

INTERET D'UN MODELE MATHEMATIQUE DANS LA COMPARAISON DE L'EFFICACITE DE DIFFERENTES STRATEGIES DE PREVENTION SUR LA RESISTANCE AU PORTAGE A *SALMONELLA ENTERITIDIS* CHEZ LA POULE

Prévost Kevin^{1,2}, Magal Pierre¹, Beaumont Catherine²

¹Faculté des Sciences et Techniques, Université du Havre 76085 Le Havre

²INRA Département de Génétique Animale, UR83 Recherches Avicoles, 37380 Nouzilly

RÉSUMÉ

Les Salmonelles sont l'une des causes majeures de toxi-infections chez l'Homme, notamment en France. Afin de limiter l'incidence des salmonelles dans les élevages de poules, de nombreuses méthodes de prophylaxie ont été développées mais aucune ne permet d'éliminer ce risque. Dans un travail précédent, nous avons établi des modèles mathématiques pour la transmission des Salmonelles, et les simulations numériques nous ont permis d'identifier les facteurs les plus importants de la variation du risque de contamination des œufs et par conséquent du risque direct de contamination humaine. Grâce aux premiers résultats d'une expérience de sélection divergente sur la résistance au portage de salmonelles, nous avons ensuite montré qu'introduire 50% d'animaux résistants dans une population sensible permet de réduire de moitié le pourcentage maximal d'animaux infectés mais pas d'accélérer l'extinction de l'infection. Il y a synergie entre vaccination et sélection, vacciner permettant de réduire la prévalence maximale de 45% dans le cas d'animaux sensibles et de 71% dans celui d'animaux résistants. Nos résultats montrent donc l'intérêt de l'introduction, dans une population sensible, d'un pourcentage, même assez restreint, d'animaux résistants, par exemple à travers l'utilisation, dans les croisements commerciaux, d'une ou plusieurs lignées résistantes. S'ils doivent être précisés expérimentalement, le modèle peut être étendu à d'autres agents infectieux et d'autres espèces animales.

ABSTRACT

Salmonella is one of the major sources of toxi-infections in Humans, particularly in France. The association between egg consumption and Salmonella outbreaks is a serious economic and public health problems. To control the incidence of Salmonella in poultry flocks, many prophylactic means have been developed: but none allows a total reduction of the risk. In a previous study, we derived mathematical models for Salmonella transmission and used them to appreciate the most important factors of variation of egg contamination rate and thus of risk of human contamination. Thanks to recent data of an experiment of selection for increased or decreased resistance (also called divergent selection), we showed that mixing, in a equal proportion, resistant and susceptible animals results in a reduction by half of the maximal percentage of contaminated animals but doesn't accelerate the extinction of the disease. Vaccination and selection are synergic: the former reduces the maximal prevalence by 45 and 71%, respectively, in flocks consisting of susceptible and resistant animals respectively. These results show the interest of the introduction, even at a rather low percentage, of resistant animals within susceptible ones. This could be achieved by using one or more resistant lines in commercial crosses. These results must be confirmed experimentally while the model may be extended to other animal species or pathogenic species.

INTRODUCTION

Les salmonelles sont l'une des causes majeures de toxi-infections chez l'Homme notamment en France, Etats-Unis et Espagne. L'association entre la consommation d'œufs et l'émergence d'infection aux Salmonelles est un sérieux problème d'ordre sanitaire et économique (Centers for Disease Control and Prevention 2003; FAO 2002; Guard-Petter 2001), en particulier lorsque les sérotypes *Salmonella enteritidis* et *typhimurium* sont en cause. Afin de limiter l'incidence de *Salmonella enteritidis* dans les élevages de poules, beaucoup de méthodes de prophylaxie ont été développées : vaccination (Zhang-Barber et al. 1999), exclusion compétitive (Rantala & Nurmi, 1973), acidification de l'alimentation, résistance génétique à l'infection (c'est-à-dire à la maladie induite par la bactérie) (Bumstead and Barrow, 1988) ou au portage (défini comme la persistance de la bactérie chez des animaux ne présentant pas de symptôme de maladie) (Beaumont et al. 1999). Aucune ne permet à elle seule d'éliminer ce risque alors que la Commission Européenne s'est récemment fixé comme objectifs de réduire la prévalence de *Salmonella enteritidis* chez la poule alors que celle-ci oscille, selon les pays membres, entre 0% et 62.5%. (c.f. rapport EFSA 2006)

