pas été utilisés : le tirage au sort que nous avons appliqué visait à ne représenter que les terriers principaux, dont certains pouvaient être abandonnés ou recolonisés en cours de simulation. Un taux d'occupation a ensuite été utilisé au moment de l'établissement d'une métapopulation de blaireaux à l'équilibre. Ces deux étapes peuvent avoir conduit à une métapopulation particulière et il sera nécessaire d'envisager d'autres tirages au sort suivis de la recherche de métapopulation à l'équilibre. L'application de la même méthodologie pour l'estimation des paramètres permettra alors d'apporter davantage de variabilité ou de valider notre estimation de paramètres et le modèle que nous avons ici proposé.

Le choix d'un modèle SI pour le blaireau repose quant à lui sur la remise en question de l'absence d'excrétion chez les blaireaux nouvellement infectés et de la difficulté d'estimer une période de latence. La réponse immunitaire innée à l'infection par *M. bovis* est régulée par l'activité des macrophages : les macrophages activés produisent de l'oxyde nitrique (NO), grâce à une réaction

catalysée par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS). Cet NO produit joue ensuite le rôle d'inhibiteur de croissance pour l'organisme intracellulaire *M. bovis* (Gormley & Corner 2018). Toutefois, des études chez le blaireau ont montré que suite à l'activation *in vitro* des macrophages, l'NO n'était pas produit ou l'expression de l'NOS était régulée (Bilham *et al.* 2017). Ceci pourrait donc signifier que lors d'infection par *M. bovis*, la capacité de contrôle de l'infection puisse faire défaut aux blaireaux. Malgré l'absence de lésions chez la majorité des blaireaux infectés, la possibilité d'excrétion ne peut finalement être exclue (Gormley & Corner 2018).

Nous avons par ailleurs ajouté une mortalité induite par la maladie pour les blaireaux infectieux. Cependant, certains auteurs considèrent que cette mortalité est négligeable comparée à celle naturelle et préfèrent ne la représenter que chez les super-excréteurs (Smith *et al.* 1995) alors que d'autres la prennent en compte pour tous les blaireaux infectieux (White & Harris 1995; Hardstaff *et al.* 2012). Cette dernière approche étant désormais largement privilégiée (Smith *et al.* 2016), c'est celle que nous avons retenue. En l'absence de distinction entre mâles et femelles, et entre super-excréteurs et simple excréteur, nous avons pris la moyenne de valeurs correspondantes trouvées dans la littérature (Wilkinson *et al.* 2000).

En Grande-Bretagne, les mesures d'abattage mises en place lors du *Randomized Badger Culling Trial* (RBCT) entre 1998 et 2005 (Donnelly *et al.* 2006; Roper 2010) ont conduit à une augmentation des taux d'incidence chez les bovins dans les 2km autour des zones d'abattage de blaireaux (Donnelly *et al.* 2006, 2007). L'hypothèse que les blaireaux survivants appartenant aux terriers soumis à l'abattage modifient leur comportement territorial a alors été avancée et vérifiée : en zone d'abattage, les domaines vitaux sont plus grands. Dans les zones périphériques aux zones d'abattage, plus les domaines vitaux sont proches des zones d'abattage et plus leur taille augmente (Tuyttens *et al.* 2000; Woodroffe *et al.* 2006; Carter *et al.* 2007). En République d'Irlande, le *Four Areas Project* mené entre 1997 et 2002, associant quatre zones d'abattage à quatre zones référence sans abattage (Roper 2010), a montré une réelle efficacité de l'abattage, plus forte que dans le RCBT (Griffin *et al.* 2005; Olea-Popelka *et al.* 2009). Cependant, les zones sélectionnées pour cet essai étaient entourées par des barrières géographiques pouvant limiter le repeuplement des terriers vides. En outre, l'organisation sociale des blaireaux en République d'Irlande et les densités en blaireaux plus faibles pourraient aussi expliquer un effet moindre de la perturbation des populations sur l'incidence chez les bovins que dans le cas du RCBT. Enfin, le recours à des collets plutôt qu'à des cages pour la capture des blaireaux aurait été plus efficace (Roper 2010; O'Connor *et al.* 2012). Les densités de notre zone d'étude française (Tableau 3) et le recours aux collets pour la capture des blaireaux nous ont conduits à ne pas forcer le remplissage des terriers vides dans notre modèle, afin de se rapprocher des mécanismes supposés de République d'Irlande. Ainsi, la dispersion des blaireaux sub-adultes et adultes n'était pas liée au niveau de surveillance de la zone

d'appartenance du terrier et pouvait avoir lieu toute l'année. Un terrier avec un individu adulte ou sub-adulte solitaire était préférentiellement choisi par le blaireau dispersant. Si cette situation ne se présentait pas, la dispersion pouvait se produire au hasard vers un terrier vide ou un terrier occupé par au moins deux adultes et/ou sub-adultes.

Sur l'ensemble des paramètres nécessaires au fonctionnement du modèle, 41 ont été fixés (18 pour les blaireaux, 22 pour les bovins et un commun aux deux métapopulations) (Tableau 22 et Tableau 24). L'analyse de sensibilité sur cinq d'entre eux, sélectionnés pour leur impact sur les mécanismes de transmission a montré qu'une variation de 5% avait peu d'effet sur l'estimation des paramètres restants. Toutefois, il semble que cette variation de 5% du taux de mortalité dû à la maladie μ_d ait un effet, bien que très faible, sur les moyennes des distributions *a posteriori* des quatre paramètres estimés et en particulier sur β_{env}^{X}, taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les bovins (Figure 31). En outre, une variation de 5% de la durée de persistance de *M. bovis* dans l'environnement s a un effet, bien que très faible, sur la moyenne de la distribution *a posteriori* de β_{env}^{X}. Cet effet est cohérent avec le mécanisme de transmission représenté dans le modèle, où la transmission liée à l'exposition à un sol contaminé par les bovins infectieux peut se produire tant que le bovin infectieux a accès à l'interface bovins-blaireaux ou s'il n'y a plus accès, aussi longtemps que s mois, durée de persistance que nous avons fixée dans le modèle.

Le choix d'une durée de persistance de *M. bovis* de trois mois a été basé sur les résultats d'études sur cette durée de survie sous des conditions climatiques naturelles. Ces durées allaient jusqu'à 88 jours pour la période hiver-printemps, avec des températures moyennes de 2,82 °C (Fine *et al.* 2011) dans le sol, jusqu'à 90 jours à 4°C voire même jusqu'à 150 jours à 22°C (Barbier 2016; Barbier *et al.* 2017). Les fluctuations de température ne sont pas prises en compte à l'heure actuelle dans notre de modèle, mais une des améliorations possibles serait d'inclure une saisonnalité pour cette durée de persistance de *M. bovis* dans le sol, avec une durée courte à la fin du printemps et en été (où l'ensoleillement est plus fort), moyenne à l'automne et au début de l'hiver et une longue à la fin de l'hiver et au début du printemps (Fine *et al.* 2011).

Nous n'avons en outre pas effectué d'analyse de sensibilité sur les paramètres démographiques fixés et implémentés dans le modèle. Cette analyse sera nécessaire pour compléter la validation du modèle. Une analyse de sensibilité aux bornes des distributions *a priori* pourrait également être envisagée.

Le taux de transmission inter-groupes pour les blaireaux a été fixé à 5% du taux de transmission intra-groupe, d'après les données de la littérature (Smith *et al.* 2016). Cette valeur correspond à des densités de blaireaux plus élevées que sont celles de l'Angleterre. L'analyse de sensibilité que

nous avons réalisée ne semble toutefois pas indiquer d'effet d'une variation de 5% de ce paramètre sur nos estimations.

Les statistiques résumées utilisées pour notre estimation de paramètres n'ont pas fait l'objet d'une sélection préalable, notre volonté étant de disposer de suffisamment de statistiques pour les différents paramètres que nous voulions estimer. Il existe cependant des méthodes pour réduire la dimension de ces statistiques (Blum *et al.* 2013) qu'il pourrait être intéressant de tester ultérieurement. En outre, la fenêtre temporelle disponible pour les blaireaux était plus réduite (2012-2015) que pour les bovins. Le recueil de données après 2015 pour les blaireaux permettra de travailler avec des données correspondant à des périodes identiques entre les deux métapopulations. Enfin, nous ne disposions que de données de surveillance pour les deux métapopulations, nous contraignant à travailler avec des statistiques résumées de terriers et d'élevages détectés infectés.

La forme des distributions *a posteriori* des paramètres montre un resserrement de la distribution et un pic des valeurs autour de la médiane, excepté pour β_{intra}. La difficulté d'estimation de ce paramètre s'explique par le peu de données dont nous disposions sur les prévalences intra-terriers. Il est en effet très difficile sur le terrain de réussir à capturer tous les blaireaux d'un terrier, d'une part parce que les blaireaux adoptent des comportements de méfiance et d'autre part parce que le piégeage peut entraîner leur déplacement vers des terriers secondaires voire d'autres terriers principaux. De plus, on ne peut exclure le fait que la pression de piégeage soit moins importante si l'on s'éloigne des foyers bovins. Cette estimation moins précise de β_{intra} peut également expliquer le peu d'effet de la variation de 5% de $\varepsilon_{\beta_{inter}}$: la transmission inter-terrier étant exprimée comme un pourcentage de la transmission intra-terrier, elle est liée à celle-ci.

5 Conclusion

Le modèle de transmission de *M. bovis* que nous avons proposé au sein de la métapopulation des blaireaux, de celle des bovins et entre ces deux métapopulations de la zone d'étude a mis en évidence un rôle prépondérant de la transmission inter-espèces (liée à l'exposition à un sol contaminé par un ou des bovins infectieux) chez les blaireaux, alors que cette transmission (liée à l'exposition à un sol contaminé par un ou des blaireaux infectieux) est quasiment à part égale avec le voisinage au pâturage avec un autre élevage chez les bovins. Ces tendances doivent encore être confirmées par une meilleure validation du modèle, en particulier par un ajustement du modèle aux données plus poussé sur les plans spatial et temporel, mais également par une analyse de sensibilité plus complète, incluant tout ou partie des paramètres démographiques fixés. A l'issue de cette validation, le modèle pourra être utilisé pour simuler différentes stratégies de contrôle et

permettra de formuler des propositions d'amélioration du contrôle de la tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux, afin de diminuer l'incidence chez les bovins de la zone d'étude. Parmi les stratégies de contrôles envisageables, la vaccination par voie orale ou injectable, associée ou non à l'abattage pourra ainsi être représentée.

Chapitre 5 : Discussion générale

1 L'apport de différentes méthodes dans la compréhension de la transmission de *Mycobacterium bovis* à l'interface entre bovins et blaireaux

1.1 Rappel des enjeux

L'objectif de ces travaux de thèse était de mieux comprendre la transmission de *M. bovis* à l'interface entre bovins et blaireaux et de proposer un modèle de transmission de ce pathogène au sein du système bovins-blaireaux, qui pourra servir à terme d'outil pour tester des stratégies de contrôle pouvant entre autres inclure la vaccination des blaireaux. La tuberculose bovine est en effet toujours un enjeu de santé animale mais également humaine. Des enjeux d'ordre sociétal sont également à prendre en compte, notamment du fait des affrontements entre chasseurs, éleveurs et associations de protection de la nature. A l'heure actuelle en France, la surveillance de cette infection se décompose en une surveillance programmée associée à une surveillance évènementielle chez les bovins mais également chez le blaireau. Pour ce dernier, l'abattage prévu par la surveillance programmée, après la capture à l'aide de collets à arrêtoir pose cependant question : la France a en effet déjà fait l'objet de demande de justification de telles mesures au niveau européen, suite à un dépôt de plainte avec « Allégations d'éradication abusive du Blaireau en France » en 2015, le blaireau étant classé dans l'Annexe III de la Convention de Berne (Conseil de l'Europe 1979). Enfin, les enjeux économiques liés à la tuberculose bovine sont multiples. Ils concernent tout d'abord le monde de l'élevage de par les pertes dues à l'abattage en cas de confirmation de foyer et/ou à l'immobilisation des bovins en cas de suspicion. L'Etat est également affecté par les indemnisations à délivrer aux éleveurs. Un autre enjeu économique est celui lié au statut officiellement indemne, dont la perte limiterait les échanges avec les membres avec les Etats membres et les pays tiers (Rivière 2016). En outre, à l'heure actuelle les piégeurs recrutés pour poser les collets et les relever sont bénévoles, ce qui pose la question de la pérennisation des données de surveillance chez le blaireau.

Afin d'atteindre l'objectif général de la thèse, le contexte de la zone infectée en Pyrénées-Atlantiques – Landes a été choisi (du fait de la persistance de l'infection dans cette zone et de l'accès à un recensement des terriers de blaireaux, nous permettant de localiser leurs groupes sociaux). Nos résultats ne sont donc applicables qu'à cette zone, caractérisée par un contexte épidémiologique particulier, une configuration paysagère et pédologique, des pratiques d'élevage bovin, des métapopulations de bovins et de blaireaux spécifiques et par conséquent une interface particulière

entre ces deux espèces. Toutefois, les méthodologies utilisées pourront l'être également pour étudier d'autres zones touchées par la tuberculose bovine, en les adaptant à leurs propres particularités.

1.2 Synthèse des résultats obtenus

Pour atteindre l'objectif général de la thèse, nous avons posé trois questions de recherche et proposé trois méthodologies pour y répondre. La première question consistait à savoir quelles caractéristiques environnementales de l'interface bovins-blaireaux étaient associées à la présence de *M. bovis* à la fois chez les bovins et les blaireaux. L'utilisation d'un modèle statistique, de type régression linéaire logistique, intégrant à la fois des variables paysagères, populationnelles et de caractéristiques de sol a conduit à l'identification de certaines d'entre elles comme significativement associées à la présence d'une infection concomitante chez les bovins et les blaireaux. Pour les deux tailles de rayon des unités spatiales, de 500 m et de 1000 m, deux variables ont été retrouvées comme significativement associées à cette infection concomitante : l'indice de rugosité de terrain (*TRI*) (OR=5,2 ; $IC_{95\%}$: [1,6-21,3] lorsque l'indice augmente de 0,62 dans les unités spatiales de 1000 m ; OR=4,2 ; $IC_{95\%}$: [1,4-17,7] pour une augmentation de l'indice de 0,66 dans les unités spatiales de 500 m) et le *pourcentage de sable* dans le sol des pâtures (OR=2,3 ; $IC_{95\%}$: [1,1-5,1] lorsque ce pourcentage augmente de 4,95 dans les unités spatiales de 1000 m ; OR=4,4 ; $IC_{95\%}$: [1,7-15,5] lorsque le pourcentage augmente de 4,76 dans les unités spatiales de 500 m). Une troisième variable, différente selon la taille de l'unité spatiale, a été retrouvée associée de manière significative au statut de l'unité spatiale : le *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins* dans les unités spatiales de 1000 m (OR=0,1 ; $IC_{95\%}$: [0,02-0,3] lorsque ce nombre augmente de 5) et la présence de *parcelles de céréales ou de colza* dans les unités spatiales de 500 m (OR=12,9 ; $IC_{95\%}$: [2,0-140,1] en présence de telles parcelles par rapport à leur absence). Cette partie du travail de thèse a donc permis de mettre en évidence l'implication de caractéristiques environnementales dans la présence d'infection concomitante chez les bovins et les blaireaux, favorables à la transmission de *M. bovis* au sein de cette interface.

La deuxième question de recherche que nous nous sommes posés était de savoir quelle était la contribution relative de plusieurs types de contacts entre élevages bovins, dont certains pouvaient mettre en jeu le blaireau, dans la transmission de *M. bovis*. Nous avons utilisé le réseau de contacts entre élevages bovins dans la zone d'étude, représentant les contacts directs liés au commerce et au voisinage au pâturage, ainsi que les contacts indirects dus au voisinage avec un même domaine vital de blaireaux ou avec deux domaines vitaux de blaireaux distincts, mais eux-mêmes voisins. L'hypothèse était que ces quatre types de contacts permettaient de dresser un tableau complet des voies de transmission possibles du pathogène entre les élevages bovins de la zone d'étude, pendant la période 2007-2015. Les 16 types moléculaires ayant circulé dans la zone d'étude entre 2007 et 2015 ont été pris en compte. L'utilisation du test *k* adapté à cette diffusion multi-types de *M. bovis*, a permis de montrer que le réseau de contacts entre élevages bovins dans la zone d'étude était

significativement associé à la configuration des foyers observés pour la période étudiée, soulignant ainsi l'aspect multifactoriel de cette diffusion. Une approche cas-témoins sur les liens directs entre élevages (concernant plus de 87% des géodésiques entre les élevages de la zone d'étude) a quant à elle permis de distinguer les contributions relatives des différents types de contact. Les contacts dus au commerce, au voisinage avec un même domaine vital de blaireaux et au voisinage avec deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins ont été trouvés significativement associés à la probabilité pour le lien de relier deux élevages détectés infectés par le même type moléculaire. Les OR associés étaient respectivement de 7,13 ($IC_{95\%}$: [3,39-15,06]), 1,89 ($IC_{95\%}$: [1,32-2,76]) et 10,44 ($IC_{95\%}$: [4,38-26,66]), avec des fractions de risque attribuable respectivement de 12%, 32% et 84%. La taille de l'élevage de destination était également associée de manière significative au risque pour les liens considérés d'être un lien cas (rôle protecteur, p=0,049). A cette étape du travail de thèse, preuve était donc faite que certains contacts envisagés étaient particulièrement importants dans les mécanismes de transmission entre élevages. Bien que traité ici de manière indirecte (par l'intermédiaire des domaines vitaux créant des liens entre élevages), l'implication du blaireau dans la diffusion du pathogène entre élevages a été confirmée, nous autorisant à le prendre en compte dans la partie suivante de la thèse.

La troisième question de recherche à laquelle nous avons cherché à répondre était de savoir quelle dynamique de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux permettrait de reproduire la situation épidémiologique observée dans notre zone d'étude. Pour cela, nous avons développé un modèle de transmission de *M. bovis* au sein de la métapopulation des blaireaux, au sein de la métapopulation des bovins et entre ces deux métapopulations de la zone d'étude. Ce modèle est compartimental, stochastique, à temps discret (mois) et inclut les processus démographiques, infectieux et de contrôle chez ces deux métapopulations. Il est de type SI, à transmission densité dépendante pour la métapopulation des blaireaux et de type SEI, à transmission fréquence dépendante pour la métapopulation des bovins. Ce modèle a été calibré à l'aide de 41 paramètres fixés (18 pour les blaireaux, 22 pour les bovins et un commun aux deux métapopulations) et de quatre paramètres estimés à l'aide de la méthode ABC, avec l'algorithme de Lenormand (Lenormand *et al.* 2013). Pour les blaireaux, il s'agissait du taux de transmission intra-terrier, noté β_{intra}, et du taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les bovins, noté β_{env}^{X}. Pour les bovins, il s'agissait du taux de transmission lié au voisinage au pâturage, noté β_{vois}, et du taux de transmission lié à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux, noté β_{env}^{Y}. Les données dont nous disposions pour la période d'étude nous ont permis d'estimer ces quatre paramètres, avec toutefois une distribution *a posteriori* de β_{intra} peu resserrée, signe que les données disponibles étaient peu informatives pour ce paramètre. En utilisant le modèle ainsi calibré, l'exécution de 1000 simulations avec tirage au sort des valeurs des paramètres estimés dans leur distribution *a posteriori*, en fonction de leur poids dans

cette distribution, a permis de déterminer les poids respectifs de modes de contamination des élevages et des terriers. Les élevages étaient infectés dans 49,3% des cas suite au contact au pâturage avec un élevage voisin de pâture et infectieux, dans 46,7% des cas suite à l'exposition à un sol contaminé par les blaireaux et dans 3,9% des cas suite à l'introduction d'un bovin infectieux par le biais du commerce. Les terriers étaient quant à eux infectés dans 90,1% des cas suite à l'exposition à un sol contaminé par un bovin infectieux, dans 6,6% des cas suite au voisinage avec un terrier voisin infectieux (et lié aux affrontements avec des blaireaux de ce terrier en période de reproduction) et enfin dans 3,3% des cas suite à l'arrivée d'un blaireau infectieux dispersant depuis un terrier voisin. Les modes de contamination des élevages étaient donc majoritairement liés à l'accès à la pâture pour les bovins, les parts du voisinage intra-espèce et inter-espèces étant proches. Les modes de contaminations des terriers étaient quant à eux très largement dominés par un contact indirect inter-espèces.

1.3 Avantages, limites et complémentarité des méthodes utilisées

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux aspects environnementaux de l'interface bovins-blaireaux (Chapitre 2), qu'il s'agisse de populations ayant accès à cet environnement, du paysage le constituant ou encore des caractéristiques du sol de cet environnement, incluant son relief ou la composition de sa surface. Nous n'avons pas pu prendre en compte de données de type météorologique, celles disponibles ne correspondant pas à l'échelle utilisée pour notre étude. Or la pluviométrie ou encore l'ensoleillement sont des variables connues pour le rôle qu'elles jouent dans la survie de *M. bovis* (Young *et al.* 2005; Humblet *et al.* 2009; Broughan *et al.* 2016). Un autre écueil de cette méthode, est que nous avons modélisé les domaines vitaux autour des terriers par le biais de zones tampons, avec deux tailles nous permettant d'appréhender la variabilité de surfaces de ces domaines vitaux. Cette approche nous a permis de représenter des domaines vitaux autour des terriers sans contrainte forte sur les mouvements possibles de blaireaux appartenant à ces terriers et d'explorer la possibilité de mouvements des blaireaux allant plus loin que le strict territoire du groupe social. A l'inverse, l'approche par pavage de Dirichlet, utilisée dans les Chapitres 3 et 4, tenait compte de la territorialité des blaireaux : le rôle de la variable *nombre de domaines vitaux blaireaux voisins* n'aurait peut-être pas pu être mis en évidence avec une telle approche. En outre, dans ce modèle statistique, nous avons défini des unités spatiales comme les intersections entre les zones tampons autour des terriers (de 500 m et de 1000 m de rayon) et les pâtures des élevages. Une des limites majeures de cette approche *via* un modèle statistique était qu'il ne représentait pas explicitement de contacts entre bovins et blaireaux, ni dans l'espace, ni dans le temps. Nous avons en effet travaillé avec des données relatives aux terriers et aux pâtures des élevages constituant les unités spatiales agrégées à cette échelle, et ce, pour la période étudiée. Nous avons ainsi démontré le rôle joué par les variables caractérisant l'irrégularité de terrain, le pourcentage de sable dans le sol, le nombre de

domaines vitaux de blaireaux voisins et la présence de parcelles de céréales et de colza dans la présence d'infection concomitante dans ces unités d'interface entre bovins et blaireaux. L'hypothèse sous-jacente était que cette infection concomitante était très certainement due à une transmission inter-espèces mais le modèle utilisé ne permettait pas de valider cette hypothèse, ni d'inférer le sens de transmission. Enfin, cette partie du travail de thèse se focalisait sur l'interface inter-espèces et ne permettait pas d'améliorer les connaissances sur les mécanismes de la diffusion du pathogène au sein de chaque métapopulation.

L'analyse du réseau de contacts entre élevages présentée dans le Chapitre 3 a permis de se centrer sur la métapopulation des bovins et la transmission inter-populations, grâce à la prise en compte de contacts entre élevages pouvant être le support de la transmission de *M. bovis*. Les contacts envisagés pouvaient être directs (*via* le commerce ou le voisinage au pâturage) ou indirects (*via* le voisinage avec un même domaine vital de blaireaux ou deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins). Les domaines vitaux de blaireaux ont été représentés de manière plus précise que dans le chapitre précédent, grâce à un pavage de Dirichlet autour de tous les terriers recensés par les chasseurs. Ce choix a reposé sur la volonté de ne pas surestimer le nombre de ces domaines vitaux de groupe. De la même manière que dans le Chapitre 2, les données ont été agrégées sur le plan temporel, un élevage était défini comme infecté s'il avait été sous APDI au moins une fois pendant la période, pour un type moléculaire donné. La diversité des types moléculaires circulant entre les élevages a par ailleurs été prise en compte, permettant de préciser les liens entre deux élevages détectés infectés. Cette étude a permis de montrer que le réseau avec les quatre types de contact envisagés permettait à lui seul de rendre compte de la distribution des foyers dans la zone d'étude et pendant la période 2007-2015, à partir d'une source unique et pour chaque type moléculaire : d'autres causes d'infection ne sont pas exclues mais les seuls contacts proposés permettent à tout le moins de retrouver la configuration observée. Un autre apport de cette étude est la compréhension des parts relatives de chacun des contacts considérés dans la diffusion du pathogène entre élevages. Toutefois, une première limite que nous avons rencontrée était celle de l'impossibilité de représenter les contacts entre groupes sociaux de blaireaux et élevages d'une part et entre groupes sociaux entre eux d'autre part, pour créer un réseau complet du système bovins-blaireaux. En effet, la surveillance programmée dans la métapopulation des blaireaux n'est établie dans la zone d'étude qu'autour des foyers bovins, conduisant à un niveau d'information inégal entre les terriers de la zone d'étude. Pour contourner ce manque d'information, nous avons eu recours à des liens entre élevages portés par les domaines vitaux de blaireaux, sans présager du statut infectieux des terriers associés (nous avons toutefois *a posteriori* vérifié le bien-fondé de notre hypothèse). Notre prise en compte de la transmission inter-espèces dans l'approche réseau repose sur l'hypothèse qu'elle peut avoir lieu en prenant en compte les liens la décrivant : la prise en compte des liens de niveau 1 induits par le blaireau (liens de type B, dus au voisinage avec un même domaine vital de blaireaux) sous-entend en

effet une transmission bovins-blaireaux puis une transmission blaireaux-bovins possibles. Le fait que ces types de liens soient significativement associés aux liens cas nous permet dans un deuxième temps de confirmer cette hypothèse. Il en va de même pour la transmission intra-espèce et inter-groupes sous entendue dans les liens niveau 2 induits par le blaireau (liens de type D, dus au voisinage avec deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins). Cependant, d'autres mécanismes ne peuvent être exclus, tels que le rôle joué par le sanglier, la divagation de bovins ou encore le partage de matériel agricole entre élevages participant à ces liens. Une autre limite de cette partie du travail de thèse est que nous n'avons pas, alors que nos liens étaient dirigés, pris en compte l'antériorité de l'infection dans l'élevage origine par rapport à l'élevage de destination des liens. Ceci était majoritairement dû au fait que nous n'avions accès qu'aux dates d'APDI (*i.e.* aux dates de détection de cas) et pas aux dates d'infection réelles des élevages. Les rythmes de dépistage appliqués étaient variables d'une commune à une autre, nous avons donc préféré ne pas utiliser les dates d'APDI comme proxy des dates d'infection. Ne pas prendre en compte l'antériorité nous a peut-être en particulier conduits à surestimer le nombre de liens cas. Nous avons fait par ailleurs le choix de prendre en compte tous les terriers recensés, alors que certains n'étaient certainement ni principaux, ni occupés. Nous ne voulions pas en effet présager d'une configuration particulière des terriers. Toutefois, ceci nous a conduit à définir des domaines vitaux de taille plus petite (μ= 93,56 ha ; σ=60,90) que celle estimée dans la zone d'Aren (μ=119,5 ha ; σ=97,9), dont nous nous sommes servis de référence dans l'ensemble du travail de thèse (zone de 50 km² située au sud-ouest de notre zone d'étude dans le cadre du protocole ONCFS (Annexe 1)), et ceci pourrait nous avoir conduits à une surestimation du rôle des liens D. Enfin, nous n'avons pas pris en compte le poids de certaines variables environnementales, mises en évidence dans le Chapitre 2, dans les liens entre élevages représentés dans le réseau de contacts.

La modélisation de la dynamique de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux que nous avons proposée présente le premier avantage de prendre en compte toutes les interactions possibles dans ce système. A la transmission inter-élevage (*via* le commerce et le voisinage au pâturage) statique proposée dans l'approche réseau, il apporte une approche dynamique, mensuelle dans notre modèle, de cette transmission entre populations de bovins. D'autres mécanismes de transmission peuvent également y être intégrés : au sein des populations (avec les transmissions intra-terrier et intra-élevage), entre les populations de blaireaux (avec la transmission inter-terriers *via* la dispersion ou les affrontements entre groupes sociaux) et enfin entre les métapopulations des bovins et des blaireaux (*via* la transmission liée à l'exposition à un sol contaminé par l'autre espèce). Spatialement, les domaines vitaux de blaireaux ont été représentés avec un pavage de Dirichlet autour des terriers recensés mais après tirage au sort des terriers principaux. Nous avons donc apporté ici une précision sur ces domaines, supplémentaire à celle utilisée dans l'analyse réseau, afin qu'ils représentent un domaine vital propre à un groupe social, autour de leur terrier principal. Les

tailles des domaines vitaux obtenus (μ=112,6 ha ; σ=100,5) étaient similaires à celles estimés dans la zone d'Aren. Une première limite toutefois de notre modèle est que si les simulations représentent bien une dynamique mensuelle, les statistiques résumées que nous avons utilisées pour l'estimation de paramètres sont d'une part agrégées sur une période et d'autre part peu contraignantes sur le plan spatial, le seul objectif spatial à atteindre étant un nombre de communes infectées. Le choix de statistiques résumées suffisamment informatives mais peu nombreuses étaient motivé par l'utilisation même de l'ABC : la précision et la stabilité de cette méthode semblerait en effet diminuer rapidement avec un nombre croissant de statistiques résumées (Beaumont 2010; Bekara 2014). Ainsi dans notre modèle, les simulations permettant d'obtenir une situation similaire aux observations sont multiples et peuvent ne pas correspondre à la situation observée pour chaque pas de temps simulé. Par exemple, les *n* élevages à l'origine d'une transmission *via* le commerce dans les simulations ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux dans les données observées. Enfin, une autre critique que nous pouvons apporter au modèle dynamique que nous proposons est que les variables environnementales mises en évidence dans la première étude n'ont pas été prises en compte dans le réseau support des contacts entre terriers et élevages dans le modèle dynamique.

En outre, les résultats que nous avons obtenus grâce à notre modèle pour les modes de contamination semblent, pour les élevages, contradictoires avec ceux obtenus dans l'analyse réseau : dans le premier, le voisinage au pâturage avec un élevage infecté est un mode de contamination majeur, alors que dans second, ce type de contact n'était pas significativement associé à la transmission de *M. bovis* entre élevages en lien direct. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces résultats discordants. Dans l'approche réseau tout d'abord, il est possible, comme nous l'avons mentionné plus haut, que les liens de type D aient été surestimés du fait de l'absence de tirage au sort des terriers avant la détermination des domaines vitaux. On ne peut donc pas exclure que les liens de ce type n'aient pas masqué le rôle du voisinage au pâturage avec un élevage détecté infecté dans notre analyse cas-témoin. En outre, l'analyse cas-témoin ne prenait en compte que des liens directs, mais nous ne pouvons pas exclure des chemins de transmission entre deux élevages autrement plus complexes dans la réalité. En effet, dans notre approche réseau, les liens dus au voisinage au pâturage (type P) correspondent à un seul évènement de transmission entre deux élevages, mais les liens dus au voisinage avec un même domaine vital de blaireaux (type B) impliquent quant à eux deux évènements de transmission et les liens dus au voisinage avec deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins (type D) trois. La probabilité de transmission associée à chacun de ces types de liens est donc de plus en plus faible. Or nous avons considéré ces types de liens, dans notre analyse cas-témoins, sans tenir compte d'une quelconque probabilité de transmission associée. Enfin, dans l'approche modélisation dynamique, comme nous l'avons détaillé ci-dessus, nous n'avons pas forcé une représentation spatiale et temporelle exacte des données.

1.4 Propositions d'améliorations des méthodes utilisées

Plusieurs améliorations peuvent être proposées pour les différentes méthodes utilisées. La première, concernant l'analyse environnementale, serait de modéliser les domaines vitaux de blaireaux par un pavage de Dirichlet autour de tous les terriers recensés dans un premier temps et dans un deuxième temps de modéliser les unités spatiales non plus à partir des deux tailles de zones tampons, mais à partir des polygones obtenus. La surface de l'unité spatiale (les dalles du pavage) pourrait alors être implémentée dans le modèle comme une variable explicative. Ceci nous permettrait de tester l'effet d'une réduction des mouvements des populations de blaireaux modélisés sur les sorties du modèle de régression logistique. Il serait également souhaitable de pouvoir introduire dans le modèle des variables relatives à la pluviométrie ou encore à l'ensoleillement. Ceci nécessitera de trouver une source de données à une échelle compatible avec le modèle, ou de mettre en place la récupération de ces données sur le terrain, en parallèle de la surveillance réalisée sur les populations d'intérêt. Enfin, des cartes de risque pourraient être établies à l'échelle régionale, prenant en compte les variables que nous avons mises en évidence.

L'analyse réseau ayant été réalisée sans tirage au sort des terriers, il n'est pas exclu que nous ayons pris en compte des terriers non principaux et défini des domaines vitaux autour de terriers secondaires. Il serait donc souhaitable de réaliser plusieurs tirages au sort parmi les terriers recensés, au *prorata* du pourcentage de terriers principaux que nous avons estimé dans la zone d'étude. Pour chacun de ces tirages, l'analyse réseau que nous avons proposée pourra être réalisée et les résultats obtenus comparés entre eux. Ceci nous permettra de tester l'impact de la prise en compte de tailles de domaines vitaux plus proches de ceux que nous avons estimés dans la zone d'étude (zone d'Aren). Une deuxième amélioration de cette approche réseau pourrait être de donner des poids aux liens de type B (dus au voisinage avec un même domaine vital de blaireaux) et D (dus au voisinage avec deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins) entre élevages en fonction des variables environnementales telles que le *TRI* et le *pourcentage de sable*. Ces variables ayant été trouvées comme significativement associées à la présence d'infection concomitante chez les blaireaux et les bovins dans le Chapitre 2, elles permettraient de modérer le poids de certains liens et d'en renforcer d'autres en fonction de leurs valeurs. Enfin, une utilisation de cette analyse réseau pourrait être envisagée sur les sorties du modèle dynamique : l'analyse serait alors faite en considérant comme foyers les élevages ayant été simulés comme tels au cours des simulations, avec le type moléculaire correspondant. Les résultats de l'analyse réseau pourront être alors comparés aux proportions de sources de contamination.

Enfin, différentes propositions peuvent être formulées pour l'approche modèle dynamique. Tout d'abord, la structure du modèle pourrait être enrichie, notamment *via* l'inclusion des variables environnementales avec une réduction ou une augmentation de la transmission entre blaireaux et

bovins selon leurs valeurs. D'un point de vue méthodologique, deux manières de prendre en compte ces paramètres de transmission seraient envisageables : (i) en estimant des paramètres supplémentaires liés à ces différentes transmissions ou (ii) ces paramètres pourraient être fixés et leurs effets testés dans une analyse de sensibilité. Ceci permettrait de tester l'impact sur la transmission que nous ne pouvions considérer que comme hypothèse dans le modèle statistique avec les unités spatiales (Chapitre 2). Une deuxième amélioration envisageable est celle de l'ajustement du modèle aux données observées à l'aide de statistiques résumées supplémentaires permettant d'apporter des contraintes plus fortes. Ces contraintes pourraient être d'ordre temporel, en comptabilisant un nombre de foyers par an par exemple. Elles pourraient être également d'ordre spatial, en comptabilisant cette fois un nombre de foyers par commune. Enfin, ces contraintes pourraient être d'ordre structurel pour le réseau de contacts avec le recours à la statistique *k* (VanderWaal *et al.* 2016), telle que présentée dans l'approche réseau du Chapitre 3 (avec prise en compte des différents types moléculaires), qui permettrait pour chaque foyer, pour chaque type moléculaire, de comptabiliser un nombre de voisins de même type moléculaire. Une troisième catégorie d'améliorations possibles porte enfin sur les conditions initiales du modèle. Il serait en effet nécessaire d'envisager de réaliser d'autres tirages au sort des terriers principaux et de représenter à partir de ces tirages au sort d'autres métapopulations de blaireaux à l'équilibre. Ceci nous permettrait pour chacune de ces métapopulations de refaire une estimation de paramètres et de vérifier qu'elle ne dépend pas de ce tirage au sort (une analyse de sensibilité pourrait être réalisée). En outre, les simulations ont toujours été faites avec une initialisation de l'infection chez les blaireaux et les bovins. Nous ne voulions en effet pas présager du sens de la transmission entre bovins et blaireaux et avons considéré ces deux métapopulations comme infectées au début de chaque simulation. D'autres scénarios pourraient cependant être envisagés comme par exemple un modèle avec une initialisation de l'infection uniquement chez les bovins et pas chez les blaireaux (hypothèse d'une origine bovine de l'infection dans le système). Des méthodes de comparaison de modèles (par validation croisée (Csilléry *et al.* 2012) ou par le recours aux forêts aléatoires (Pudlo *et al.* 2016)) nous permettraient alors de déterminer quel modèle, entre celui avec deux métapopulations infectées ou une seule à l'initialisation, est le plus adapté aux données observées.

