

# MODELISATION DE L'EVOLUTION DU PARASITE GASTRO-INTESTINAL DANS UN TROUPEAU D'OVINS : EXPLORATION IN SILICO ET ANALYSE DE SENSIBILITE

Mathilde Saccareau<sup>1</sup> & Carole Moreno<sup>1</sup> & Robert Faivre<sup>2</sup> & Gabriel Ciappesoni<sup>2</sup> & Ilias Kyriazakis<sup>4</sup> & Stephen Bishop<sup>4</sup>

<sup>1</sup> INRA, UMRI388 génétique, physiologie et systèmes d'élevage, CS 52627 Castanet-Tolosan Cedex, France

<sup>2</sup> INRA, UR 875 mathématiques et informatique appliquées de Toulouse, Castanet-Tolosan Cedex, France

<sup>3</sup> INIA, Canelones, Uruguay

<sup>4</sup> School of Agriculture, Food and Rural Development, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE1 7RU, UK

<sup>5</sup> The Roslin Institute and Royal (Dick) School of Veterinary Studies, Edinburgh, United Kingdom

**Résumé.** Le parasite gastro-intestinal est un des challenges le plus conséquent des petits ruminants qui pâturent. Son contrôle au moyen de traitements anthelminthiques n'est plus viable à cause du développement de la résistance parasitaire à ces anthelminthes. Ainsi, il est nécessaire de trouver des stratégies alternatives : nutrition de l'hôte, gestion des pâtures, traitements sélectifs ciblés, sélection génétique.

Un précédent modèle déterministe et dynamique (Vagenas et al., (2007)a., b. ; Laurenson et al. (2012)) a été développé pour *Teladorsagia Circumcincta* chez les agneaux en croissance (à partir du sevrage, pendant moins de quatre mois). A partir de ces recherches, nous avons développé un modèle qui permet d'étudier l'impact des différentes stratégies sur la production et le niveau d'infection d'agneaux mais aussi de femelles adultes. Ainsi, nous pouvons simuler un troupeau sur plusieurs années et donc étudier les différentes alternatives à l'utilisation des traitements anthelminthiques dans une optique de long terme. En plus, nous proposons un ensemble de paramètres pour modéliser un des parasites le plus fréquemment rencontré, *Haemonchus Contortus*.

Pour valider le modèle, un jeu de données uruguayen mesuré sur un troupeau naturellement infecté avec *Haemonchus Contortus* est utilisé (mesures chez agneaux et femelles adultes). Nous avons également conduit une analyse de sensibilité pour déterminer les paramètres qui influent le plus sur le niveau d'infection.

Cette approche *in silico* permet de multiplier les cas de figures en minimisant l'effort expérimental, et notamment le recours à des infestations coûteuses en animaux, afin de déterminer la meilleure approche intégrée du contrôle du parasitisme.

**Mots-clés.** Parasite gastro-intestinal, sélection génétique, modèle dynamique, analyse de sensibilité, validation d'un modèle.

**Abstract.** The parasite gastrointestinal parasite is the most pervasive challenge in grazing small ruminants. Its control with the use of anthelmintic treatments is no longer sustainable due to the development of parasitic resistance to these anthelmintic. So we need to find complementary strategies: host nutrition, grazing management, targeted selective treatments, breeding for resistance to parasitism...

A previous deterministic, dynamic model (Vagenas et al., (2007)a., b. ; Laurenson et al. (2012)) was developed for *Teladorsagia Circumcincta* in growing lambs (from weaning, during less than four months). From this model, we developed a model to account for these different strategies, and

predict their consequences on productivity and level of parasitism in lambs and ewes. Therefore, we have a sustainable flock simulated over several years which allows the investigation of the alternatives to the use of anthelmintic on a long-term option (several years). Further of this, we proposed a set of parameters for modeling infection by one of the most frequent parasite *Haemonchus Contortus*.

