

Degré d'infection : proposition d'un modèle pour prendre en compte le caractère dynamique de l'état de santé et le lien avec la résilience au travers de l'exemple d'une infection mammaire

MARTIN P. (1), FOUCRAS G. (2), MUÑOZ-TAMAYO R. (3), FRIGGENS N.C. (3,4)

(1) Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, GABI, 78350, Jouy-en-Josas, France

(2) IHAP, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 31076 Toulouse, France

(3) Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, UMR Modélisation Systémique Appliquée aux Ruminants, 91120, Palaiseau, France

(4) PEGASE, INRAE, Institut Agro, 35590 Saint-Gilles, France

RESUME

Pour prendre en compte la nature continue et dynamique de l'état de santé d'un animal, nous proposons ici un modèle simplifié permettant de suivre l'évolution d'un épisode infectieux chez un animal en fonction de différents paramètres. La variable modélisée est le degré d'infection (DOI). Dans l'exemple choisi d'un épisode infectieux de la mamelle, le DOI à un instant t peut être approché par la concentration de cellules somatiques. Le DOI est à la fois la résultante de l'intensité de la perturbation (nombre initial de bactéries et capacité proliférative) et de la capacité propre de l'animal à y faire face. Cette dernière est modélisée par une fonction sigmoïde construite à partir de trois paramètres : la latence entre l'entrée du pathogène et le début de la réaction immunitaire de l'hôte, la proportion maximale de bactéries que l'hôte est capable d'éliminer par unité de temps et la pente de la courbe sigmoïde permettant d'atteindre ce maximum. Chacun de ces paramètres peut être subdivisé en une part génétique et une part non génétique. A partir du DOI ainsi obtenu, le modèle permet le calcul du degré de performance (DOP) en fonction du temps. Dans l'exemple d'un épisode infectieux mammaire, ce DOP reflète le pourcentage de lait produit à un instant t par rapport à la production antérieure à l'épisode infectieux. Le lien entre DOI et DOP s'établit principalement sur la base d'une opposition entre les deux variables, avec un léger décalage temporel, et est modulé par une caractéristique propre de l'animal traduisant sa résilience à l'infection. Une première calibration du modèle a été réalisée sur la base de données réelles. L'incorporation dans le modèle de caractéristiques propres à l'animal, couplée au développement des technologies de l'élevage de précision qui permettent un monitoring à haute fréquence sur un nombre toujours plus grand d'animaux, ouvrent la porte à une utilisation de ce modèle en génétique.

Degree of infection: proposal for a model to take into account the dynamic nature of health status and the link with resilience

MARTIN P. (1), FOUCRAS G. (2), MUÑOZ-TAMAYO R. (3), FRIGGENS N.C. (3,4)

(1) Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, GABI, 78350, Jouy-en-Josas, France

INTRODUCTION

La santé est généralement considérée sous une forme binaire : l'animal est sain ou malade au regard d'une affection ou d'une maladie donnée, à un instant donné, sur la base d'un diagnostic clinique ou paraclinique. Certains indicateurs tels que le nombre de cellules somatiques du lait (SCC) permettent d'approcher un grain plus fin, puisqu'ils permettent la détection d'affections subcliniques, exemple typique où l'animal ne laisse paraître aucun signe clinique d'infection (et serait ainsi considéré « sain » d'après la classification binaire) alors que cet état peut néanmoins affecter son bien-être et ses performances (Pritchard *et al.*, 2017; Dias *et al.*, 2022). Toutefois, la fréquence à laquelle ces paramètres sont consultés (généralement mensuelle, avec les contrôles laitiers) ne permet pas de suivre la dynamique d'altération de l'état de santé de l'animal, ni sa capacité à faire face à l'infection. Aujourd'hui, avec le développement et l'adoption

progressive des technologies de l'élevage de précision, des outils apparaissent (Delaval OCC, Herd Navigator, O-CMT...) qui permettent un suivi des SCC à chaque traite (Sørensen *et al.*, 2016; Deng *et al.*, 2020). Si le nombre de données est encore faible, celui-ci ne cesse d'augmenter, offrant un accès à un suivi beaucoup plus détaillé de la perturbation et de la récupération de l'animal.