Une fois la validation du modèle que nous avons proposé ici complétée, ou une fois le modèle corrigé en fonction de ses imperfections, il pourrait servir à simuler différents scénarios visant à mieux comprendre les rôles épidémiologiques joués par les bovins et les blaireaux mais également différents scénarios correspondant à autant de stratégies de lutte contre la tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux. En effet, la simulation de l'infection dans le système à l'aide du modèle pendant la période observée (9 ans) puis la simulation de scénarios pendant une période plus longue (de 20 ans par exemple) permettrait de prédire l'évolution de l'incidence dans le système. Par exemple, pour répondre à la question du rôle possible d'hôte de maintenance du blaireau, le scénario

consisterait à couper la transmission des bovins vers les blaireaux et à quantifier la présence d'infection dans la métapopulation des blaireaux à l'issue des 20 ans de simulation. Un scénario de lutte envisageable, par exemple, serait de mettre en place des mesures de biosécurité pour diminuer le risque de contamination entre élevages au pâturage. Cette mesure pourrait être traduite par un scénario où le taux de transmission β_{vois} est réduit voire annulé.

Les différentes méthodes que nous avons utilisées pour étudier la transmission de *Mycobacterium bovis* dans le système bovins-blaireaux peuvent donc encore être améliorées pour préciser les résultats obtenus. Ces derniers permettent toutefois de commencer à apporter des éléments de réponse sur les mécanismes de cette transmission et les rôles joués par les bovins et les blaireaux dans le système bovins-blaireaux-*M. bovis*.

2 Avancées dans la compréhension des mécanismes de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux étudié

2.1 *Mycobacterium bovis* : un seul pathogène mais plusieurs types moléculaires

Seize types moléculaires ont été trouvés dans les différents élevages foyers de la zone d'étude entre 2007 et 2015. Parmi eux, onze n'ont été trouvés que dans un seul élevage, deux ont diffusé au sein des élevages (deux foyers SB0120c et quatre SB0928) et deux ont diffusé au sein des élevages et de la métapopulation des blaireaux (44 foyers bovins SB0821 et 13 SB0832). Ainsi, même s'il existe une certaine diversité des souches, seul un nombre restreint d'entre elles semble avoir trouvé la possibilité de bien diffuser dans le système bovins-blaireaux. Pourtant, entre 2011 et 2017, à l'échelle nationale, 71% des foyers bovins avaient un type moléculaire (spoligotype et VNTR) associé partagé avec les blaireaux (source DGAl). Trois conclusions peuvent être tirées de ce premier constat : (i) il a été possible dans la zone d'étude de stopper la diffusion de certaines souches, (ii) quand la diffusion a touché la métapopulation des bovins et la métapopulation des blaireaux, elle est devenue plus importante et plus difficilement contrôlable et (iii) les types moléculaires retrouvés chez les blaireaux sont uniquement des types moléculaires trouvés chez les bovins. Ce dernier point est en faveur d'une origine bovine de la contamination des blaireaux, tel que cela a déjà été suggéré par d'autres études (Hars *et al.* 2010; Anses 2011; Payne 2014).

Si l'on compare les types moléculaires partagés entre bovins et blaireaux dans la zone d'étude à ceux trouvés dans les autres zones françaises touchées par cette diffusion faune domestique-faune sauvage, il est surprenant de constater que les spoligotypes de notre zone d'étude leur sont particuliers. En effet, en Côte-d'Or, deux autres spoligotypes sont partagés : SB0134 et SB0120. Ce dernier est également celui partagé entre bovins et blaireaux en Dordogne (Sylvatub 2015). Ainsi, le

type SB0210 (souche BCG) semble être particulièrement adapté à un système faune domestique-faune sauvage ailleurs en France. Ce spoligotype avait été détecté dans les Landes en 2002, puis dans les Pyrénées-Atlantiques en 2003, puis alternativement dans chacun de ces départements entre 2004 et 2007. Sa dernière année de détection pour la période d'étude qui nous concerne est 2011. Malgré la présence récurrente de ce spoligotype, ce sont deux autres spoligotypes que l'on retrouve chez les blaireaux dans notre zone d'étude : SB0821 et SB0832. Le premier a été détecté pour la première fois dans un élevage bovin en 2001 dans les Pyrénées-Atlantiques puis il est apparu dans les Landes en 2003. Il a ensuite été détecté chaque année dans les élevages infectés. SB0832 est apparu quant à lui plus tardivement en 2008 dans les Pyrénées-Atlantiques, mais il avait été détecté dès 2002 dans les Hautes-Pyrénées, département limitrophe des Pyrénées-Atlantiques (source DGAl et LNR). En outre, SB0821 n'a pas été détecté dans les élevages bovins foyers de Côte-d'Or et de Dordogne entre 2000 et 2015 (mais dans la région Pays de Loire entre 2009 et 2013). SB0832 a été détecté en élevage bovin en Dordogne en 2011 (Boschiroli *et al.* 2015). Ce bref historique des distributions spatiales des spoligotypes à l'échelle nationale amène à une seconde conclusion : le système bovins-blaireaux que nous avons étudié est également un système bovins-blaireaux-*M. bovis* particulier, où les deux spoligotypes SB0821 et SB0832 ont trouvé les conditions propices à leur diffusion. Ils ont pris le pas sur le spoligotype SB0120 pourtant adapté à une diffusion bovins-blaireaux dans d'autres zones françaises.

2.2 Un environnement propice aux contacts inter-espèces et impliqué dans la persistance de *M. bovis*

L'environnement dans le système bovins-blaireaux que nous avons étudié doit être vu sous ses deux aspects : (i) celui de la persistance de *M. bovis* et (ii) celui des contacts (indirects) possibles entre les deux métapopulations étudiées.

Nous avons pu mettre en évidence le rôle de deux variables environnementales dans la présence d'infection concomitante chez les bovins et les blaireaux : l'indice *TRI* et le *pourcentage de sable* dans le sol de surface des pâtures appartenant à l'interface bovins-blaireaux. Nous avons interprété leur rôle comme étant en lien avec une persistance favorisée de *M. bovis* à l'interface entre bovins et blaireaux pour notre zone d'étude. Nos résultats rejoignent ceux d'autres études : Walter *et al.* avaient déjà montré dans le Michigan que le pourcentage de sable dans le sol de surface était un facteur de risque de tuberculose bovine pour les élevages de leur étude, le reliant à une possibilité pour ce type de sol de capturer des gouttelettes d'eau permettant *in fine* un maintien d'humidité favorable à la persistance de *M. bovis* (Walter *et al.* 2014). Dans une étude réalisée dans le cadre de mon Master II (Surveillance Epidémiologique des Maladies Humaines et Animales) en Côte-d'Or, nous avions également trouvé que la présence de « mouilles », zones localisées humides dans la pâture dues par exemple au piétinement des bovins autour des abreuvoirs, était significativement associée

au risque que la pâture appartienne à un élevage infecté (OR=10,9 ; $IC_{95\%}$: [1,9-125,1]) (Bouchez-Zacria 2015). C'est également un maintien de l'humidité du sol que nous avons utilisé pour expliquer l'effet de l'indice *TRI*. L'humidité du sol est cependant à relier aussi à des variables telles que l'ensoleillement, la température ou encore la pluviométrie (Humblet *et al.* 2009; Fine *et al.* 2011; Barbier *et al.* 2017), autant de variables que nous n'avons pas pu prendre en compte. Quoi qu'il en soit, dans notre zone d'étude, la présence d'humidité semble bien être une indicatrice de risque de tuberculose bovine dans le système bovins-blaireaux.

Dans cet environnement, l'analyse des unités spatiales d'interface bovins-blaireaux nous a en outre permis d'appréhender le rôle des mouvements des blaireaux : augmentés dans le cadre de la recherche de nourriture (*présence de parcelles de céréales et de colza*), ils favorisent le risque d'infection concomitante chez les blaireaux et les bovins. Lorsqu'ils sont limités (*nombre de domaines vitaux de blaireaux voisins*), le risque d'infection est diminué. L'impact des mouvements aurait également pu être mis en évidence par le biais d'indices de diversité du paysage, ce que nous n'avons pu vérifier avec le modèle statistique utilisé au Chapitre 2. Cependant, une autre étude menée en Côte-d'Or avait montré l'impact de la fragmentation du paysage sur le risque d'infection chez les blaireaux (OR=10,65 ; $IC_{95\%}$: [3,30-65,27]) (Saidouni Oulebsir 2014). Ces résultats convergent vers l'idée que lorsque les mouvements des blaireaux sont favorisés à l'interface bovins-blaireaux, la transmission inter-espèces est favorisée, les interactions entre bovins et blaireaux augmentant.

2.3 Une métapopulation de bovins connectée jouant un rôle essentiel dans la diffusion de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux

Le système bovins-blaireaux que nous avons étudié est également caractérisé par des contacts directs possibles entre bovins nombreux, *via* le voisinage au pâturage (3182 liens dirigés) ou le commerce (10252 liens dirigés) que nous avons pu décrire dans l'analyse réseau (Chapitre 3). La transmission inter-élevages de *M. bovis* a donc sa part dans le mécanisme de diffusion multifactoriel de ce pathogène. Si l'analyse réseau ne nous a pas permis de démontrer que le voisinage au pâturage est un indicateur du risque de transmission entre élevages, les simulations du modèle dynamique de transmission dans le système bovins-blaireaux l'ont montré comme étant la première cause de contamination d'un élevage. Ceci rejoint les résultats obtenus par Marsot *et al.* dans une étude cas-témoin menée dans les départements des Ardennes, de Côte-d'Or et de Dordogne sur 216 élevages bovins, entre 2012 et 2014. Elle avait en effet permis d'associer le voisinage au pâturage avec un élevage récemment détecté infecté (deux ans auparavant) au risque d'être infecté pour un élevage bovin (OR=3,6 ; $IC_{95\%}$: [1,5-8,5]). La fraction de risque attribuable associée était de 30,7% ($IC_{95\%}$: [11,8-49,7]) (Marsot *et al.* 2016). Dans une analyse du réseau de contacts entre élevages français entre 2005 et 2014, la fraction de risque attribuable à une transmission locale (*via* le voisinage au pâturage mais également *via* le voisinage avec les blaireaux) avait été estimée à 73%

($IC_{95\%}$: [68-78]) (Palisson *et al.* 2016). Ces deux études seraient donc davantage en accord avec les résultats que nous avons obtenus grâce au modèle dynamique de transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux. Bien que l'analyse réseau ne nous ait pas permis de les trouver significativement associés à la transmission de *M. bovis* entre élevages, il convient de considérer qu'ils occupent une part non négligeable des mécanismes de transmission entre élevages de la zone d'étude.

L'importance des échanges commerciaux entre élevages dans la zone d'étude doit cependant également être prise en compte. S'ils n'interviennent que comme troisième source d'infection des élevages bovins selon les simulations du modèle dynamique, ils sont bien significativement associés au risque de transmission entre élevages bovins dans notre analyse réseau. Ces derniers résultats sont par ailleurs en accord avec ceux de Palisson *et al.* dans leur analyse du réseau de contacts entre élevages bovins, où les liens directs entre élevages dans le réseau de commerce étaient significativement associés à la transmission de *M. bovis* (OR=2,9 ; $IC_{95\%}$: [1,7-5,2]), avec une fraction de risque attribuable de 12% ([5-8]) (Palisson *et al.* 2016). La structure du réseau de commerce dans notre zone d'étude, de type libre d'échelle (Chapitre 3), va également dans le sens d'une diffusion du pathogène pouvant être rapide *via* ce réseau, et dépasser la simple échelle locale.

Enfin, les simulations réalisées avec le modèle dynamique que nous avons calibré ont montré que la source de contamination majoritaire des terriers était très largement celle due à l'exposition à un sol contaminé par les bovins infectieux. Opposé à ce résultat, les sources de contamination des élevages sont presqu'à part égale celles dues au voisinage au pâturage et à l'exposition à un sol contaminé par des blaireaux infectieux. Il semble donc que dans le système que nous avons représenté, les bovins jouent un rôle plus important au regard de la transmission de *M. bovis* que les blaireaux, et par conséquent dans le maintien de l'infection dans la zone d'étude. La qualification d'asymétrique (de Garine-Wichatitsky 2014) pourrait donc être utilisée pour l'interface bovins-blaireaux de la zone Pyrénées-Atlantiques – Landes.

La lutte organisée contre la tuberculose bovine a été initiée en 1955 en France (Anses 2011) et a permis d'obtenir une baisse importante de l'incidence partout en France, en particulier dans la zone d'étude. En effet, entre 1965 et 2010, le nombre de foyers bovins détecté annuellement est passé de plusieurs centaines à quelques cas pour les Landes et les Pyrénées-Atlantiques, avec occasionnellement un peu plus d'une dizaine de foyers pour ce dernier (comme en 2005 et 2008) (source DGAl). Cette baisse suggère que la métapopulation des bovins soumise à des mesures pour le contrôle de la tuberculose bovine pourrait ne pas être une population de maintenance pour *M. bovis* (du fait de l'efficacité des mesures de contrôle), même si depuis 2011 le nombre de foyers annuel s'est maintenu entre 14 et 31 dans les Pyrénées-Atlantiques – Landes (source DGAl).

2.4 Une métapopulation de blaireaux dont le rôle reste encore à préciser

D'après les résultats de notre étude réseau, les liens créés entre deux élevages *via* le partage d'un ou des deux domaines vitaux de blaireaux distincts mais eux-mêmes voisins, jouent indéniablement un rôle dans la transmission de *M. bovis*. Le modèle dynamique de la transmission de ce pathogène dans le système bovins-blaireaux a en outre montré que la contamination des élevages suite à l'exposition à un sol contaminé par des blaireaux infectieux était la deuxième cause d'infection après le voisinage au pâturage. Toutefois, l'exposition à un sol contaminé par les bovins infectieux est quant à elle la première, et de loin, source de contamination des terriers. Ainsi, nos résultats semblent indiquer un effet *spill-over* important associé à un effet *spill-back* intermédiaire. Cette configuration serait peu en faveur d'un rôle de réservoir tenu par les blaireaux seuls dans la zone d'étude. Afin de vérifier cette hypothèse, les scénarios que nous avons précédemment proposés comme perspectives de notre modèle dynamique, seront précieux.

A notre connaissance, une seule et unique autre étude française formule des hypothèses sur le rôle épidémiologique joué par les blaireaux. Menée en Côte-d'Or et basée sur le suivi de blaireaux par collier GPS, leur piégeage photo, l'évaluation de leur potentiel excréteur et leur niveau d'infection, ses conclusions sont basées sur un score prenant en compte leur niveau de prévalence, leur niveau d'excrétion, leur niveau de densité de population et enfin le niveau de contact avec les bovins obtenus lors de l'étude. La conclusion majeure de ce travail est que les blaireaux jouent très certainement, en Côte-d'Or, un rôle d'hôte de liaison avec potentiellement un rôle d'hôte de maintenance, mais de manière localisée (Payne 2014). Les résultats de notre travail iraient alors davantage en appui de l'hypothèse d'hôte de liaison, au sein d'une communauté réservoir plus complexe que la seule métapopulation des blaireaux.

Nos résultats sont par ailleurs cohérents avec les conclusions de travaux menés en Angleterre qui avaient estimé que la taille de groupe nécessaire au maintien de l'infection sans apport extérieur était de six à huit individus (Smith *et al.* 1995; White & Harris 1995; Hardstaff *et al.* 2012). Or dans notre modèle, les tailles de groupe sont à l'équilibre en moyenne à 2,5 adultes et subadultes, avec des tailles de portée plus probables d'un à deux petits. Nos tailles de groupe n'excèdent donc pas cinq individus à l'équilibre. Leur capacité à maintenir l'infection à eux seuls, sans source extérieure serait donc peu probable. Toutefois, l'infection peut parfois persister pour des tailles de groupe inférieures comme c'est le cas en Irlande, où elles ont été estimées être en moyenne de 3,9 ([3,47-4,45]) (Sleeman *et al.* 2009; Hardstaff *et al.* 2012). L'hypothèse serait alors que le maintien de l'infection dans de telles populations soient rendu possible par des variations dans la structure sociale des blaireaux (Hutchings & White 2000).

2.5 Vers un système bovins-blaireaux-environnement communauté réservoir ?

Suite aux résultats que nous avons obtenus dans nos différents axes de travail et à leur comparaison à d'autres études, il apparait que les bovins jouent un rôle central dans la diffusion de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux de notre zone d'étude, que ce soit localement entre élevages *via* le voisinage au pâturage ou à une échelle plus grande *via* le commerce. Les blaireaux participent également aux mécanismes de transmission de notre pathogène d'intérêt, mais avec un effet *spill-back* plus faible que l'effet *spill-over*. Ces résultats ne sont donc pas en faveur d'un rôle d'hôte de maintenance de cette métapopulation pour notre zone d'étude, bien que cette hypothèse ne puisse être totalement exclue. En Irlande, une autre hypothèse a été formulée pour expliquer la persistance de l'infection chez les blaireaux malgré les tailles de groupe plus réduites que celles trouvées en Angleterre : il se pourrait qu'une communauté d'hôtes plus large, incluant les bovins, permette à l'infection d'être maintenue avec de telles tailles de groupe (Hardstaff *et al.* 2012).

Finalement, le système bovins-blaireaux de notre zone d'étude semble se rapprocher du type « multi-hôtes apparent » décrit par Fenton et Pedersen (voir Chapitre 1, 1.1.2)(Fenton & Pedersen 2005). Toutefois, ce schéma implique qu'une population de maintenance (la métapopulation des bovins dans notre cas) transmette le pathogène à un hôte *spill-over* (la métapopulation des blaireaux pour nous). Or le succès des mesures de contrôle entre 1955 et 2010 nous conduit à pencher pour un rôle de non-maintenance de la métapopulation des bovins soumise à ces mesures (2.3). Dans le système bovins-blaireaux de notre zone d'étude, il semblerait qu'aucune des deux métapopulations prise isolément ne soit hôte de maintenance, mais qu'ensembles, elles jouent ce rôle. Ainsi, si nous devions proposer un schéma par rapport aux différents systèmes réservoir-cibles proposés par Haydon et al. (Haydon *et al.* 2002) en ne considérant que les deux métapopulations étudiées dans ce travail de thèse et les bovins étant la population cible, la configuration b.1 serait la mieux adaptée (Figure 1), avec l'inclusion de l'environnement, favorable à la persistance de *M. bovis*, dans ce système.

Il faut cependant garder à l'esprit que le système bovins-blaireaux que nous avons étudié est un système simplificateur au regard de la transmission de *M. bovis*. En effet, il existe une large communauté d'hôtes pour ce pathogène, qu'il s'agisse de populations sauvages (en particulier le sanglier pour notre zone d'étude) ou domestiques. A l'aspect multifactoriel de la transmission de *M. bovis*, que nous avons mis en évidence dans notre travail, vient donc également s'ajouter une complexité d'hôtes qu'il convient de ne pas négliger.

2.6 Quelles implications pour la gestion de la tuberculose bovine en Pyrénées-Atlantiques – Landes ?

Si l'on se base sur les dernières données de surveillance Sylvatub dans la zone Pyrénées-Atlantiques - Landes, entre janvier 2016 et juillet 2018, sur les 741 blaireaux entrés dans la base de données, 15 ont été détectés infectés par SB0821 (dix en 2016 et cinq en 2017) et cinq par SB0832 (trois en 2016 et deux en 2017), soit des niveaux d'infection proches de l'ordre de 4% en 2016 et 2% en 2017. Rapportés aux terriers touchés par l'infection, environ 7% des terriers analysés ont été détectés infectés en 2016 (neuf terriers SB0821 et trois SB0832) et environ 4% en 2017 (quatre terriers SB0821 et deux SB0832) (source DGAl). Sous l'hypothèse que les modalités de surveillance de l'infection chez les blaireaux sont restées identiques, l'évolution des niveaux d'infection chez le blaireau semble donc aller vers une diminution. Cependant, les données de la campagne de 2018 disponibles et mises à jour en juillet 2018, comptaient 34 foyers bovins. Parmi eux, sept avaient été découverts à l'abattoir, 25 en prophylaxie, un suite à une enquête épidémiologique et enfin un suite à un mélange de cheptels. Un élément important de ce dernier état des lieux chez les bovins est que seuls les spoligotypes SB0821 et SB0832 ont été détectés dans la zone d'étude (source DGAl), signe que ces deux types moléculaires continuent de persister dans la zone d'étude, à l'exclusion de tout autre.

A la lumière de nos conclusions mais en l'absence de certitude quant au rôle épidémiologique de la métapopulation des blaireaux dans la zone d'étude, quelles recommandations formuler pour améliorer la lutte et enrayer la persistance de *M. bovis* en Pyrénées-Atlantiques – Landes ? La compréhension que nous avons du système bovins-blaireaux tel que nous l'avons décrit et tenté de comprendre nous permet-elle de proposer des actions concrètes ?

Les points essentiels de la persistance de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux que nous avons étudié sont les suivants : (i) l'importance des contacts *via* la voisinage au pâturage et *via* le commerce pour la transmission intra-espèce chez les bovins, (ii) l'importance des contacts indirects *via* la persistance de *M. bovis* dans l'environnement à l'interface entre bovins et blaireaux, modérée pour les bovins et majoritaire pour les blaireaux et (iii) l'importance faible de la transmission intra-espèce chez les blaireaux, due aux querelles entre membres de groupes sociaux voisins ou aux mécanismes de dispersion. Il convient donc d'orienter les mesures en fonction de cette gradation.

Il faut en premier lieu noter que les facteurs environnementaux (indice *TRI* et *pourcentage de sable*) mis en évidence nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes et les caractéristiques du sol favorisant la persistance de *M. bovis* à l'interface entre bovins et blaireaux. Toutefois, ils ne peuvent raisonnablement pas conduire à des recommandations pour la lutte. Le rôle des mouvements des blaireaux au sein de cette interface nous conduit quant à lui à recommander de

limiter ceux-ci : plus les mouvements au sein de l'interface sont réduits et moins le risque d'interactions entre blaireaux et bovins est élevé. C'est une des raisons pour lesquelles le piégeage des blaireaux dans la zone d'étude se fait en coulée plutôt qu'en gueule de terrier : cet emplacement a en effet été choisi afin de limiter le dérangement de groupes sociaux (Jabert 2016). Cette volonté de réduire les perturbations des populations de blaireaux est cependant parfois difficile à concilier avec les mesures d'abattage recommandées actuellement dans la zone d'étude, en particulier dans la zone infectée. Les résultats obtenus suite au RBCT en Angleterre (Donnelly *et al.* 2006, 2007) et suite au *Four Areas Project* en République d'Irlande (Griffin *et al.* 2005; Olea-Popelka *et al.* 2009) (voir Chapitre 4, 4) ne nous permettent malheureusement pas de trancher quant aux conséquences du piégeage et de l'abattage sur les mouvements de blaireaux pour notre zone d'étude.

Afin de limiter les contacts au pâturage entre bovins de deux élevages distincts, le recours aux doubles clôtures est de toute évidence une mesure qui gagnerait à être davantage mise en pratique. Leur efficacité pourra par ailleurs être testée grâce à l'utilisation du modèle dynamique de transmission que nous avons proposé, par le biais de scénarios. En outre, on ne peut que souligner l'importance du renforcement des tests à l'achat et/ou à l'introduction de bovins dans le cadre des échanges commerciaux, du fait du rôle joué par le commerce dans les mécanismes de diffusion du pathogène dans la zone d'étude. L'isolement des bovins introduits avant l'obtention des résultats des tests permettrait également de limiter l'effet de ce mode de transmission. Ces recommandations vont dans le même sens que celles formulées par Brooks-Pollock *et al.* qui soulignaient l'importance d'agir sur les mécanismes de transmission de bovins à bovins pour espérer lutter contre la persistance de l'infection dans le système bovins-blaireaux (Brooks-Pollock & Wood 2015).

De plus, il parait essentiel de limiter la possibilité pour un blaireau de se contaminer au contact d'un sol sur lequel un bovin infectieux pourrait avoir été mis en pâture. Seules des mesures de biosécurité peuvent être envisagées pour ce point. Sur le terrain, cet objectif est toutefois difficile à atteindre. L'utilisation de clôtures électriques en treillage tendu (de 15 à 30 cm au-dessus du sol) a été proposée et s'est avérée dissuasive, que ce soit pour limiter l'accès aux cultures (Poole *et al.* 2002) ou à des zones telles que des jardins (Poole & McKillop 1999). De telles clôtures pourraient être installées lorsque la présence d'un terrier à proximité d'une pâture est constatée. L'épandage sur les pâtures peut également poser un risque, les bouses potentiellement contaminées étant alors déversées sur le sol où les blaireaux pourraient ensuite venir à la recherche de lombrics. Il est donc recommandé pour les élevages infectés de ne pas avoir recours à cette pratique, ou tout au moins de stocker le fumier au préalable afin de limiter le risque. Cette mesure est par ailleurs également valable pour limiter la transmission intra-élevage (Griffin *et al.* 1993; Humblet *et al.* 2009).

S'il n'est pas envisageable de diminuer la densité des bovins, inhérentes à la notion même d'élevage, la réduction des densités de blaireaux pourrait conduire à une diminution de l'incidence

de tuberculose bovine dans le système. Cette réduction fait déjà partie des mesures de lutte en place dans la zone infectée en Pyrénées-Atlantiques – Landes, par le biais du piégeage. Cependant, au vu des résultats de 2016, 2017 et 2018, elle ne semble toutefois pas encore avoir porté ses fruits : les niveaux d'infection ont diminué légèrement chez les blaireaux, mais les foyers bovins sont encore nombreux. Il est possible que les effets de l'abattage prennent du temps à apparaitre. Mais il convient cependant aujourd'hui de se poser la question de mesures alternatives. Parmi elles, le contrôle de la fertilité des blaireaux a été suggéré en Angleterre, notamment pour son effet de réduction des densités sans effet de perturbation des groupes sociaux. Cependant, elle ne permet pas d'obtenir une réduction de la densité aussi efficace que l'abattage : *in fine* elle ne conduit en effet qu'à une réduction du nombre de blaireaux susceptibles tandis que l'abattage permet lui de réduire également le nombre d'infectieux (Swinton *et al.* 1997). En outre, dans le cadre de sa distribution dans des appâts, se pose la question de son innocuité pour les autres espèces non ciblées.

Le piégeage des blaireaux, qui visait à quantifier la présence d'infection dans cette métapopulation, mais également à réduire sa densité en zone infectée, peut être vu aujourd'hui comme une solution à court terme (rappelons que ce piégeage est effectué par des piégeurs bénévoles) qu'il va falloir compléter ou remplacer par une solution à plus long terme. A ce titre, la vaccination offre des perspectives intéressantes. Elle ne peut être envisagée que chez les blaireaux, du fait du statut indemne de la France et de l'impossibilité de distinguer des bovins vaccinés de bovins infectés. Chez le blaireau, différentes formes de vaccin sont envisageables : avec une souche BCG par voie injectable (Chambers *et al.* 2014) ou par voie orale dans des appâts (Lesellier *et al.* 2006; Chambers *et al.* 2017). Une souche inactivée a également été développée en Espagne, administrable par voie orale, et est en cours d'étude (Balseiro 2018). Encore une fois, le recours à des scénarios simulés par le modèle que nous avons proposé permettra de répondre à certaines de ces questions de nouvelles stratégies. Mais il faut dans tous les cas garder à l'esprit l'aspect multifactoriel des mécanismes de la transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux de Pyrénées-Atlantiques – Landes : ce n'est qu'en agissant sur l'ensemble de ces modes de transmission qu'un contrôle à long terme de l'infection pourra être atteint.

3 Perspectives : facteurs et acteurs à inclure pour une compréhension plus globale des mécanismes de transmission de *M. bovis*

L'approche que nous avons utilisée tout au long de ce travail était volontairement simplificatrice, son objectif étant d'arriver à proposer un premier modèle de la transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux pour la zone étudiée. Cependant, certaines précisions et compléments

pourraient être intégrés à ce premier modèle afin d'améliorer la compréhension de la transmission de ce pathogène, et *in fine* d'améliorer la lutte.

Une première adaptation du modèle pourrait être l'inclusion d'autres espèces sauvages, afin de décrire une communauté d'hôtes plus complexe. Parmi elles, la prise en compte du sanglier parait totalement justifiée. Nous n'avons pas considéré dans notre modèle le rôle de cet hôte, par manque de données populationnelles (les seuls tableaux de chasse étant disponibles) et de localisations géographiques (les domaines d'usage des sangliers étaient étendus et plus difficiles à décrire que pour les blaireaux). Or un premier sanglier avait déjà détecté infecté en 2005 en Pyrénées-Atlantiques (Hars *et al.* 2010). Entre 2011 et 2014, sur les 548 sangliers analysés dans le cadre de la surveillance Sylvatub, 15 ont été détectés infectés (8,3% des analysés en 2011, 2,2% en 2012, 2,9% en 2013 et 1,6% en 2014 ; 12 sangliers SB0821 et trois SB0832). Entre janvier 2016 et mars 2018, sur les 232 sangliers analysés, dix ont été détectés infectés (sept SB0821 en 2016 (6,5% des analysés) et trois SB0821 en 2017 (3% des analysés)). La population des sangliers continue donc de véhiculer *M. bovis*, sans que son rôle épidémiologique dans cette transmission ne soit encore bien compris. Dans son étude en Côte-d'Or, A. Payne avait suggéré un rôle possible d'hôte de liaison, avec un potentiel d'excrétion modéré de la mycobactérie. A l'inverse des blaireaux, ils pourraient en outre jouer un rôle important dans l'extension géographique de l'infection, de l'ordre de plusieurs dizaines de kilomètres (Payne 2014). Aucun cervidé n'a par ailleurs été détecté infecté dans la zone d'étude à ce jour. Enfin, le cas du renard et les récentes découvertes faites dans cette espèce conduisent à ne pas négliger cet hôte : sur six renards analysés dans le cadre d'une étude prospective en Dordogne, quatre se sont révélés être infectés par le spoligotype SB0120. L'analyse moléculaire a permis de détecter de l'ADN de *M. bovis* dans les fèces de tous les renard infectés, et pour l'un d'entre eux, dans les urines et sur un échantillon oropharyngé (Michelet *et al.* 2018). Un étude sur renards captifs et infectés expérimentalement par voie orale est actuellement en cours, visant à mieux comprendre la pathogénie de *M. bovis* chez cet hôte (Richomme 2018). Dans notre zone d'étude, on ne peut donc exclure que des renards ne soient pas détectés infectés dans les années à venir, le partage de terriers avec les blaireaux n'étant pas rare. Quelle que soit la ou les populations incluses dans le modèle, leur prise en compte nécessiterait de disposer des données relatives à leur densité, leur niveau d'infection, leurs interactions avec les bovins au regard de la transmission (conduisant à des contacts directs et/ou indirects) mais également avec les autres populations sauvages modélisées, et enfin leur capacité d'excrétion du pathogène (Payne 2014).

Parmi les espèces domestiques, le rôle du chien ne peut être exclu. Une récente épizootie dans un chenil en Angleterre a en effet conduit à la détection de l'infection chez 97 des 164 chiens analysés. L'origine de la contamination, bien qu'incertaine, semblait être la consommation de viande contaminée. Une transmission par voie aérosol, favorisée par les contacts rapprochés dans le chenil

aurait ensuite permis la diffusion de *M. bovis* (O'Halloran *et al.* 2018; Eastwood *et al.* 2018). Le rôle des chiens de chasse, des chiens utilisés pour la conduite de troupeaux ou encore comme animaux de compagnie gagnerait donc à être évalué.

Dans notre modèle, nous avons défini des métapopulations de blaireaux et de bovins sans tenir compte des particularités individuelles. Or, les comportements individuels peuvent avoir un effet dans les mécanismes de la transmission. Intégrer ces variabilités individuelles permettrait de mieux représenter l'éventail des possibilités de transmission. Ainsi, une étude irlandaise a montré que durant ses sept années de suivi de 48 blaireaux équipés de colliers GPS, 22% d'entre eux, tous des mâles, avaient des domaines vitaux individuels plus étendus que ceux des autres membres du groupe (presque deux fois plus grands) et sortant du domaine vital de groupe. Ces tailles hors normes pouvaient être maintenues jusqu'à 36 mois, dépassant largement la simple prospection motivée par la reproduction ou la dispersion. Intégrer ces domaines vitaux particuliers dans les modèles est donc une perspective possible, d'autant plus que les blaireaux concernés présentaient des blessures liées aux affrontements avec le ou les groupes voisins visités. Ces plaies sont autant de voies de contamination possibles (Gaughran *et al.* 2018). Une autre variable individuelle à prendre en compte serait la modification possible des comportements des blaireaux infectieux, dues à l'infection elle-même ou à l'exclusion par les autres membres du groupe (Garnett *et al.* 2005; Weber *et al.* 2013). D'autres particularités individuelles pourraient encore être citées, telles que la sensibilité à l'infection de certaines races bovines par rapport à d'autres (Vordermeier *et al.* 2012) ou encore la diminution de la réponse aux tests de dépistage chez les bovins due à la présence de *Fasciola hepatica* (Flynn *et al.* 2009; Claridge *et al.* 2012). Elles sont autant de pistes de perfectionnement du modèle, mais leur implémentation dans le modèle dynamique devra rester en accord avec les objectifs de simplicité et de pertinence par rapport à l'utilisation de ce dernier.

Un autre facteur pourrait en outre jouer sur les mécanismes de la transmission dans le système bovins-blaireaux : la saisonnalité. Elle intervient à différents niveaux dans le système bovins-blaireaux comme dans la durée de persistance de *M. bovis* dans le sol (Fine *et al.* 2011; Barbier *et al.* 2017) ou encore dans la taille des domaines vitaux individuels de blaireaux (Gaughran *et al.* 2018).

Par ailleurs, nous avons ici considéré la seule interface bovins-blaireaux à l'extérieur des bâtiments. Or les visites de blaireaux dans les bâtiments d'élevage ont également été décrites en Angleterre, allant de 0,1 à 0,8 blaireaux par nuit-piège (Tolhurst *et al.* 2009). En France, l'étude menée par A. Payne dans les bâtiments d'élevage de Côte-d'Or a montré de rares visites, les bâtiments de stockage d'aliments étant préférentiellement choisis aux stabulations avec bovins (Payne 2014). Des données de vidéosurveillance dans notre zone d'étude permettraient de quantifier ces visites et d'évaluer si leur prise en compte dans les mécanismes de transmission est justifiée.

Les données des foyers et des terriers sont issues de la surveillance (programmée et évènementielle) dans la zone d'étude. Or un des facteurs essentiels de la surveillance est le facteur humain : il est donc légitime de se demander si cette surveillance est menée à bien dans la zone d'étude. Au sein des élevages, une enquête sociologique récente a pu montrer que sur 14 vétérinaires rencontrés en Pyrénées-Atlantiques, sept avaient des pratiques non conformes au référentiel concernant les modalités d'injection de l'ID, à la lecture ou encore dans la gestion des résultats de ce test. Dans les Landes, sur huit vétérinaires rencontrés, six avaient des pratiques non conformes concernant les modalités d'injection de l'ID ou dans la gestion des résultats (Guillon *et al.* 2018). Bien que ces vétérinaires ne constituent pas la règle, ces résultats interpellent quant à la réalisation des tests en prophylaxie. Une autre étude en cours vise quant à elle à déterminer quels freins à l'éradication de la tuberculose bovine peuvent être représentés par les contraintes de terrain rencontrées par les vétérinaires. Menée sur 15 vétérinaires des Pyrénées-Atlantiques (parmi un total de 240 vétérinaires à l'échelle nationale) ayant répondu à un questionnaire en ligne, les premiers résultats indiquent que ces vétérinaires considèrent que le caractère imparfait de l'IDS est un frein à l'éradication de la tuberculose bovine dans 53% des cas, celui de l'IDC dans 27% des cas, et la présence de l'infection dans la faune sauvage dans 40% des cas. Sur les 12 vétérinaires interrogés sur les freins à la réalisation de l'acte, 47% déclarent être en mesure de réaliser les tests correctement, 67% avancent la faible rémunération et 40% la dangerosité (G. Crozet, communication personnelle). Ces résultats mettent en exergue la difficulté pour les vétérinaires de réaliser les tests de prophylaxie demandant de la précision et du temps, sur des bovins dont la contention est parfois mal assurée. Dans le domaine de la faune sauvage, une enquête sociologique dans les Pyrénées-Atlantiques et les Landes a mis en évidence certains freins à la bonne réalisation de la surveillance Sylvatub dans ces départements : entre autres, le manque de reconnaissance envers des piégeurs bénévoles, le caractère chronophage d'une coordination entre chasseurs, vétérinaires et autres acteurs de la surveillance, ou encore le manque d'implication dans certaines zones des éleveurs dans la surveillance programmée et le piégeage (Rivière *et al.* 2018). Ces constats posent alors la question de la pérennité d'un tel système de surveillance, dans lequel les acteurs semblent se démotiver. Intégrer les résultats de ces enquêtes sociologiques dans notre modèle pourrait donc être un moyen d'appréhender l'impact des comportements humains relatifs à la surveillance sur la diffusion de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux.