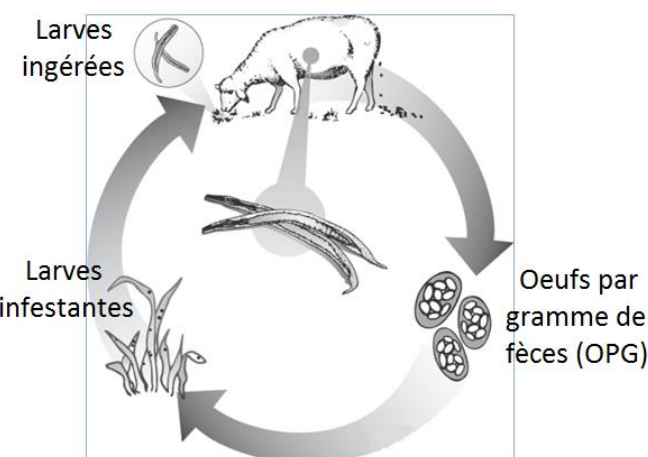
To validate our new model, a unique Uruguayan data set measured on a flock naturally infected by *Haemonchus Contortus* is used (infection measures during growing and parturition periods).

In parallel, we had conducted a sensitive analysis in order to identify the parameters resulting in the bigger output traits variations and so we are estimating them.

This improved model is helpful to investigate a lot of situations without having to resort to many experiments which require infestations costing animals and advise farmers on the best integrated control of parasitism.

**Keywords.** Gastrointestinal parasite, genetic resistance, dynamic model, sensitivity analysis, model validation.

## 1 Contexte



Le parasite gastro-intestinal est un des challenges le plus conséquent pour la santé et le bien être des petits ruminants qui pâturent, entraînant des pertes de production conséquentes. Brièvement, Les ruminants ingèrent des larves présentes sur la pâture. Celles-ci se développent en larves adultes à l'intérieur de l'hôte. Les femelles vont produire des œufs qui seront relâchés sur la pâture au travers des fèces de l'hôte. Ces œufs vont se développer en larves infestantes et seront ingérées de nouveau par d'autres animaux (Figure ci contre). Les animaux peuvent développer une réaction immunitaire pour lutter contre l'infection, mais la forte demande nutritionnelle chez les femelles en reproduction est à l'origine d'un effondrement de l'immunité, manifesté

par une forte augmentation d'œufs excrétés dans les matières fécales. Ceci constitue une source de contamination pour les agneaux immunologiquement naïfs aux parasites. Les parasites gastro-intestinaux sont constitués de différents types de parasites qui se développent dans des conditions climatiques différentes et donc, de par sa large distribution géographique, impactent sur la production mondiale.

Leur contrôle au moyen de traitements anthelminthiques n'est plus viable à cause du développement de la résistance parasitaire à ces anthelminthes. Ainsi, il est nécessaire de trouver des stratégies alternatives : nutrition de l'hôte, gestion des pâtures, traitements sélectifs ciblés, sélection génétique. Faire des expériences pour étudier l'efficacité de ces alternatives est difficile et coûteux, c'est pourquoi une approche de modélisation mathématique est plus intéressante.

Des précédents travaux de modélisation ont été développés pour prendre en compte l'impact de ces différentes stratégies sur le niveau de production et d'infection d'agneaux en croissance contaminés par *Teladorsagia Circuncincta*. L'objectif de notre étude était d'étendre ces recherches avec la modélisation d'un troupeau durable, avec notamment des femelles en reproduction, afin d'étudier les différentes stratégies de lutte intégrées sur le long terme. De plus, un nouveau jeu de paramètres a été développé pour modéliser *Haemonchus Contortus*, nématode parasite hématophage des petits ruminants, comptant parmi les parasites les plus pathogènes des

ovins et les plus fréquemment rencontrés.

Cependant l'utilisation de ce modèle ne sera permise qu'après une validation avec des données publiées et un important jeu de données comportant des infestations naturelles d'un troupeau uruguayen sur plusieurs années (agneaux en croissance et femelles en reproduction, Goldberg et al. (2012)). De plus, une analyse de sensibilité permettra de déterminer les paramètres d'entrées qui influent le plus sur le niveau d'infestation.

## 2 Matériel et méthode

Un précédent modèle déterministe et dynamique (Vagenas et al., (2007)a. et (2007)b. ; Laurenson et al. (2012)) a été développé pour *Teladorsagia Circumcincta* chez les agneaux en croissance (à partir du sevrage, pendant moins de quatre mois). A partir de ce modèle, nous avons développé un modèle qui permet de simuler un troupeau durable, avec différentes classes d'âge et où les femelles sont accouplées chaque année avec des mâles sélectionnés ou non, et où de nouvelles femelles entrent dans le troupeau chaque année. Ainsi, ce modèle peut être lancé sur plusieurs années et traverser les phases périnatales des femelles (gestation et lactation) où l'on observe fréquemment un effondrement de l'immunité. En plus de cela, nous avons établi une méta-analyse (travaux en cours de publication) des traits de vie d'un des parasites le plus fréquemment rencontré, *Haemonchus Contortus* (au lieu de *T. Circumcincta* précédemment) ; afin de proposer un ensemble de paramètres pour modéliser ce parasite.