Pour pouvoir comparer différentes stratégies de lutte contre cette bactérie, nous avons établi des modèles mathématiques de la transmission des Salmonelles. (Prévost et al., 2006). L'analyse des simulations numériques a montré l'importance du taux de guérison (qui représente la capacité des animaux à éliminer les bactéries) sur la prévalence maximale ainsi que sur la durée de la contamination de l'élevage. Mais ce modèle est basé sur l'hypothèse de l'homogénéité du niveau de résistance de la population. L'estimation de l'héritabilité de ce paramètre suggère fortement qu'il est possible de le modifier par sélection (Beaumont et al. 1999). Des données récentes d'une expérience de sélection divergente pour l'augmentation ou la baisse de cette résistance le confirment (Sellier et al. 2007).

En conséquence, l'objectif majeur de cette étude était d'obtenir un modèle qui prenne en compte l'existence de variations du niveau de résistance des animaux puis d'étudier l'impact de la sélection génétique sur la prévalence de l'épizootie ainsi que l'effet complémentaire de la vaccination.

Pour estimer les paramètres de notre modèle, nous avons utilisé les observations acquises lors de l'expérience de sélection. Ces estimations nous permettent d'étudier l'effet de la sélection et de

prédire quels types de résultats on peut espérer suivant les différentes méthodes de prophylaxie.

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Modèle

Le modèle décrit dans Prévost et al. (2006) a été amélioré pour pouvoir distinguer plusieurs sous-populations présentant des niveaux de résistance différents. On note par N le nombre total de poules supposé constant en temps, et N_1 et N_2 les nombres d'animaux dans les deux sous-populations tels que $N = N_1 + N_2$. Soit $p \in [0,1]$ la proportion d'animaux dans la seconde sous population N_2 , on a $N_1 = (1-p)N$ et $N_2 = pN$. De plus, pour chaque sous-population i ($i=1,2$), on note par

- $S_i(t)$ le nombre de poules susceptibles d'être contaminées
- $I_i^D(t)$ le nombre de poules atteintes d'une contamination digestive (i.e. D-infectieuses). Ce stade de contamination correspond à un état transitoire précédant le passage de la barrière intestinale par *Salmonella enteritidis*
- $I_i^S(t)$ le nombre de poules souffrant d'une contamination systémique (i.e. S-infectieuses),
- $R_i(t)$ le nombre de poules guéries

Par conséquent, on a

$$S_1(t) + I_1^D(t) + I_1^S(t) + R_1(t) = N_1, \forall t \geq 0$$

et

$$S_2(t) + I_2^D(t) + I_2^S(t) + R_2(t) = N_2, \forall t \geq 0$$

Soit $C(t)$ la contamination bactérienne dans l'environnement au temps t . On suppose que le taux de transmission (déterminant le passage de susceptible à celui de D-Infectieuse) est proportionnel au nombre total de bactéries présentes dans l'environnement. Cette transmission de la bactérie est représentée dans chaque sous-population par le terme $-\kappa_i C(t)S_i(t)$, $\forall i = 1,2$.

On suppose également que les poules D-infectieuses et S-infectieuses excrètent des bactéries dont le nombre total est donc égal à $\beta_{Di}I_i^D(t) + \beta_{Si}I_i^S(t)$, $\forall i = 1,2$. Les différents flux entre les états de contamination sont résumés dans la figure 1 et le modèle mathématique s'écrit alors comme le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} dS_i(t)/dt = -\kappa_i S_i(t)C(t) + \nu_i R_i(t), \forall i = 1,2, \\ dI_i^D(t)/dt = \kappa_i S_i(t)C(t) - g_i I_i^D(t), \forall i = 1,2, \\ dI_i^S(t)/dt = g_i I_i^D(t) - \eta_i I_i^S(t), \forall i = 1,2, \\ dR_i(t)/dt = \eta_i I_i^S(t) - \nu_i R_i(t), \forall i = 1,2, \\ dC(t)/dt = \left[\sum_{i=1}^2 \beta_{Di} I_i^D(t) + \beta_{Si} I_i^S(t) \right] - \lambda C(t). \end{cases}$$

avec, dans chaque sous-populationn

- κ_i : taux d'exposition qui traduit la transmission de l'infection,
- g_i : taux de translocation de la barrière digestive
- η_i : taux de guérison,
- ν_i : taux de perte de l'immunité protectrice,
- $-\lambda$: taux rendant compte de la décroissance exponentielle du nombre de bactéries dans l'environnement,
- β_D (resp. β_S) : taux d'excrétion de bactéries par les animaux souffrant d'une contamination digestive (resp. systémique).