Enfin, nous avons basé l'ensemble de notre travail sur l'hypothèse que les types moléculaires (spoligotypes complétés par les VNTR) nous permettaient de suivre les évènements de transmission entre individus dans la zone d'étude. Toutefois, les méthodes plus poussées de séquençage génétique dénommées *Whole Genome Sequencing* (WGS) offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives pour préciser les contacts entre individus détectés infectés (Biek *et al.* 2012; Crispell *et al.* 2017). Une étude

de ce type est en cours d'élaboration pour notre zone d'étude et permettra d'améliorer la précision des contacts décrits non seulement dans l'analyse réseau mais également dans le modèle dynamique.

4 Conclusion

A travers ce travail de thèse, différents aspects du système multi-hôtes bovins-blaireaux de notre zone d'étude ont pu être étudiés. Les rôles épidémiologiques de la métapopulation des bovins et de la métapopulation des blaireaux restent encore à valider, mais la diffusion multifactorielle de *M. bovis* dans ce système bovins-blaireaux doit conduire à ne pas privilégier une mesure de contrôle plutôt qu'une autre. Le rôle joué par les humains dans ce système ne doit en outre pas être écarté, que ce soit dans la surveillance, les pratiques d'élevage ou encore l'application de mesures de biosécurité.

Références bibliographiques

Abdou M, Frankena K, O'Keeffe J, Byrne AW (2016) Effect of culling and vaccination on bovine tuberculosis infection in a European badger (*Meles meles*) population by spatial simulation modelling. *Prev Vet Med* **125**:19–30. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.12.012

Allix C, Walravens K, Saegerman C, et al (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

Alvarez J, Bezos J, de la Cruz ML, et al (2014) Bovine tuberculosis: within-herd transmission models to support and direct the decision-making process. *Res Vet Sci* **97 Suppl**:S61-68. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.04.009

Ameni G, Aseffa A, Engers H, et al (2006) Cattle husbandry in Ethiopia is a predominant factor affecting the pathology of bovine tuberculosis and gamma interferon responses to mycobacterial antigens. *Clin Vaccine Immunol CVI* **13**:1030–1036. doi: 10.1128/CVI.00134-06

Anderson RM, Trewhella W (1985) Population dynamics of the badger (*Meles meles*) and the epidemiology of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **310**:327–381. doi: 10.1098/rstb.1985.0123

Anses (2011) Tuberculose bovine et faune sauvage (Avis 2010 SA0154)

Aranaz A, Liébana E, Mateos A, et al (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

Artois M, Loukiadis E, Garin-Bastuji B, et al (2004) Infection des mammifères sauvages par *Mycobacterium bovis*; Risque de transmission aux bovins domestiques. Bull Epidémiologique

Ashford RW (2003) When is a reservoir not a reservoir? *Emerg Infect Dis* **9**:1495–1496. doi: 10.3201/eid0911.030088

Bailey SS, Crawshaw TR, Smith NH, Palgrave CJ (2013) *Mycobacterium bovis* infection in domestic pigs in Great Britain. *Vet J* **198**:391–397. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.08.035

Ballabio C, Panagos P, Monatanarella L (2016) Mapping topsoil physical properties at European scale using the LUCAS database. *Geoderma* **261**:110–123. doi: 10.1016/j.geoderma.2015.07.006

Balseiro A (2018) Assessemnt of BCG and inactivated *Mycobacterium bovis* vaccines in an experimental tuberculosis infection model in European badger (*Meles meles*). 13e Conférence de l'European Wildlife Disease Association, Larissa, Grèce

Balseiro A, González-Quirós P, Rodríguez Ó, et al (2013) Spatial relationships between Eurasian badgers (*Meles meles*) and cattle infected with *Mycobacterium bovis* in Northern Spain. *Vet J* **197**:739–745. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.03.017

Balseiro A, Rodríguez O, González-Quirós P, et al (2011) Infection of Eurasian badgers (*Meles meles*) with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium* complex in Spain. *Vet J* **190**:e21–e25. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.04.012

Barasona JA, Latham MC, Acevedo P, et al (2014) Spatiotemporal interactions between wild boar and cattle: implications for cross-species disease transmission. *Vet Res* **45**:. doi: 10.1186/s13567-014-0122-7

Barasona JA, Vicente J, Díez-Delgado I, et al (2016) Environmental presence of Mycobacterium tuberculosis complex in aggregation points at the wildlife/livestock interface. Transbound Emerg Dis. doi: 10.1111/tbed.12480

Barbier E (2016) Prévalence de *Mycobacterium bovis* dans les agroécosystèmes : analyse de réservoirs environnementaux potentiels (sol, eau douce, faune du sol et faune aquatique) et traçage de la circulation de cette bactérie entre les différents compartiments. Université de Bourgogne Franche-Comté - INRA

Barbier E, Boschiroli M l., Gueneau E, et al (2016a) First molecular detection of *Mycobacterium bovis* in environmental samples from a French region with endemic bovine tuberculosis. *J Appl Microbiol* **120**:1193–1207. doi: 10.1111/jam.13090

Barbier E, Chantemesse B, Rochelet M, et al (2016b) Rapid dissemination of *M. bovis* from cattle dung to soil by the earthworm *Lumbricus terrestris*. Vet Microbiol. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.01.025

Barbier E, Rochelet M, Gal L, et al (2017) Impact of temperature and soil type on *Mycobacterium bovis* survival in the environment. *PLOS ONE* **12**:e0176315. doi: 10.1371/journal.pone.0176315

Barlow ND (1993) A model for the spread of bovine Tb in New Zealand possum populations. *J Appl Ecol* **30**:156–164. doi: 10.2307/2404279

Barlow ND (1991a) A spatially aggregated disease/host model for bovine Tb in New Zealand possum populations. *J Appl Ecol* **28**:777–793. doi: 10.2307/2404207

Barlow ND (1991b) Control of endemic bovine Tb in New Zealand possum populations: results from a simple model. *J Appl Ecol* **28**:794–809. doi: 10.2307/2404208

Barlow ND, Kean JM, Hickling G, et al (1997) A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev Vet Med* **32**:57–75

Beaumont MA (2010) Approximate Bayesian Computation in evolution and ecology. *Annu Rev Ecol Evol Syst* **41**:379–406. doi: 10.1146/annurev-ecolsys-102209-144621

Beaumont MA, Cornuet J-M, Marin J-M, Robert CP (2009) Adaptive approximate Bayesian computation. *Biometrika* **96**:983–990. doi: 10.1093/biomet/asp052

Bekara MEA (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 11

Bekara MEA, Azizi L, Bénet J-J, Durand B (2016) Spatial-temporal variations of bovine tuberculosis incidence in France between 1965 and 2000. *Transbound Emerg Dis* **63**:101–113. doi: 10.1111/tbed.12224

Bekara MEA, Courcoul A, Bénet J-J, Durand B (2014) Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds. *PLoS ONE* **9**:. doi: 10.1371/journal.pone.0108584

Bénet J, Praud A (2014) La tuberculose animale. Polycopié des Unités de maladies contacgieuses des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises. Mérial, Lyon

Bengis RG, Kock RA, Fischer J (2002) Infectious animal diseases: the wildlife/livestock interface. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot* **21**:53–65

Benham PF, Broom DM (1991) Responses of dairy cows to badger urine and faeces on pasture with reference to bovine tuberculosis transmission. *Br Vet J* **147**:517–532. doi: 10.1016/0007-1935(91)90021-E

Benham PF, Broom DM (1989) Interactions between cattle and badgers at pasture with reference to bovine tuberculosis transmission. *Br Vet J* **145**:226–241. doi: 10.1016/0007-1935(89)90075-4

Bentil DE, Murray JD (1993) Modelling bovine tuberculosis in badgers. *J Anim Ecol* **62**:239–250. doi: 10.2307/5355

Beshers T (2016) Estimation de la densité de blaireaux (*Meles meles*) dans les Pyrénées-Atlantiques et représentation des interactions entre blaireaux et bovins dans la problématique actuelle de tuberculose bovine (*Mycobacterium bovis*)

Biek R, O'Hare A, Wright D, et al (2012) Whole genome sequencing reveals local transmission patterns of *Mycobacterium bovis* in sympatric cattle and badger populations. *PLoS Pathog* **8**:e1003008. doi: 10.1371/journal.ppat.1003008

Biet F, Boschiroli ML, Thorel MF, Guilloteau LA (2005) Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Vet Res* **36**:411–436. doi: 10.1051/vetres:2005001

Bilham K, Boyd AC, Preston SG, et al (2017) Badger macrophages fail to produce nitric oxide, a key anti-mycobacterial effector molecule. *Sci Rep* **7**:45470. doi: 10.1038/srep45470

Blum MGB, Nunes MA, Prangle D, Sisson SA (2013) A comparative review of dimension reduction methods in approximate Bayesian computation. *Stat Sci* **28**:189–208. doi: 10.1214/12-STS406

Bodin C (2012) Elaboration et validation d'outils de suivi des populations de Blaireaux européens (*Meles meles*)

Bodin C (2005) Partage de l'espace et relation de voisinage dans une population de blaireaux européens (*Meles meles*). Thèse universitaire, Université Montpellier II

Bodin C, Benhamou S, Poulle M-L (2006) What do European badgers (*Meles meles*) know about the spatial organisation of neighbouring groups? *Behav Processes* **72**:84–90. doi: 10.1016/j.beproc.2006.01.001

Böhm M, Hutchings MR, White PCL (2009) Contact networks in a wildlife-livestock host community: identifying high-risk individuals in the transmission of bovine TB among badgers and cattle. *PLoS ONE* **4**:. doi: 10.1371/journal.pone.0005016

Böhm M, White PCL, Chambers J, et al (2007) Wild deer as a source of infection for livestock and humans in the UK. *Vet J* **174**:260–276. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.11.003

Boschiroli ML, Michelet L, Hauer A, et al (2015) Tuberculose bovine en France: cartographie des souches de *Mycobacterium bovis* entre 2000-2013. Bull Epidemiol Santé Anim

Bouchez-Zacria M (2015) Identification et caractérisation de pâtures « à risque » de tuberculose bovine dans la zone infectée de Côte d'Or. Mémoire pour l'obtention du Master 2 en Santé Publique Dominante Surveillance Epidémiologique des Maladies Humaines et Animales, Université Paris-Sud - UPEC

Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Jabert P, et al (2017) Environmental determinants of the *Mycobacterium bovis* concomitant infection in cattle and badgers in France. *Eur J Wildl Res* **63**:74. doi: 10.1007/s10344-017-1131-4

Braun C (2007) Estimation de la densité du Blaireau d'Europe (*Meles meles*) dans le Piémont bas-rhinois. *Ciconia* **31**:7–18

Brennan PJ, Nikaido H (1995) The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem* **64**:29–63. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.000333

Brooks-Pollock E, Roberts GO, Keeling MJ (2014) A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature* **511**:228–231. doi: 10.1038/nature13529

Brooks-Pollock E, Wood JLN (2015) Eliminating bovine tuberculosis in cattle and badgers: insight from a dynamic model. *Proc R Soc B* **282**:20150374. doi: 10.1098/rspb.2015.0374

Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al (2002) A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**:3684–3689. doi: 10.1073/pnas.052548299

Broughan JM, Crawshaw TR, Downs SH, et al (2013) *Mycobacterium bovis* infections in domesticated non-bovine mammalian species. Part 2: A review of diagnostic methods. *Vet J* **198**:346–351. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.09.007

Broughan JM, Judge J, Ely E, et al (2016) A review of risk factors for bovine tuberculosis infection in cattle in the UK and Ireland. *Epidemiol Infect* **144**:2899–926. doi: 10.1017/S095026881600131X

Byrne AW, Kenny K, Fogarty U, et al (2015) Spatial and temporal analyses of metrics of tuberculosis infection in badgers (*Meles meles*) from the Republic of Ireland: trends in apparent prevalence. Prev Vet Med. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.10.013

Calenge C, Albaret M, Léger F, et al (2016) Premières cartes d'abondance relative de six mustélidés en France; Modélisation des données collectées dans les « carnets de bord petits carnivores » de l'ONCFS. *Faune Sauvage* 17–23

Calenge C, Chadoeuf J, Giraud C, et al (2015) The spatial distribution of Mustelidae in France. *PLoS ONE* **10**:. doi: 10.1371/journal.pone.0121689

Cappelle J, Gaidet N, Iverson SA, et al (2011) Characterizing the interface between wild ducks and poultry to evaluate the potential of transmission of avian pathogens. *Int J Health Geogr* **10**:60. doi: 10.1186/1476-072X-10-60

Caron A, Cappelle J, Cumming GS, et al (2015) Bridge hosts, a missing link for disease ecology in multi-host systems. *Vet Res* **in press**: doi: 10.1186/s13567-015-0217-9

Caron A, Miguel E, Gomo C, et al (2013) Relationship between burden of infection in ungulate populations and wildlife/livestock interfaces. *Epidemiol Infect* **141**:1522–1535. doi: 10.1017/S0950268813000204

Carr GM, Macdonald DW (1986) The sociality of solitary foragers: a model based on resource dispersion. *Anim Behav* **34**:1540–1549. doi: 10.1016/S0003-3472(86)80223-8

Carter SP, Delahay RJ, Smith GC, et al (2007) Culling-induced social perturbation in Eurasian badgers *Meles meles* and the management of TB in cattle: an analysis of a critical problem in applied ecology. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **274**:2769–2777. doi: 10.1098/rspb.2007.0998

Cavalerie L, Courcoul A, Boschiroli M-L, et al (2015) Bovine tuberculosis in France in 2014: a stable situation. Bull Épidémiologique Anim Health Nutr

Chambers MA, Aldwell F, Williams G, et al (2017) The effect of oral vaccination with *Mycobacterium bovis* BCG on the development of tuberculosis in captive European badgers (*Meles meles*). *Front Cell Infect Microbiol* **7**:. doi: 10.3389/fcimb.2017.00006

Chambers MA, Carter SP, Wilson GJ, et al (2014) Vaccination against tuberculosis in badgers and cattle: an overview of the challenges, developments and current research priorities in Great Britain. *Vet Rec* **175**:90–96. doi: 10.1136/vr.102581

Chevalier V, Tran A, Durand B (2013) Predictive modeling of West Nile virus transmission risk in the Mediterranean Basin: how far from landing? *Int J Environ Res Public Health* **11**:67–90. doi: 10.3390/ijerph110100067

Claridge J, Diggle P, McCann CM, et al (2012) *Fasciola hepatica* is associated with failure to detect bovine tuberculosis in dairy cattle. *Nat Commun* **3**:853. doi: 10.1038/ncomms1840

Cleaveland S, Laurenson MK, Taylor LH (2001) Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **356**:991–999. doi: 10.1098/rstb.2001.0889

Clegg TA, Blake M, Healy R, et al (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

Conlan AJK, McKinley TJ, Karolemeas K, et al (2012) Estimating the hidden burden of bovine tuberculosis in Great Britain. *PLOS Comput Biol* **8**:e1002730. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002730

Conseil de l'Europe (1979) Convention relative à la conservation de la vie sauvage et du milieu naturel de l'Europe

Conte A, Goffredo M, Ippoliti C, Meiswinkel R (2007) Influence of biotic and abiotic factors on the distribution and abundance of Culicoides imicola and the Obsoletus Complex in Italy. *Vet Parasitol* **150**:333–344. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.09.021

Corner LAL (2006) The role of wild animal populations in the epidemiology of tuberculosis in domestic animals: How to assess the risk. *Vet Microbiol* **112**:303–312. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.015

Corner LAL, Clegg TA, More SJ, et al (2008) The effect of varying levels of population control on the prevalence of tuberculosis in badgers in Ireland. *Res Vet Sci* **85**:238–249. doi: 10.1016/j.rvsc.2007.11.010

Corner LAL, Murphy D, Gormley E (2011) *Mycobacterium bovis* infection in the Eurasian badger (*Meles meles*): the disease, pathogenesis, epidemiology and control. *J Comp Pathol* **144**:1–24. doi: 10.1016/j.jcpa.2010.10.003

Courtenay O, Reilly LA, Sweeney FP, et al (2006) Is *Mycobacterium bovis* in the environment important for the persistence of bovine tuberculosis? *Biol Lett* **2**:460–462. doi: 10.1098/rsbl.2006.0468

Cowie CE, Marreos N, Gortázar C, et al (2014) Shared risk factors for multiple livestock diseases: a case study of bovine tuberculosis and brucellosis. *Res Vet Sci* **97**:491–497. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.09.002

Cox DR, Donnelly CA, Bourne FJ, et al (2005) Simple model for tuberculosis in cattle and badgers. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**:17588–17593. doi: 10.1073/pnas.0509003102

Cresswell WJ, Harris S, Cheeseman CL, Mallinson PJ (1992) To breed or not to breed: an analysis of the social and density-dependent constraints on the fecundity of female badgers (*Meles meles*). *Philos Trans R Soc B Biol Sci* **338**:393–407. doi: 10.1098/rstb.1992.0157

Crispell J, Zadoks RN, Harris SR, et al (2017) Using whole genome sequencing to investigate transmission in a multi-host system: bovine tuberculosis in New Zealand. *BMC Genomics* **18**:180. doi: 10.1186/s12864-017-3569-x

Csardi G, Nepusz T (2006) The igraph software package for complex network research. InterJournal Complex Systems, 1695, 1–9

Csilléry K, François O, Blum MGB (2012) abc: an R package for approximate Bayesian computation (ABC). *Methods Ecol Evol* **3**:475–479. doi: 10.1111/j.2041-210X.2011.00179.x

Dahlqwist E, Sjölander A (2017) AF: Model-Based Estimation of Confounder-Adjusted Attributable Fractions. R package version 0.1.4. https://CRAN.R-project.org/package=AF

Dale JW, Brittain D, Cataldi AA, et al (2001) Spacer oligonucleotide typing of bacteria of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: recommendations for standardised nomenclature. *Int J Tuberc Lung Dis* **5**:216–219

Daniels MJ, Lees JD, Hutchings MR, Greig A (2003) The ranging behaviour and habitat use of rabbits on farmland and their potential role in the epidemiology of paratuberculosis. *Vet J* **165**:248–257. doi: 10.1016/S1090-0233(02)00238-1

de Garine-Wichatitsky MD (2014) Interfaces faune-bétail dans les socio-écosystèmes de savane. HDR, Habilitation à diriger des recherches -- Systèmes intégrés en biologie, agronomie, géosciences, hydrosciences, environnement (SIBAGHE)

de la Rua-Domenech R, Goodchild AT, Vordermeier HM, et al (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

Dean GS, Rhodes SG, Coad M, et al (2005) Minimum infective dose of *Mycobacterium bovis* in cattle. *Infect Immun* **73**:6467–6471. doi: 10.1128/IAI.73.10.6467-6471.2005

del Monte-Luna P, Brook BW, Zetina-Rejón MJ, Cruz-Escalona VH (2004) The carrying capacity of ecosystems. *Glob Ecol Biogeogr* **13**:485–495. doi: 10.1111/j.1466-822X.2004.00131.x

Del Moral P, Doucet A, Jasra A (2012) An adaptive sequential Monte Carlo method for approximate Bayesian computation. *Stat Comput* **22**:1009–1020. doi: 10.1007/s11222-011-9271-y

Delahay RJ, Cheeseman CL, Clifton-Hadley RS (2001) Wildlife disease reservoirs: the epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in the European badger (*Meles meles*) and other British mammals. *Tuberculosis* **81**:43–49. doi: 10.1054/tube.2000.0266

Delahay RJ, De Leeuw ANS, Barlow AM, et al (2002) The status of *Mycobacterium bovis* infection in UK wild mammals: a review. *Vet J* **164**:90–105. doi: 10.1053/tvjl.2001.0667

Delahay RJ, Langton S, Smith GC, et al (2000) The spatio-temporal distribution of *Mycobacterium bovis* (bovine tuberculosis) infection in a high-density badger population. *J Anim Ecol* **69**:428–441. doi: 10.1046/j.1365-2656.2000.00406.x

Delahay RJ, Smith GC, Barlow AM, et al (2007) Bovine tuberculosis infection in wild mammals in the South-West region of England: a survey of prevalence and a semi-quantitative assessment of the relative risks to cattle. *Vet J* **173**:287–301. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.11.011

Dhondt A (1988) Carrying capacity: a confusing concept. *Acta Oecologica Oecol Gener* **9**:337–346

Do Linh San E (2006) Le blaireau d'Eurasie. Delachaux et Niestlé, Paris

Do Linh San E, Ferrari N, Weber J-M (2007) Socio-spatial organization of Eurasian badgers (*Meles meles*) in a low-density population of central Europe. *Can J Zool* **85**:973–984. doi: 10.1139/Z07-085

Dohoo I, Martin W, Stryhn H (2009) Veterinary epidemiologic research, Second edition. VER Inc., Charlottetown, Prince Edward Island, Canada

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

Doncaster CP, Woodroffe R (1993) Den site can determine shape and size of badger territories: implications for group-living. *Oikos* **66**:88–93. doi: 10.2307/3545199

Donnelly CA, Wei G, Johnston WT, et al (2007) Impacts of widespread badger culling on cattle tuberculosis: concluding analyses from a large-scale field trial. *Int J Infect Dis* **11**:300–308. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.001

Donnelly CA, Woodroffe R, Cox DR, et al (2006) Positive and negative effects of widespread badger culling on tuberculosis in cattle. *Nature* **439**:843–846. doi: 10.1038/nature04454

Drovandi CC, Pettitt AN (2011) Estimation of parameters for macroparasite population evolution using approximate Bayesian computation. *Biometrics* **67**:225–233. doi: 10.1111/j.1541-0420.2010.01410.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

Dubé C, Ribble C, Kelton D, McNab B (2011a) Introduction to network analysis and its implications for animal disease modelling. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot* **30**:425–436. doi: https://doi.org/10.20506/rst.30.2.2043

Dubé C, Ribble C, Kelton D, McNab B (2011b) Estimating potential epidemic size following introduction of a long-incubation disease in scale-free connected networks of milking-cow movements in Ontario, Canada. *Prev Vet Med* **99**:102–111. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.01.013

Dugdale HL, Macdonald DW, Pope LC, Burke T (2007) Polygynandry, extra-group paternity and multiple-paternity litters in European badger (*Meles meles*) social groups. *Mol Ecol* **16**:5294–5306. doi: 10.1111/j.1365-294X.2007.03571.x

Durand B, Zanella G, Biteau-Coroller F, et al (2010) Anatomy of bluetongue virus serotype 8 epizootic wave, France, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* **16**:1861–1868. doi: 10.3201/eid1612.100412

Eastwood B, Menache A, Dalzell F, et al (2018) Spreading of bovine TB by hunting hounds. *Vet Rec* **183**:327–328. doi: 10.1136/vr.k3874

Fediaevsky A, Courcoul A, Boschiroli ML, Reveillaud E (2013) Tuberculose bovine en France en 2012 : des signaux favorables mais une situation toujours complexe dans certaines zones. *Bull Épidémiologique Santé Anim* 4–10

Fenton A, Pedersen AB (2005) Community epidemiology framework for classifying disease threats. *Emerg Infect Dis* **11**:1815–1821. doi: 10.3201/eid1112.050306

Feore S, Montgomery WI (1999) Habitat effects on the spatial ecology of the European badger (*Meles meles*). *J Zool* **247**:537–549. doi: 10.1111/j.1469-7998.1999.tb01015.x

Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, Kaneene JB (2011) A study of the persistence of *Mycobacterium bovis* in the environment under natural weather conditions in Michigan, USA. *Vet Med Int* **2011**:. doi: 10.4061/2011/765430

Fischer E a. J, van Roermund HJW, Hemerik L, et al (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

Flynn RJ, Mulcahy G, Welsh M, et al (2009) Co-Infection of cattle with *Fasciola hepatica* and *Mycobacterium bovis*- immunological consequences. *Transbound Emerg Dis* **56**:269–274. doi: 10.1111/j.1865-1682.2009.01075.x

Fox J, Weisberg S (2011) An {R} companion to applied regression, second edition. Thousand Oaks CA: Sage. URL: http://socserv.socsci.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion

Fragstats (2012) McGarigal, K., SA Cushman, and E Ene. 2012. FRAGSTATS v4: Spatial pattern analysis program for categorical and continuous maps. Computer software program produced by the authors at the University of Massachusetts, Amherst. http://www.umass.edu/landeco/research/fragstats/fragstats.html

Gallagher J, Clifton-Hadley RS (2000) Tuberculosis in badgers; a review of the disease and its significance for other animals. *Res Vet Sci* **69**:203–217. doi: 10.1053/rvsc.2000.0422

Gallagher J, Monies R, Gavier-Widen M, Rule B (1998) Role of infected, non-diseased badgers in the pathogenesis of tuberculosis in the badger. *Vet Rec* **142**:710–714

Garnett BT, Delahay RJ, Roper TJ (2002) Use of cattle farm resources by badgers (*Meles meles*) and risk of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) transmission to cattle. *Proc R Soc B Biol Sci* **269**:1487–1491. doi: 10.1098/rspb.2002.2072

Garnett BT, Delahay RJ, Roper TJ (2005) Ranging behaviour of European badgers (*Meles meles*) in relation to bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) infection. *Appl Anim Behav Sci* **94**:331–340. doi: 10.1016/j.applanim.2005.02.013

Garnett BT, Roper TJ, Delahay RJ (2003) Use of cattle troughs by badgers (*Meles meles*): A potential route for the transmission of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) to cattle. *Appl Anim Behav Sci* **80**:1–8. doi: 10.1016/S0168-1591(02)00204-6

Gaughran A, Kelly DJ, MacWhite T, et al (2018) Super-ranging. A new ranging strategy in European badgers. *PLOS ONE* **13**:e0191818. doi: 10.1371/journal.pone.0191818

Gavier-Widen D, Chambers MA, Palmer N, et al (2001) Pathology of natural Mycobacterium bovis infection in European badgers (Meles meles) and its relationship with bacterial excretion. *Vet Rec* **148**:299–304

Good M, Bakker D, Duignan A, Collins DM (2018) The history of *in vivo* tuberculin testing in bovines: tuberculosis, a “One Health” issue. *Front Vet Sci* **5**:59. doi: 10.3389/fvets.2018.00059

Good M, Clegg TA, Duignan A, More SJ (2011) Impact of the national full herd depopulation policy on the recurrence of bovine tuberculosis in Irish herds, 2003 to 2005. *Vet Rec* **169**:581. doi: 10.1136/vr.d4571

Gopal R, Goodchild A, Hewinson G, et al (2006) Introduction of bovine tuberculosis to north-east England by bought-in cattle. *Vet Rec* **159**:265–271. doi: 10.1136/vr.159.9.265

Gorecki S, Calavas D, Fediaevsky A, et al (2012) Évaluation du dispositif national de surveillance épidémiologique de la tuberculose bovine en France à l’aide de la méthode OASIS. *Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment* 9–12

Gormley E, Corner L (2018) Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection: the badger model as a paradigm for understanding tuberculosis in animals. *Front Vet Sci* **4**:. doi: 10.3389/fvets.2017.00247

Gortázar C, Ruiz-Fons JF, Höfle U (2016) Infections shared with wildlife: an updated perspective. *Eur J Wildl Res* **62**:511–525. doi: 10.1007/s10344-016-1033-x

Gortázar C, Vicente J, Gavier-Widén D (2003) Pathology of bovine tuberculosis in the European wild boar (*Sus scrofa*). *Vet Rec* **152**:779–780. doi: 10.1136/vr.152.25.779

Goszczyński J, Juszko S, Pacia A, Skoczyńska J (2005) Activity of badgers (<i<Meles meles</i>) in Central Poland. *Mamm Biol - Z Für Säugetierkd* **70**:1–11. doi: 10.1078/1616-5047-00171

Gowtage S, Williams GA, Henderson R, et al (2017) Testing of a palatable bait and compatible vaccine carrier for the oral vaccination of European badgers (*Meles meles*) against tuberculosis. Vaccine. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.004

Griffin JM, Hahesy T, Lynch K, et al (1993) The association of cattle husbandry practices, environmental factors and farmer characteristics with the occurence 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 JM, Martin SW, Thorburn MA, et al (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**:75–87. doi: 10.1016/0167-5877(95)00548-X

Griffin J.M. SWM (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* 217–229. doi: 10.1016/0167-5877(95)00571-4

Griffin JM, Williams DH, Kelly GE, et al (2005) The impact of badger removal on the control of tuberculosis in cattle herds in Ireland. *Prev Vet Med* **67**:237–266. doi: 10.1016/j.prevetmed.2004.10.009

Griffiths HI, Thomas DH (1993) The status of the badger *Meles meles* (L., 1758) (*Carnivora, Mustelidae*) in Europe. *Mammal Rev* **23**:17–58. doi: 10.1111/j.1365-2907.1993.tb00415.x

Guillon V, Gully S, Hamelin E, et al (2018) Lutte contre la tuberculose bovine : construction d'une pratique de la prophylaxie par le vétérinaire sanitaire. GEPP, Lyon

Guta S, Casal J, Garcia-Saenz A, et al (2014a) 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

Guta S, Casal J, Napp S, et al (2014b) Epidemiological investigation of bovine tuberculosis herd breakdowns in Spain 2009/2011. *PLoS ONE* **9**:. doi: 10.1371/journal.pone.0104383

Haddad N, Ostyn A, Karoui C, et al (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

Hardstaff JL, Bulling MT, Marion G, et al (2013) Modelling the impact of vaccination on tuberculosis in badgers. *Epidemiol Infect* **141**:1417–1427. doi: 10.1017/S0950268813000642

Hardstaff JL, Bulling MT, Marion G, et al (2012) Impact of external sources of infection on the dynamics of bovine tuberculosis in modelled badger populations. *BMC Vet Res* **8**:92. doi: 10.1186/1746-6148-8-92

Hars J, Richomme C, Boschiroli M-L (2010) La tuberculose bovine dans la faune sauvage en France. *Bull Épidémiologique Santé Anim* 28–31

Hauer A, De Cruz K, Cochard T, et al (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 DT, Cleaveland S, Taylor LH, Laurenson MK (2002) Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerg Infect Dis* **8**:1468–1473. doi: 10.3201/eid0812.010317

Hijmans RJ (2016) raster: Geographic data analysis and modeling. R package version 2.5-8. https://CRAN.R-project.org/package=raster

Humblet M-F, Boschiroli ML, Saegerman C (2009) Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet Res* **40**:. doi: 10.1051/vetres/2009033

Hurvich CM, Tsai C-L (1995) Model selection for extended quasi-likelihood models in small samples. *Biometrics* **51**:1077–1084. doi: 10.2307/2533006

Hutchings MR, Harris S (1997) Effects of farm management practices on cattle grazing behaviour and the potential for transmission of bovine tuberculosis from badgers to cattle. *Vet J* **153**:149–162. doi: 10.1016/S1090-0233(97)80035-4

Hutchings MR, White PCL (2000) Mustelid scent-marking in managed ecosystems: implications for population management. *Mammal Rev* **30**:157–169. doi: 10.1046/j.1365-2907.2000.00065.x

Jabert P (2016) Identification des facteurs paysagers et agricoles associés à l'infection des blaireaux par la tuberculose bovine dans la région du Béarn. Mémoire pour l'obtention du Master 2 en Santé Publique Dominante Surveillance Epidémiologique des Maladies Humaines et Animales, Santé Publique Paris XI - Sciences et Santé Paris XII

Jabot F, Faure T, Dumoulin N, Albert C (2015) EasyABC: Efficient Approximate Bayesian Computation Sampling Schemes. R package version 1.5. https://CRAN.R-project.org/package=EasyABC

Jin R, Good M, More SJ, et al (2013) An association between rainfall and bovine TB in Wicklow, Ireland. *Vet Rec* **173**:452–452. doi: 10.1136/vr.101777

Johnston WT, Gettinby G, Cox DR, et al (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

Jones R m., Ashford R, Cork J, et al (2013) Evaluation of a method to detect <i<Mycobacterium bovis</i>in air samples from infected Eurasian badgers (*Meles meles*) and their setts. *Lett Appl Microbiol* **56**:361–365. doi: 10.1111/lam.12055

Kaneene JB, Bruning-Fann CS, Granger LM, et al (2002) Environmental and farm management factors associated with tuberculosis on cattle farms in northeastern Michigan. *J Am Vet Med Assoc* **221**:837–842

Kao RR, Roberts MG, Ryan TJ (1997) A model of bovine tuberculosis control in domesticated cattle herds. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **264**:1069–1076. doi: 10.1098/rspb.1997.0148

Kean JM, Barlow ND, Hickling GJ (1999) Evaluating potential sources of bovine tuberculosis infection in a New Zealand cattle herd. *N Z J Agric Res* **42**:101–106. doi: 10.1080/00288233.1999.9513358

Keck N, Moyen, JL, Gueneau, E, Boschiroli M-L (2015) Particularités du dépistage et du diagnostic de la tuberculose bovine. *AEEMA* **2014**:5–19

Keeling MJ, Rohani P (2008) Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton University Press

Kelly WR, Collins JD (1978) The health significance of some infectious agents present in animal effluents. *Vet Sci Commun* **2**:95–103. doi: 10.1007/BF02291438

Kowalczyk R, Jędrzejewska B, Zalewski A (2003a) Annual and circadian activity patterns of badgers (*Meles meles*) in Białowieża Primeval Forest (eastern Poland) compared with other Palaearctic populations. *J Biogeogr* **30**:463–472. doi: 10.1046/j.1365-2699.2003.00804.x

Kowalczyk R, Zalewski A, Jedrzejewska B, Jedrzejewski W (2003b) Spatial organization and demography of badgers (*Meles meles*) in Bialowieza Primeval Forest, Poland, and the influence of earthworms on badger densities in Europe. *Can J Zool* **81**:74–87. doi: 10.1139/z02-233

Kruuk H (1978) Spatial organization and territorial behaviour of the European badger *Meles meles*. *J Zool* **184**:1–19. doi: 10.1111/j.1469-7998.1978.tb03262.x

Kruuk H, Parish T (1985) Food, food availability and weight of badgers (*Meles meles*) in relation to agricultural changes. *J Appl Ecol* **22**:705–715. doi: 10.2307/2403223

Kruuk H, Parish T, Brown CAJ, Carrera J (1979) The use of pasture by the European badger (*Meles meles*). *J Appl Ecol* **16**:453–459. doi: 10.2307/2402521

Ladreyt H (2017) Evaluation de stratégies d'assainissement d'un troupeau infecté de tuberculose bovine par abattage partiel. Mémoire pour l'obtention du Certificat d'Etudes Approfondies Vétérinaires en Santé Publique Vétérinaire

Lambert A (1990) Exploitation des ressources alimentaires par le blaireau eurasien (*Meles meles* L. 1758) : de la description du régime à l'étude de la prédation. Université d'Orléans

Lambert S, Hars J, Réveillaud E, et al (2017) Host status of wild roe deer in bovine tuberculosis endemic areas. *Eur J Wildl Res* **63**:15. doi: 10.1007/s10344-016-1071-4

Lara-Romero C, Virgós E, Escribano-Ávila G, et al (2012) Habitat selection by European badgers in Mediterranean semi-arid ecosystems. *J Arid Environ* **76**:43–48. doi: 10.1016/j.jaridenv.2011.08.004

Lebecel Y, GEML G d'Etude des M de L (2010) Le blaireau d'Eurasie *Meles meles* en Lorraine : taille des groupes, succès reproductif et estimation des densités. *Ciconia* **34**:25–38

Lecointre G, Le Guyader H, Visset D (2001) Classification phylogénétique du vivant, 3e edn. Belin, Paris

Lenormand M, Jabot F, Deffuant G (2013) Adaptive approximate Bayesian computation for complex models. *Comput Stat* **28**:2777–2796. doi: 10.1007/s00180-013-0428-3

Lesellier S, Palmer S, Dalley DJ, et al (2006) The safety and immunogenicity of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in European badgers (*Meles meles*). *Vet Immunol Immunopathol* **112**:24–37. doi: 10.1016/j.vetimm.2006.03.009

Lesellier S, Palmer S, Gowtage-Sequiera S, et al (2011) Protection of Eurasian badgers (*Meles meles*) from tuberculosis after intra-muscular vaccination with different doses of BCG. *Vaccine* **29**:3782–3790. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.028