Ce modèle prend en compte les différentes alternatives à l'utilisation systématique de traitements anthelminthiques activement étudiées: nutrition de l'hôte, gestion des pâtures, traitements sélectifs ciblés, sélection génétique. Il permet donc de chercher la stratégie de lutte intégrée optimale pour lutter contre le parasite gastro intestinal. Cependant, avant cette exploration *in silico*, il faut d'abord s'assurer de l'adéquation du modèle aux conditions réelles du parasitisme. Pour valider notre modèle nous avons utilisé différents jeux de données d'expériences publiées dont un important jeu de données mesuré dans un troupeau uruguayen sur plusieurs années avec des mesures à la fois sur les agneaux en croissance et sur les femelles en reproduction. Nous avons choisi trois sorties pour évaluer notre modèle : charge parasitaire à l'intérieur de l'hôte, nombre d'œufs excrétés total, nombre d'œufs par grammes de fèces (OPG). Les performances du modèle sont mesurées à partir de la qualité d'ajustement entre les données simulées et les données expérimentales évaluée par différents critères : coefficient de corrélation (mesure si les valeurs simulées suivent la même tendance que les valeurs observées), Root Mean Square Error (calcule la proximité entre valeurs simulées et observées), erreur relative E (détermine le biais des valeurs prédites par rapport à celle attendue). Cette dernière mesure permet de dire si les sorties ( $P_i$ ) sur estiment ou sous estiment les données observées ( $O_i$ ) et est défini de la manière suivante :

$$E = \frac{\sum \frac{(O_i - P_i)}{O_i}}{n}$$

Pour calibrer le modèle, nous avons choisi autant que possible des paramètres en fonction de la littérature. Mais parfois certains paramètres ne sont pas estimables à partir d'expériences et sont donc supposés (paramètres liés au processus immunitaire de l'hôte). C'est pourquoi nous avons réalisé une analyse de sensibilité afin de déterminer comment l'incertitude des sorties du modèle pouvait être expliquée par différentes sources d'incertitudes dans ces paramètres d'entrées supposés (Saltelli et al. (2000), Faivre et al. (2013)). Nous avons également fait le choix d'ajouter des paramètres liés aux capacités de production pour tester s'ils pouvaient avoir un effet sur le niveau d'infection de l'animal, ce qui nous a amené à un total de 27 paramètres. La sortie d'intérêt choisi pour représenter le niveau d'infection de l'animal est le nombre d'œufs excrétés total (i.e. « worm mass », WM) pour tenir compte de l'intégralité du processus immunitaire sans être biaisé par la quantité de matières fécales journalière.

Comme la taille du troupeau simulé est grande, que la période simulée est longue (plusieurs années) et que le modèle est complexe, le temps de simulation est relativement long. Une analyse de sensibilité nécessite un nombre conséquent de simulations, ainsi un modèle d'un animal est considéré pour l'analyse de sensibilité. En effet, le seul lien indirect entre les différents animaux du troupeau est la contamination de la pâture. Ainsi, après avoir développé un modèle de la contamination de la pâture représentant l'ensemble du troupeau, le temps de simulation a pu être divisé par 130 en simulant un seul animal.

En raison du grand nombre de paramètres supposés ( $p=27$ ) et du temps de simulation conséquent à considérer pour l'analyse de sensibilité, une étape préliminaire de criblage est faite avant de procéder à une analyse de sensibilité plus précise. Pour cela, nous utilisons la méthode de Morris (Morris (1991)) qui est spécifiquement dédiée au criblage. Celle-ci est basée sur l'évaluation d'effets élémentaires correspondant à des changements locaux sur une grille formée par un plan factoriel traversant les domaines de variations des paramètres d'entrées du modèle discrétisés. Un domaine de variation de  $\pm 50\%$  autour de la valeur par défaut (valeur actuellement utilisée dans le modèle) est utilisé pour tous les paramètres, afin de ne pas biaiser les résultats. Pour paramétrer la fonction "morris" du package "sensitivity" (Pujol et al. (2014)) du logiciel R nous avons considéré un plan à 5 niveaux, et un saut de 2 pour suivre la recommandation de Morris. Comme nous avons un grand nombre de paramètres, nous avons choisi 200 réplifications  $r$  pour avoir assez de combinaison de paramètres ; ce qui nous donne un plan avec  $(p + 1) * 200 = 5600$  combinaisons de paramètres. Pour chacune d'entre elles, nous avons évalué notre modèle et enregistré des sorties d'intérêts : si l'animal est mort ou en vie (et la date de mort associée) à la fin de la période d'agneau (i.e. jour 152) puis adulte (jour 517), le pic de WM pour agneau et femelles adultes respectivement, et la WM à 7 moments différents (3 pour les agneaux, 4 pour les femelles adultes) répartis sur des niveaux d'infection haut et bas. A partir de ces sorties, deux analyses sont réalisées pour discriminer grossièrement 12 paramètres pour la mortalité des animaux (et date de survie) et 17 paramètres pour le niveau d'infection conditionnellement à la survie des animaux.