1.2. Estimations des paramètres

Les paramètres de la population de base, avant sélection, ont été estimés grâce aux résultats obtenus par Protais et al. (1996), ceux correspondant aux lignées sélectionnées proviennent des résultats de Sellier et al. (2007). En particulier, cette sélection a permis d'obtenir des lignées divergeant pour leur niveau de contamination quatre semaines après inoculation expérimentale.

Pour tester l'effet de la vaccination, nous avons supposé que la population totale avait été vaccinée et que 5% des animaux n'avaient pas répondu au vaccin. En terme de simulation, nous avons supposé que les animaux ayant répondu au vaccin étaient à $t=0$ dans le stade résistant et les animaux restants dans celui de susceptibles. Dans ce dernier cas, le terme κ n'était pas modifié. Nous avons comparé l'effet du vaccin sur une population de poules résistantes ou sensibles.

En utilisant le modèle mathématique décrit en 1.1, nous avons cherché à prédire la valeur des paramètres du modèle correspondant aux effets à long terme de la sélection génétique. Pour cela, nous avons posé l'hypothèse que la sélection sur les quatre prochaines générations d'animaux permettrait de doubler la réponse à la sélection déjà observée en terme de temps passé dans les différents stades. Comme le temps passé dans le stade S-infectieuse est mathématiquement égal à $1/\eta$, la nouvelle valeur, de ce paramètre se déduit de la valeur de ce paramètre dans la population de base

($\eta_0=0.022$, correspondant à une durée égale à $1/\eta_0$, soit 45 jours) et à la quatrième génération soit $\eta_4=0.048$ et $1/\eta_4=21$; on en déduit la durée à long terme, tel que

$$1/\eta_{inf} - 1/\eta_4 = 2x (1/\eta_4 - 1/\eta_0)$$

L'ensemble des estimations et des simulations numériques ont été effectuées à l'aide du logiciel MATLAB.

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Effet de la sélection

La Figure 2 (obtenue à partir de simulations numériques du modèle mathématique présenté précédemment) résume l'ensemble les cinétiques de contamination, de la lignée de base et des lignées sélectionnées..

Avec la formule de calcul des paramètres dans les lignées sélectionnées à long terme, on obtient la valeur de $\eta_{\infty}=0.11$. Les simulations faites sur la base de ces nouvelles valeurs permettent d'espérer une amélioration de l'effet de la sélection au niveau du pic d'infection (60% à 4 jours) ainsi qu'au niveau de l'extinction (6% de poules infectées à 28 jours).

2.2. Hétérogénéité

Afin d'étudier l'effet de l'hétérogénéité génétique sur la contamination, nous avons divisé la population en 2 groupes de même effectif, soit 50% de résistants et 50% de sensibles. Nous avons comparé la cinétique de contamination obtenue avec un troupeau hétérogène à celle d'un troupeau homogène correspondant à une population moyenne de la population précédente. Les simulations nous montrent que l'hétérogénéité permet d'obtenir un pourcentage maximal d'animaux infectés de 42% alors que ce pourcentage est de 80% pour une population homogène (Figure 3). Si on augmente le pourcentage d'animaux résistants, on peut encore réduire ce pic d'infection. Cependant, l'hétérogénéité ne permet pas de réduire la date d'extinction de l'infection. En effet (Figure 3), avec un pourcentage de 75% de résistants, l'extinction de l'épizootie est observée dans un délai similaire à celui relevé dans le cas d'une population homogène. Cet exemple nous montre que l'hétérogénéité génétique permet de réduire la contamination et par conséquent le nombre maximal d'animaux contaminés ; par contre elle allonge la durée de l'infection (sauf dans le cas d'une population composée de 75% de d'animaux résistants).

2.3. Vaccination et sélection

Les simulations (Figure 4) ont montré un effet très important pour un élevage de poules résistantes au portage (avec une réduction du pic d'infection de 75% à 4%) et moindre sur des animaux sensibles (85% à 40%). La vaccination peut donc être mise en synergie avec la sélection. Protais et al. (2003) ont étudié les effets de la vaccination et ont montré que son effet était relié à la sensibilité des animaux. Nous avons également testé la vaccination sur des populations hétérogènes. En comparant les cinétiques de contamination d'une population hétérogène (50-50%) et d'une population homogène (Figure 5), nous avons remarqué que dans ce cas le vaccin joue de façon similaire (réduction du pic d'infection à 22-23% dans les deux cas). Cependant dans ces deux comparaisons le vaccin n'influence pas la durée de l'épizootie.