Lloyd-Smith JO, Cross PC, Briggs CJ, et al (2005) Should we expect population thresholds for wildlife disease? *Trends Ecol Evol* **20**:511–519. doi: 10.1016/j.tree.2005.07.004

Macdonald DW (1983) The ecology of carnivore social behaviour. *Nature* **301**:379–384. doi: 10.1038/301379a0

Marjoram P (2013) Approximation Bayesian Computation. *OA Genet* **1**:853

Marsot M, Béral M, Scoizec A, et al (2016) Herd-level risk factors for bovine tuberculosis in French cattle herds. *Prev Vet Med* **131**:. doi: 10.1016/j.prevetmed.2016.07.006

McGarigal K (2015) Fragstasts help. http://www.umass.edu/landeco/research/fragstats/documents/fragstats.help.4.2.pdf. Accessed 3 Jan 2017

Michelet L, De Cruz K, Hénault S, et al (2018) *Mycobacterium bovis* infection of red fox, France. *Emerg Infect Dis* **24**:1150–1153. doi: 10.3201/eid2406.180094

Miller RS, Farnsworth ML, Malmberg JL (2013) Diseases at the livestock–wildlife interface: Status, challenges, and opportunities in the United States. *Prev Vet Med* **110**:119–132. doi: 10.1016/j.prevetmed.2012.11.021

Morgan ER, Milner-Gulland EJ, Torgerson PR, Medley GF (2004) Ruminating on complexity: macroparasites of wildlife and livestock. *Trends Ecol Evol* **19**:181–188. doi: 10.1016/j.tree.2004.01.011

Morris RS, Pfeiffer DU, Jackson R (1994) The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet Microbiol* **40**:153–177. doi: 10.1016/0378-1135(94)90053-1

Morrison ML, Marcot B, Mannan W (2012) Wildlife-habitat relationships: concepts and applications, 3e ed. Island Press

Mouchès A (1981) Eco-éthologie du blaireau européen *Meles meles* L.: statégies d'utilisation de l'habitat et des ressources alimnetaires. PhD thesis, Université Rennes I

Moustakas A, Evans MR (2015) Coupling models of cattle and farms with models of badgers for predicting the dynamics of bovine tuberculosis (TB). *Stoch Environ Res Risk Assess* **29**:623–635. doi: 10.1007/s00477-014-1016-y

Moustakas A, Evans MR (2016) A big-data spatial, temporal and network analysis of bovine tuberculosis between wildlife (badgers) and cattle. *Stoch Environ Res Risk Assess* 1–14. doi: 10.1007/s00477-016-1311-x

Muñoz-Mendoza M, Marreros N, Boadella M, et al (2013) Wild boar tuberculosis in Iberian Atlantic Spain: a different picture from Mediterranean habitats. *BMC Vet Res* **9**:176. doi: 10.1186/1746-6148-9-176

Muñoz-Mendoza M, Romero B, Del Cerro A, et al (2016) Sheep as a potential source of bovine TB: epidemiology, pathology and evaluation of diagnostic techniques. Transbound Emerg Dis. doi: 10.1111/tbed.12325

Murphy D, Costello E, Aldwell FE, et al (2014) Oral vaccination of badgers (*Meles meles*) against tuberculosis: comparison of the protection generated by BCG vaccine strains Pasteur and Danish. *Vet J* **200**:362–367. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.02.031

Napp S, Allepuz A, Mercader I, et al (2013) Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. *Vet Rec* **172**:663. doi: 10.1136/vr.101347

Naranjo V, Gortázar C, Vicente J, de la Fuente J (2008) Evidence of the role of European wild boar as a reservoir of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Vet Microbiol* **127**:1–9. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.10.002

Neill SD, Bryson DG, Pollock JM (2001) Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis* **81**:79–86. doi: 10.1054/tube.2000.0279

Neill SD, Hanna J, O'Brien JJ, McCracken RM (1988) Excretion of *Mycobacterium bovis* by experimentally infected cattle. *Vet Rec* **123**:340–343. doi: 10.1136/vr.123.13.340

Newman MEJ (2002) Assortative mixing in networks. *Phys Rev Lett* **89**:. doi: 10.1103/PhysRevLett.89.208701

Nugent G (2011) Maintenance, spillover and spillback transmission of bovine tuberculosis in multi-host wildlife complexes: A New Zealand case study. *Vet Microbiol* **151**:34–42. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.02.023

Nuñez-Garcia J, Downs SH, Parry JE, et al (2017) Meta-analyses of the sensitivity and specificity of ante-mortem and post-mortem diagnostic tests for bovine tuberculosis in the UK and Ireland. Prev Vet Med. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.02.017

O'Brien J, Elliott S, Hayden TJ (2016) Use of hedgerows as a key element of badger (*Meles meles*) behaviour in Ireland. *Mamm Biol - Z Für Säugetierkd* **81**:104–110. doi: 10.1016/j.mambio.2015.10.004

O'Connor CM, Haydon DT, Kao RR (2012) An ecological and comparative perspective on the control of bovine tuberculosis in Great Britain and the Republic of Ireland. *Prev Vet Med* **104**:185–197. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.11.010

O'Halloran C, Hope JC, Dobromylskyj M, et al (2018) An outbreak of tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* infection in a pack of English Foxhounds (2016–2017). *Transbound Emerg Dis* **0**:1–13. doi: 10.1111/tbed.12969

OIE (2016) Terrestrial Animal Health Code, 25th edn. OIE, Paris

Olea-Popelka FJ, Fitzgerald P, White P, et al (2009) Targeted badger removal and the subsequent risk of bovine tuberculosis in cattle herds in county Laois, Ireland. *Prev Vet Med* **88**:178–184. doi: 10.1016/j.prevetmed.2008.09.008

O'Mahony DT (2015) Badger (*Meles meles*) contact metrics in a medium-density population. *Mamm Biol - Z Für Säugetierkd* **80**:484–490. doi: 10.1016/j.mambio.2015.07.002

O'Mahony DT (2014) Badger-cattle interactions in the rural environment - implications for bovine tuberculosis transmission. TB & Brucellosis Policy Branch, Department of Agriculture and Rural Development, Northern Ireland

Ostfeld RS, Glass GE, Keesing F (2005) Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends Ecol Evol* **20**:328–336. doi: 10.1016/j.tree.2005.03.009

Palisson A (2016) Rôles des contacts entre bovins dans la circulation d'agents infectieux - Importance respective du commerce et du pâturage pour la tuberculose bovine. Université Paris-Saclay

Palisson A, Courcoul A, Durand B (2017) Analysis of the spatial organization of pastures as a contact network, implications for potential disease spread and biosecurity in livestock, France, 2010. *PLOS ONE* **12**:e0169881. doi: 10.1371/journal.pone.0169881

Palisson A, Courcoul A, Durand B (2016) Role of cattle movements in bovine tuberculosis spread in France between 2005 and 2014. *PloS One* **11**:e0152578. doi: 10.1371/journal.pone.0152578

Palmer MV, Thacker TC, Waters WR, et al (2012) *Mycobacterium bovis*: a model pathogen at the interface of livestock, wildlife, and humans. *Vet Med Int* **2012**:236205. doi: 10.1155/2012/236205

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. Etude expérimentale en Côte d'Or. Université de Lyon

Payne A, Boschiroli ML, Gueneau Eric, et al (2013) Bovine tuberculosis in “Eurasian” badgers (*Meles meles*) in France. *Eur J Wildl Res* **59**:331–9. doi: 10.1007/s10344-012-0678-3

Payne A, Chappa S, Hars J, et al (2015) 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

Payne A, Philipon S, Hars J, et al (2017) Wildlife interactions on baited places and waterholes in a French area infected by bovine tuberculosis. *Front Vet Sci* **3**:. doi: 10.3389/fvets.2016.00122

Pebesma E., Bivand RS (2005a) Classes and methods for spatial data in R. R News 5 (2), http://cran.r-project.org/doc/Rnews/

Pebesma EJ (2004) Multivariable geostatistics in S: the gstat package. Computers & Geosciences, 30: 683-691.

Pebesma EJ, Bivand RS (2005b) Classes and methods for spatial data in R. R News 5 (2), https://cran.r-project.org/doc/Rnews/

Perez AM, Ward MP, 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 PB, Chirove F, Govinder KS (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

Phillips CJC, Foster CRW, Morris PA, Teverson R (2003) The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Res Vet Sci* **74**:1–15. doi: 10.1016/S0034-5288(02)00145-5

Pioz M, Guis H, Crespin L, et al (2012) Why did bluetongue spread the way it did? Environmental factors influencing the velocity of bluetongue virus serotype 8 epizootic wave in France. *PloS One* **7**:e43360. doi: 10.1371/journal.pone.0043360

Pollock JM, Neill SD (2002) <i<Mycobacterium bovis</i> infection and tuberculosis in cattle. *Vet J* **163**:115–127. doi: 10.1053/tvjl.2001.0655

Poole DW, McKillop IG (1999) Comparison of the effectiveness of two types of electric fences to exclude badgers. *Crop Prot* **18**:61–66. doi: 10.1016/S0261-2194(98)00099-4

Poole DW, McKillop IG, Western G, et al (2002) Effectiveness of an electric fence to reduce badger (*Meles meles*) damage to field crops. *Crop Prot* **21**:409–417. doi: 10.1016/S0261-2194(01)00123-5

Power AG, Mitchell CE (2004) Pathogen Spillover in Disease Epidemics. *Am Nat* **164**:S79–S89. doi: 10.1086/424610

Praud A, Boireau C, Dufour B (2016) Sensitivity of γ-interferon test used in series after tuberculin test to detect bovine tuberculosis. *Vet Rec* **179**:174–174. doi: 10.1136/vr.103803

Pudlo P, Marin J-M, Estoup A, et al (2016) Reliable ABC model choice via random forests. *Bioinformatics* **32**:859–866. doi: 10.1093/bioinformatics/btv684

QGIS Development Team (2016) QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. http://www.qgis.org/

R Development Core Team (2016) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. http://www.R-project.org.

Rakotomalala R (2015) Pratique de la régression logistique -Régression logistique binaire et polytomique - Version 2.0. http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/pratique_regression_logistique.pdf. Accessed 3 Jan 2017

Réveillaud E (2011) Point épidémiologique sur la tuberculose bovine dans la faune sauvage en Dordogne en 2011 : Evaluation du risque lié au blaireau (*Meles meles*). Thèse de Doctorat vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation Nantes Atlantique-ONIRIS

Réveillaud E (2017) Surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France (dispositif Sylvatub): évaluation de la sensibilité de la surveillance programmée chez les blaireaux. Mémoire pour l'obtention du Master 2 en Santé Publique Dominante Surveillance Epidémiologique des Maladies Humaines et Animales, Université Paris-Sud - Santé UPEC

Rhodes SG, De Leij FAAM, Dale JW (2007) Protozoa as an environmental reservoir of bovine tuberculosis. *Trends Microbiol* **15**:338–339. doi: 10.1016/j.tim.2007.06.001

Richomme C (2018) TB maintenance community: investigation on the role of red foxes. 13e Conférence de l'European Wildlife Disease Association, Larissa, Grèce

Rigaux P, Chanu C (2011) Densité du blaireau d'Eurasie (*Meles meles*) et répartition des terriers dans un paysage rural de moyenne montagne, entre Combrailles et Monts Dôme (Puy-de-Dôme, France). Groupe Mammalogique d'Auvergne

Riley SJ, DeGloria SD, Elliot SD (1999) A terrain ruggedness index that quantifies topographic heterogeneity. *Intermt J Sci* **5**:23–27

Rivière J (2016) Evaluation de dispositif de surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France à l'aide de méthodes épidémiologique, économique et sociologique. Université Paris-Saclay

Rivière J, Le Strat Y, Hendrikx P, Dufour B (2018) Perceptions and acceptability of some stakeholders about the bovine tuberculosis surveillance system for wildlife (Sylvatub) in France. *PloS One* **13**:e0194447. doi: 10.1371/journal.pone.0194447

Rivière J, Reveillaud E, Boschiroli M-L, et al (2013) Sylvatub: bilan d'une première année de surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France. *Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment* 10–15

Robertson A, Palphramand KL, Carter SP, Delahay RJ (2015) Group size correlates with territory size in European badgers: implications for the resource dispersion hypothesis? *Oikos* **124**:507–514. doi: 10.1111/oik.01459

Robinson SE, Everett MG, Christley RM (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

Roper TJ (1994) The European badger *Meles meles*: food specialist or generalist? *J Zool* **234**:437–452. doi: 10.1111/j.1469-7998.1994.tb04858.x

Roper TJ (2010) Badger. Collins, London

Rosalino LM, Loureiro F, Macdonald DW, Santon-Reis M (2005) Dietary shifts of the badger (*Meles meles*) in Mediterranean woodlands: an opportunistic forager with seasonal specialisms. *Mamm Biol - Z Für Säugetierkd* **70**:12–23. doi: 10.1078/1616-5047-00172

Rossi G, De Leo GA, Pongolini S, et al (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

Rossi S, Pioz M, Beard E, et al (2014) Bluetongue dynamics in French wildlife: exploring the driving forces. *Transbound Emerg Dis* **61**:e12-24. doi: 10.1111/tbed.12061

Ruxton GD (1996) The effects of stochasticity and seasonality on modeld dynamics: bovine tuberculosis in badgers. *J Anim Ecol* **65**:495–500. doi: 10.2307/5784

Saidouni Oulebsir A (2014) Tuberculose bovine chez le blaireau (*Meles meles*) en Côte d'Or: caractérisation spatiale du risque et conceptualisation d'un modèle dynamique de propagation

Sala C (2014) Typologie des élevages bovins. Rapport pour le projet OMAR (Observatoire de la Mortalité des Animaux de Rente) pilote. Anses, Lyon

Sappington JM, Longshore KM, Thompson DB (2007) Quantifying landscape ruggedness for animal habitat analysis: a case study using bighorn sheep in the Mojave desert. *J Wildl Manag* **71**:1419–1426. doi: 10.2193/2005-723

Schley L, Schaul M, Roper TJ (2004) Distribution and population density of badgers *Meles meles* in Luxembourg. *Mammal Rev* **34**:233–240. doi: 10.1111/j.1365-2907.2004.00040.x

Siembieda JL, Kock RA, McCracken TA, Newman SH (2011) The role of wildlife in transboundary animal diseases. *Anim Health Res Rev* **12**:95–111. doi: 10.1017/S1466252311000041

Silk MJ, Croft DP, Delahay RJ, et al (2017) Using social network measures in wildlife disease ecology, epidemiology, and management. *BioScience* **67**:245–257. doi: 10.1093/biosci/biw175

Sleeman DP, Davenport J, More SJ, et al (2009) How many Eurasian badgers *Meles meles* L. are there in the Republic of Ireland? *Eur J Wildl Res* **55**:333–344. doi: 10.1007/s10344-008-0244-1

Smith G c., Cheeseman C l., Wilkinson D, Clifton-Hadley R s. (2001) A model of bovine tuberculosis in the badger *Meles meles*: the inclusion of cattle and the use of a live test. *J Appl Ecol* **38**:520–535. doi: 10.1046/j.1365-2664.2001.00610.x

Smith GC, Cheeseman CL (2002) A mathematical model for the control of diseases in wildlife populations: culling, vaccination and fertility control. *Ecol Model* **150**:45–53. doi: 10.1016/S0304-3800(01)00471-9

Smith GC, Cheeseman CL, Clifton-Hadley RS (1997) Modelling the control of bovine tuberculosis in badgers in England: culling and the release of lactating females. *J Appl Ecol* **34**:1375–1386. doi: 10.2307/2405255

Smith GC, Delahay RJ, McDonald RA, Budgey R (2016) Model of selective and non-selective management of badgers (*Meles meles*) to control bovine tuberculosis in badgers and cattle. *PloS One* **11**:e0167206. doi: 10.1371/journal.pone.0167206

Smith GC, McDonald RA, Wilkinson D (2012) Comparing badger (*Meles meles*) management strategies for reducing tuberculosis incidence in cattle. *PLoS ONE* **7**:. doi: 10.1371/journal.pone.0039250

Smith GC, Wilkinson D (2002) Modelling disease spread in a novel host: rabies in the European badger *Meles meles*. *J Appl Ecol* **39**:865–874. doi: 10.1046/j.1365-2664.2002.00773.x

Smith GG, Richards MS, Clifton-Hadley RS, Cheeseman CL (1995) Modelling bovine tuberculosis in badgers in England: preliminary results. *Mammalia* **59**:639–650. doi: 10.1515/mamm.1995.59.4.639

Smith NH, Gordon SV, de la Rua-Domenech R, et al (2006a) Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of *Mycobacterium bovis*. *Nat Rev Microbiol* **4**:670–681. doi: 10.1038/nrmicro1472

Smith NH, Kremer K, Inwald J, et al (2006b) Ecotypes of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Theor Biol* **239**:220–225. doi: 10.1016/j.jtbi.2005.08.036

Smith RL, Schukken YH, Lu Z, et al (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

Sueur C, Sosa S, Pérony N (2015) Analyse des réseaux sociaux appliquée à l'éthologie et l'écologie

Swinton J, Tuyttens F, MacDonald D, et al (1997) A comparison of fertility control and lethal control of bovine tuberculosis in badgers: the impact of perturbation induced transmission. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* **352**:619–631

Sylvatub (2015) Surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France : Dispositif SYLVATUB - Bilan fonctionnel et sanitaire 2014-2015. Plateforme ESA

Taylor SJ, Ahonen LJ, Leij FAAM de, Dale JW (2003) Infection of *Acanthamoeba castellanii* with *Mycobacterium bovis* and *M. bovis* BCG and survival of *M. bovis* within the Amoebae. *Appl Environ Microbiol* **69**:4316–4319. doi: 10.1128/AEM.69.7.4316-4319.2003

Thomas L, Buckland ST, Rexstad EA, et al (2010) Distance software: design and analysis of distance sampling surveys for estimating population size. *J Appl Ecol* **47**:5–14. doi: 10.1111/j.1365-2664.2009.01737.x

Thornton PS (1988) Density and distribution of Badgers in south-west England–a predictive model. *Mammal Rev* **18**:11–23. doi: 10.1111/j.1365-2907.1988.tb00066.x

Tolhurst BA, Delahay RJ, Walker NJ, et al (2009) Behaviour of badgers (*Meles meles*) in farm buildings: Opportunities for the transmission of Mycobacterium bovis to cattle? *Appl Anim Behav Sci* **117**:103–113. doi: 10.1016/j.applanim.2008.10.009

Toma B, Dufour B, Bénet J-J, et al (2010) Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures, 3ème édition. AEEMA

Toni T, Welch D, Strelkowa N, et al (2009) Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface* **6**:187–202. doi: 10.1098/rsif.2008.0172

Tóth G, Jones A, Montanarella L (2013) The LUCAS topsoil database and derived information on the regional variability of cropland topsoil properties in the European Union. *Environ Monit Assess* **185**:7409–7425. doi: 10.1007/s10661-013-3109-3

Turner R (2017) deldir: Delaunay Triangulation and Dirichlet (Voronoi) Tessellation. R package version 0.1-14. https://CRAN.R-project.org/package=deldir

Tuyttens F a. M, Delahay RJ, Macdonald DW, et al (2000) Spatial perturbation caused by a badger (*Meles meles*) culling operation: implications for the function of territoriality and the control of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*). *J Anim Ecol* **69**:815–828. doi: 10.1046/j.1365-2656.2000.00437.x

VanderWaal K, Enns EA, Picasso C, et al (2016) Evaluating empirical contact networks as potential transmission pathways for infectious diseases. *J R Soc Interface* **13**:20160166. doi: 10.1098/rsif.2016.0166

Vial F, Miguel E, T. Johnston W, et al (2015) Bovine tuberculosis risk factors for British herds before and after the 2001 foot-and-mouth epidemic: what have we learned from the TB99 and CCS2005 studies? *Transbound Emerg Dis* **62**:505–515. doi: 10.1111/tbed.12184

Viana M, Mancy R, Biek R, et al (2014) Assembling evidence for identifying reservoirs of infection. *Trends Ecol Evol* **29**:270–279. doi: 10.1016/j.tree.2014.03.002

Vicente J, Höfle U, Fernández-De-Mera IG, Gortazar C (2007) The importance of parasite life history and host density in predicting the impact of infections in red deer. *Oecologia* **152**:655–664. doi: 10.1007/s00442-007-0690-6

Vordermeier M, Ameni G, Berg S, et al (2012) The influence of cattle breed on susceptibility to bovine tuberculosis in Ethiopia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* **35**:227–232. doi: 10.1016/j.cimid.2012.01.003

Vynnycky E, White RG (2010) An introduction to infectious disease modelling. Oxford University Press

Walter WD, Smith R, Vanderklok M, VerCauteren KC (2014) Linking bovine tuberculosis on cattle farms to white-tailed deer and environmental variables using bayesian hierarchical analysis. *PLoS ONE* **9**:e90925. doi: 10.1371/journal.pone.0090925

Wang XF, Chen G (2003) Complex networks: small-world, scale-free and beyond. *IEEE Circuits Syst Mag* **3**:6–20. doi: 10.1109/MCAS.2003.1228503

Ward AI, Judge J, Delahay RJ (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

Ward AI, Tolhurst BA, Walker NJ, et al (2008) Survey of badger access to farm buildings and facilities in relation to contact with cattle. *Vet Rec* **163**:107–111. doi: 10.1136/vr.163.4.107

Weber N, Bearhop S, Dall SRX, et al (2013) Denning behaviour of the European badger (*Meles meles*) correlates with bovine tuberculosis infection status. *Behav Ecol Sociobiol* **67**:471–479. doi: 10.1007/s00265-012-1467-4

Wells JV, Richmond ME (1995) Populations, metapopulations, and species populations: what are they and who should care? *Wildl Soc Bull 1973-2006* **23**:458–462

White PC, Brown JA, Harris S (1993) Badgers (*Meles meles*), cattle and bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*): a hypothesis to explain the influence of habitat on the risk of disease transmission in southwest England. *Proc Biol Sci* **253**:277–284. doi: 10.1098/rspb.1993.0114

White PCL, Harris S (1995) Bovine tuberculosis in badger (*Meles meles*) populations in southwest England: the use of a spatial stochastic simulation model to understand the dynamics of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **349**:391–413. doi: 10.1098/rstb.1995.0126

White PCL, Lewis AJG, Harris S (1997) Fertility control as a means of controlling bovine tuberculosis in badger (*Meles meles*) populations in south–west England: predictions from a spatial stochastic simulation model. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **264**:1737–1747. doi: 10.1098/rspb.1997.0241

Wiens JA (1989) Spatial scaling in ecology. *Funct Ecol* **3**:385–397. doi: 10.2307/2389612

Wilesmith JW (Central VL (1991) Ecological and epidemiological findings from a prospective study of a naturally infected badger population. Publ - Vet Contin Educ Massey Univ N Z

Wilkinson D, Smith GC, Delahay RJ, et al (2000) The effects of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) on mortality in a badger (*Meles meles*) population in England. *J Zool* **250**:389–395. doi: 10.1111/j.1469-7998.2000.tb00782.x

Wilkinson D, Smith GC, Delahay RJ, Cheeseman CL (2004) A model of bovine tuberculosis in the badger *Meles meles*: an evaluation of different vaccination strategies. *J Appl Ecol* **41**:492–501. doi: 10.1111/j.0021-8901.2004.00898.x

Wilson G, Harris S, McLaren G (1997) Changes in the British badger population, 1988 to 1997. People's Trust for Endangered Species London, UK

Wint GRW, Robinson TP, Bourn DM, et al (2002) Mapping bovine tuberculosis in Great Britain using environmental data. *Trends Microbiol* **10**:441–444

Woodroffe R, Donnelly CA, Cox DR, et al (2006) Effects of culling on badger *Meles meles* spatial organization: implications for the control of bovine tuberculosis. *J Appl Ecol* **43**:1–10. doi: 10.1111/j.1365-2664.2005.01144.x

Woodroffe R, Donnelly CA, Ham C, et al (2016) Badgers prefer cattle pasture but avoid cattle: implications for bovine tuberculosis control. *Ecol Lett* **19**:1201–1208. doi: 10.1111/ele.12654

Woodroffe R, Macdonald DW, da Silva J (1995) Dispersal and philopatry in the European badger, *Meles meles*. *J Zool* **237**:227–239. doi: 10.1111/j.1469-7998.1995.tb02760.x

Young JS, Gormley E, Wellington EMH (2005) Molecular detection of <i<Mycobacterium bovis</i> and *Mycobacterium bovis* BCG (Pasteur) in soil. *Appl Environ Microbiol* **71**:1946–1952. doi: 10.1128/AEM.71.4.1946-1952.2005

Zanella G, Durand B, Hars J, et al (2008a) *Mycobacterium bovis* in wildlife in France. *J Wildl Dis* **44**:99–108. doi: 10.7589/0090-3558-44.1.99

Zanella G, Duvauchelle A, Hars J, et al (2008b) Patterns of lesions of bovine tuberculosis in wild red deer and wild boar. *Vet Rec* **163**:43–47

TEXTES REGLEMENTAIRES :

Arrêté du 26 juin 1987 fixant la liste des espèces de gibier dont la chasse est autorisée https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/1987/6/26/ENVN8700064A/jo/texte

Arrêté du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins (dernièrement amendé le 18 août 2014)

Décision 82/72/CEE du Conseil, du 3 décembre 1981, concernant la conclusion de la convention relative à la conservation de la vie sauvage et du milieu naturel de l'Europe (Convention de Berne). https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=legissum%3Al28050

Directive 2003/99/CE du Parlement Européen et du Conseil du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques

Directive 64/432/CEE du Conseil du 26 juin 1964 relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine

Note de service DGAL/SDSPA/N2011-8214 du 20 septembre 2011 : Surveillance épidémiologique de la tuberculose dans la faune sauvage en France : réseau Sylvatub

Note de service DGAL/SDSPA/N2013-8129 du 29 juillet 2013 : Surveillance épidémiologique de la tuberculose dans la faune sauvage en France : réseau Sylvatub

Note de service DGAL/SDSPA/N2013-8162 du 8 octobre 2013 : Protocole expérimental d'évaluation de l'Interféron Gamma

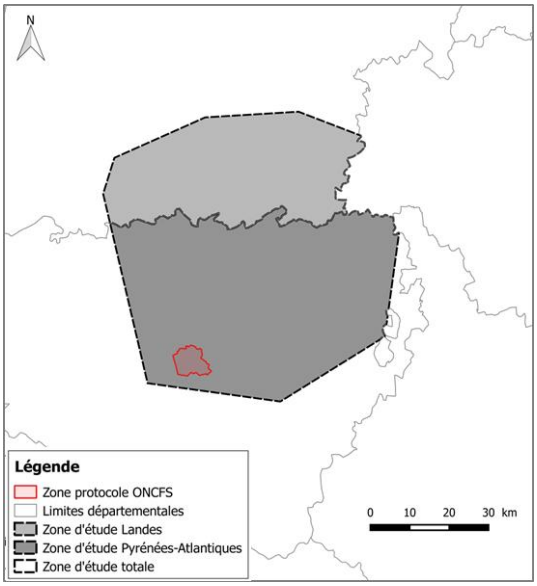
Note de service DGAL/SDSPA/2014-541 du 5 juillet 2014 : Dérogation à l'abattage total de certains troupeaux de bovins infectés de tuberculose –Critères d'éligibilité et protocole applicable

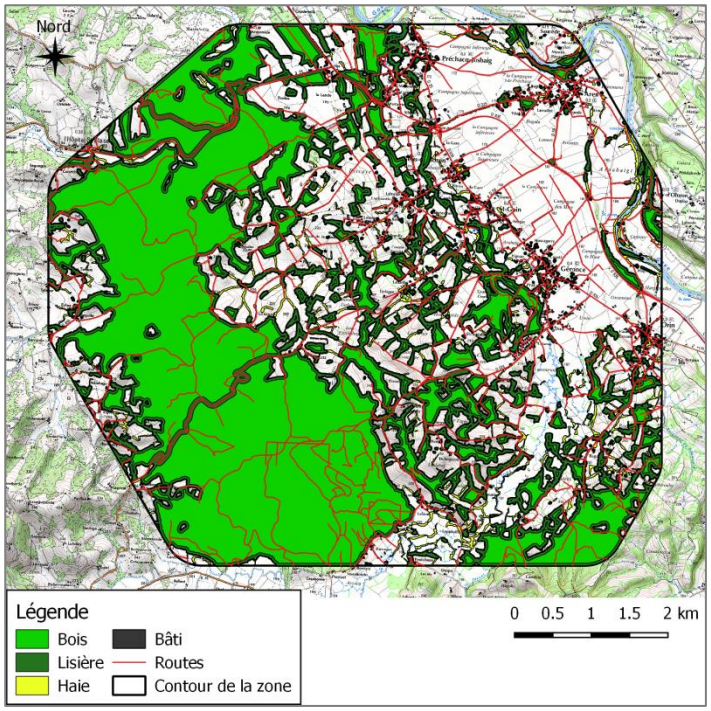
Note de service DGAL/SDSPA/2015-96 du 3 février 2015 : Sylvatub – changement de niveau de surveillance

Note de service DGAL/SDSPA/N2015-556 du 26 juin 2015 : Surveillance épidémiologique de la tuberculose dans la faune sauvage : dispositif Sylvatub

Annexes

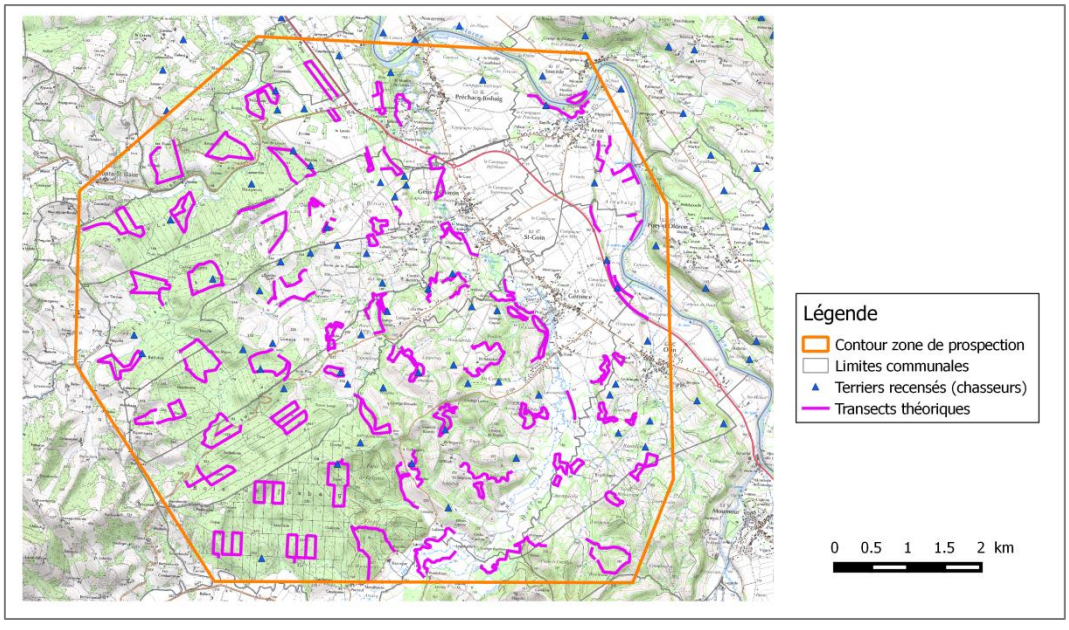
Annexe 1 : Choix de la zone de recensement de terriers de blaireau selon le protocole ONCFS



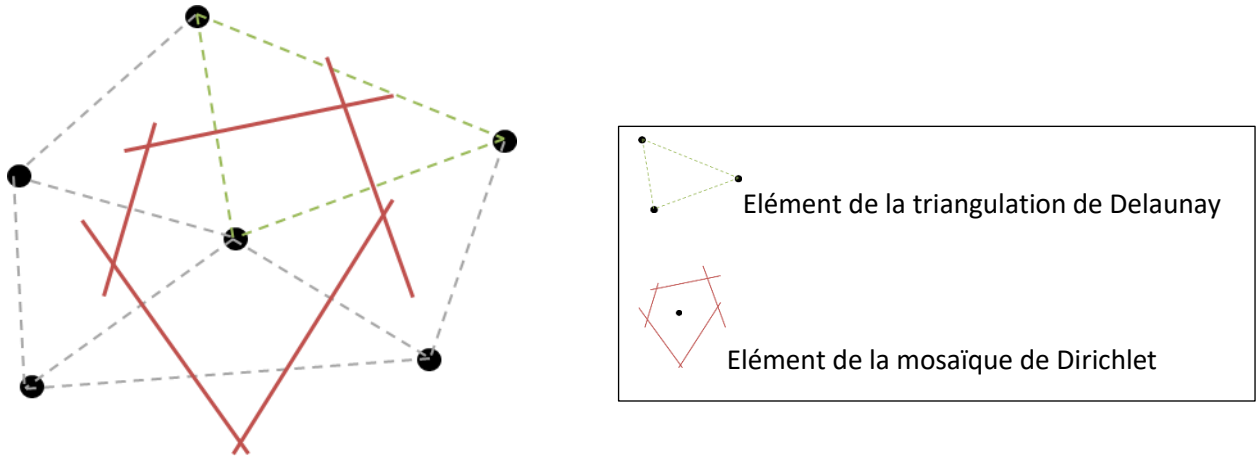


Protocole ONCFS pour le recensement des terriers (Beshers 2016) :

1) Définition d'une zone de 50 km² appartenant à la même petite région agricole
2) Echantillonnage systématique : 50 points sont placés sur une grille couvrant la zone, équidistants les uns des autres
3) Définition des transects (2 km chacun) à partir de ces points dans les milieux considérés comme favorables à l'établissement de terriers : haies, lisières et zones boisées (pas de transect en milieu ouvert) (travail réalisé par l'ONCFS)
4) Prospection des transects sur le terrain et relevé des terriers (fiche terrier avec différentes informations dont les coordonnées GPS, les indices d'activité, le caractère principal eu secondaire,



Annexe 2 : Mosaïque de Dirichlet et triangulation de Delaunay (Roper 2010)



Les points représentent les terriers. Chaque paire de points voisins est reliée par une ligne pointillée. Trois paires de tels points constituent une triangulation de Delaunay (lignes pointillées en vert). Les limites du territoire pour un terrier donné sont obtenues par les médiatrices (ligne rouge) des segments avec les terriers voisins. Le territoire est le polygone issu de l'intersection de ces médiatrices (méthode de la mosaïque de Dirichlet).