Ces paramètres sélectionnés sont étudiés avec une analyse de sensibilité plus précise basée sur les mêmes domaines d'incertitudes. Nous utilisons la méthode « latin hypercube sampling » (LHS, Carnell (2012)) pour concevoir un plan avec 3000 et 4000 combinaisons de paramètres pour étudier respectivement la mortalité des animaux et le niveau d'infection. Les sorties observées sont les mêmes que précédemment, plus l'EPG et le poids aux mêmes points clés du temps, la production laitière à trois points de temps différents, et la WM journalière. A partir de cette dernière, le package R "multisensi" (Lamboni et al. (2009)) permet d'effectuer une analyse de sensibilité dynamique en calculant les indices de sensibilité sur la WM de sortie pour chaque journée. Les sorties « uniques » sont analysées avec un métamodèle linéaire polynomial (Favre (2013)) et avec des régressions locales et des lissages par splines (Wood (2006)).

### 3. Résultats - Discussion

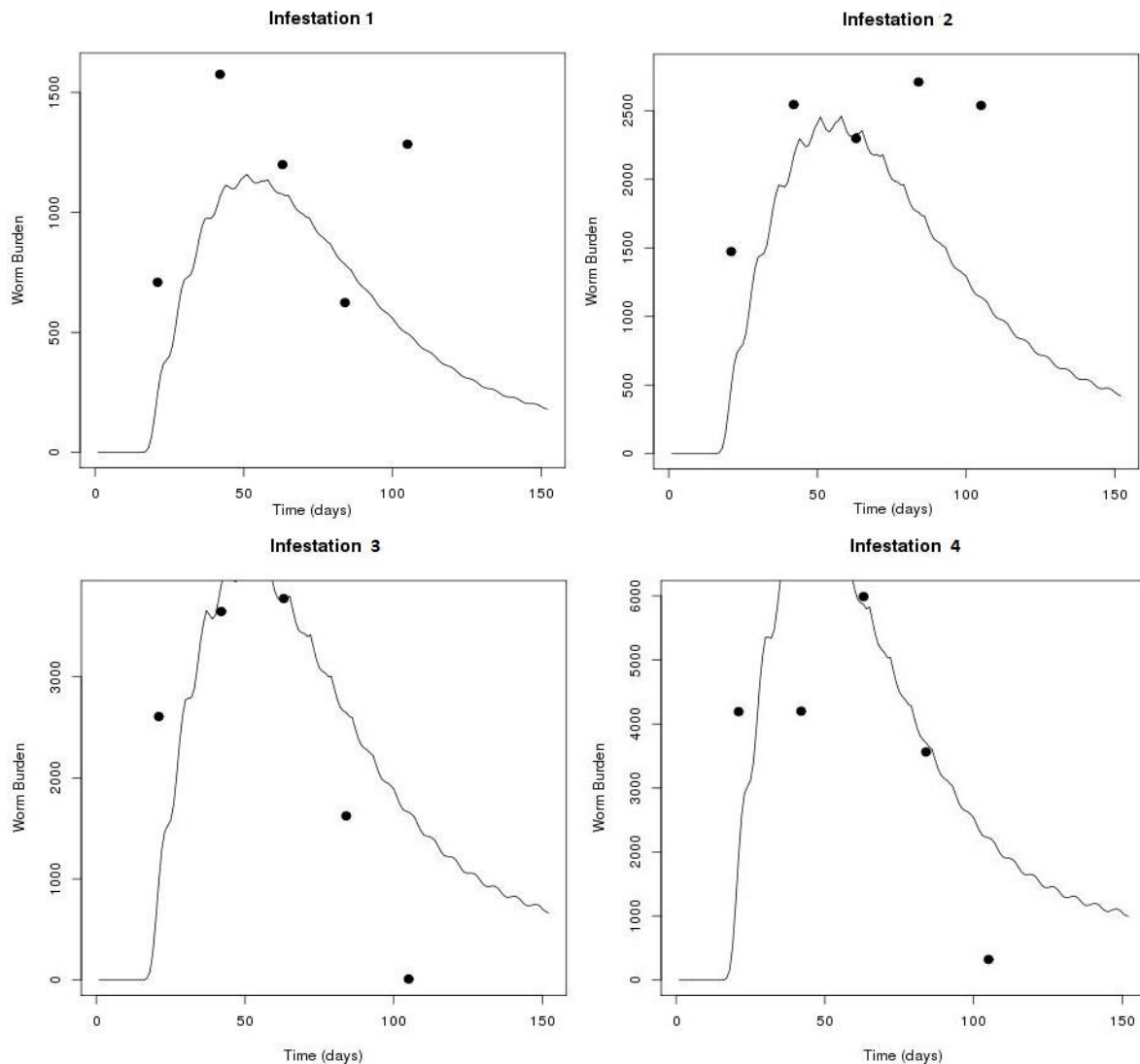
La validation de notre modèle est faite en comparant les sorties simulées avec différents jeux de données en se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales. Par exemple, nous montrons ici la validation graphique avec l'article de Barger et al. (1985) en présentant la charge parasitaire de l'hôte pour 4 doses différentes de larves ingérées (Figure 1). Nous pouvons voir que l'adéquation du modèle aux données est bonne. Certains points semblent un peu « aberrants » par rapport à la courbe usuellement observée mais cela peut être dû au faible nombre d'animaux abattus à chaque fois ( $N=4$ ) et à la large variabilité de la réaction immunitaire de l'hôte.