Certaines études ont déjà commencé à explorer ce type de données, notamment dans un objectif de détection précoce des épisodes infectieux (Friggens *et al.*, 2007). Convaincus de l'intérêt d'un phénotypage continu, Højsgaard et Friggens (2010) ont proposé dès 2010 le concept de degré d'infection (DOI), modélisé à partir de la combinaison de plusieurs indicateurs (SCC, conductivité et lactate déshydrogénase). Toutefois, ce modèle ne comprenait pas de composante propre à l'animal et à sa génétique. Afin de mieux prendre en compte la variabilité individuelle dans une approche continue et dynamique de l'état de santé des animaux,

nous proposons aujourd'hui un nouveau modèle qui vise 1) à représenter (bien que de manière simplifiée) la biologie sous-jacente d'une infection et de la réponse à l'infection ; 2) à quantifier la capacité propre de l'animal à combattre l'infection ; 3) à prendre en compte l'impact de l'infection sur les performances et la résilience de l'animal.

1. MATERIEL ET METHODES

L'exemple choisi est celui de la maladie la plus commune chez la vache laitière : l'infection de la mamelle. Cet épisode infectieux peut être observé de manière dynamique au travers de trois variables différentes qui peuvent être mesurées de façon continue : la concentration de bactéries présentes dans le lait (degré d'infection réel), la réaction immunitaire et inflammatoire de l'hôte via la concentration de cellules somatiques (CCS, degré d'inflammation) et la baisse de performance de la mamelle (exprimée par une baisse de la production laitière, degré de performance). Hormis en conditions expérimentales, les données de bactériologie ne sont pas disponibles, tandis que les deux autres variables peuvent faire l'objet d'une mesure continue. Afin de rendre notre modèle applicable aux conditions réelles et en nous basant sur les dires d'experts, nous faisons l'approximation de considérer les cellules somatiques comme le reflet du degré d'infection.

1.1. MODELISATION CONCEPTUELLE DU DEGRE D'INFECTION

Le degré d'infection (DOI) est une variable évoluant entre 0 (valeur CCS antérieure à l'infection) à 1 (valeur maximale d'infection). Le DOI est fonction à chaque instant de l'intensité de la perturbation et de la capacité de l'animal à y faire face. Cette fonction peut s'écrire de la manière suivante :

$$\frac{d(DOI_{ij})}{dt} = p_i * DOI - k_{jt} * DOI$$

où p_i est le reflet du taux de prolifération de la bactérie i et k_{jt} est le taux de clairance de l'animal j , reflet de la capacité de l'animal à combattre l'infection au même temps. Le taux de clairance est lui-même une fonction, de type sigmoïde et basée sur trois paramètres, qui s'exprime de la manière suivante :

$$k_{jt} = A_j * \exp(-\exp(-B_j * (t - T_j)))$$

Avec, pour chaque animal j , une latence T_j entre l'entrée du pathogène et le début de la réaction, un taux de clairance maximal A_j , et une vitesse à laquelle le taux de clairance maximal est atteint (pente B_j de la sigmoïde). La représentation graphique du DOI au cours du temps à partir de ces différents éléments est présentée à la figure 1. Le modèle démarre au moment où un certain nombre de bactéries pénètrent dans la mamelle (événement qualifié de « pulse »). On a donc un $DOI(t=0)$ nécessairement différent de 0. Dans le cadre de cet exemple, nous avons considéré que p_i était constant (exemple où les conditions du milieu de sont pas limitantes pour la bactérie) mais il est possible de raffiner le modèle avec un p_i non constant.

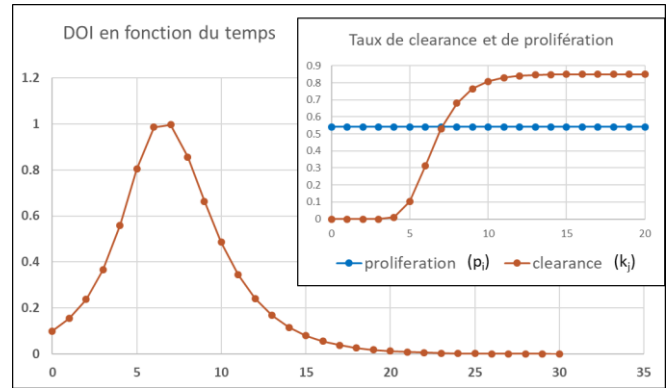


Figure 1 Représentation graphique du DOI en fonction du temps pour un pulse, un taux de clairance, et un taux de prolifération donnés.