Annexe 3 : Typologie des élevages dans la BDNI (Sala 2014)

Observatoire de la Mortalité des Animaux de Rente
-Projet pilote-

Plateforme ESA Épidémiosurveillance en Santé Animale

TYPOLOGIE 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 mâles[1] ni de bovins femelles[2] ; 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

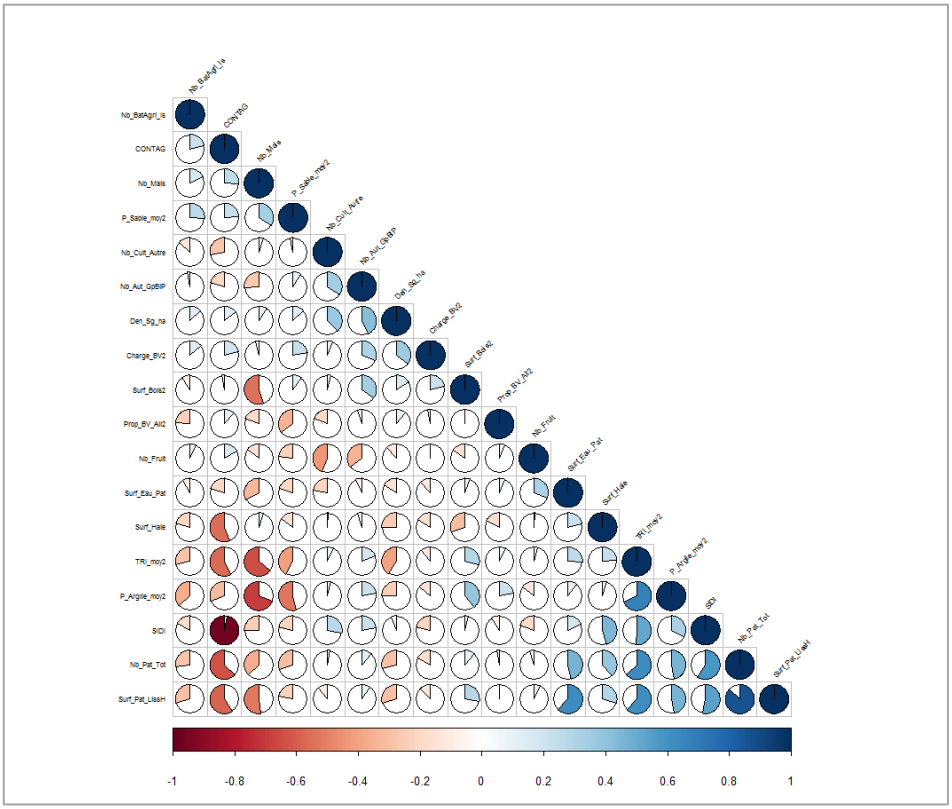
Ce groupe est composé d'élevages ayant eu moins de 10 naissances et ayant vendu à la boucherie au moins 10 mâles de moins de 8 mois et/ou au moins 10 mâles de plus de 8 mois et/ou ayant eu en moyenne plus de 10 femelles de 2 ans et plus et un ratio du nombre moyen de femelles de 2 ans et plus / nombre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

1.3. Les élevages ayant un autre type de production bovine

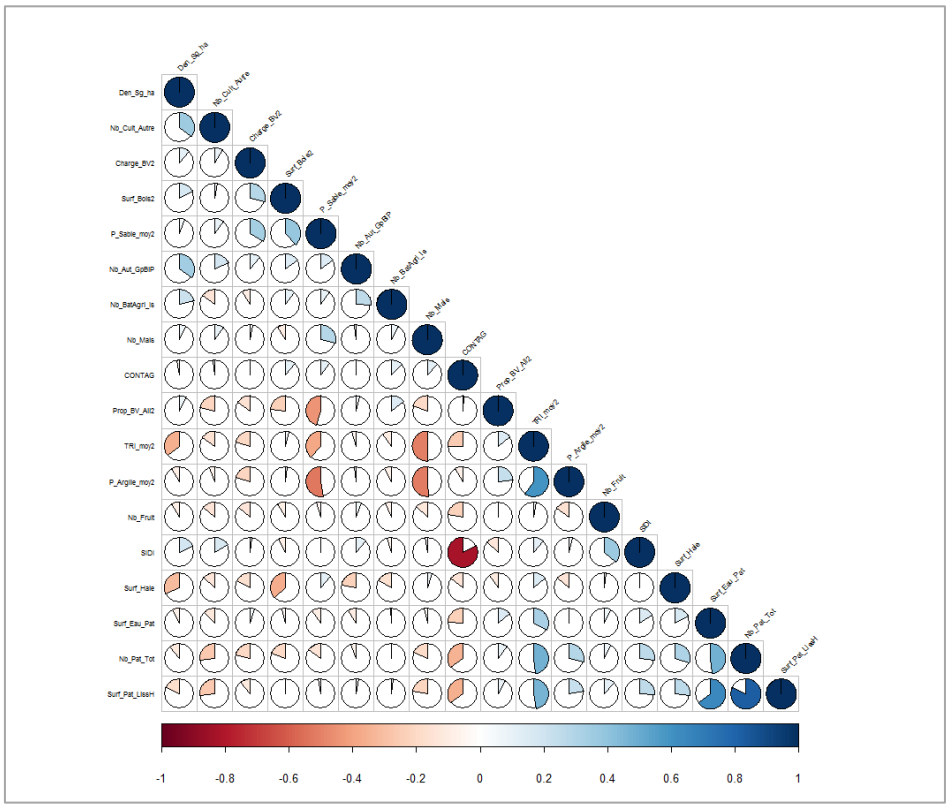
Cette catégorie regroupe les élevages ayant eu moins de 10 naissances, mais ayant eu en moyenne au moins 10 femelles de 2 ans et plus tout en ayant vendu moins de 10 mâles de mois de 8 mois et moins de 10 mâles de plus de 8 mois à la boucherie ; y ont été rattachés les élevages n'entrant dans aucun des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

Annexe 4 : Corrélogrammes unités spatiales de 1000 m de rayon (a) et de 500 m de rayon (b)

a

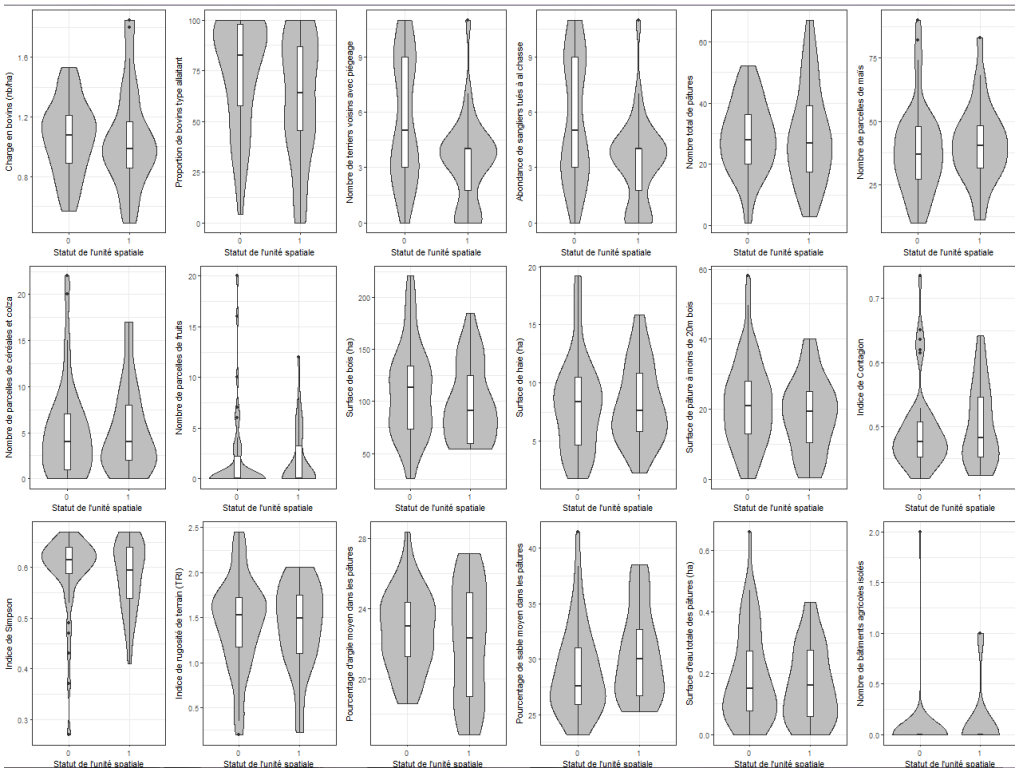


b

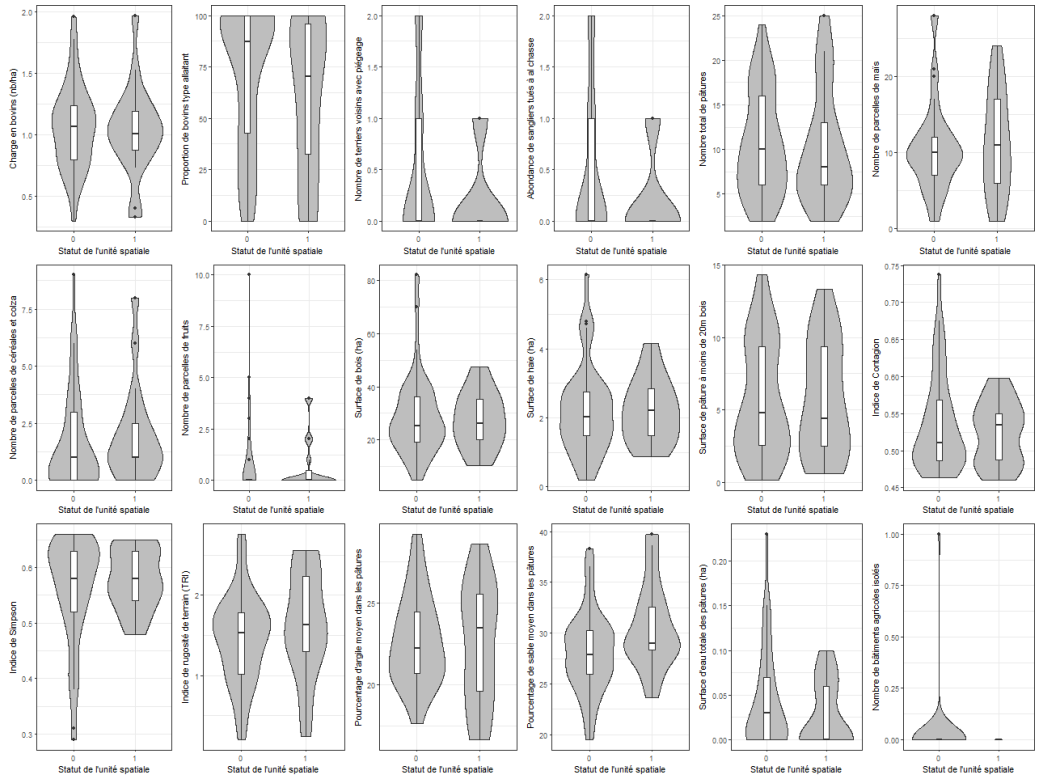


Annexe 5 : Distribution des variables des unités spatiales pour un rayon de 1000 m (a) et de 500 m (b)

a



b



Annexe 6 : Article « Environmental determinants of the Mycobacterium bovis *concomitant infection in cattle and badgers in France »*

Manuscript

Click here to download Manuscript
Article_Badger_Cattle_SUs_retour1_vf.docx

Title: Environmental determinants of the *Mycobacterium bovis* concomitant infection in cattle and badgers in France

Authors:

Malika Bouchez-Zacria[1, 2]

Aurélie Courcoul[2]

Pierre Jabert[3]

Céline Richomme[4]

Benoit Durand[2]

Corresponding author: Benoit Durand - benoit.durand@anses.fr ; Tel: +33 (0)1 49 77 13 34

[1] University Paris-Sud, Orsay, France

[2] University Paris-Est, French Agency for Food, Environment and Occupational Health and Safety (ANSES), Laboratory for Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France

[3] French Ministry of Food, Agriculture and Forest, French Directorate for Food (DGAl), Toulouse, France

[4] Nancy Laboratory for Rabies and Wildlife, French Agency for Food, Environment and Occupational Health and Safety (ANSES), Malzéville, France

Abstract

Landscape epidemiology analyses how environmental characteristics influence pathogen transmission between hosts of one or several species, by inducing constraints on space use by hosts, and/or on pathogen survival in the environment. Here we analysed how environmental variables could be associated with the *Mycobacterium bovis* concomitant infection in both cattle and badgers, in an area of south-western France. We defined circular spatial units (500 m and 1000 m radiuses) centred on 113 setts of trapped badgers and including cattle pastures. The characteristics of spatial units where only one species had been found infected were compared with the ones where both cattle and badgers had been found infected. A multivariate logistic model was used to analyse the association between concomitant infection in both species and three groups of variables describing landscape, animal population and terrain features of spatial units. The terrain ruggedness index of pastures and the percentage of sand in their soil were positively associated with the odds of concomitant infection in cattle and badgers in the spatial units. The number of neighbouring badger groups was negatively associated with the odds of concomitant infection (spatial units of 1000 m radius), whereas the number of crop parcels was positively associated with the odds of concomitant infection (spatial units of 500 m radius). These results suggest that terrain features, badger population structure and food availability may influence the spread of *M. bovis* infection between badgers and cattle, leading to concomitant infection of both species.

Keywords

Bovine tuberculosis - European badger – Cattle – Interface – Landscape epidemiology

Introduction

Many pathogens can circulate both within and between populations of livestock and wildlife species, leading to so-called shared infections (Gortázar et al. 2016). The severity of such infections may be moderate (*e.g.* bovine tuberculosis or bluetongue) or major (*e.g.* African swine fever or Newcastle disease) (Bengis et al. 2002). Some of these infections have a negative impact on livestock production and/or on some endangered species; moreover many of them are zoonotic (Caron et al. 2013; Gortázar et al. 2016).

Analysing the characteristics of the interfaces between populations of both species (*i.e.* the space shared by both wild and domestic hosts) may lead to a better understanding of what eases or constraints the pathogen concomitant persistence in both species (Ostfeld et al. 2005; Chevalier et al. 2013). Indeed, depending on the infection, it may be linked to three types of variables: (i) hosts populations characteristics (*e.g.* density, phenology), (ii) environmental conditions influencing pathogen survival (*e.g.* rainfall, temperature), and (iii) landscape features influencing overlap of space used by wild and domestic hosts (*e.g.* elevation or vegetation type). For instance, the concomitant infection by the paratuberculosis agent (*Mycobacterium avium* sub-species *paratuberculosis*) in both cattle and rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) has been associated with the presence, on pastures, of specific habitats (like gorse scrub) used by rabbits for burrowing and where the concentration of rabbit faeces, containing the pathogen, was higher (Daniels et al. 2003) .

Bovine tuberculosis (bTB) can be caused by three agents belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *M. caprae, M. tuberculosis* or *M. bovis*. In Europe, this infection has been reported in various wild hosts: wild boars (*Sus scrofa*) (Gortázar et al. 2003; Zanella et al. 2008b) , red deers (Zanella et al. 2008a), fallow deers (*Dama dama*), roe deers (*Capreolus capreolus*) (Böhm et al. 2007; Lambert et al. 2017) and badgers (*Meles meles*) (Delahay et al. 2007; Balseiro et al. 2011; Payne et al. 2017). Regarding domestic

hosts, cattle are the main hosts (Palisson et al. 2016; Marsot et al. 2016), but sheep (Muñoz-Mendoza et al. 2013, 2015), goats (Napp et al. 2013) and also pigs (Bailey et al. 2013) can be infected.

Among the *M. tuberculosis complex*, *M. bovis* has been widely studied, mainly due to its major impact in both public and animal health. Thus, it is now known that, although bTB transmission between cattle mainly occurs by direct contacts, domestic and wild bTB-infected animals can also release *M. bovis* in the environment through several excreta (sputum, aerosolized respiratory excretions, saliva, urine and faeces (Phillips et al. 2003; Palmer 2013; Payne 2014). The persistence of *M. bovis* in the environment therefore allows transmission through indirect contacts, within and between wild and domestic hosts. This persistence is influenced by humidity (fostered) (Humblet et al. 2009; Broughan et al. 2016), exposure to sunlight inducing desiccation (reduced) (Kelly and Collins 1978; Humblet et al. 2009) and soil composition (reduced in deep clay soils (Johnston et al. 2005; Vial et al. 2015; Broughan et al. 2016) and fostered in sandy soil (Walter et al. 2014)). Protozoa (Rhodes et al. 2007) and earthworms (*Lumbricus terrestris*) (Barbier et al. 2016) may also play a role in *M. bovis* persistence in soil.

France is officially bTB-free since December 2000. However the infection, which is overwhelmingly due to *M. bovis* in France (bTB will refer to *M. bovis* infection below), still persists in a few regions at a low level. This is the case in South West France, where both badgers and cattle were reported infected (Hauer et al. 2015; Cavalerie et al. 2015). Indeed, this area hosts badger populations, sometimes established in habitats close to cattle farms. Depending on the location, bTB infection was found in both cattle and badgers, in badgers only, or in cattle only. The objective of this study was to identify environmental characteristics associated with bTB concomitant infection in badgers and cattle in the south-west of France. For that purpose, we defined interfaces, in terms of space and time, between

cattle and badgers in the study area, and characterized these interfaces by variables describing landscape, animal population and terrain features. We then identified variables differing between interfaces where only one species was reported infected and interfaces where the two species were reported infected.

Materials and methods

Data

The study area (4343 km²) is located in South West France, at the border of the department of *Pyrénées-Atlantiques* and *Landes* (Fig. 1a).

Cattle

According to the 64/432/EEC Council Directive, bTB surveillance in France includes both post-mortem surveillance at slaughterhouse (meat inspection) and herd testing. Herd testing is performed each year in the study area in the communes (the smallest French administrative subdivisions) where infected farms have been detected as well as in the adjacent communes, using single intradermal tuberculin tests (SITT) or single comparative cervical tuberculin tests (SICCT). Herd testing is biannual in the other communes of the *Landes* department, and triannual in other communes of the *Pyrénées-Atlantiques* department. When *M. bovis* infection is confirmed by polymerase chain reaction (PCR) and/or bacterial culture in a cattle herd (either following a skin test or meat inspection), all the cattle on the farm are slaughtered.

For each farm reported as infected between October 2007 and March 2016 (study period), the dates of declaration of the infection were provided by the French Directorate for Food ("*Direction Générale de l'Alimentation*") (DGAl) of the Ministry of Agriculture and the spoligotypes by the National Reference Laboratory (NRL) (Anses, Maisons-Alfort).

Cattle population data (farm locations at the commune level, sizes and types: dairy, beef, fattening, mixed, small herds and other herds) were obtained from the French cattle tracing system ("*Base de Données Nationale d'Identification*" denoted below BDNI).

Badgers

Since 2012, according to the national surveillance system of bTB in wildlife *Sylvatub*, about 100 badgers per year were trapped, culled and tested for *M. bovis* infection in the study area (Sylvatub 2015). Besides, according to regulated control measures, additional badger culling and testing was implemented: (i) within a 1.5 km radius around infected farms, (ii) within a 2 km radius around setts with infected badgers, (iii) in communes at less than 5 km of communes where infected farms had been found (one badger per sett).

Both trapped and road-killed badgers were considered in the study. Trapping was performed using stopped restraints placed near sett entrances, which was thus considered the sett of the trapped animals. In case of badgers found dead along roads, hunters reported the most probable sett according to their knowledge of the area. Carcasses of badgers were sent to the laboratory of *Pyrénées – Landes* (Lagor, France), after a cold storage in case of a period of transport longer than 24 hours. After a post mortem examination for bTB-like lesions, a pool of lymph nodes (retropharyngeal, tracheobronchial, mediastinal and hepatic) was collected and submitted to culture (mycobacteria isolation) and PCR (mycobacteria identification). In case of bTB suspicion, samples were sent to the NRL for confirmation and spoligotyping in case of *M. bovis* identification (Payne et al. 2013).

The death date, test result (positive/negative) and sett of the trapped and road-killed badgers were provided by DGAl and by the French platform for epidemiological surveillance in animal health, for a period starting in 2012 (first year of bTB surveillance in wildlife in the study area) and ending in 2015 (last available data). Data about age and sex could not be considered due to a large proportion of missing data. Spoligotypes were provided by the NRL.

The earlier beginning date chosen for cattle data (October 2007 –see above) allowed to account for the fact that, for badgers detected infected in 2012, bTB introduction in the badger group might have happened several years earlier.

Badger population data were collected between 2013 and 2015 by hunters who were asked to actively prospect their communes of residence and to report each badger sett they found. This work allowed building a map of 2425 badger setts (Fig. 1b), although without any specification of badger activity (occupied *versus* unoccupied) or type (main, *i.e.* breeding setts, used by all the members of the group *versus* secondary, *i.e.* not always used and not by all group members). For this reason, we conducted in 2016 a preliminary study in a 50 km² bTB-free area (area without badger culling) in the south-west part of the study area. There, setts were counted based on transects, geolocalized and characterized (main/secondary based on size and configuration of setts, and occupied/unoccupied based on signs of activity). All sett locations previously mapped by hunters were also verified. Based on the locations of the main setts with identified badger activity, and using the Dirichlet tessellation method (Roper 2010), the mean size of home ranges was estimated at 119.5 ha (SD = 97.9 ha). In the same area, the average distance between a main occupied sett and the nearest one was estimated at 907 m.

Landscape

Agricultural data were extracted from the *"Relevé Parcellaire Graphique"* (RPG) of 2013 (vector data of agricultural parcel contours), provided by the Ministry of Agriculture. RPG gathers declarations made by farmers for the Common Agricultural Policy (CAP): in order to receive European Union's aids, farmers declare each year the geographic contours and use of their agricultural parcels. Comparison of the 2013 RPG database with the 2014 database did not show significant differences. Consequently, we assumed that the 2013 RPG

database was a reliable picture of agricultural parcels for the present study. Six types of agricultural parcels were considered: pastures, maize, colza, wheat and barley cultures.

Vegetation data were extracted from the BD TOPO VEGETATION® database (2015, vector data), provided by the French National Institute of Geographic and Forest Information (IGN). Four classes of vegetation were considered: forests (including wood, closed forests - pine, deciduous and mixt -, open forests, heathlands, poplar plantations and wooded areas), hedgerows, orchards and areas of grapevines. Data about water courses were extracted from the BD TOPO HYDROGRAPHY® database (2015, vector data) and elevation data from the BD ALTI 5*5® database (2016, raster data with 5x5 m pixels), both provided by IGN. Finally, soil data were extracted from the topsoil database provided by the European Soil Data Center (ESDAC) and stored in a raster file of 500x500 m pixels describing soil composition (20 cm topsoil). This database was built upon the Land Use and Cover Area frame Statistical survey (LUCAS) (Ballabio et al. 2016).

Spatial units

Badger home ranges were represented by circular buffer areas drawn around setts, termed below spatial units (SU). The radius of these SUs was chosen to be consistent with the mean home range size estimated in the area which was of 119.5 ha. We thus defined two distinct radiuses of 500 m and 1000 m, corresponding to home ranges of 78 ha and 314 ha, respectively. This allowed to account for the estimated variability of home range sizes (SD = 97.9 ha), and for the fact that main sett may not be central in badger home ranges. We thereafter considered two analyses: one with SUs of 500 m radius, and another one with SUs of 1000 m radius. In both analyses, only SUs intersecting with at least one pasture were considered (each SU representing a badger-cattle interface).

A *M. bovis* concomitant infection status was then associated to each SU, based on (i) the bTB infection status of the central badger sett and (ii) the bTB infection status of farms

owning the pastures intersecting with the SU. An infected sett was defined as a sett with at least one infected badger, and for which the spoligotype was available. To minimize the risk of misclassification, a non-infected sett was defined as a sett from which at least two badgers were trapped and tested negative. SUs with concomitant infection were defined as SUs in which: (i) the central sett was infected, (ii) at least one pasture intersecting with the SU belonged to an infected farm, and (iii) the same spoligotype was found in the central sett and in the farm. Conversely, SUs without concomitant infection were defined as SUs in which either (i) the central sett was infected but no pasture belonged to an infected farm (or some belonged to an infected farm with a different spoligotype), or (ii) the central sett was not infected, and at least one pasture belonged to an infected farm.

As only SB0821 or SB0832 spoligotypes were shared between cattle and badgers in the area, only these two spoligotypes were considered in the study. Furthermore, to minimize the risk of SU misclassification, we excluded the SUs without concomitant infection in which pastures or setts were reported infected for the first time in 2015.

Statistical analysis

Variables

Each SU was characterized using 18 variables, grouped in 3 categories: landscape, animal population and terrain features (Table 1). The choice of some of these variables is explained below and their calculation method can be found in the electronic supplementary material.

Four variables related to cattle, badger and wild boar population variables were taken into account. The *proportion of beef cattle* in the SU was considered because of the longer grazing period in beef farms than in other farm types. Wild boar population that may visit the SU was described by the *abundance of hunted wild boars*, considering hunting bags in a buffer area around the SU (provided by the Departmental Federations of Hunters at the

commune level) as a proxy for the abundance of this species (hunting campaigns 2012-2013, 2013-2014 and 2015-2016, each from September to February). The size of the buffer around the SUs used to compute this variable (10 km) was chosen according to a previous study reporting that the mean distance between two extreme points of wild boar home ranges was between 4.7 km to 10.1 km (estimated home ranges with a kernel based on GPS tracking on 11 wild boars, each one followed during a mean duration of 127.5 days) (Payne 2014).

Ten variables related to landscape were considered, mainly because of their relation to food availability for badgers. Pastures are attractive for badgers mainly because of earth worms (*Lumbricus terrestris*), which can represent a great part of their diet (Do Linh San 2006; Roper 2010; Payne 2014). Cereals (including barley and wheat here), colza and maize are also consumed by badgers when available, as well as fruits (here, orchard and vine) (Do Linh San 2006; Roper 2010). In addition, forest borders are known to be appreciated by badgers (Payne 2014), that is why we considered the *surface of pastures at less than 20 m of a forest area*. The *contagion* and the *Simpson*'s indexes (Fragstats 2012) characterized the diversity and distribution of the above landcover classes within the SUs. Isolated farm buildings (*i.e.* buildings more than 200 m away from villages or cities buildings) are often used for feed storage and badgers have already been detected visiting them (Ward et al. 2010; Payne 2014); their presence has also been found to be associated with a higher risk of bTB infection in cattle in France (Marsot et al. 2016).

Four variables depicting terrain features were chosen because of their relation to *M. bovis* persistence (soil composition, terrain ruggedness and presence of water) (Table 1).

Statistical analysis

We implemented the same methodology for the SUs with a 500 m and a 1000 m buffer radius. The unit of interest was the SU. We modelled the probability of being a SU with bTB concomitant infection in both badgers and cattle using a multivariate logistic regression

model. We first assessed whether the variables were correlated using Spearman's correlation coefficient (ρ). If $\rho > 0.80$, one of the variables was excluded from the model, to avoid collinearity (the variable with the lowest P was retained, using an univariate analysis). Variables with a single value (*e.g.* 0 or 100) in more than 90% of the observations were excluded from the analysis. Variables for which more than one third of the variable's observations had the same value were treated as binary variables. We then checked the absence of multicollinearity in the dataset, based on variance inflation factor (VIF), using a threshold of 10 (Dohoo et al. 2009). As the number k of parameters to estimate was high compared to the number n of observations ($n/k < 40$), model assessment was based on the corrected Akaike criterion: $AICc = -2\,LL + 2k + \frac{2k(k+1)}{n-k-1}$, where LL is the log-likelihood of the model (Hurvich and Tsai 1995). We used a backwards variable selection, to obtain a parsimonious final model, according to the $AICc$. Odds ratio (OR) and their associated 95% confidence intervals were computed using, for quantitative variable, the interquartile range (IQR).

The fit quality of the model was assessed by computing the area under the ROC curve (AUC), and the associated 95% confidence interval (Dohoo et al. 2009). An AUC between 0.7 and 0.8 reflects an acceptable discrimination capacity of the model, and an AUC greater than 0.8, an excellent one (Rakotomalala 2015). An internal validation was performed using a leave-one-out approach: the model was fitted repeatedly, with one observation left out (Dohoo et al. 2009). The average AUC thus obtained was compared with the AUC obtained with the full dataset: close values suggest that a good reliability of the model, whereas a lower average AUC suggests an overfitting of the model to observations.

We finally checked the absence of spatial autocorrelation between residuals, using the package gstat (Pebesma 2004). First, we plotted the deviance residuals of the model function of SU coordinates, in order to visually check for potential aggregation. We also plotted both

cloud and sample variograms, representing the semi-variance of deviance residuals for each pair of SUs depending on the distance between them. A variogram with an increasing semi-variance of residuals for increasing distances between SUs is in favor of spatial autocorrelation.

We used QGIS® software version 2.12 (QGIS Development Team 2016) and R® software version 3.3.2 (R Development Core Team 2016). Spatial computations in R were done with packages sp (Pebesma and Bivand 2005), raster (Hijmans 2016) and foreign (R Core Team 2016). *Contagion* and *Simpson*'s indexes were computed using Fragstats® software version 4.2 (Fragstats 2012).

Results

The study area included 244 setts with at least one badger trapped and tested for *M. bovis* infection between April 2012 and November 2015. Among these setts, 42 were reported as infected (36 with the spoligotype SB0821 and 6 SB0832). We excluded 131 setts from which only one single badger had been trapped and tested negative. Finally 113 setts (42 considered as infected and 71 as non-infected) were considered for the construction of spatial units (Fig. 1b)

Spatial units

The location of both spoligotypes appeared geographically distinct, with SB0821 in the north-east and SB0832 in the south-west parts of the study area (Fig. 2). Seventy-two SUs of 1000 m radius were defined and included in the study, among which 28 were SUs with concomitant infection: 23 SB0821 and 5 SB0832 (Fig. 3). No significant difference of SU concomitant infection status was observed between spoligotypes (Fisher's test, P = 1.0). Sixty SUs of 500 m radius were defined and included in the study, among which 19 were SUs with

concomitant infection (15 SB0821 and 4 SB0832) (Fig. 3). No significant difference of SU concomitant infection status was observed between spoligotypes (Fisher's test, P = 0.7).

Statistical analysis

In the 1000 m radius spatial units, strong correlations were observed between the *contagion* and *Simpson*'s indexes, and between the *surface of pastures at less than 20 m of a forest area* and the *number of pastures*. Based on univariate analyses, the *Simpson*'s diversity index and the *number of pastures* were excluded. The number of *isolated farm buildings* was also excluded as such buildings were absent in more than 90% of the SUs, and the *number of parcels of fruits* was transformed into a binary variable. After checking for the absence of multicollinearity, the 15 remaining variables were kept and included in the complete model. Regarding the 500 m radius SUs, the *Simpson*'s index and the the number of *isolated farm buildings* were excluded from the analysis for the same reason as above as well as the the *surface of pastures at less than 20 m from a forest area*, due to a strong correlation with the *number of pastures*. Besides, 5 variables were transformed into binary variables: the *proportion of beef cattle*, the *number of neighbouring badger groups* that may visit the SU, the *number of cereal or colza parcels*, the *number of parcels of fruits*, and the *surface of water*. Fifteen variables were finally included variables in the complete model.

In both 1000 m radius SUs and 500 m radius SUs models, the best model (according to AICc) included five variables (Table 2), among which three were significantly associated with the SU concomitant infection status. Two of these three variables were associated in both models with increased odds of concomitant infection: the mean *terrain ruggedness index* of pastures (OR of 5.2 in 1000 m radius SUs and 4.2 in 500 m radius SUs) and the *percentage of sand* in pasture topsoil (OR of 2.3 in 1000 m radius SUs and 4.4 in 500 m radius SUs). The third variable was different between the two models: the *number of neighbouring badger groups* that may visit the SU was associated with decreased odds of concomitant infection in

1000 m radius SUs (OR: 0.1), whereas the *presence of cereal or colza parcels* was associated to increased odds of concomitant infection in 500 m radius SUs (OR: 12.9) (Table 2). The fit quality of the models was good, with AUCs of 0.82 (95% CI: 0.71-0.93) for the model of 1000 m radius SUs, and 0.83 (95% CI: 0.73-0.94) for the model of 500 m radius SUs (Table 2). The leave-one-out internal validation suggested a good reliability of the model, with mean AUC values of 0.82 (range: 0.81-0.85) for the model of 1000 m radius SUs, and 0.83 (range: 0.82-0.87) for the model of 500 m radius SUs.

The bubble plot of deviance residuals did not indicate any spatial autocorrelation in both 1000 m and 500 m radius SUs models (Fig. 4) and neither did the variograms in the 1000 m radius SUs. Variograms appeared less clear for 500 m radius SUs, but the presence of medium semi-variances at low and high distances suggested an absence of spatial autocorrelation (see electronic supplementary material).

Discussion

This study aimed at identifying environmental factors that may influence the probability of *M. bovis* concomitant infection in badgers and cattle in South-West France. We did not make any hypothesis about the species infected first, which could be either the bovine or the badger. We thus defined the badger-cattle interface as areas shared by the two species (*i.e.* pastures close to an occupied badger sett) and identified the variables associated with the bTB concomitant infection in both species (*i.e.* both species infected with the same spoligotype within the spatial unit). To take into account the variability of badger home ranges, two sizes of spatial units were considered (areas within a 500 m or a 1000 m radius from the badger sett). Two variables, the mean *terrain ruggedness index* of pastures and the mean *percentage of sand* in pasture topsoil, were significantly associated with badger-cattle bTB concomitant infection in both models as well as one additional variable in each model: the *number of neighbouring badger groups* that may visit the SU in the model with the 1000 m radius spatial

units and the *presence of cereal or colza parcels* in the model with the 500 m radius spatial units.

The *terrain ruggedness index* quantifies the topographic heterogeneity. The microrelief can give conditions in favour of *M. bovis* survival as maintaining humidity in the soil surface (Humblet et al. 2009; Broughan et al. 2016). The more the terrain of a pasture is rugged, the more rain can be retained, favouring the formation and persistence of wet sites where mycobacteria can survive. The *terrain ruggedness index* is also linked to the slope, and concomitant infection might be enhanced in steep pastures, which are less accessible to agricultural vehicles than flatter ones: such pastures may then be more attractive for badgers, known to avoid human activities (Lara-Romero et al. 2012). Therefore, the association between the *terrain ruggedness index* and the bTB concomitant infection in both species can be related to an enhanced bacteria survival in these rugged areas and/or a preferential use of sloping areas by badgers.

A high *percentage of sand* in the topsoil of the SUs pastures was also shown to be associated with a higher bTB concomitant infection in both species. At first sight, this result might appear counter-intuitive as sandy soils are associated with a high draining capacity. Nonetheless, our result is consistent with another study conducted in Michigan in which the authors showed that a 1% increase in proportion of sandy soil resulted in a 3.6% increase in odds of infection in cattle farms. They explained their results as follows: during desiccation, sand (particle size > 2 μm) allows maintaining soil structure, and the persistence of moisture where the bacteria may survive (Walter et al. 2014). In the present study, the size of the sand particles was between 50 and 200 μm (> 2 μm) (Ballabio et al. 2016) and the above assumption is also applicable, such sand particles (larger than in the Michigan study) allowing to maintain a constant soil structure with favorable conditions (humidity and darkness) for *M. bovis* survival.

An increased *number of badger neighbouring groups* was associated with a decrease in bTB concomitant infection in both badgers and cattle. This result can be explained by a reduced mobility of badgers in the spatial units with numerous other social groups in the vicinity. This is consistent with badger territoriality. Indeed, badgers have a knowledge of their own belonging group and of its spatial organization: when released away from their own sett, they return to it (Bodin et al. 2006). Moreover, inter-group contacts between badgers seem to be very limited: in a recent study conducted on 15 badgers in Northern Ireland (where the density of badgers is close to our study area, i.e. 1-3 badgers/km² (Byrne et al. 2015)), with 12 969 interactions recorded, less than 1% of all contacts occurred between two different groups (and these infrequent interactions occurred only between directly adjacent groups) (O'Mahony 2015).

The *presence of parcels of cereal* (wheat and barley) *or colza* within the 500 m from the badger sett was associated with an increased bTB concomitant infection in cattle and badgers. Although badgers can in some conditions eat mainly earthworms (Kruuk et al. 1979; Kowalczyk et al. 2003), their diet can also contain insects, vertebrate preys, fruits and cereal and badgers should be considered opportunist feeders (Roper 1994, 2010; Rosalino et al. 2005). These results are consistent with this last conception: badgers, looking for food, explore the entire spatial unit; the more patches of crops there are, the more badgers move, cross pastures and may increase the probability of bTB concomitant infection in badgers and cattle. It is worth noting that we chose to work with a number of parcels of crops rather than a surface. Indeed, it has been shown that the number of patches is more important than their surface, each parcel being an opportunity to find a new food resource (Macdonald 1983; Carr and Macdonald 1986; Bodin 2005).

In the present study, we considered two sizes for the buffers around setts: 500 m leading to a spatial unit of 78 ha and 1000 m leading to a spatial unit of 314 ha. These surfaces are

consistent with badger home ranges reported in other French studies, with similar densities of badgers. In Northeastern France, badger group home ranges were found to be between 90 ha and 200 ha, depending on the season (homes ranges being larger in summer than in winter and intermediate in autumn and spring) and individual home ranges between 9 and 64 ha (Bodin 2005). In another study in *Côte d'Or*, France, individual badger home ranges were found to be between 24.3 ha and 222.9 ha (Payne 2014). Therefore, the 500 m radius SU might better be considered as a proxy for individual home ranges and the 1000 m SUs as a proxy for group home ranges.

We assumed that badger setts were in the centre of home ranges (*i.e.* spatial units). This central position is obviously not always observed in the field. Several studies showed that the main sett might be localized anywhere in the home range and even near the border of the group home range (Bodin 2005; Roper 2010). By using slightly larger home ranges than those reported in studies in France, we tried to take into account this variability in main sett location.

To explain the bTB concomitant infection in badgers and cattle, the hypothesis of a transmission between the two species appears plausible and is often made in the literature on this subject (White et al. 1993; Delahay et al. 2007; Balseiro et al. 2013), although the relative importance of direct and indirect contacts in bTB transmission between badgers and cattle remains open for debate. Indeed, in North-East England, a study using proximity loggers showed infrequent but nevertheless direct contacts between cattle and badgers: five cattle out of 13 came into contact (≤ 2.5 m) with badgers, over a six-month period (Böhm et al. 2009). However, many studies tend to validate the hypothesis of the prominent importance of indirect contacts in the transmission. In Cornwall, southwestern Britain, a study conducted on collared cattle did neither evidence any direct contact with contact-collared badgers (among 2914 nights), nor with GPS-collared badgers (among 5380 nights) (Woodroffe et al. 2016). In

Ireland, a study on proximity-collared cattle (n=92) and badgers (n=15) allowed recording 439 776 interactions between the two species but no close interaction (< 2 m) (O'Mahony 2014). In our study, two of variables associated with increased odds of concomitant infection characterized the soil of pastures shared by badgers and cattle. This result is consistent with the persistence of *M. bovis* in the environment and suggests that, in our study, part of concomitant infections may be due to bTB transmission between badgers and cattle through indirect contacts.