Concernant l'analyse de sensibilité, les résultats permettant de discriminer les nombres de paramètres ne sont pas présentés ici. Cependant, nous présentons l'analyse de sensibilité dynamique du niveau d'infection des animaux (WM) sur la Figure 2. Nous n'allons pas définir ici chaque paramètre. Mais nous pouvons souligner que durant la période agneau (jour 0 à jour 152) un paramètre explique à lui tout seul la moitié de la variation de la WM expliquée ( $L_{max}$ ).

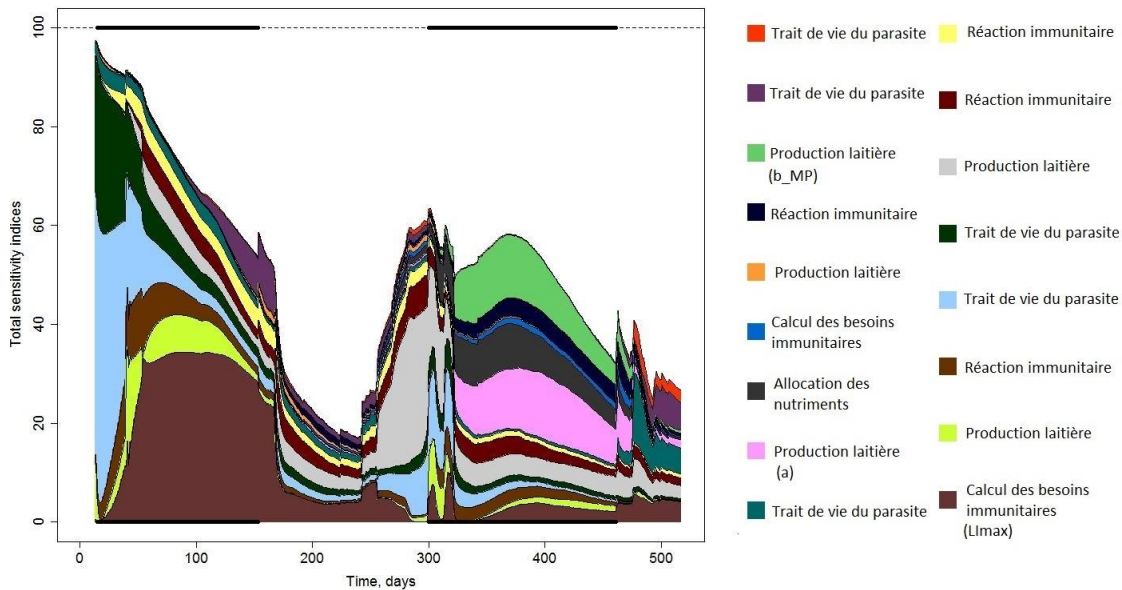
Brièvement, ce paramètre est impliqué dans l'estimation de la perte de protéine journalière due aux parasites. Cependant, pour la période des femelles adultes (jour 153 à 518), les résultats sont plus partagés. Nous pouvons quand même souligner les paramètres « a » et « b\_MP » qui dirigent respectivement la quantité et le taux protéique de la production laitière. Ainsi, les capacités de production ont un fort impact sur le niveau d'infection des femelles adultes. En effet, il a été montré que les femelles en reproduction priorisaient les rares nutriments ingérés vers les fonctions de reproduction plutôt que vers les fonctions immunitaires (Houdijk et al. (2001)), c'est pourquoi on observe un effondrement de leur système immunitaire à l'origine d'un pic d'infection.