CONCLUSION

Le modèle mathématique nous a permis d'estimer, grâce aux données obtenues dans l'expérience de sélection des paramètres permettant de prédire les effets de la sélection génétique à long terme. L'estimation de ces paramètres nous a également donné les moyens de tester plusieurs hypothèses telles que la différence entre hétérogénéité et homogénéité des populations, ainsi que l'effet de l'utilisation d'un vaccin. Nos résultats montrent l'intérêt de l'introduction, dans une population sensible, d'un pourcentage, même restreint, d'animaux résistants, ce qui peut se faire à travers l'utilisation, dans les croisements commerciaux, d'une ou plusieurs lignées résistantes. Cette approche semble d'autant plus intéressante que la vaccination est plus efficace sur les animaux résistants. Ces différentes propositions doivent cependant être précisées de manière expérimentale. Au-delà de ces résultats, le modèle peut être étendu à d'autres classes d'infection et d'autres espèces animales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Beaumont C., Protais J., Guillot J.F., Colin P. Proux K., Millet N. et Pardon P. 1999. Avian Pathol. (28), 131-135.
Bumstead N. et Barrow P. A. 1988. Br. Poult. Sci. (29), 521-529.
CDC. 2003. Morb. Mortal. Wkly. Rep. (51), 1149-1152.
EFSA, 2006.
http://www.efsa.europa.eu/en/science/monitoring_zoonoses/reports/1541.html
FAO. 2002. Voir <http://www.fao.org/documents/>.
Guard-Petter J. 2001. Environ. Microbiol. 3(7), 421-430.

Prévost K., Beaumont C. and Magal P. al. 2006. J. Theo. Bio. 242(3), 755-763..
Protais J., Colin P., Beaumont C., Guillot J.F., Lantier F., Pardon P. et Bennejean G. 1996. Br. Poult. Sci. (37), 329-339.
Protais J., Nagard B., Boscher E. Queguiner S., Beaumont C. et Salvat G. 2003. Br. Poult. Sci. (44), 827-828.
Rantala M. et Nurmi E. 1973. Br. Poult. Sci. (14), 627-630.
Sellier et al. 2007. 7^{èmes} Journées de la recherche avicole.
Zhang-Barber L., Turner A.K. et Barrow P.A.. 1999. Vaccine (17), 2538-2545.