1.2. MODELISATION CONCEPTUELLE DU DEGRE DE PERFORMANCE

Le degré de performance (DOP) varie lui aussi entre 0 et 1. Il représente dans notre exemple la production laitière exprimée en pourcentage du niveau de production juste avant l'infection (et donc égal à 1). Le DOP est modélisé comme une fonction non linéaire opposée au DOI à partir de la formule suivante :

$$DOP_{jt} = (1 - c_{jt}) - DOI_{ijt}^{q_j}$$

avec q_j , la modulation de la relation entre DOP et DOI , facteur propre à l'animal j , et c_{jt} un autre facteur lié à l'animal j représentant les séquelles de la maladie sur le niveau de production. Différent de 0 uniquement lors de la phase de résolution de la perturbation (lorsque $d(DOP_{jt})/dt$ redevient positif), c_{jt} permet de modéliser les cas où l'animal ne regagne jamais son niveau antérieur à la perturbation. Il est également possible d'inclure dans le modèle un décalage temporel entre DOI et DOP (impact non immédiat du DOI sur le DOP). La relation entre DOI et DOP dans différentes configurations de c et q est représentée à la figure 2.

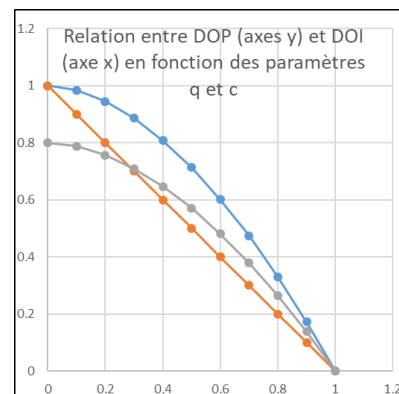


Figure 2 Représentation graphique du lien entre DOI et DOP dans trois situations. (En orange $c=0$ et $q=1$; en bleu $c=0$ et $q=1,8$; en gris $c=0,8$ et $q=1,8$)

1.3. CALIBRATION DU MODELE

En utilisant les données de Friggens *et al.* (2007), nous avons cherché à identifier des valeurs pour les différents paramètres du modèle de manière à ce que les courbes générées par celui-ci se superposent à l'évolution observée du score de cellules somatiques (SCS). Une fois les ordres de grandeur des différents

paramètres identifiés, une analyse de sensibilité du modèle a pu être effectuée en faisant varier les trois paramètres animaux du DOI (A_j , B_j et T_j) dans une gamme de plus ou moins 50% de la valeur moyenne obtenue à partir des données réelles, afin d'observer l'impact de cette variation sur le DOI.

2. RESULTATS

Il a été possible de trouver des valeurs pour les paramètres qui permettent au modèle de reproduire les courbes de SCS observées avec les données réelles. Toutefois, pour le moment, dans une situation donnée, le jeu de paramètres n'est pas forcément unique, comme illustré par la figure 3.

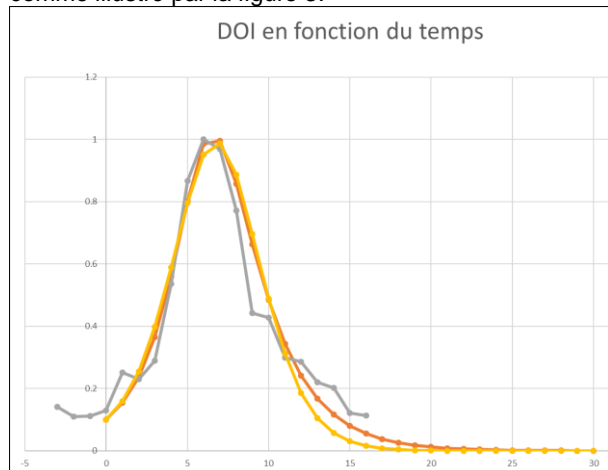


Figure 3 Evolution réelle (en gris) du nombre de cellules somatiques dans un cas de mammite et courbes produites avec le modèle (en jaune et orange) utilisant deux jeux de paramètres distincts.