## 4. Conclusion

Le nouveau modèle, basé sur des paramètres estimés à partir d'une méta-analyse et donc englobant l'ensemble des expérimentations possibles publiées, présente une calibration puissante et une bonne adéquation aux données publiées en terme de niveau d'infection. Cependant, il pourrait être encore mieux ajusté en estimant les paramètres qui ressortent de l'analyse de sensibilité. C'est ce que nous sommes en train de faire actuellement en estimant par exemple « L<sub>max</sub> » avec les données mesurées sur les agneaux en croissance dans le jeu de données uruguayen.



**Figure 1** – Charge parasitaire de l'hôte simulée avec notre modèle (ligne continue) par rapport aux expériences de Barger et al. (1985) (points noirs), pour 4 doses d'infestation différentes : (a) 600 (b) 1200 (c) 2400 et (d) 4800 larves par semaine



**Figure 2** – Indices de sensibilité dynamiques de chaque paramètre sur la worm mass journalière de sortie. Les lignes noires en gras représentent les périodes d'infection.

## Bibliographie

- [1] Barger, I. A., Le Jambre, L. F., Georgi, J. R. & Davies, H. I. Regulation of *Haemonchus contortus* populations in sheep exposed to continuous infection. *International Journal for Parasitology* **15**, 529–533 (1985).
- [2] Carnell, R. *lhs: Latin Hypercube Samples*. (2012). at <<http://CRAN.R-project.org/package=lhs>>
- [3] Faivre, R., Iooss, B., Mahévas, S., Makowski, D. & Monod, H. (2013) *Analyse de sensibilité et exploration de modèles. Applications aux modèles environnementaux*, Quae.
- [4] Faivre, R. (2013), Exploration par construction de métamodèles. in *Analyse de sensibilité et exploration de modèles. Applications aux modèles environnementaux*. 159–194 (Quae, 2013).
- [5] Goldberg, V., Ciappesoni, G. & Aguilar, I. (2012). Modelling the faecal worm egg count curve during the periparturient period in Uruguayan Merino sheep. *Spanish Journal of Agricultural Research*; Vol 10, No 4
- urductive and immune functions in animals. *Proceedings of the Nutrition Society* **60**, 515–525
- [7] Lamboni, M., Makowski, D., Lehuger, S., Gabrielle, B. & Monod, H. (2009). Multivariate global sensitivity analysis for dynamic crop models. *Field Crops Research* **113**, 312–320
- [8] Laurenson, Y. C. S. M., Kyriazakis, I., Forbes, A. B. & Bishop, S. C. (2012). Exploration of the epidemiological consequences of resistance to gastro-intestinal parasitism and grazing management of sheep through a mathematical model. *Veterinary Parasitology* **189**, 238–249
- [9] Morris, M. D. (1991). Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics* **33**, 161–174
- [10] Pujol, G. *et al. sensitivity: Sensitivity Analysis*. (2014). at <<http://CRAN.R-project.org/package=sensitivity>>
- [11] Saltelli, A., Chan, K. & Scott, E. M. (2000), *Sensitivity analysis*. Wiley.
- [12] Vagenas, D., Bishop, S. C. & Kyriazakis, I. (2007)a. A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep: logic and concepts. *Parasitology* **134**, 1263–1277
- [13] Vagenas, D., Bishop, S. C. & Kyriazakis, I. (2007)b. A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep: model evaluation. *Parasitology* **134**, 1279–1289
- [14] Wood, S., (2006), *Generalized additive models: an introduction with R*. CRC press