Spatial units were defined as the intersection between badger home ranges and pastures. Infection status of spatial units was based on the infection status of trapped badgers, and on the infection status of farms owning the pastures. This latter proxy can be challenged because the number of infected cattle per infected farm is usually low, and these infected cattle may not have grazed on all the pastures of the farm. This could have led us to misclassify some pastures, as infected while they were not (*i.e.* infected cattle did not graze on them), and to overestimate the number of SUs with concomitant infection, especially when the number of pastures belonging to infected herds was weak. Among 19 SUs of 500 m radius and 23 of 1000 m radius classified as SUs with concomitant infection, 10 and respectively 11 were classified as such while including a single pasture belonging to an infected farm. Therefore, it would be interesting to have access to detailed data on cattle movements between pastures and on the individual bTB status of animals in infected farms, although such data would probably be difficult to obtain as they are usually not routinely recorded by breeders.

Conclusions

We showed that some environmental characteristics related to soil features in pastures, badger population structure and food availability for badgers were associated with the probability of bTB concomitant infection in both badgers and cattle in South West France. This study is a first step towards a better understanding of bTB transmission between badgers

and cattle in France. It highlights that the bacterium survival in the soil seems a major driver of bTB concomitant infection in cattle and badgers in this area. In order to clarify the mechanisms involved, such as transmission between the two species, new technics as whole genome sequencing will be helpful in the future. However, our results could be used to identify pastures potentially more risky regarding bTB concomitant infection in both badgers and cattle, and thereafter, to target biosafety measures.

Acknowledgements

This work was financially supported by the French Ministry of Food, Agriculture and Forest, Directorate General for Food (DGAl), and by the University of Paris-Sud, which both funded Malika Bouchez-Zacria's PhD grant. We thank Timothé Beshers, Sandrine Ruette (French agency for hunting and wildlife - ONCFS), Christian Peboscq (*Pyrénées-Atlantiques* Departmental Federation of Hunters - FDC 64), and all the hunters of the *Pyrénées-Atlantiques* and *Landes* for the census of badger setts in the study area. We thank Edouard Reveillaud, coordinator of Sylvatub's network. We also thank all the members of Malika Bouchez-Zacria's PhD committee: Sophie Rossi (French agency for hunting and wildlife - ONCFS), Sandrine Lesellier (Animal and Plant Health Agency - APHA), Elisabeta Vergu (French National Institute for Agricultural Research - INRA), Lisa Cavalerie (DGAl), Maria-Laura Boschiroli (ANSES), and Sandrine Ruette (ONCFS) who also co-supervising the work of Timothé Beshers. We also thank Alexandre Caron for his helpful comments on the first draft and anonymous reviewers which comments contributed to improve the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

Bailey SS, Crawshaw TR, Smith NH, Palgrave CJ (2013) *Mycobacterium bovis* infection in domestic pigs in Great Britain. Vet J 198:391–397. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.08.035

Ballabio C, Panagos P, Monatanarella L (2016) Mapping topsoil physical properties at European scale using the LUCAS database. Geoderma 261:110–123. doi: 10.1016/j.geoderma.2015.07.006

Balseiro A, González-Quirós P, Rodríguez Ó, et al (2013) Spatial relationships between Eurasian badgers (*Meles meles*) and cattle infected with *Mycobacterium bovis* in Northern Spain. Vet J 197:739–745. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.03.017

Balseiro A, Rodríguez O, González-Quirós P, et al (2011) Infection of Eurasian badgers (*Meles meles*) with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium* complex in Spain. Vet J 190:e21–e25. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.04.012

Barbier E, Chantemesse B, Rochelet M, et al (2016) Rapid dissemination of *M. bovis* from cattle dung to soil by the earthworm *Lumbricus terrestris*. Vet Microbiol. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.01.025

Bengis RG, Kock RA, Fischer J (2002) Infectious animal diseases: the wildlife/livestock interface. Rev Sci Tech Int Off Epizoot 21:53–65.

Bodin C (2005) Partage de l'espace et relation de voisinage dans une population de blaireaux européens (*Meles meles*). Thèse universitaire, Université Montpellier II

Bodin C, Benhamou S, Poulle M-L (2006) What do European badgers (*Meles meles*) know about the spatial organisation of neighbouring groups? Behav Processes 72:84–90. doi: 10.1016/j.beproc.2006.01.001

Böhm M, Hutchings MR, White PCL (2009) Contact networks in a wildlife-livestock host community: identifying high-risk individuals in the transmission of bovine TB among badgers and cattle. PLoS ONE. doi: 10.1371/journal.pone.0005016

Böhm M, White PCL, Chambers J, et al (2007) Wild deer as a source of infection for livestock and humans in the UK. Vet J 174:260–276. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.11.003

Broughan JM, Judge J, Ely E, et al (2016) A review of risk factors for bovine tuberculosis infection in cattle in the UK and Ireland. Epidemiol Infect 1–28. doi: 10.1017/S095026881600131X

Byrne AW, Kenny K, Fogarty U, et al (2015) Spatial and temporal analyses of metrics of tuberculosis infection in badgers (*Meles meles*) from the Republic of Ireland: trends in apparent prevalence. Prev Vet Med. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.10.013

Caron A, Miguel E, Gomo C, et al (2013) Relationship between burden of infection in ungulate populations and wildlife/livestock interfaces. Epidemiol Infect 141:1522–1535. doi: 10.1017/S0950268813000204

Carr GM, Macdonald DW (1986) The sociality of solitary foragers: a model based on resource dispersion. Anim Behav 34:1540–1549. doi: 10.1016/S0003-3472(86)80223-8

Cavalerie L, Courcoul A, Boschiroli M-L, et al (2015) Bovine tuberculosis in France in 2014: a stable situation.

Chevalier V, Tran A, Durand B (2013) Predictive modeling of West Nile virus transmission risk in the Mediterranean Basin: how far from landing? Int J Environ Res Public Health 11:67–90. doi: 10.3390/ijerph110100067

Daniels MJ, Lees JD, Hutchings MR, Greig A (2003) The ranging behaviour and habitat use of rabbits on farmland and their potential role in the epidemiology of paratuberculosis. Vet J 165:248–257. doi: 10.1016/S1090-0233(02)00238-1

Delahay RJ, Smith GC, Barlow AM, et al (2007) Bovine tuberculosis infection in wild mammals in the South-West region of England: a survey of prevalence and a semi-quantitative assessment of the relative risks to cattle. Vet J 173:287–301. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.11.011

Dohoo I, Martin W, Stryhn H (2009) Veterinary epidemiologic research, Second edition. VER Inc.

Do Linh San E (2006) Le blaireau d'Eurasie. Delachaux

Fragstats (2012) McGarigal, K., SA Cushman, and E Ene. 2012. FRAGSTATS v4: Spatial pattern analysis program for categorical and continuous maps. Computer software program produced by the authors at the University of Massachusetts, Amherst. http://www.umass.edu/landeco/research/fragstats/fragstats.html.

Gortázar C, Ruiz-Fons JF, Höfle U (2016) Infections shared with wildlife: an updated perspective. Eur J Wildl Res 62:511–525. doi: 10.1007/s10344-016-1033-x

Gortázar C, Vicente J, Gavier-Widén D (2003) Pathology of bovine tuberculosis in the European wild boar (*Sus scrofa*). Vet Rec 152:779–780.

Hauer A, De Cruz K, Cochard T, et al (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

Hijmans RJ (2016) raster: Geographic data analysis and modeling. R package version 2.5-8. https://CRAN.R-project.org/package=raster.

Humblet M-F, Boschiroli ML, Saegerman C (2009) Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. Vet Res. doi: 10.1051/vetres/2009033

Hurvich CM, Tsai C-L (1995) Model selection for extended quasi-likelihood models in small samples. Biometrics 51:1077–1084. doi: 10.2307/2533006

Johnston WT, Gettinby G, Cox DR, et al (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

Kelly WR, Collins JD (1978) The health significance of some infectious agents present in animal effluents. Vet Sci Commun 2:95–103. doi: 10.1007/BF02291438

Kowalczyk R, Zalewski A, Jedrzejewska B, Jedrzejewski W (2003) Spatial organization and demography of badgers (*Meles meles*) in Bialowieza Primeval Forest, Poland, and the influence of earthworms on badger densities in Europe. Can J Zool 81:74–87. doi: 10.1139/z02-233

Kruuk H, Parish T, Brown CAJ, Carrera J (1979) The use of pasture by the European badger (*Meles meles*). J Appl Ecol 16:453–459. doi: 10.2307/2402521

Lambert S, Hars J, Réveillaud E, et al (2017) Host status of wild roe deer in bovine tuberculosis endemic areas. Eur J Wildl Res 63:15. doi: 10.1007/s10344-016-1071-4

Lara-Romero C, Virgós E, Escribano-Ávila G, et al (2012) Habitat selection by European badgers in Mediterranean semi-arid ecosystems. J Arid Environ 76:43–48. doi: 10.1016/j.jaridenv.2011.08.004

Macdonald DW (1983) The ecology of carnivore social behaviour. Nature 301:379–384. doi: 10.1038/301379a0

Marsot M, Béral M, Scoizec A, et al (2016) Herd-level risk factors for bovine tuberculosis in French cattle herds. Prev Vet Med. doi: 10.1016/j.prevetmed.2016.07.006

Muñoz-Mendoza M, Marreros N, Boadella M, et al (2013) Wild boar tuberculosis in Iberian Atlantic Spain: a different picture from Mediterranean habitats. BMC Vet Res 9:176. doi: 10.1186/1746-6148-9-176

Muñoz-Mendoza M, Romero B, Del Cerro A, et al (2015) Sheep as a potential source of bovine TB: epidemiology, pathology and evaluation of diagnostic techniques. Transbound Emerg Dis. doi: 10.1111/tbed.12325

Napp S, Allepuz A, Mercader I, et al (2013) Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. Vet Rec 172:663. doi: 10.1136/vr.101347

O'Mahony DT (2015) Badger (*Meles meles*) contact metrics in a medium-density population. Mamm Biol - Z Für Säugetierkd 80:484–490. doi: 10.1016/j.mambio.2015.07.002

O'Mahony DT (2014) Badger-cattle interactions in the rural environment - implications for bovine tuberculosis transmission. TB & Brucellosis Policy Branch, Department of Agriculture and Rural Development, Northern Ireland

Ostfeld RS, Glass GE, Keesing F (2005) Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. Trends Ecol Evol 20:328–336. doi: 10.1016/j.tree.2005.03.009

Palisson A, Courcoul A, Durand B (2016) Role of cattle movements in bovine tuberculosis spread in France between 2005 and 2014. PloS One 11:e0152578. doi: 10.1371/journal.pone.0152578

Palmer MV (2013) *Mycobacterium bovis*: characteristics of wildlife reservoir hosts. Transbound Emerg Dis 60:1–13. doi: 10.1111/tbed.12115

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. Etude expérimentale en Côte d'Or. Université de Lyon

Payne A, Boschiroli ML, Gueneau Eric, et al (2013) Bovine tuberculosis in "Eurasian" badgers (*Meles meles*) in France. Eur J Wildl Res. doi: 10.1007/s10344-012-0678-3

Payne A, Philipon S, Hars J, et al (2017) Wildlife interactions on baited places and waterholes in a French area infected by bovine tuberculosis. Front Vet Sci. doi: 10.3389/fvets.2016.00122

Pebesma E., Bivand RS (2005) Classes and methods for spatial data in R. R News 5 (2), http://cran.r-project.org/doc/Rnews/.

Pebesma EJ (2004) Multivariable geostatistics in S: the gstat package. Computers & Geosciences, 30: 683-691.

Phillips CJC, Foster CRW, Morris PA, Teverson R (2003) The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. Res Vet Sci 74:1–15. doi: 10.1016/S0034-5288(02)00145-5

QGIS Development Team (2016) QGIS Development Team, 2016. QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. http://www.qgis.org/.

Rakotomalala R (2015) Pratique de la régression logistique -Régression logistique binaire et polytomique - Version 2.0. http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/pratique_regression_logistique.pdf. Accessed 3 Jan 2017

R Core Team (2016) foreign: Read Data Stored by Minitab, S, SAS, SPSS, Stata, Systat, Weka, dBase, ... R package version 0.8-67. https://CRAN.R-project.org/package=foreign.

R Development Core Team (2016) R Development Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. http://www.R-project.org.

Rhodes SG, De Leij FAAM, Dale JW (2007) Protozoa as an environmental reservoir of bovine tuberculosis. Trends Microbiol 15:338–339. doi: 10.1016/j.tim.2007.06.001

Roper TJ (2010) Badger. Collins

Roper TJ (1994) The European badger *Meles meles*: food specialist or generalist? J Zool 234:437–452. doi: 10.1111/j.1469-7998.1994.tb04858.x

Rosalino LM, Loureiro F, Macdonald DW, Santon-Reis M (2005) Dietary shifts of the badger (*Meles meles*) in Mediterranean woodlands: an opportunistic forager with seasonal specialisms. Mamm Biol - Z Für Säugetierkd 70:12–23. doi: 10.1078/1616-5047-00172

Sylvatub (2015) Surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France : Dispositif SYLVATUB - Bilan fonctionnel et sanitaire 2014-2015. Platefrome ESA

Vial F, Miguel E, T. Johnston W, et al (2015) Bovine tuberculosis risk factors for British herds before and after the 2001 foot-and-mouth epidemic: what have we learned from the TB99 and CCS2005 studies? Transbound Emerg Dis 62:505–515. doi: 10.1111/tbed.12184

Walter WD, Smith R, Vanderklok M, VerCauteren KC (2014) Linking bovine tuberculosis on cattle farms to white-tailed deer and environmental variables using bayesian hierarchical analysis. PLoS ONE 9:e90925. doi: 10.1371/journal.pone.0090925

Ward AI, Judge J, Delahay RJ (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

White PC, Brown JA, Harris S (1993) Badgers (*Meles meles*), cattle and bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*): a hypothesis to explain the influence of habitat on the risk of disease transmission in southwest England. Proc Biol Sci 253:277–284. doi: 10.1098/rspb.1993.0114

Woodroffe R, Donnelly CA, Ham C, et al (2016) Badgers prefer cattle pasture but avoid cattle: implications for bovine tuberculosis control. Ecol Lett n/a–n/a. doi: 10.1111/ele.12654

Zanella G, Durand B, Hars J, et al (2008a) *Mycobacterium bovis* in wildlife in France. J Wildl Dis 44:99–108. doi: 10.7589/0090-3558-44.1.99

Zanella G, Duvauchelle A, Hars J, et al (2008b) Patterns of lesions of bovine tuberculosis in wild red deer and wild boar. Vet Rec 163:43–47.

Fig. 1 Study area (a) and location of the 2425 badger setts mapped by hunters between 2013 and 2015 (black points) (b) (*Pyrénées-Atlantiques* in dark grey, *Landes* in light grey, study area delimited by the dotted line, red triangles (n = 244): badger setts with analyses, light grey circles (n=113): badger setts included in the study (i.e. setts with at least one badger reported infected or at least two badgers analysed and reported negative during the study period) (QGIS version 2.12)

Table 1 Variables (n= 18) considered in the analysis and calculated for each spatial unit (1000 m and 500 m buffer radiuses around badger setts)

Name	Description	Unit	Source
	Populations		
Number of cattle	Mean number of cattle per ha of pasture in the spatial unit	cattle/ha	BDNI[a], RPG 2013[b]
Proportion of beef cattle	Percentage of bovine females over two years old and belonging to beef suckler farms in the spatial unit (among all females (>2 years) belonging to dairy and mixt farms in the spatial unit)	percentage	BDNI[a], RPG 2013[b]
Number of neighbouring badger groups	Number of setts between 907 m and 1000 m (500-meter model) or 2000 m (1000-meter model) from the central sett of the SU	sett	Setts mapped by hunters between 2013 and 2015
Abundance of hunted wild boars	Abundance of wild boars hunted in municipalities in a 10 km buffer around central sett of the spatial unit (mean of 2012-2013, 2013-2014 and 2014-2015 campaigns)	wild boars/ha	Hunting bags (2012-2013, 2013-2014, 2014-2015)
	Landscape		
Number of pastures	Number of pastures in the spatial unit	pasture	RPG 2013[b]
Number of parcels of maize	Number of maize parcels in the spatial unit	parcel	RPG 2013[b]
Number of parcels of cereal or colza	Number of cereal or colza parcels in the spatial unit	parcel	RPG 2013[b]
Number of parcels of fruits	Number of orchards and vine parcels in the spatial unit	parcel	BD TOPO Vegetation 2012 (IGN[c])
Surface of forest	Total surface of forests in the spatial unit	ha	BD TOPO Vegetation 2012 (IGN[c])
Surface of hedgerows	Total surface of hedgerows in the spatial unit	ha	BD TOPO Vegetation 2012 (IGN[c])
Surface of pastures at less than 20m of a forest area	Total surface of pastures at less than 20 m of a forest area in the spatial unit	ha	BD TOPO Vegetation 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]
Contagion	Contagion Index (FRAGSTATS 4.2)	-	BD TOPO Vegetation 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]
Simpson	Simpson's diversity index (FRAGSTATS 4.2)	-	BD TOPO Vegetation 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]

25

Isolated farm buildings	Number of patches of isolated farm buildings in the spatial unit	farm building	BD TOPO Buildings 2012 (IGN[c])
	Terrain features		
Terrain ruggedness index	Terrain Ruggedness Index (TRI)	-	BD ALTI 5*5 (2011) (IGN[c]), RPG 2013[b]
Percentage of clay	Mean percentage of clay (20 cm topsoil) in the pastures of the spatial unit	percentage	ESDAC[d]
Percentage of sand	Mean percentage of sand (20 cm topsoil) in the pastures of the spatial unit	percentage	ESDAC[d]
Surface of water	Total surface of waterbodies and of watercourses in the pastures of the spatial unit	ha	BD TOPO Hydrography 2012 (IGN[c]), RPG 2013[b]

[a] "Base de Données Nationale d'Identification": French cattle tracing system

[b] "Relevé Parcellaire Graphique": pastures declared by farmers for the CAP

[c], French National Institute of Geographic and Forest Information : geographical dataset

[d] European Soil Data Center, model based on Land Use and Cover Area frame Statistical survey (LUCAS) from 2009 (Ballabio et al. 2016)

Fig. 2 Locations of spatial units in the study area (black points: SUs with concomitant infection in both badgers and cattle; white points: SUs without concomitant infection in badgers and cattle; a: 1000 m radius SUs; b: 500 m radius SUs; SB0821 areas are surrounded by a dotted line; SB0832 areas are surrounded by a spotted line) (R version 3.3.2)

Fig. 3 Number of spatial units for the two different buffer sizes around setts (*: pastures infected (at least one) with the spoligotype but central sett not reported infected or not with the same spoligotype; **: sett infected with the spoligotype but no pasture reported infected with the same spoligotype)

Table 2 Variables included in the final model and association with the outcome variable (CI: Confidence Interval; IQR: Inter Quartile Range)

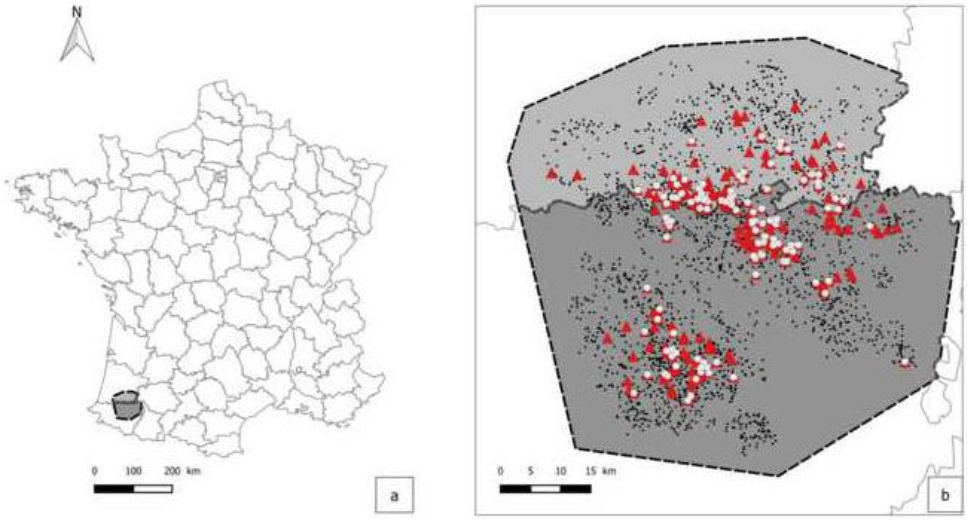
Variables	*Odds ratio*	*Lower 95% CI*	*Upper 95% CI*	*IQR*	*P*
1000 m radius SUs (final model: *AICc: 89.46; AUC: 0.82 ; 95% CI: 0.71-0.93*)					
Surface of pastures at less than 20m of a forest area	0.4	0.1	1.0	14.69	0.08
Terrain Ruggedness Index	5.2	1.6	21.3	0.62	0.01
Percentage of sand	2.3	1.1	5.1	4.95	0.03
Number of neighbouring badger groups	0.1	0.02	0.3	5.00	0.001
Abundance of hunted wild boars	2.0	0.9	5.4	0.24	0.12
500 m radius SUs (final model: *AICc: 67.86 ; AUC: 0.83; 95% CI: 0.73-0.94*)					
Presence of parcels of cereal or colza (binary)	12.9	2.0	140.1	1.00	0.02
Terrain Ruggedness Index	4.2	1.4	17.7	0.66	0.02
Percentage of sand	4.4	1.7	15.5	4.76	0.007
Surface of water (binary)	0.2	0.05	1.01	1.00	0.06
Abundance of hunted wild boars	0.5	0.2	1.2	0.24	0.15

Fig. 4 Bubble plots of deviance residuals for the two sizes of spatial units in the study area (a: 1000 m radius SUs; b: 500 m radius SUs) (R version 3.3.2)

28

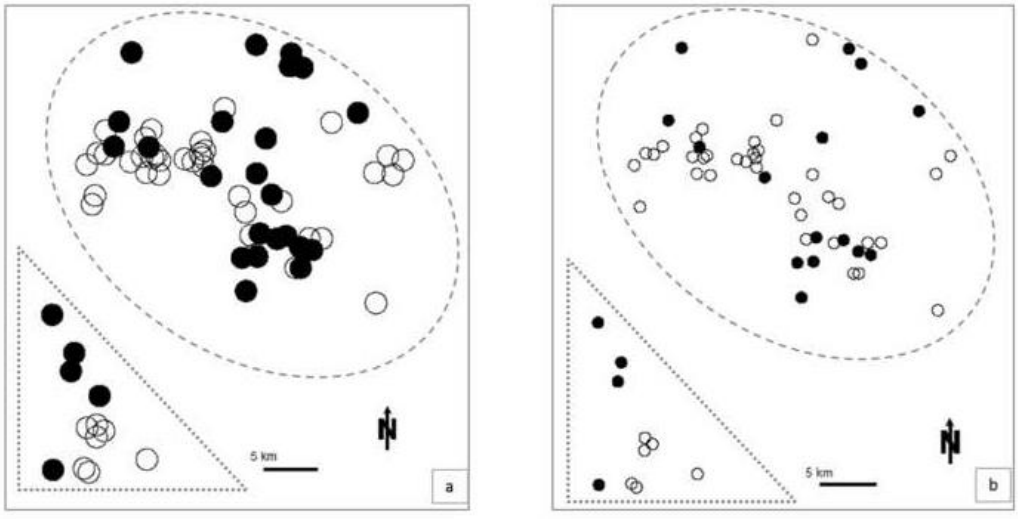
Figure

Click here to download Figure Fig1.tif



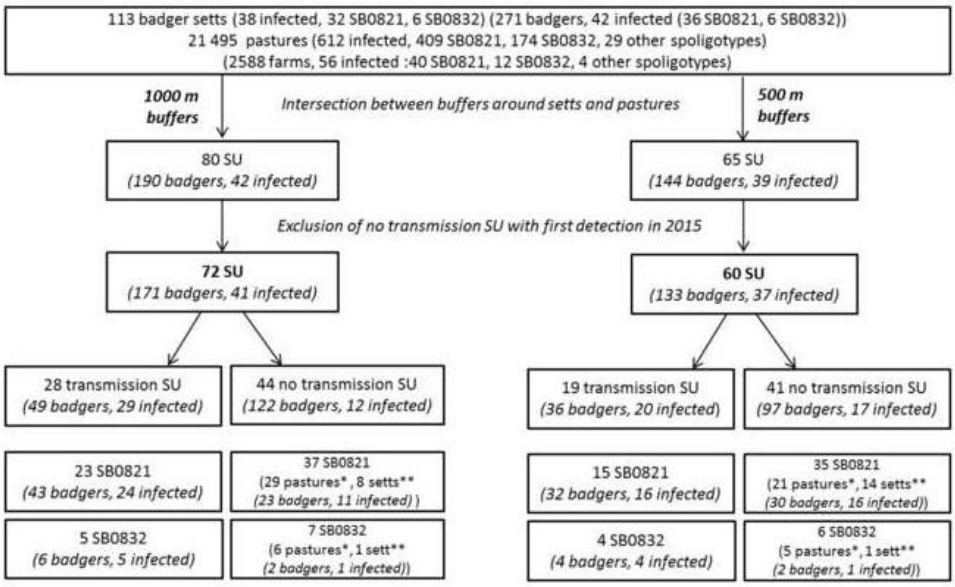
Figure

Click here to download Figure Fig2.tif



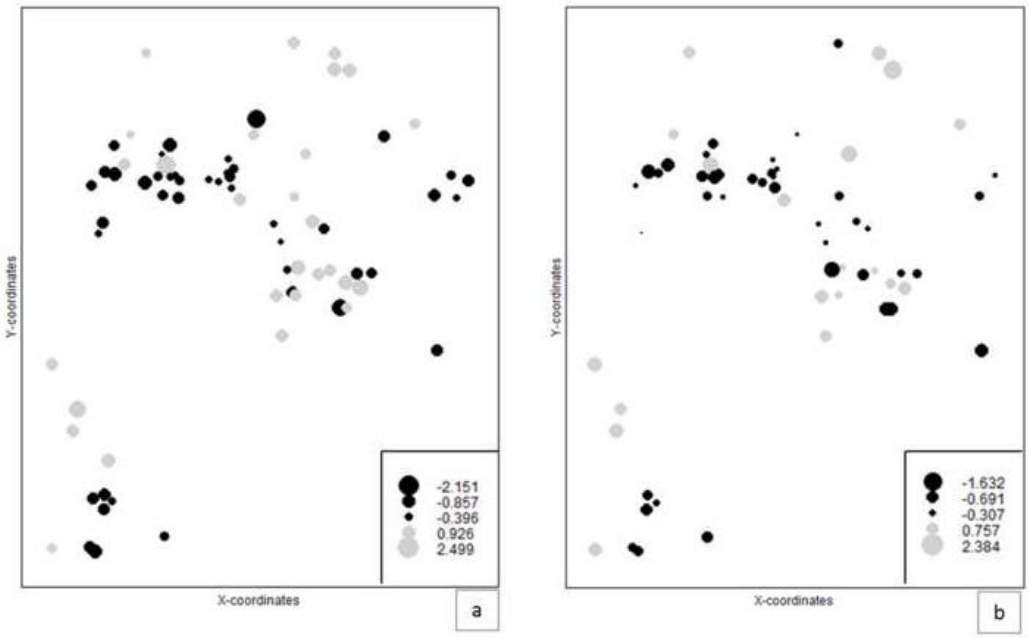
Figure

Click here to download Figure Fig3.tif

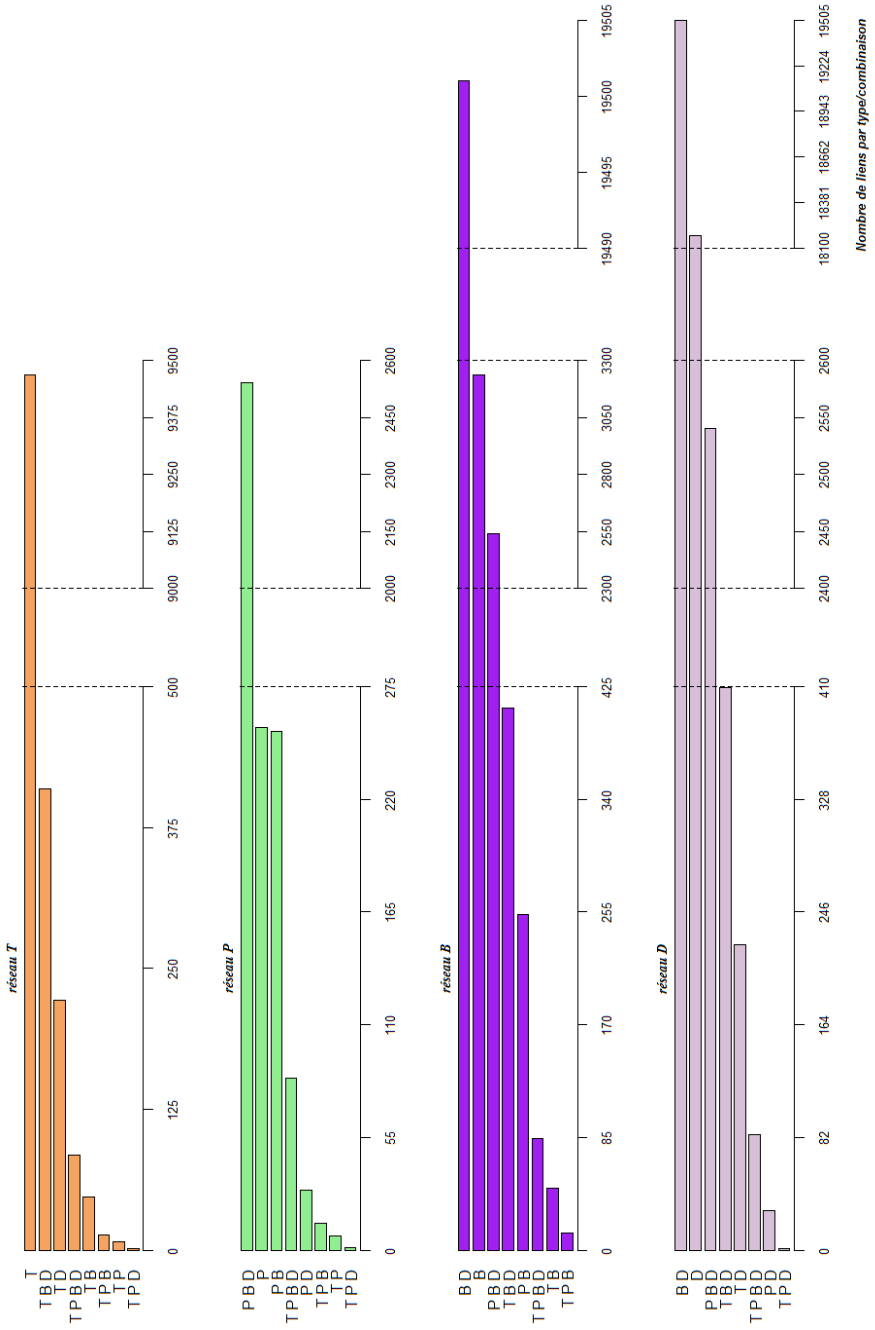


Figure

Click here to download Figure Fig4.tif



Annexe 7 : Distribution des différents types et combinaisons de types pour les liens au sein de chaque réseau de contact spécifique entre élevages bovins dans la zone d'étude entre 2007 et 2015



Annexe 8 : Article « The distribution of bovine tuberculosis in cattle in France is linked to cattle and trade and badger-mediated contact networks in south-western France, 2007-2015"

frontiers in Veterinary Science

ORIGINAL RESEARCH
published: xx July 2018
doi: 10.3389/fvets.2018.00173

The Distribution of Bovine Tuberculosis in Cattle Farms Is Linked to Cattle Trade and Badger-Mediated Contact Networks in South-Western France, 2007–2015

Malika Bouchez-Zacria[1,2], *Aurélie Courcoul*[2,3] *and Benoit Durand*[2,3]*

[1] University Paris-Sud, Orsay, France, [2] Epidemiology Unit, Laboratory for Animal Health, French Agency for Food, Environment and Occupational Health and Safety, Maisons-Alfort, France, [3] University Paris-Est, Créteil-Maisons-Alfort, France

Bovine tuberculosis (bTB), mainly caused by *Mycobacterium bovis*, can affect domestic and wild animals as well as humans. Identifying the major transmission mechanisms in an area is necessary *for* disease control and management. In this study, we aimed *to evaluate* the involvement of different types of contact in *M. bovis* transmission between cattle farms of south-western France between 2007 and 2015. We analyzed an empirical contact network of cattle farms as nodes, with known infection status and molecular types (16 circulated during the study period of which 14 affected only cattle and two both badgers and cattle). Edges were based on cattle trade data (T-edges) and on spatial neighborhood relationships between farms, either direct (P-edges) or badger-mediated, when two farms neighbored the same badger home range (B-edges), or two distinct but neighboring badger home ranges (D-edges). Edge types were aggregated so that the contact network contained only unique edges labeled by one or several edge types. The association between the contact network structure and bTB infection status was assessed using a non-parametric test, each molecular type being considered a marker of an independent epidemic. Using a logistic regression model, we estimated the contribution of each edge type to the probability for an edge originating from an infected farm to end at another infected farm. A total number of 1946 cattle farms were included in the study and were linked by 54,243 edges. Within this contact network, infected farms (whatever the molecular type) always belonged to the same component, suggesting the contact network may have supported bTB spread among those farms. A significant association between the pattern of bTB-infected farms and the structure of the contact network was observed when all the molecular types were simultaneously considered. The logistic regression model showed a significant association between *M. bovis* infection in direct neighbors of infected farms and the connection by T-, B- and D-edges, with odds-ratios of 7.4, 1.9, and 10.4, respectively. These results indicate a multifactorial *M. bovis* transmission between cattle farms of the studied area, with varying implication levels of the trade, pasture and badger networks according to the molecular type.

Keywords: bovine tuberculosis, network analysis, cattle herds, badger-cattle interface, cattle trade, pastures

OPEN ACCESS

Edited by:
Andrew William Byrne, Agri Food and Biosciences Institute, United Kingdom

Reviewed by:
Joseph Crispell, University College Dublin, Ireland
Helen R. Fielding, University of Exeter, United Kingdom

***Correspondence:**
Benoit Durand
benoit.durand@anses.fr

Specialty section:
This article was submitted to Veterinary Epidemiology and Economics, a section of the journal Frontiers in Veterinary Science

Received: *05 May 2018*
Accepted: *04 July 2018*
Published: *xx July 2018*

Citation:
Bouchez-Zacria M, Courcoul A and Durand B (2018) The Distribution of Bovine Tuberculosis in Cattle Farms Is Linked to Cattle Trade and Badger-Mediated Contact Networks in South-Western France, 2007–2015. Front. Vet. Sci. 5:173. doi: 10.3389/fvets.2018.00173

INTRODUCTION

Since its discovery by Theobald Smith in the late 1800's (1) *Mycobacterium bovis*, the main agent of bovine tuberculosis (bTB) has been found in a wide variety of domestic and wild animal hosts, as well as in humans (2, 3). In Europe, the main host of *M. bovis* is cattle (4–6), but sheep (7), pigs (8) and goats (9) can be affected too. Wildlife species found infected on this continent include red deer (*Cervus elaphus*) (10, 11), roe deer (*Capreolus capreolus*) (12), red fox (*Vulpes vulpes*) (13–16), wild boar (*Sus scrofa*) (17, 18) and badger (*Meles meles*) (19–21).