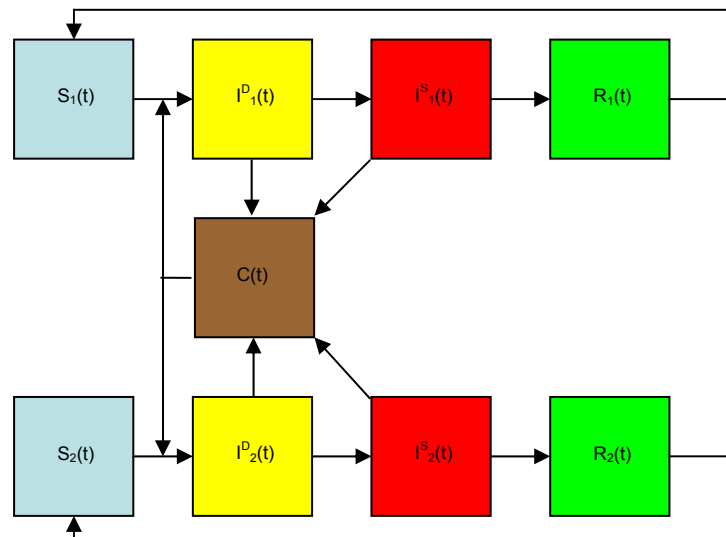


Figure 1. Diagramme de flux entre les différentes étapes de contamination

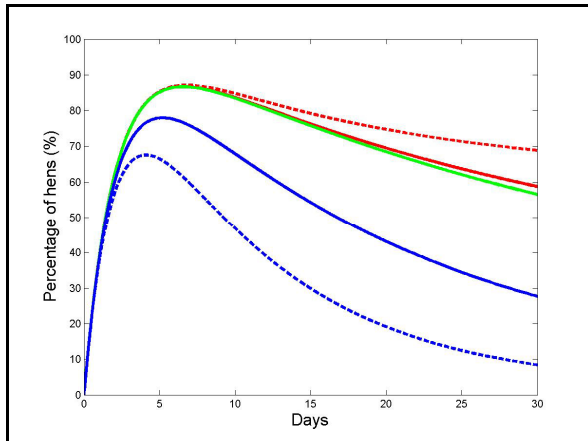


Figure 2. Comparaison des pourcentages de poules dans l'état « S-infectieuses » entre la lignée de base L2 (verte), les lignées sélectionnées pour augmenter (bleu) ou réduire (rouge) la résistance au portage, et les lignées sélectionnées à long terme (pointillés bleus pour la lignée résistante et pointillés rouges pour la lignée sensible).

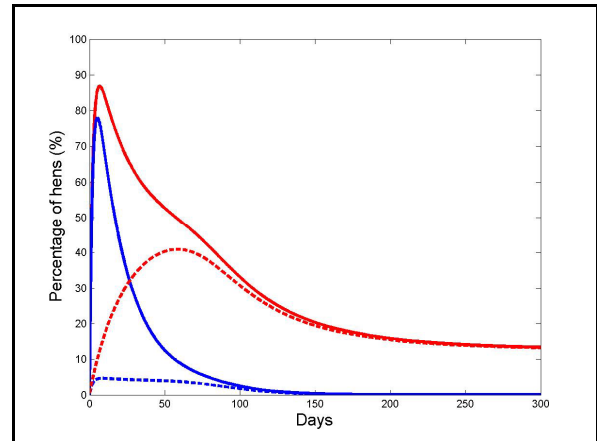


Figure 4. Comparaison des pourcentages de poules dans l'état « S-infectieuses » de la cinétique d'infection entre les lignées sélectionnées (résistante en bleu, sensible en rouge) et les mêmes lignées vaccinées (résistantes en pointillés bleus, sensible en pointillés rouges)

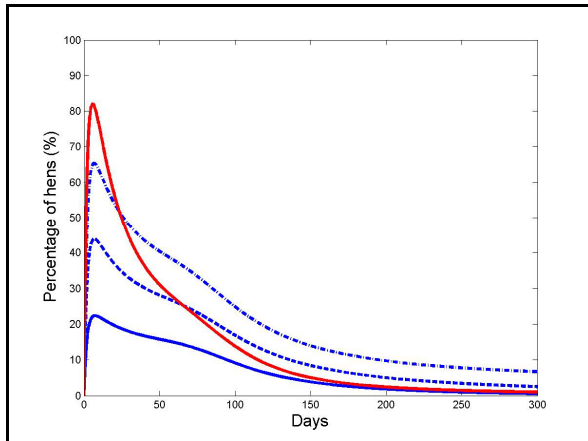


Figure 3. Comparaison des pourcentages de poules dans l'état « S-infectieuse » entre une population hétérogène avec 75% (bleu), 50% et 25% (pointillés bleus), d'animaux résistants et une population homogène de même valeur moyenne (en rouge).

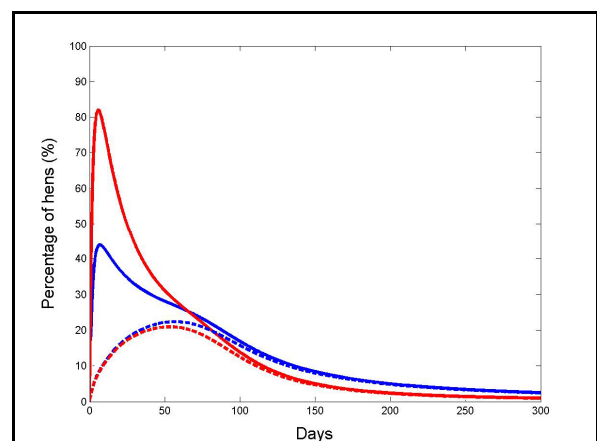


Figure 5. Comparaison des pourcentages de poules dans l'état « S-infectieuses » de la cinétique d'infection entre des populations hétérogène (composée de 50% d'animaux résistants et 50% d'animaux sensibles) (bleu), homogène (rouge), hétérogène vaccinée (pointillés bleus) et homogène vaccinée (pointillés rouges)