L'analyse de sensibilité a permis de mettre en évidence que la pente de la sigmoïde (B_j) avait très peu d'influence sur le taux de clairance (et par extension, sur le DOI) en comparaison de la latence T_j et du taux de clairance maximal A_j .

3. DISCUSSION

Le modèle que nous proposons aujourd'hui a le mérite de proposer pour la première fois une conception continue de la réponse d'un animal face à une infection en incluant des composantes propres à l'animal lui-même éventuellement utilisable en génétique. En effet, si nous avons accès à des données réelles en grand nombre, il est possible d'utiliser le modèle sur ces données, d'en extraire les différents paramètres liés aux animaux, puis d'utiliser ces différents paramètres directement comme des phénotypes dans le cadre d'une analyse génétique, voire d'une évaluation génomique. Ces paramètres représentant des caractéristiques différentes de la réponse immunitaire et de la résilience des animaux, ils peuvent représenter des caractères d'intérêt pour les filières, et plus encore dans les conditions d'élevage de demain. Il est aussi important de noter que si nous avons ici présenté le modèle au travers de l'exemple d'une infection mammaire, le concept peut être assez facilement étendu à d'autres types d'infection, voire à d'autres

types de perturbation (stress thermique), et ce dans toutes les espèces.

Toutefois, si le concept de ce modèle apparaît intéressant, son développement est toujours en cours. Avant de pouvoir être utilisé en routine, des ajustements sont nécessaires. Un point important est le fait qu'il puisse pour le moment y avoir plusieurs jeux de paramètres différents associés à un cas réel de perturbation. Une évolution de la modélisation mathématique est probablement nécessaire pour assurer l'unicité (Muñoz-Tamayo *et al.*, 2018; Muñoz-Tamayo et Tedeschi, 2023). Une deuxième difficulté peut être liée au nombre de paramètres qui dépendent de l'animal, et la question se pose d'en considérer certains comme des constantes. Compte tenu des résultats de l'analyse de sensibilité, cela pourrait être le cas sans trop de conséquences pour la pente de la sigmoïde.

CONCLUSION

L'utilisation d'un tel modèle pour approcher des caractères nouveaux liés à l'immunité ou à la résilience dans les évaluations génomiques est séduisante et novatrice. Toutefois, avant que cela ne puisse être mis en pratique, des développements sont encore nécessaires aussi bien pour affiner le modèle que pour acquérir des données relatives à l'élevage de précision dans les élevages, afin de pouvoir constituer une population de référence.

Les auteurs remercient le Métaprogramme SANBA pour son soutien financier ainsi que l'ensemble du personnel de l'unité expérimentale de La Fage pour leur accueil lors de leur retraite de réflexion et d'écriture.

- Deng, Z., Hogeveen H., Lam T.J.G.M., van der Tol R., Koop G.. 2020.** Front. Vet. Sci. 7
- Dias, B.V., da Costa G.M., Leite R.F., Lucas F.A., da C. Custódio D.A., de Lima R.R., Brighenti C.R.G., Alves N.G.. 2022.** Small Ruminant Research 216:106809
- Friggens, N.C., Chagunda M.G.G., Bjerring M., Ridder C., Hojsgaard S., Larsen T.. 2007.** J Dairy Sci 90:5415–5427
- Højsgaard, S., Friggens N.C.. 2010.** J Dairy Sci 93:582–592
- Muñoz-Tamayo R., Puillet L., Daniel J.B., Sauvart D., Martin O., Taghipoor M., Blavy P.. 2018.** Animal, 12, 701–712.
- Muñoz-Tamayo R., Tedeschi L.O. 2023.** J. Anim Sci, 101, 1–13.
- Pritchard, T.C., Coffey M.P., Bond K.S., Hutchings M.R., Wall E.. 2017.** J Dairy Sci 100:679–690
- Sørensen, L.P., Bjerring M., Løvendahl P.. 2016.** J Dairy Sci 99:608–620.