Different routes may allow *M. bovis* transmission between wild and domestic hosts. The largest part of *M. bovis* shedding seems to occur through aerosols (respiratory tract secretions) and to a lesser extent through saliva, urine, feces (20, 22, 23), milk in cattle (24) and even wound exudates in badgers (20). Therefore close contacts (e.g., nose to nose) between infected individuals and susceptible ones can allow the transmission of *M. bovis*. However, several studies have shown that *M. bovis* may survive outside a host in a favorable environment for several months (24–26), allowing transmission through indirect contacts. *M. bovis* transmission between cattle can also involve different susceptible species either wild (27) or domestic [although the implication of other domestic species than cattle remains unclear regarding cattle transmission (24)]. At the herd level, several risk factors of bTB have been identified such as larger herd sizes, neighborhood with other herds, cattle movements, farm management practices such as grazing, dispersion of slurry on pastures or the share of water points (24, 28–31). Environmental risk factors have also been studied, with certain environmental conditions favoring the survival and persistence of *M. bovis* (such as shade, moisture or even some soil types) that foster *M. bovis* transmission (24–26). A third category of risk factors involves wildlife interactions, especially with badgers, wild boars and deer. For the latter two species, the sharing of feed or water on pastures appears to be a risk factor of *M. bovis* indirect transmission (23, 32, 33). The transmission between badgers and cattle seems a bit more complex, with uncertain direct contacts on pastures (34–36) and/or inside farm buildings (37). This interspecies transmission could occur on pastures through the shedding of the mycobacteria in urine and feces of infected badgers (24), and in respiratory tract secretions and feces of infected cattle (6, 29).

BTB molecular types are stable (38, 39) and can be used to trace independent epidemics (4). In France, while the officially bTB-free status was obtained in 2000, *M. bovis* infection has persisted in several regions. In 2014, 46% of incident outbreaks were detected in south-western France, with a national number of 105 cattle herds newly detected infected (40). Molecular typing methods spoligotyping (39) combined to MLVA (Multiple Loci Variable Number of Tandem Repeats, VNTR Analysis) based on MIRU-VNTR [Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit–VNTR; (4, 38)] have allowed identifying 16 molecular types in this area between 2007 and 2015 from cattle isolates, two of which were shared between cattle and wildlife (4). Because spoligotype and MIRU-VNTR are considered stable markers (at least at a time horizon of several years), these 16 molecular types allow identifying 16 independent epidemics spreading in the same area during the same time period.

An effective way of representing the structure of contacts between hosts of an infectious disease consists in building networks (41), with epidemiological units as nodes, to which an infection status is associated. Edges linking nodes represent the contacts between epidemiological units that may allow the transmission of the disease agent. Regarding *M. bovis* transmission between cattle in France and in light of the above, nodes can represent cattle farms and edges may represent direct or indirect contacts between them. Two types of direct contacts may be featured by edges between farms: (i) contacts due to the trade of live cattle (42, 43) and (ii) contacts due to pasture neighborhood between cattle belonging to different farms but with nose to nose contacts over the fence (31, 44, 45). Besides, indirect contacts between cattle farms due the presence of wildlife may also be represented by edges. Concerning the badger, a known susceptible species to *M. bovis* infection (21, 40), the spatial organization of social groups with stable home ranges around setts (46, 47) allows us to represent indirect contacts with cattle based on the spatial intersection between farm pastures and home ranges (48).

The aim of our study was to analyze *M. bovis* transmission between cattle farms in a south-western area of France using contact networks and molecular types as infection status information. We built different networks featuring possible direct and indirect contacts between cattle farms and analyzed the association between their structure and the observed pattern of infected farms.

MATERIALS AND METHODS

Cattle Data

The study population was made up of the 1946 farms having reported cattle between January 2007 and March 2016 (end of the 2015 herd skin-testing period) and owning at least one pasture included in a 2,735 km² study area, an area straddling the border of *Pyrénées-Atlantiques* and *Landes* French departments (**Figure 1**). Pastures were defined as land parcels used by cattle for grazing according to the *"Relevé Parcellaire Graphique"* (RPG) of 2013 provided by the French Ministry of Agriculture. Two pastures were considered neighbors if the minimal distance between their borders was less than 3 m. Farm sizes (number of bovine females over two years old) and types (dairy, beef, fattening, mixed, small and other herds) were obtained from the French cattle tracing system (*"Base de Données Nationale d'Identification"* denoted below BDNI) (**Table 1**).

BTB surveillance data were provided by the French Ministry of Agriculture. Herd skin-testing was performed each year in the study area in communes (the smallest French administrative subdivision) where infected farms had been detected the previous year, as well as in the neighboring ones, using either single intradermal comparative tuberculin tests (SICTT) (in all dairy farms or in farms located in the communes with confirmed infected farms) or single intradermal tuberculin tests (SITT) (in all the other situations), both performed in

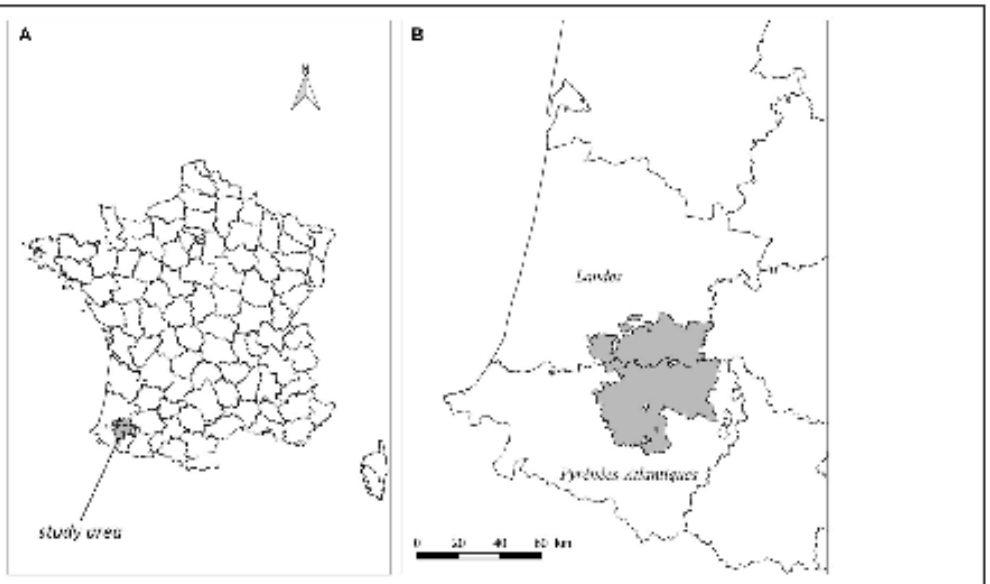


FIGURE 1 | Location of the study area **(A)**, at the border between *Pyrénées-Atlantiques* (south) and *Landes* (north) French departments **(B)**.

TABLE 1 | Description of cattle farms included in the study population.

Farm type	Number of farms	Number of pastures (*)		Herd size (**)		Percentage of farms detected infected (***)
		mean	SD	mean	SD	
Beef	922	9.5	6.5	54.6	34.2	4.2 (n = 39)
Dairy	294	8.6	6.0	74.4	43.1	3.7 (n = 11)
Fattening	57	7.5	5.8	32.1	26.4	5.2 (n = 3)
Mixed	30	12.3	6.5	93.6	32.8	3.3 (n = 1)
Other	259	6.3	4.8	21.1	22.9	3.9 (n = 10)
Small	384	4.6	3.9	6.7	4.2	1.3 (n = 5)
All	1946	7.9	6.1	43.6	39.0	3.5 (n = 69)

*, pastures included in the study area; **, number of females of more than 2 years old; ***, at least once over the study period

the cervical region. In the other communes of the study area, herd testing was biennial in *Landes* department, and triennial in *Pyrénées-Atlantiques* department. *M. bovis* infection was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) and/or bacterial culture (either following a positive skin test or the detection of a suspect lesion during routine meat inspection at a slaughterhouse) (40) in 69 cattle farms of the study area during the study period; all the cattle of these farms were subsequently slaughtered and molecular typing was performed on each bovid found infected (with a mean of four cattle per farm detected infected during the study period). Molecular typing results were provided by the National Reference Laboratory (NRL) (Anses, Maisons-Alfort). The combination of spoligotyping and MLVA based on MIRU-VNTR allowed identifying 16 distinct molecular types (**Table 2**). A unique molecular type was identified in all of the 69 detected infected farms, except two where several molecular types were identified.

A farm was classified infected by a given molecular type if this type had been detected at least once in the farm during the study period. Because of the geographic differences in the frequency of skin testing, having detected *M. bovis* earlier in a given farm than in another one does not imply that the former had been infected earlier than the latter. For this reason, the detection dates could not be taken into account.

Badger Data

Two thousand four hundred and 25 badger setts were identified and geolocalised by hunters in the study area, between 2013 and 2015. Around those setts, considered as main setts (i.e., hosting a social group), we defined badger home ranges using a two-step procedure: (i) a Dirichlet tessellation was first built

TABLE 2 | Number of cattle farms detected infected per molecular type during the study period and within the study area.

Molecular types	Number of farms	First and last year of detection
SB0120b	1	2007
SB0120c	2	2009–2011
SB0121a	1	2012–2013[d]
SB0121b	1	2011
SB0121c[b]	1	2012
SB0206[b]	1	2012
SB0296[b]	1	2012
SB0821[a,c]	44	2007–2015
SB0823[c]	1	2010
SB0825[b]	1	2012
SB0827[b]	1	2012
SB0832[a]	13	2012–2015
SB0851	1	2011
SB0853	1	2009
SB0867[b]	1	2012
SB0928	4	2007–2012

[a] *molecular types found both in cattle and badgers.*
[b] *molecular types found in the farm where six molecular types were identified.*
[c] *molecular types found in the farm where two molecular types were identified.*
[d] *the same farm as in 2012 (recontamination).*

around all setts [in which the perpendicular bisectors of each segment between two adjacent setts delineate the home range around one given sett, thus assuming that boundaries were located halfway between neighboring main setts (47)] and (ii) to avoid unrealistically home range large sizes, a home range was defined as the intersection of a tile with a 1,000 m-radius buffer area drawn around the setts (48). Two setts were considered neighbors if the corresponding home ranges were adjacent. A sett and a farm were considered neighbors if one of the farm pastures intersected with the badger home range.

BTB surveillance data were provided by the French Ministry of Agriculture. In the study area, bTB surveillance in badgers was performed according to the "Sylvatub" surveillance network, which started in 2012 in the study area (49). Surveillance protocol included badger trapping (i) within a 1.5 km-radius around confirmed infected farms, (ii) within a 2 km radius around setts with confirmed infected badgers and (iii) in communes at less than 5 km of communes where confirmed infected farms were located (one badger per sett). Trapping was performed using stopped restraints (https://www.plateforme-esa.fr/filedepot_download/35377/100) and snares were checked the morning after the day they were set up within the 2 h following sunrise, in order to limit the stress of trapped badgers. Trapped badgers were culled by head shot except in a minority of cases where they were found already dead (due to trap related injuries that sometimes occurred when snares were placed on sloping terrain, with no possible alternative). Road-killed badgers were also considered. Stopped restraints used for trapping were placed near sett entrances, those setts being considered as the sett of the trapped animals. Where badgers were found dead along roads, hunters reported the most probable sett according to their knowledge of the area (48). All the trapped and road-killed badgers were tested for *M. bovis* infection. Among 401 analyzed badgers (4.5% were road-killed badgers), 11.2% were detected infected (45 animals, one was a road-killed badger), of which 39 harbored the SB0821 molecular type and 6 the SB0832 molecular type, both molecular types having also been found in cattle (**Table 2**). All the badgers trapped could be attributed to 113 distinct setts, of which 33.6% hosted at least one infected badger (32 setts with at least one badger detected infected by SB0821 and 6 by SB0832). Road-killed badgers were attributed to five distinct setts. For four of these setts, the analysis of road-killed badgers did not provide additional information as they had also been subjected to trapping measures. For the fifth sett, the analysis of one road-killed badger allowed the detection of infection (SB0821 molecular type), not revealed by trapping. Setts with at least two badgers tested negative were considered as uninfected ($n = 75$). All the remaining setts, either with only one badger tested negative or without analyzed badger were considered of unknown status.

Contact Network

A contact network was built using farms of the study population as nodes, and four types of edges (**Figure 2**):

- A trade edge (denoted T-edge below) from farms i to farm j represented the sale of one or several cattle by farm i to farm j during the study period, at one or several occasions;
- A pasture neighborhood edge (denoted P-edge below) between farms i and j represented the fact that a pasture owned by i and another one owned by j were neighbors;
- A simple badger-mediated edge (denoted B-edge below) between farms i and j represented the fact that both farms were neighbors of a given sett;
- A second level badger-mediated edge (denoted D-edge below) between farms i and j represented the fact that (i) farm i was neighbor of a sett k_1, (ii) farm j was neighbor of a sett k_2, and (iii) the setts k_1 and k_2 were themselves neighbors.

To avoid duplicated edges, the types of edges (T, P, B and D) were aggregated at the edge level. The full contact network thus contained only unique edges labeled by one or several edge types (**Table 3**). Because the T-edges are directed, each undirected P-, B- and D-edge was transformed into two symmetric directed edges. The full contact network was thus a directed network.

Subnetworks were extracted from the full contact network by restricting the edges to those of specific types (**Table 3**). These subnetworks are termed below T-network, P-network, B-network and D-network. Similarly, we used edge types to split the full contact network in three non-overlapping subnetworks:

- the cattle-specific network incorporated edges labeled T, P or T-P, thus representing only contacts induced by cattle breeding practices;
- the badger-specific network incorporated edges labeled B, D or B-D, thus representing only badger-mediated contacts;
- the mixed network incorporated all the remaining edges, thus representing the co-occurrence of cattle-specific and badger-mediated contacts.

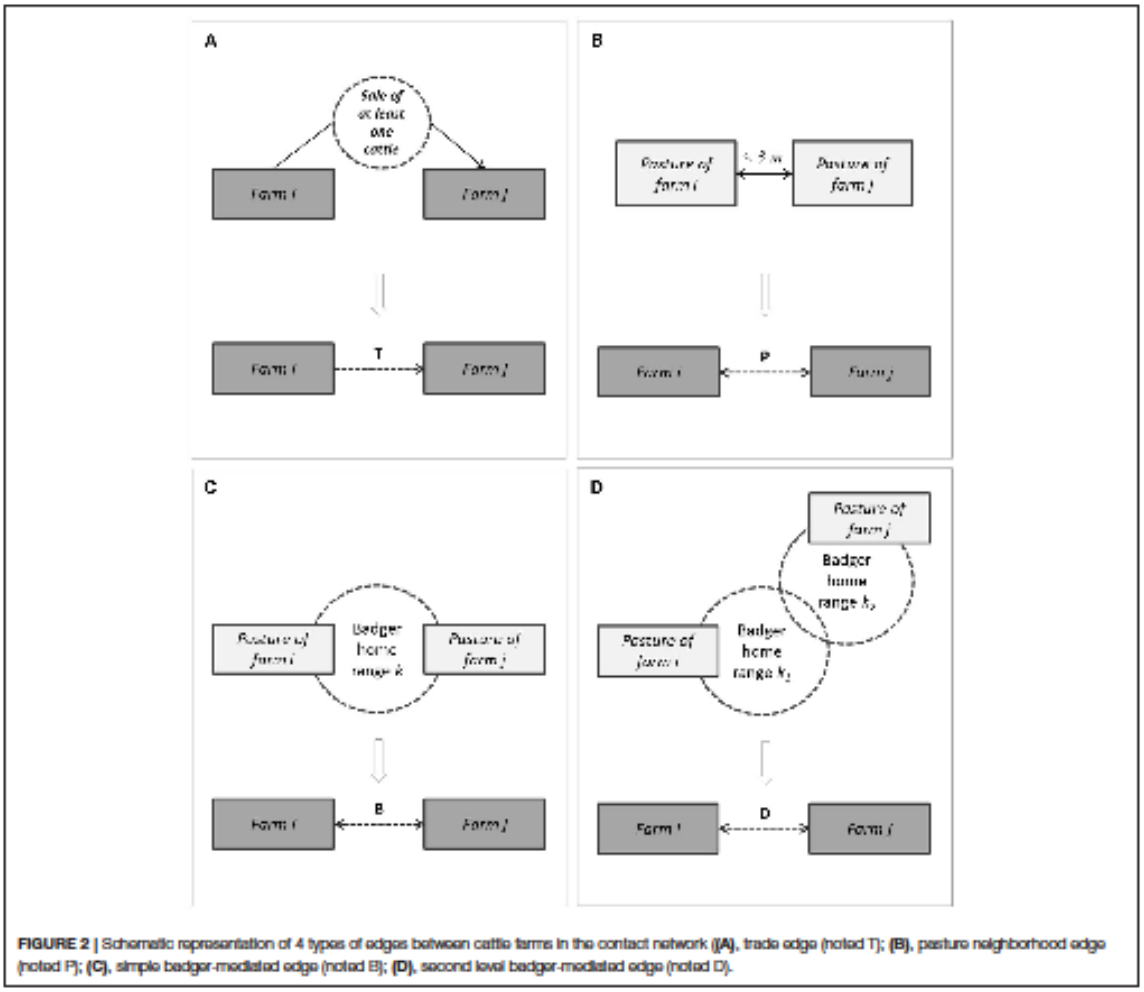


FIGURE 2 | Schematic representation of 4 types of edges between cattle farms in the contact network **(A)**, trade edge (noted T); **(B)**, pasture neighborhood edge (noted P); **(C)**, simple badger-mediated edge (noted B); **(D)**, second level badger-mediated edge (noted D).

Statistical Analysis

Each of the 16 molecular types of *M. bovis* identified in the study area was considered as a marker of an independent epidemic. For a given molecular type, the contact network may be considered as supporting *M. bovis* transmission between two farms only if a path exists in the network between these farms. The transmission tree rooted on a detected infected farm should then be entirely located in a single component of the network. The contact network may then be considered as supporting the spread of a given molecular type if most of the farms infected by this molecular type are located in the same component of the contact network. We thus first computed, for each molecular type identified in more than one farm, the number of components in which these infected farms were located (50). For the same subset of molecular types, we also computed, for each infected farm, the length of the shortest path to another farm where the same molecular type was detected.

To evaluate whether the observed pattern of bTB infected farms may have resulted from transmission processes in the contact network, we used the *k*-test proposed by VanderWaal et al. (51). This permutation-based test is based upon the calculation of the *k*-statistic: the mean number of infected cases among the neighbors of an infected node (the approach is easily extended to neighborhoods of order >1). The observed value of this statistic is then compared to the distribution of the same statistic obtained by randomly reallocating the location of cases, thus simulating a possible pattern of cases under the null hypothesis of an absence of association between bTB case location and network structure. The empirical *p*-value of the *k*-test is then the proportion of permutations for which the *k*-statistic is greater than the observed one. We adapted this test to a multi-type epidemic by redefining the *k*-statistic as the mean number of cases among the neighbors of a node, which were infected by the same molecular type as that node.

TABLE 3 | Label of edges in the different networks of contacts between cattle farms in the study area..

Edge label	Full contact network	T-network	P-network	B-network	D-network	Cattle-specific network	Badger-specific network	Mixed network
T	■	■				■		
P	■		■		■			
B	■			■		■		
D	■				■		■	
TP	■	■	■					
TB	■	■		■				■
TD	■	■			■			■
PB	■		■	■				■
PD	■		■		■			■
BD	■			■	■		■	
TPB	■	■	■	■				■
TPD	■	■	■		■			■
TBD	■	■		■	■			■
PBD	■		■	■	■			■
TPBD	■	■	■	■	■			■

T, trade edge type; P, pasture neighborhood edge type; B, simple badger-mediated edge type; D, second level badger-mediated edge type; edge labels with several letters correspond to combinations of edge types; gray cells indicate the presence of the label within the network.

The *k*-test was first performed on the full contact network. It was then applied on the cattle-specific, badger-specific and mixed subnetworks; and this, for two groups of molecular types: those observed in cattle only and those observed in cattle and in badgers. Seven tests were thus performed and the Bonferroni correction was applied. Ten thousand permutations were used to compute the empirical *p*-value.

To further analyse the association between edge types and bTB occurrence, we focused on edges originating from infected farms. A binary status was assigned to each of these edges, with a value of 1 when the destination node was infected by the same molecular type as the originating node, and 0 otherwise. The association between this status and the edge type was then assessed using a case-control design: cases were edges having a status of 1, and controls the edges having the status 0. Four binary explicative variables were defined, based on the types labeling the edge: T, P, B, and D. In addition, we took into account the size (number of bovine females over the age of 2 years) of the edge originating and destination farms, herd size being a well-known risk factor for bTB detection in cattle farms (24). We thus modeled the probability for an edge starting from a detected infected farm to end at a farm detected infected by the same molecular type, using a logistic regression model including six independent variables: four binary variables (presence/absence of the T, P, B and D edge type) and two quantitative variables (sizes of the originating and destination farms). We checked the absence of multicollinearity using variance inflation factors (VIF) with a threshold of 10 (52). Odds ratios (OR) and their associated 95% confidence intervals were computed. Finally, attributable risk fractions (AF) were computed for each edge type.

The definition of badger-mediated edges was based upon the neighborhood between pastures and one (B-edges) or two (D-edges) badger home ranges. For some of the corresponding setts, the trapping results allowed defining an infection status: setts were considered as (i) infected when at least one trapped badger had been found infected with an identified molecular type and (ii) uninfected when at least two trapped badgers had been tested negative and no occupant badger had been found infected [for more details, see (48)]. Based on these data, we finally used a Fisher exact test to analyze the association between the status of B- or/and D-edges and the infection status of the corresponding setts.

Dirichlet tessellations were computed using the deldir package (53) and buffers using the sp package (54). Network analyses were carried out using the igraph package (55) and variance inflation factors were computed using the car package (56). Attributable risk fractions were finally computed using the AF package (57). All those cited packages were used in R 3.3.2 (58).

RESULTS

Within the full contact network, the most frequent edge type was the combination of B- and D-edges, followed by single D-, T-, and B-edges. The P-edge type was less frequent alone than in combination with the other types (**Figure 3**).

The largest weak component of the full contact network incorporated 99.8% of the study population. Regarding the four edge-type-specific networks, the proportion of nodes included in the largest component was higher in trade and badger related networks (94.4% for the T-network, 94.7% for the B-network and 93.6% for the D-network) than in the pasture network (50.4%) (**Table 4**) (a more detailed analysis of networks topology is given in Supplementary Tables 2–4 and Supplementary Figures 1, 2).

For each of the 16 molecular types, the farms where the type had been observed were always located in the same component of

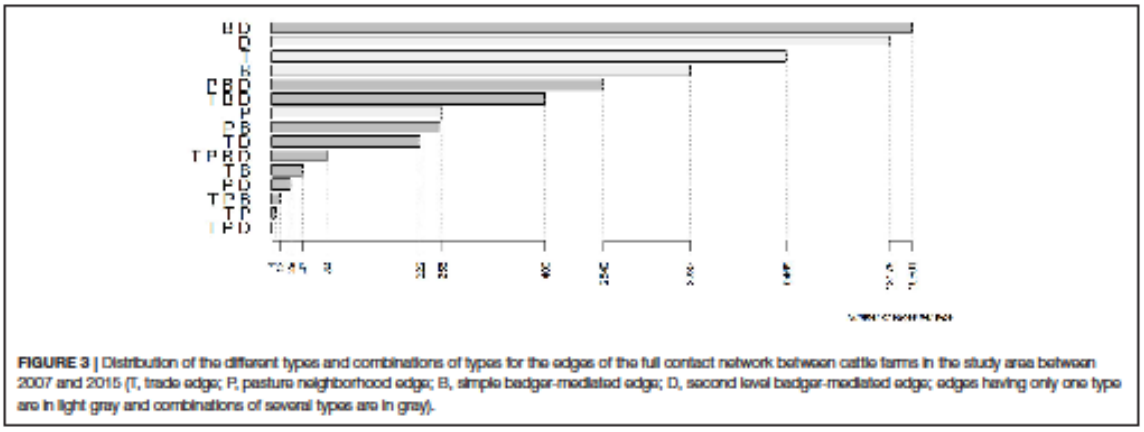


FIGURE 3 | Distribution of the different types and combinations of types for the edges of the full contact network between cattle farms in the study area between 2007 and 2015 (T, trade edge; P, pasture neighborhood edge; B, simple badger-mediated edge; D, second level badger-mediated edge; edges having only one type are in light gray and combinations of several types are in gray).

TABLE 4 | Description of the full contact network and of the four edge-type specific networks.

Indicator	Full contact network	*T*-network	*P*-network	B-network	D-network
Number of nodes (size)	1946	1946	1946	1946	1946
Number of edges	54243	10252	3182	28084	40982
Number of components	5	107	716	93	117
Biggest component size	1942	1837	980	1842	1822
Second biggest component size	1	2	23	6	4
Number of components with one farm	4	103	608	86	112

TABLE 5 | Distribution of detected infected farms in the components of the full contact network and in the four edge-type-specific networks for the molecular types identified in more than one farm.

	Number of components containing detected infected farms				
Molecular types	**Full contact network**	***T*-network**	***P*-network**	**B-network**	**D-network**
SB0120c	1	1	1	1	1
SB0821(*)	1	2	15	1	2
SB0632(*)	1	1	3	1	1
SB0928	1	1	3	1	1

, molecular types found both in badgers and cattle; see* ***Table 2* *for more details.*

the full contact network. This was also the case for the B-network, but not for the T-, P-, and D- networks (**Table 5**).

Four molecular types were observed in at least two detected infected farms (**Table 2**). For 87% of these farms, the path to the closest farm detected infected by the same molecular type was made of a single edge. It included one intermediary cattle farm in 11% of cases (**Figure 4** and Supplementary Table 2). This result suggests a prominence of *M. bovis* transmission between an infected farm and its direct neighbors in the full contact network.

We computed the proportion of shortest paths made of a single edge between farms infected (i) by molecular types found only in cattle and (ii) by molecular types found both in badgers and cattle. The difference between these two proportions was not significant (Fisher exact test: $p = 0.13$).

Using *k*-tests, a significant association was observed between the pattern of bTB detected infected farms and the structure of the full contact network (observed *k*-statistic: 2.3; distribution obtained by randomly reallocating the location of cases: mean = 0.39, $SD = 0.12$; $p < 7.14^{*}10^{-3}$, threshold after Bonferroni correction) (**Figure 5**). No significant association was observed for the cattle-specific network, neither for the molecular types observed in cattle only, nor for those found both in cattle and badgers. Conversely, a significant association was observed between the pattern of farms detected infected by molecular types shared between badgers and cattle and the structure of the badger-specific network ($p < 7.14^{*}10^{-3}$). Finally, the structure of the mixed network was significantly associated with the pattern of bTB-infected farms for both groups of molecular types ($p = 0.006$ and $p < 7.14^{*}10^{-3}$ respectively) (**Table 6**).

The four edge types were included in the logistic regression model as no significant multicollinearity was detected. T-, B-, and D-edge types were significantly associated to the probability of being a case with an OR of 7.13 for the T-edge type (95% CI: [3.39–15.06]), 1.89 for the B-edge type (95% CI: [1.32–2.76]) and 10.44 for the D-edge type (95% IC: [4.38–26.66]). The size of the originating farm of the edge was also significantly associated to the probability of being a case. Regarding edge types, attributable risk fractions were 83% for the D edge type, 33% for the B edge type, and 12% for the T edge type (**Table 7**).

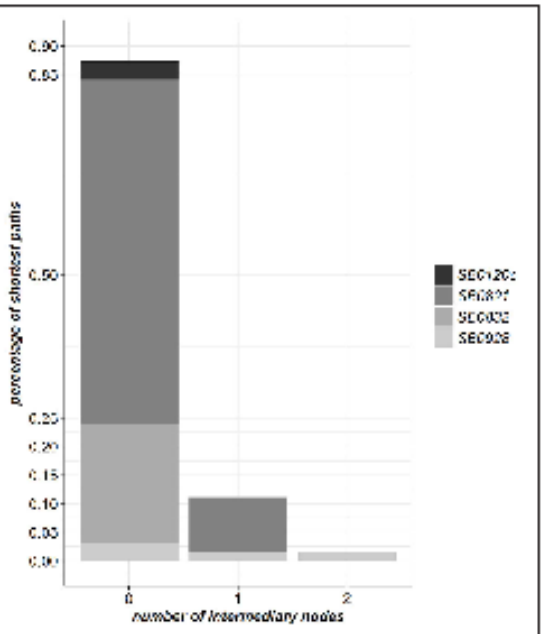


FIGURE 4 | Distribution of the shortest path lengths in the full contact network between pairs of farms detected infected by the same molecular type (only the four molecular types found in at least two farms are considered).

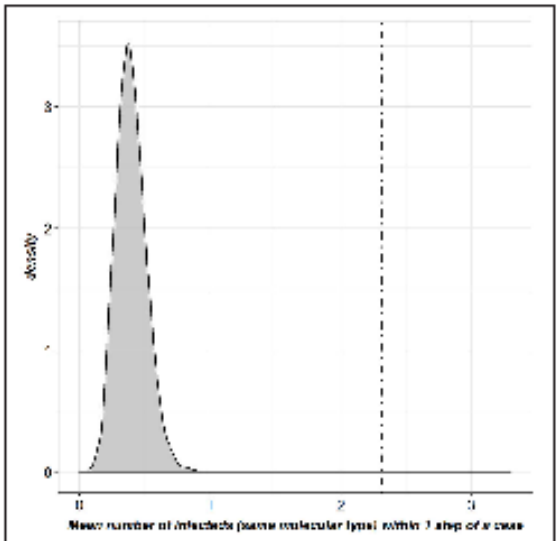


FIGURE 5 | Graphical representation of the *k*-test results for the full contact network (*dot-dashed line*: *k*-statistic computed in the observed network; *gray density plot*: distribution obtained by randomly reallocating the location of cases; this last distribution was clearly lower than the *k*-statistic observed ($p < 7.14*10^{-3}$, threshold after Bonferroni correction)).

Among edges representing badger-mediated transmission (i.e., B- and D-edges), the infection status of badger setts involved (one sett regarding B-edges and at least one of the two setts regarding D-edges) was known for 264 edges (5%) originating from a farm infected by one of the two molecular types shared between badgers and cattle. Among them, 44 were case edges (i.e., the destination farm had also been found infected by the same molecular type) of which 38 (86%) were supported by positive badger setts; and 220 were control edges of which 102 were supported by positive badger setts (46%). These differences were significant (Fisher exact test: $p < 0.0001$) with an associated OR of 7.3 [95% CI: (2.9–21.9)].

DISCUSSION

The objective of this study was to provide a better understanding of *M. bovis* transmission mechanisms between cattle farms in south-western France using networks which represented the direct and indirect contacts that may allow *M. bovis* transmission among farms of this area between 2007 and 2015.

Four types of edges were represented because of their potential involvement in *M. bovis* transmission between cattle farms and we assumed that they represented the main transmission mechanisms in the study area. Cattle movements due to trade are a known *M. bovis* transmission route in Great Britain (59, 60), but also in France (42). The neighborhood with an infected farm through adjoining pastures (allowing over the fence contacts between herds) has also been identified as a potential risk factor for the *M. bovis* transmission between French cattle farms (31). The intersection of badger home ranges with cattle pastures and between each other's was considered a proxy for badger-mediated transmission, considering the territoriality of badgers (36) and the ability of *M. bovis* to survive in the soil (25, 26). BTB surveillance measures in badgers were not homogeneous among setts of the study area, as they were dependent on bTB detection in the cattle farms in their vicinity. For this reason, although the location of setts was known, we did not model badger setts as nodes in the contact network (we would have been unable to attribute an infection status to each of them). Instead of that, sett location data were used to represent badger-mediated contacts between farms by specific edges, based on neighboring badger home ranges. Two types of badger-mediated contacts were thus modeled by edges. B-edges represented a situation in which two farms neighbored the same badger home range: farm to farm *M. bovis* transmission through such edges thus only assumed cattle to badger and badger to cattle transmission. Conversely, D-edges represented a situation in which two farms neighbored two distinct but neighboring badger home ranges: farm to farm transmission through such edges thus also assumed badger to badger transmission in animals from neighboring setts. Because the epidemiological unit of this study was the farm, P-, B-, and D-edges were built based on the aggregation of pastures of each cattle farm. In the study area, cattle are often moved from one pasture to another one belonging to the same farm,

TABLE 6 | Results of the *k*-tests for the cattle-specific, the badger-specific and for the mixed subnetworks of the full contact network, for the molecular types only found in cattle only and for those found both in badgers and cattle.

			Observed networks	Reallocated networks	
Molecular types found in	**Networks**	***p*-value**	**k-statistic**	**Mean k-statistic**	**SD k-statistic**
Cattle only	Cattle-specific	1	0.00	0.002	0.01
	Badger-specific	0.07	0.11	0.008	0.03
	Mixed	0.006*	0.11	0.0008	0.01
Badger and cattle	Cattle-specific	0.027	0.23	0.09	0.06
	Badger-specific	0*	2.28	0.39	0.13
	Mixed	0*	0.46	0.03	0.03

* *significant difference after Bonferroni correction ($p < 7.14^{*}10^{-3}$); SD, standard deviation.*

TABLE 7 | Logistic model of the probability of an edge starting from a detected infected cattle farm to join another detected infected cattle farm and with the same molecular type according to the type of edge.

Variable	**Parameter estimate**	**OR (95% CI)**	***P*-value**	**AF (SD)**
Intercept	–5.02	0.01 [0.00–0.02]	<0.0001	-
T edge type	1.96	7.13 [3.39–15.06]	<0.0001	12% (6.2)
P edge type	0.30	1.35 [0.77–2.27]	0.26	3% (7.4)
B edge type	0.64	1.89 [1.32–2.76]	<0.0001	32% (6.6)
D edge type	2.34	10.44 [4.38–26.66]	<0.0001	84% (6.9)
Size of the destination farm	–0.0045	0.956 [0.910–0.996] (*)	0.049	-
Size of the originating farm	0.002	1.02 [0.99–1.06] (*)	0.19	-

OR, Odds ratio; CI, Confidence Interval; AF, Attributable Risk Fraction; SD, Standard Deviation.
(*) Odds-ratio corresponding to an increase of ten animals.

e.g., when rotational grazing is used, we thus assumed that this simplification was meaningful.

The frequency of testing cattle was different in the different parts of the study area and this could have biased our results. However, testing was performed each year in communes where infected herds had been detected, and was also performed reactively in farms identified by contact tracing from these herds, based on cattle trade data and on pasture neighborhood. For these reasons, farms directly connected (in the full contact network) to a herd detected infected were considered having been submitted to similar testing regimens, both for B and D edge types (as in most cases the connected farms were located in the same commune), and for the T and P edge types (because of contact tracing). As only edges originating from herds detected infected were considered in the *k*-tests and in the logistic regression model, the corresponding results should not have been biased by geographic variations of the frequency of testing in the study area.

Taking into account the molecular types of isolates allowed considering 16 independent epidemics, of which 12 appeared restricted to a single farm, and 14 to less than 10 farms. All of these 14 molecular types affected only cattle. This predominance of molecular types found in a single cattle farm (75%) was in line with a previous study carried out in France between 1979 and 2000 in which a large majority of molecular types (84%) were found at a low frequency (less than 10 farms). This result has been interpreted as the sign of a poor spread of these strains (61), which could be traces of older epidemics that would have spread prior to 2007, but without significant transmission afterwards. Indeed, in our study, the 14 molecular types found in less than 10 farms were all detected not later than 2012 (**Table 2**).

Farms detected infected by a given molecular type were always located in the same large weak component of the full contact network that contained 99.8% of farms, whereas it was not the case for three of the edge-type-specific networks: the T-, P-, and D- networks. This indicated that, although the T-, P-, and D-edge-type-specific networks could not alone have supported the spread of bTB infection within the study area (contrary to the B-network), the strong connectivity resulting from the union of the four networks into the full contact network provided a structure that might enable the spread of the *M. bovis* infection in the study area. This result is in line with multifactorial mechanisms of bTB spread previously suggested by other studies (24, 29). As an example in Great Britain, dynamic modeling of cattle taking into account farm environment helped understanding *M. bovis* transmission routes (62). Prominent identified routes of *M. bovis* transmission were moving infected cattle between farms and reinfection from an environmental reservoir. The conclusion of this study was that control measures should simultaneously address several transmission routes to be effective.

Using *k*-tests, a significant association was observed between the pattern of bTB-infected farms and the structure of the

full contact network. Moreover, the structures of the badger-specific and mixed networks were significantly associated with the pattern of farms detected infected by molecular types shared between badgers and cattle. This result was expected and confirmed that badger-mediated edges could be viewed as paths for the interspecies *M. bovis* transmission. In addition, the structure of the mixed network was significantly associated with the pattern of bTB-infected farms for molecular types found only in cattle, whereas it was not the case for the cattle-specific network. We could assume that the spread of cattle molecular types would be more efficient when direct contact (trade and/or pasture neighborhood) are associated with indirect badger-mediated contacts. In addition, we should be cautious about the cattle specificity of these molecular types, as these molecular types may be (or have been) present in the badger population without being observed, because of the relatively low sensitivity of bTB surveillance in the badger population.

Considering edges originating from detected infected farms, we used a case-control design and a logistic model to analyse the relationship between the types of an edge and the detection of the same molecular type at the originating and destination farm of the edge (case edges) or at the originating farm only (control edges). Because the detection dates could not be considered in the study to infer dates of infection, the co-occurrence of the same molecular type at both ends of case edges does not model the transmission of *M. bovis* through the edge, although the edges of the full contact network represent possible transmission paths for the bacteria and case edges thus represent possible transmission events. The largest odds-ratio was attributed to the D edge type, followed by the T edge type. This predominance of badger-mediated edges reflects the specific situation of the study area, where molecular types shared between badgers and cattle were predominant (84% of detected infected farms **Table 2**), and the predominant effect of the D edge type suggests a probable spread of *M. bovis* between badgers from neighboring setts, and not only between badgers and cattle. However, B and D edges were defined based on a geographic representation of home ranges, with a maximal distance of 1,000 m to the sett. This distance threshold, the Dirichlet tessellation used to model home ranges, and the fact that some setts may have been unoccupied, are three elements that may have led to an underestimation of home range size, and to an overestimation of the role of the D edge type.

The T edge type was also associated with a putative transmission of *M. bovis* ($AF = 12\%$). This result is in agreement with a previous French study conducted at the national scale, according to which the population attributable risk fraction of bTB infection had been estimated at 12% [5–18%] for cattle trade (42), often allowing long distance bTB spread.

In a previous study conducted in France, pasture neighborhood was found significantly associated with the farm infection status (31). However, in the present study, the P edge type was not significantly associated with *M. bovis* transmission when using the case-control design. This may be first explained by the fact that some of farmers of the study area use rotational grazing, with some pastures left unoccupied for grass re-growth. Furthermore, P-edges were defined based on a direct neighborhood between pastures (<3 m). This short distance does not allow other opportunities of direct contacts between cattle, such as the wandering of livestock, to be represented.

The badger-specific edges (B and D edge types) were defined based on sett locations, one or two setts being associated to each. For some of these setts, an infection status could be determined based on bTB surveillance data. We showed that this infection status was significantly associated with the fact that the sett as well as the originating and the destination farms had all been found infected by isolates of the same molecular type ($OR = 7.3$). This result supports an actual badger-mediated transmission through these types of edges. Nevertheless, wild boars have also been found infected with *M. bovis* within the study area. Indeed, among 548 analyzed wild boars between 2011 and 2015, 15 (2.7%) were found infected. The corresponding molecular types found in these wild boars were the two molecular types shared between badgers and cattle. Therefore we cannot exclude the role of this wild species that we could not consider in this study because of a lack of field data that would have allowed its spatial organization (captured through radio tracking, for example) to be represented. Not considering wild boars in our analyses could have led to an over-estimate of the role of B and D edge types in *M. bovis* transmission between cattle farms.

Other indirect contacts through herd practices could also have contributed to the predominance of the D edge type. Indeed, this type of edge created links between farms without direct contacts at pasture but being in a kind of vicinity. As examples, the sharing of material or the loan of animals could create links between farms that may overlap the D edges. However, no data were available to investigate this assumption. Its confirmation or refutation would require supplementary investigation.

In conclusion, this study supports the multifactorial nature of *M. bovis* transmission between cattle farms within the *Pyrénées-Atlantiques–Landes* area, France from 2007 to 2015. The largest part of bTB spread seemed to be due to badger-mediated contacts, however cattle trade played a significant role. Consequently, to be truly effective, control measures should not focus on a single type of contact but ought to act on the different mechanisms we raised.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MB-Z, AC, and BD conceived and designed the study. MB-Z prepared the data for the analysis. MB-Z and BD performed the analysis. MB-Z wrote the manuscript. MB-Z, AC, and BD revised the manuscript. All the authors approved the submitted version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the French Ministry of Food, Agriculture and Forest, Directorate General for Food (DGAl) and by the

University of Paris-Sud, which both funded MB-Z's PhD grant. The authors also warmly thank Pierre Jabert (DGAI), Christian Peboscq (*Pyrénées-Atlantiques* Departmental Federation of Hunters-FDC 64), and all the hunters of the *Pyrénées-Atlantiques* and *Landes* for the census of badger setts in the study area.

REFERENCES

1. Malone KM, Gordon SV. "Mycobacterium tuberculosis complex members adapted to wild and domestic animals." In: *Strain Variation in the Mycobacterium Tuberculosis Complex: its Role in Biology, Epidemiology and Control Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer (2017). p. 135–54.
2. de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberc Edinb Scotl.* (2006) 86:77–109. doi: 10.1016/j.tube.2005.05.002
3. Good M, Bakker D, Duignan A, Collins DM. The history of *in vivo* tuberculin testing in bovines: tuberculosis, a "One Health" issue. *Front Vet Sci.* (2018) 5:59. doi: 10.3389/fvets.2018.00059
4. 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. *PLoS ONE* (2015) 10:e0117103. doi: 10.1371/journal.pone.0117103
5. Guta S, Casal J, Napp S, Saez JL, Garcia-Saenz A, Perez de Val B, et al. Epidemiological investigation of bovine tuberculosis herd breakdowns in Spain 2009/2011. *PLoS ONE* (2014) 9:e104383. doi: 10.1371/journal.pone.0104383
6. Phillips CJC, Foster CRW, Morris PA, Teverson R. The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Res Vet Sci.* (2003) 74:1–15. doi: 10.1016/S0034-5288(02)00145-5
7. Muñoz Mendoza M, Juan L de, Menéndez S, Ocampo A, Mourelo J, Sáez JL, et al. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae* in sheep. *Vet J.* (2012) 191:267–9. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.05.006
8. Bailey SS, Crawshaw TR, Smith NH, Palgrave CJ. *Mycobacterium bovis* infection in domestic pigs in Great Britain. *Vet J.* (2013) 198:391–7. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.08.035
9. Napp S, Allepuz A, Mercader I, Nofrarias M, López-Soria S, Domingo M, et al. Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. *Vet Rec.* (2013) 172:663. doi: 10.1136/vr.101347
10. Queirós J, Vicente J, Alves PC, de la Fuente J, Gortázar C. Tuberculosis, genetic diversity and fitness in the red deer, Cervus elaphus. *Infect Genet Evol.* (2016) 43:203–12. doi: 10.1016/j.meegid.2016.05.031
11. Zanella G, Bar-Hen A, Boschiroli M-L, Hars J, Moutou F, Garin-Bastuji B, et al. Modelling transmission of bovine tuberculosis in red deer and wild boar in Normandy, France. *Zoonoses Public Health* (2012) 59(Suppl. 2):170–8. doi: 10.1111/j.1863-2378.2011.01453.x
12. Lambert S, Hars J, Réveillaud E, Moyen J-L, Gares H, Rambaud T, et al. Host status of wild roe deer in bovine tuberculosis endemic areas. *Eur J Wildl Res.* (2017) 63:15. doi: 10.1007/s10344-016-1071-4
13. Martín-Atance P, Palomares F, González-Candela M, Revilla E, Cubero MJ, Calzada J, et al. Bovine tuberculosis in a free ranging red fox (*Vulpes vulpes*) from Doñana National Park (Spain). *J Wildl Dis.* (2005) 41:435–6. doi: 10.7589/0090-3558-41.2.435
14. de Lisle GW, Mackintosh CG, Bengis RG. *Mycobacterium bovis* in free-living and captive wildlife, including farmed deer. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* (2001) 20:86–111.
15. Millán J, Jiménez MA, Viota M, Candela MG, Peña L, León-Vizcaíno L. Disseminated bovine tuberculosis in a wild red fox (*Vulpes vulpes*) in southern Spain. *J Wildl Dis.* (2008) 44:701–6. doi: 10.7589/0090-3558-44.3.701
16. Zanella G, Durand B, Hars J, Moutou F, Garin-Bastuji B, Duvauchelle A, et al. *Mycobacterium bovis* in wildlife in France. *J Wildl Dis.* (2008) 44:99–108. doi: 10.7589/0090-3558-44.1.99
17. Richomme C, Boadella M, Courcoul A, Durand B, Drapeau A, Corde Y, et al. 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* (2013) 8:e77842. doi: 10.1371/journal.pone.0077842
18. Gortázar C, Vicente J, Gavier-Widén D. Pathology of bovine tuberculosis in the European wild boar (*Sus scrofa*). *Vet Rec.* (2003) 152:779–80.
19. Balseiro A, Rodríguez O, González-Quirós P, Mereditx I, Sevilla IA, Davé D, et al. Infection of Eurasian badgers (*Meles meles*) with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium* complex in Spain. *Vet J.* (2011) 190:e21–5. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.04.012
20. Corner LAL, Murphy D, Gormley E. *Mycobacterium bovis* infection in the Eurasian badger (*Meles meles*): the disease, pathogenesis, epidemiology and control. *J Comp Pathol.* (2011) 144:1–24. doi: 10.1016/j.jcpa.2010.10.003
21. Payne A, Boschiroli ML, Gueneau Eric, Moyen J-L, Rambaud T, Dufour B, et al. Bovine tuberculosis in "Eurasian" badgers (*Meles meles*) in France. *Eur J Wildl Res.* (2013) 59:331–9. doi:10.1007/s10344-012-0678-3
22. Neill SD, Bryson DG, Pollock JM. Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis* (2001) 81:79–86. doi: 10.1054/tube.2000.0279
23. Naranjo V, Gortázar C, Vicente J, de la Fuente J. Evidence of the role of European wild boar as a reservoir of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Vet Microbiol.* (2008) 127:1–9. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.10.002
24. Broughan JM, Judge J, Ely E, Delahay RJ, Wilson G, Clifton-Hadley RS, et al. A review of risk factors for bovine tuberculosis infection in cattle in the UK and Ireland. *Epidemiol Infect.* (2016) 144:2899–926. doi: 10.1017/S095026881600131X
25. Barbier E, Rochelet M, Gal L, Boschiroli ML, Hartmann A. Impact of temperature and soil type on *Mycobacterium bovis* survival in the environment. *PLoS ONE* (2017) 12:e0176315. doi: 10.1371/journal.pone.0176315
26. Fine AE, Bolin CA, Gardiner JC, Kaneene JB. A study of the persistence of *Mycobacterium bovis* in the environment under natural weather conditions in Michigan, USA. *Vet Med Int.* (2011) 2011:765430. doi: 10.4061/2011/765430
27. Gortázar C, Ruiz-Fons JF, Höfle U. Infections shared with wildlife: an updated perspective. *Eur J Wildl Res.* (2016) 62:511–25. doi: 10.1007/s10344-016-1033-x
28. Griffin JM, Martin SW, Thorburn MA, Eves JA, Hammond RF. 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.* (1996) 27:75–87. doi: 10.1016/0167-5877(95)00548-X
29. Humblet M-F, Boschiroli ML, Saegerman C. Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet Res.* (2009) 40:50. doi:10.1051/vetres/2009033
30. Kaneene JB, Bruning-Fann CS, Granger LM, Miller R, Porter-Spalding BA. Environmental and farm management factors associated with tuberculosis on cattle farms in northeastern Michigan. *J Am Vet Med Assoc.* (2002) 221:837–42. doi: 10.2460/javma.2002.221.837
31. Marsot M, Béral M, Scoizec A, Mathevon Y, Durand B, Courcoul A. Herd-level risk factors for bovine tuberculosis in French cattle herds. *Prev Vet Med.* (2016) 131:31–40 doi:10.1016/j.prevetmed.2016.07.006
32. Palmer MV, Thacker TC, Waters WR, Gortázar C, Corner LAL. *Mycobacterium bovis*: a model pathogen at the interface of livestock, wildlife, and humans. *Vet Med Int.* (2012) 2012:236205. doi:10.1155/2012/236205
33. Delahay RJ, Smith GC, Barlow AM, Walker N, Harris A, Clifton-Hadley RS, et al. Bovine tuberculosis infection in wild mammals in the South-West region of England: a survey of prevalence and a semi-quantitative assessment of the relative risks to cattle. *Vet J.* (2007) 173:287–301. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.11.011
34. O'Mahony DT. *Badger-cattle Interactions in the Rural Environment - Implications for Bovine Tuberculosis Transmission. TB & Brucellosis Policy Branch, Department of Agriculture and Rural Development, Northern Ireland*

SUPPLEMENTARY MATERIAL

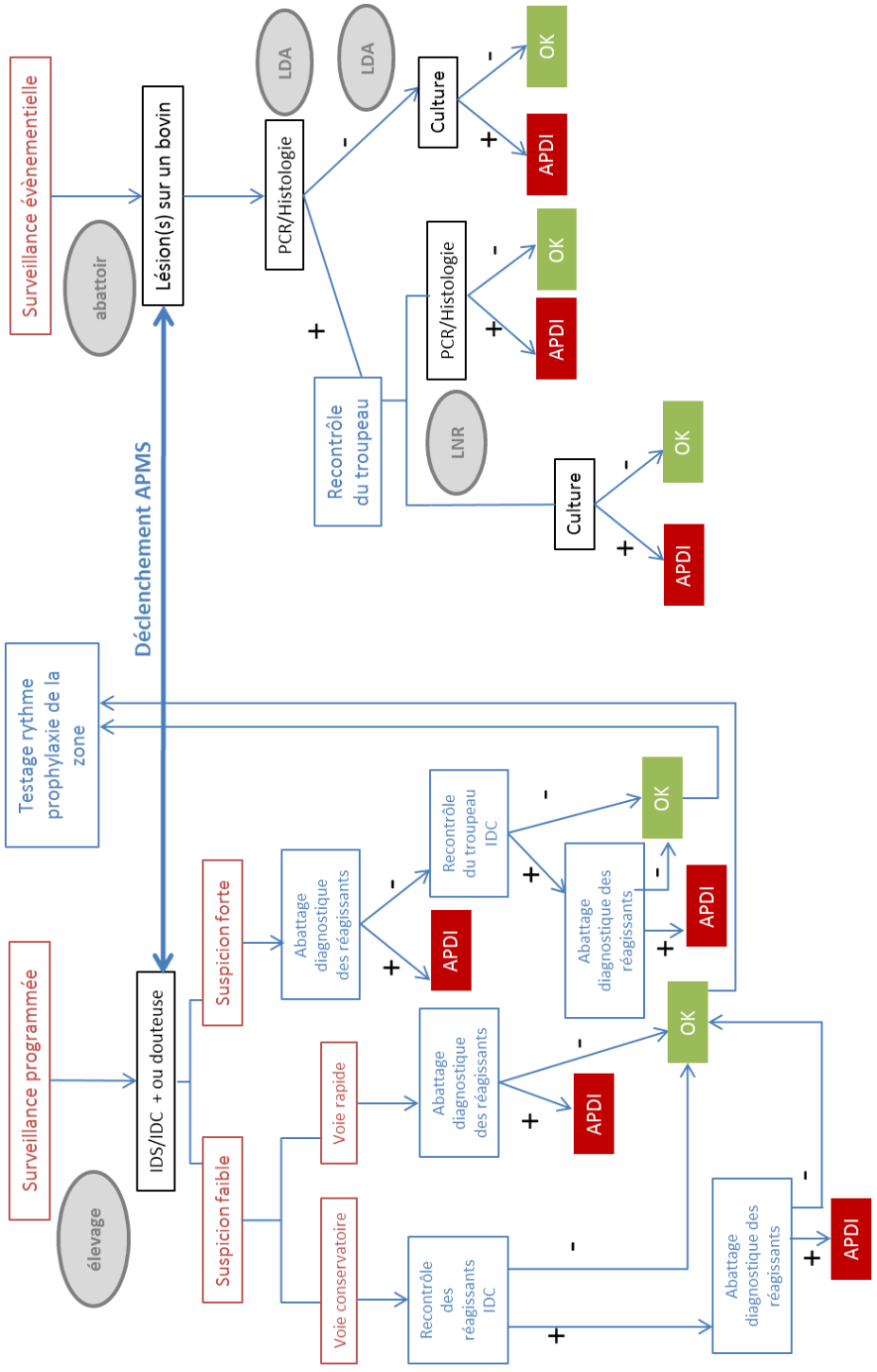
The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00173/full#supplementary-material

(2014). Available online at: https://www.dardni.gov.uk/publications/badger-cattle-interactions-rural-environment-implications-bovine-tuberculosis
35. Böhm M, Hutchings MR, White PCL. Contact networks in a wildlife-livestock host community: identifying high-risk individuals in the transmission of bovine TB among badgers and cattle. *PLoS ONE* (2009) 4:e5016. doi: 10.1371/journal.pone.0005016
36. Woodroffe R, Donnelly CA, Ham C, Jackson SYB, Moyes K, Chapman K, et al. Badgers prefer cattle pasture but avoid cattle: implications for bovine tuberculosis control. *Ecol Lett.* (2016) 19:1201–8. doi: 10.1111/ele.12654
37. Payne A, Chappa S, Hars J, Dufour B, Gilot-Fromont E. Wildlife visits to farm facilities assessed by camera traps in a bovine tuberculosis-infected area in France. *Eur J Wildl Res.* (2015) 62:33–42. doi: 10.1007/s10344-015-0970-0
38. 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) 44:1951–62. doi: 10.1128/JCM.01775-05
39. Aranaz A, Liébana E, Mateos A, Dominguez L, Vidal D, Domingo M, et al. Spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium bovis* strains from cattle and other animals: a tool for studying epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* (1996) 34:2734–40.
40. Cavalerie L, Courcoul A, Boschiroli M-L, Réveillaud E, Gay P. Bovine tuberculosis in France in 2014: a stable situation. *Bull Épidémiologique Anim Health Nutr.* (2015)
41. Wang XF, Chen G. Complex networks: small-world, scale-free and beyond. *IEEE Circuits Syst Mag.* (2003) 3:6–20. doi: 10.1109/MCAS.2003.1228503
42. Palisson A, Courcoul A, Durand B. Role of cattle movements in bovine tuberculosis spread in France between 2005 and 2014. *PLoS ONE* (2016) 11:e0152578. doi: 10.1371/journal.pone.0152578
43. Dubé C, Ribble C, Kelton D, McNab B. Estimating potential epidemic size following introduction of a long-incubation disease in scale-free connected networks of milking-cow movements in Ontario, Canada. *Prev Vet Med.* (2011) 99:102–11. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.01.013
44. Palisson A, Courcoul A, Durand B. Analysis of the spatial organization of pastures as a contact network, implications for potential disease spread and biosecurity in livestock, France, 2010. *PLoS ONE* (2017) 12:e0169881. doi: 10.1371/journal.pone.0169881
45. 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
46. Bodin C, Benhamou S, Poulle M-L. What do European badgers (*Meles meles*) know about the spatial organisation of neighbouring groups? *Behav Processes* (2006) 72:84–90. doi: 10.1016/j.beproc.2006.01.001
47. Roper TJ. *Badger*. London: Collins (2010).
48. Bouchez-Zacria M, Courcoul A, Jabert P, Richomme C, Durand B. Environmental determinants of the *Mycobacterium bovis* concomitant infection in cattle and badgers in France. *Eur J Wildl Res.* (2017) 63:74. doi: 10.1007/s10344-017-1131-4
49. Sylvatub. *Surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France : Dispositif SYLVATUB - Bilan fonctionnel et sanitaire 2014-2015*. Plateforme ESA (2015).
50. Robinson SE, Everett MG, Christley RM. Recent network evolution increases the potential for large epidemics in the British cattle population. *J R Soc Interface* (2007) 4:669–74. doi: 10.1098/rsif.2007.0214
51. VanderWaal K, Enns EA, Picasso C, Packer C, Craft ME. Evaluating empirical contact networks as potential transmission pathways for infectious diseases. *J R Soc Interface* (2016) 13: doi: 10.1098/rsif.2016.0166
52. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. *Veterinary Epidemiologic Research*. 2nd Edn. Charlottetown: VER Inc. (2009).
53. Turner R. *deldir: Delaunay Triangulation and Dirichlet (Voronoi) Tessellation. R Package Version 0.1-14*. Available online at: https://CRAN.R-project.org/package=deldir (2017).
54. Pebesma EJ, Bivand BS. Classes and methods for spatial data in R. *R News 5* (2), Available online at: https://cran.r-project.org/doc/Rnews/. (2005).
55. Csardi G, Nepusz T. The igraph software package for complex network research. *InterJ Complex Syst.* (2006) 1695:1–9.
56. Fox J, Weisberg S. *An {R} companion to applied regression, 2nd Edn*. Thousand Oaks CA: Sage. Available online at: http://socserv.socsci.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion. (2011).
57. Dahlqwist E, Sjölander A. *AF: Model-Based Estimation of Confounder-Adjusted Attributable Fractions. R package version 0.1.4*. Available online at: https://CRAN.R-project.org/package=AF. (2017).
58. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna* (2016). Available online at: http://www.R-project.org.
59. 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) 109:246–57. doi: 10.1016/j.prevetmed.2012.10.005
60. Gopal R, Goodchild A, Hewinson G, Domenech R de la R, Clifton-Hadley R. Introduction of bovine tuberculosis to north-east England by bought-in cattle. *Vet Rec.* (2006) 159:265–71. doi: 10.1136/vr.159.9.265
61. Haddad N, Ostyn A, Karoui C, Masselot M, Thorel MF, Hughes SL, et al. Spoligotype diversity of *Mycobacterium bovis* strains isolated in France from 1979 to 2000. *J Clin Microbiol.* (2001) 39:3623–32. doi: 10.1128/JCM.39.10.3623-3632.2001
62. Brooks-Pollock E, Roberts GO, Keeling MJ. A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature* (2014) 511:228–31. doi: 10.1038/nature13529

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

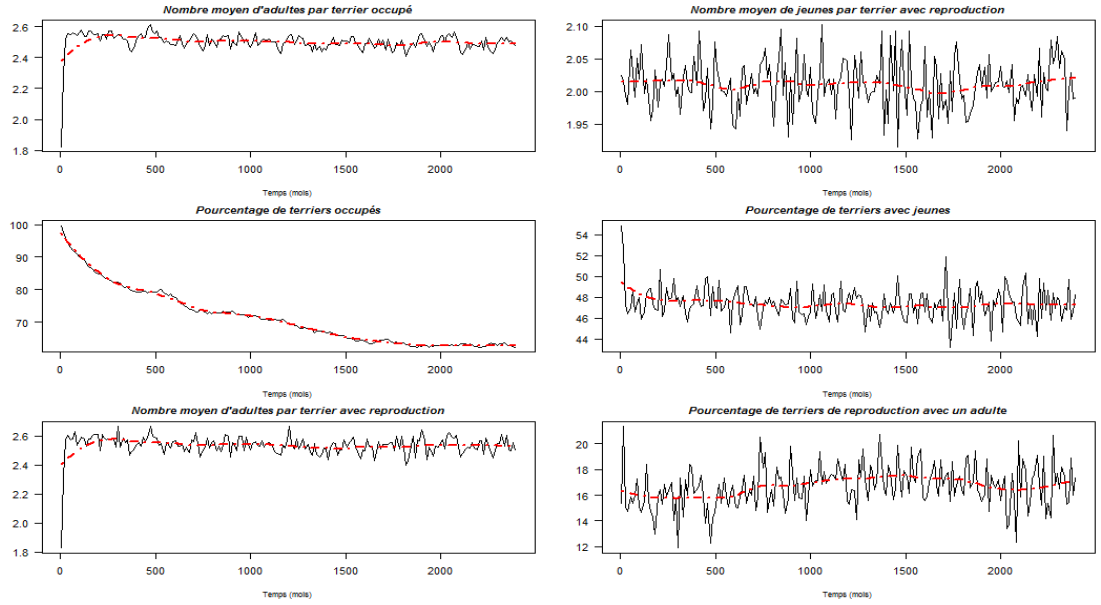
Copyright © 2018 Bouchez-Zacria, Courcoul and Durand. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Annexe 9 : Schémas de la gestion des suspicions de tuberculose bovine en élevage bovins en Pyrénées-Atlantiques – Landes entre 2007 et 2015 tels que codés dans le modèle

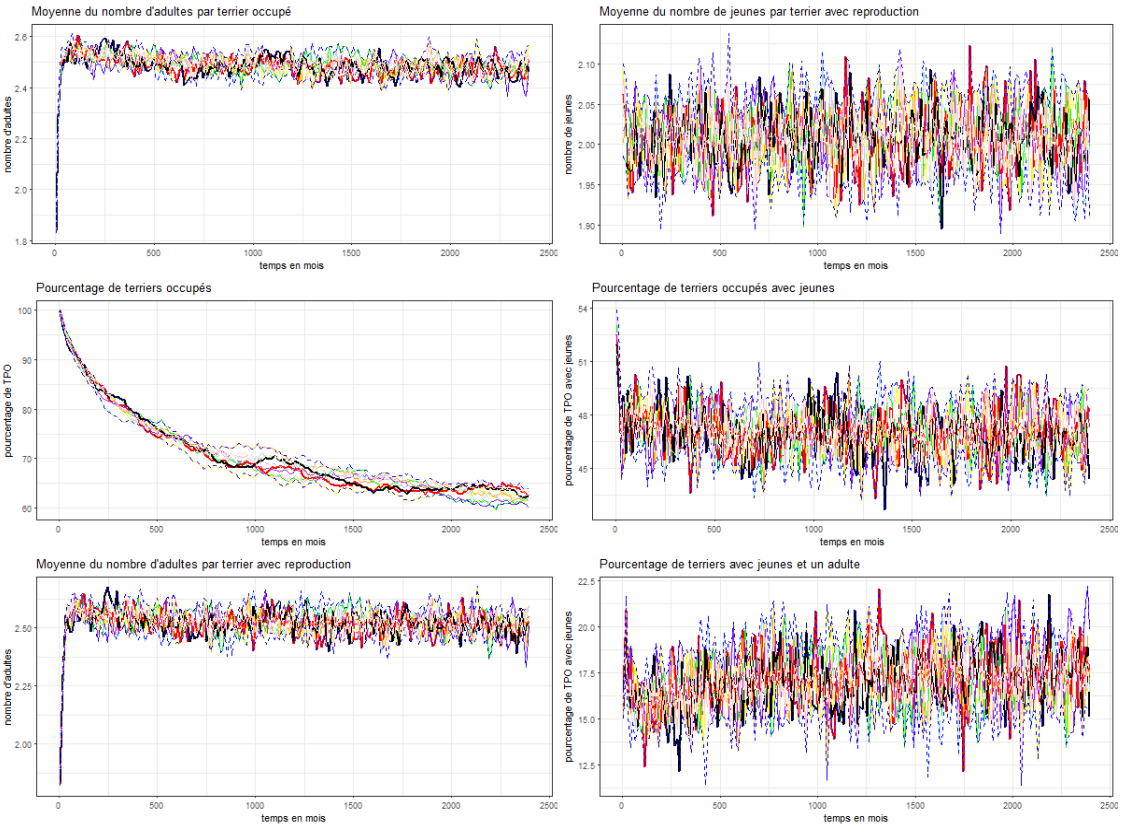


nnexe 10 : Simulations de la métapopulation des blaireaux et états d'équilibre obtenus (a : pour une simulation ; b : pour 10 simulations)

a



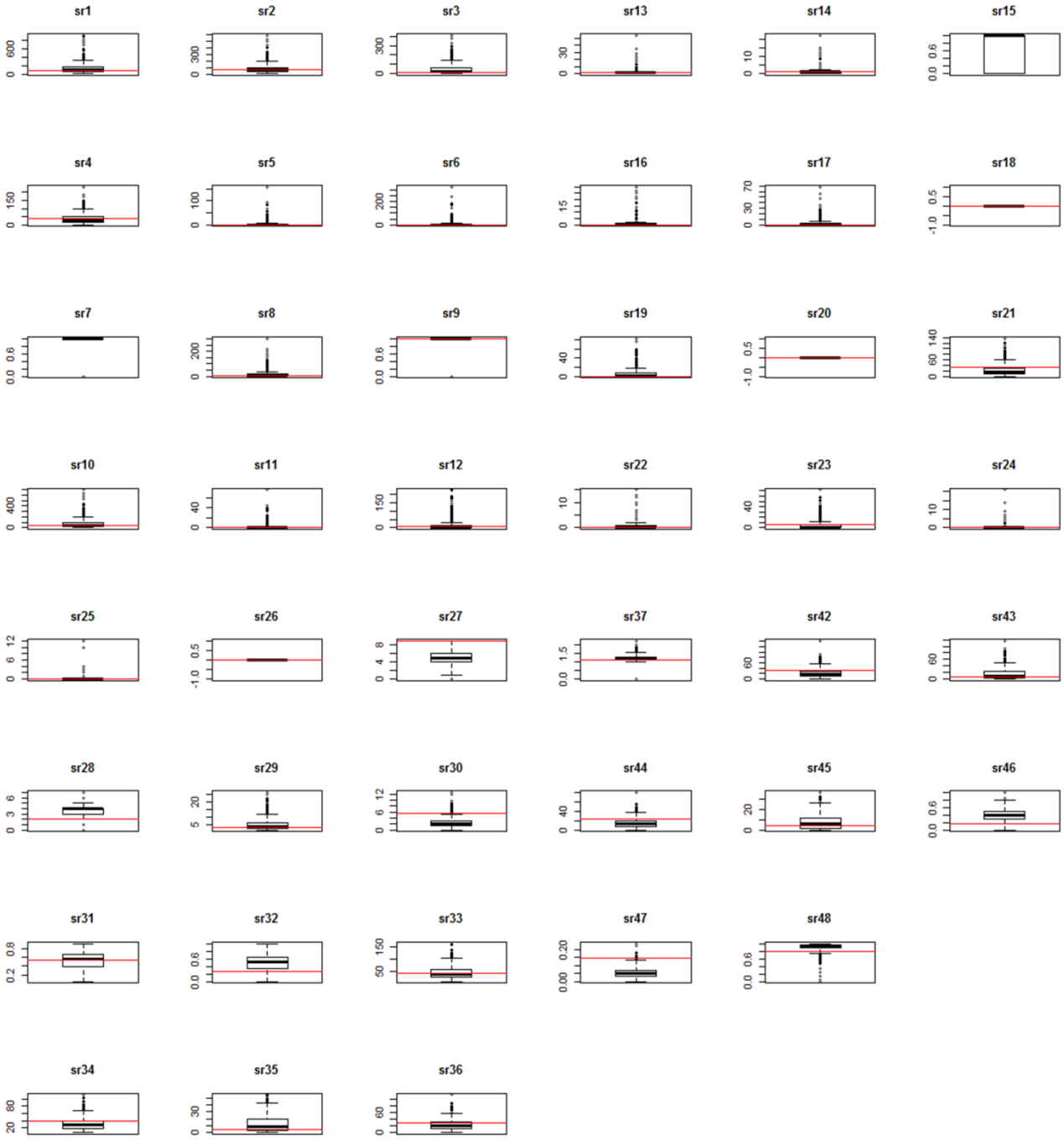
b



Annexe 11 : Statistiques résumées calculées non utilisées pour l'estimation de paramètres

ID	Description
sr1	Nombre de foyers bovins détectés entre 2007-01-01 et 2015-12-31
sr4	Nombre de terriers détectés infectés entre 2012-01-01 et 2015-12-31
sr5	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0120b par an pour la période 2007-2015
sr6	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0120c par an pour la période 2007-2015
sr7	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0121a par an pour la période 2007-2015
sr8	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0121b par an pour la période 2007-2015
sr9	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0121c par an pour la période 2007-2015
sr10	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0821 par an pour la période 2007-2015
sr11	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0823 par an pour la période 2007-2015
sr12	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0832 par an pour la période 2007-2015
sr13	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0851 par an pour la période 2007-2015
sr14	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0853 par an pour la période 2007-2015
sr15	Moyenne du nombre de foyers détectés SB0928 par an pour la période 2007-2015
sr16	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0120b par an pour la période 2007-2015
sr17	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0120c par an pour la période 2007-2015
sr18	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0121a par an pour la période 2007-2015
sr19	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0121b par an pour la période 2007-2015
sr20	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0121c par an pour la période 2007-2015
sr21	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0821 par an pour la période 2007-2015
sr22	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0823 par an pour la période 2007-2015
sr23	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0832 par an pour la période 2007-2015
sr24	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0851 par an pour la période 2007-2015
sr25	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0853 par an pour la période 2007-2015
sr26	Moyenne du nombre de terriers détectés SB0928 par an pour la période 2007-2015
sr27	Nombre de types moléculaires uniquement trouvés chez les bovins pendant la période 2007-2015
sr28	Nombre de types moléculaires partagés bovins-blaireaux pendant la période 2007-2015 (2012-2015)
sr29	Nombre moyen de foyers détectés par an par type moléculaire
sr30	Nombre moyen de terriers détectés infectés par an par type moléculaire
sr31	Indice de diversité de Simpson blaireau
sr32	Indice de diversité de Simpson bovin
sr33	Nombre de communes avec au moins un foyer détecté à la fin de la période
sr36	Nombre de communes avec au moins un terrier détecté infecté à la fin de la période
sr47	Proportion de terriers infectés parmi les piégés

Annexe 12 : Distribution des statistiques résumées simulées après tirage au sort des paramètres dans les distributions a posteriori *et valeurs observées dans les données*



université PARIS-SACLAY | ÉCOLE DOCTORALE Santé Publique

Titre : Rôles de l'environnement et des contacts intra et interspécifiques dans la transmission de *Mycobacterium bovis* dans le système bovins-blaireaux en Pyrénées-Atlantiques – Landes

Mots clés : *Mycobacterium bovis*, bovins, blaireau, interface, analyse réseau, modélisation dynamique

Résumé : En France, pays officiellement indemne de tuberculose bovine depuis 2001, l'infection persiste dans certaines zones, dont les Pyrénées-Atlantiques-Landes, où les niveaux d'infection observés chez les bovins et les blaireaux font craindre un fonctionnement particulier de ce système multi-hôtes pour *Mycobacterium bovis*, agent de la tuberculose bovine. L'objectif de cette thèse a été de mieux comprendre les mécanismes de transmission de *M. bovis* au sein du système bovins-blaireaux dans cette zone. L'analyse statistique du risque d'infection localement concomitante chez les blaireaux et les bovins a montré l'importance de variables environnementales liées à la survie de la bactérie dans le sol, telles que le microrelief et le pourcentage de sable dans le sol de surface, ainsi que celle de variables associées aux mouvements des blaireaux. L'analyse du réseau de contacts entre élevages bovins, incluant des contacts directs liés au commerce ou au voisinage au pâturage et des contacts indirects induits par un voisinage avec des domaines vitaux de blaireaux, a montré l'aspect multifactoriel de la transmission de *M. bovis* entre élevages. Enfin, la modélisation dynamique de la transmission de *M. bovis* dans le système bovins-blaireaux a suggéré une interface asymétrique entre blaireaux et bovins dans notre zone d'étude, les terriers étant pour la plupart infectés suite à l'exposition des blaireaux à une pâture dont le sol était contaminé par un bovin infectieux, alors que les modes de contamination des élevages se partageaient entre l'exposition des bovins à un élevage infectieux voisin de pâture, et la contamination de ces pâtures par un blaireau infectieux. La validation du modèle dynamique proposé doit encore être poursuivie. L'ensemble de nos résultats permet cependant de conclure à l'importance de prendre en compte tous les mécanismes de propagation dans la lutte contre la tuberculose bovine dans la zone. Le modèle développé est destiné à devenir un outil permettant de préciser les rôles épidémiologiques des bovins et des blaireaux et de simuler différentes stratégies de contrôle, pouvant inclure la vaccination des blaireaux.

Title : Roles of environment and intra and interspecific contacts in the *Mycobacterium bovis* transmission within the badger-cattle system in Pyrénées-Atlantiques – Landes

Key words: *Mycobacterium bovis*, cattle, badger, interface, network analysis, dynamic modelling

Abstract: France is officially free from bovine tuberculosis since 2001, but this infection is still persistent in some areas, including *Pyrénées-Atlantiques - Landes*. There, both cattle and badgers were found infected, suggesting that this multi-host system might have a particular functioning regarding *Mycobacterium bovis* (the main agent for bovine tuberculosis in France) transmission. The objective of the thesis was to better understand *M. bovis* transmission mechanisms throughout the badger-cattle system in this area. The statistical analysis of the local risk of the badger and cattle concomitant infection showed the importance of environmental variables such as microrelief and sand proportion of the topsoil as well as variables depicting badger movements. The analysis of the contact network between farms (that included direct contacts due to trade and to neighbouring pastures and indirect contacts due to the vicinity with badger home ranges) showed a multifactorial aspect of the transmission between farms in our study area. Finally, the dynamic modelling of *M. bovis* transmission throughout the badger-cattle system suggested an asymmetric interface where the infection of badgers due to soil contaminated by infected cattle was predominant, whereas, for the infection of cattle, the soil contaminated by infected badgers had a similar importance as the presence of infectious cattle on the neighbouring pastures. Our dynamic model validation should be continued. Nevertheless, our whole range of results underlined the importance of targeting all transmission mechanisms for infection control. The model we proposed is a tool designated to assess both cattle and badgers' epidemiological roles as well as to simulate different control strategies, that could include badgers' vaccination.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France