

Étude de l'impact des pratiques d'élevage et de mesures de maîtrise sur la dynamique d'infection par le circovirus porcin de type 2 : une approche par modélisation

Les premiers cas de maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP) ont été décrits au début des années 90 au Canada. La maladie s'est ensuite répandue à l'ensemble des pays producteurs de porcs, dont la France en 1995. Le circovirus porcin de type 2 (PCV-2), découvert en 1998, a rapidement été reconnu comme agent étiologique de la maladie. Cependant, ce virus a été retrouvé lors d'analyses rétrospectives de sérums datant de 1973 ; le virus était donc présent sur le terrain bien avant son identification et avant l'émergence du syndrome associé. Les études d'épidémiologie analytique ont identifié les facteurs de risque du développement clinique de la maladie : le rôle des bonnes pratiques zootechniques (restriction des pratiques d'adoption et des mélanges de portées par case en post-sevrage) et l'importance d'autres facteurs tels que la co-infection par le parvovirus porcin (PPV) ou le virus du syndrome dysgénésique respiratoire porcin (SDRP) [1]. Cependant, le facteur de risque majeur est lié à la dynamique d'infection par le PCV-2 : plus les animaux sont infectés jeunes, plus la probabilité de développer une MAP clinique est élevée [2]. Une étude expérimentale a mis en évidence la possibilité d'infections *in utero* lors de l'insémination (naissance de porcelets infectés) et l'importance de l'acquisition d'immunité passive [3].

Le PCV-2 est présent dans les élevages depuis plusieurs décennies, et la question de l'émergence de la maladie de l'amaigrissement du porcelet reste ouverte. Malgré la récente découverte de différentes souches du virus, aucun résultat ne prouve de manière formelle qu'il existe des différences de virulence selon les génotypes. D'autre part, bien que l'hypothèse de l'implication d'un second facteur infectieux encore inconnu (« agent X »), soit régulièrement envisagée, aucun nouvel agent n'a encore pu être identifié chez les animaux atteints par le syndrome. Par conséquent, une cause possible de l'émergence pourrait être une modification de la dynamique d'infection induisant une augmentation du nombre d'infections précoces.

L'utilisation de vaccins anti-PCV-2, récemment mis sur le marché, peut, elle aussi, influencer la dynamique de l'infection dans un élevage et en modifier l'épidémiologie. Deux protocoles de vaccination sont désormais disponibles : (i) vaccination des truies 4 semaines avant la mise bas ; les truies sont alors séropositives au moment de la mise bas et aptes à délivrer de l'immunité passive à leurs porcelets ; (ii) vaccination des porcelets à 4 semaines d'âge permettant d'acquérir une immunité active.

Le but de cette étude a été d'évaluer l'impact de différentes pratiques d'élevage et de vaccinations sur la dynamique de l'infection par le PCV-2 dans un élevage de type naisseur-engraisseur. Un modèle individu centré stochastique représentant la dynamique de population dans un élevage a été développé, puis couplé à un modèle épidémiologique spécifique au PCV-2. Les valeurs des paramètres du modèle épidémiologique ont été estimées à partir de données issues d'essais expérimentaux.

LE MODÈLE DE DYNAMIQUE DE POPULATION

Un modèle mathématique (de type individu centré stochastique en temps discret), décrivant la dynamique de population dans un élevage porcin de type naisseur-engraisseur, a été développé.



Le troupeau est conduit en bandes strictes (7 bandes, intervalle inter-bandes de 21 jours). Le modèle représente le cycle de reproduction des truies et le cycle de vie des porcs charcutiers. Les animaux sont représentés individuellement par un ensemble de variables permettant de connaître leurs stades physiologiques et leurs localisations dans l'élevage (salle, case).

LE MODÈLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Construction du modèle

Les différentes hypothèses émises lors de la construction du modèle épidémiologique proviennent à la fois de données disponibles dans la littérature et de résultats d'essais expérimentaux spécifiques. L'inoculation de porcs EOPS (exempts d'organismes pathogènes spécifiques) donne lieu à une augmentation de la charge virale dans le sérum pendant deux semaines post-inoculation. Le pic de virémie est observé en moyenne au 14^e jour après infection. S'ensuit la séroconversion entre le 15^e et le 21^e jour. Une étude expérimentale a permis d'identifier une période de latence de 8 jours et d'estimer un paramètre de transmission dépendant du temps écoulé depuis l'infection [4]. En prenant ces résultats en considération, le modèle épidémiologique s'articule autour d'un modèle de type SEIR (Sensible, Infecté non excréteur, Infectieux, Retiré).

Définition des statuts vis-à-vis de l'infection par le PCV-2

La classe S représente les individus sensibles pouvant acquérir l'infection par contact avec des individus infectieux (classe I). Les animaux infectés entrent dans une phase latente (classe E, infectés mais non excréteurs). Les animaux ayant été infectés mais n'étant plus infectieux sont représentés par le compartiment R.

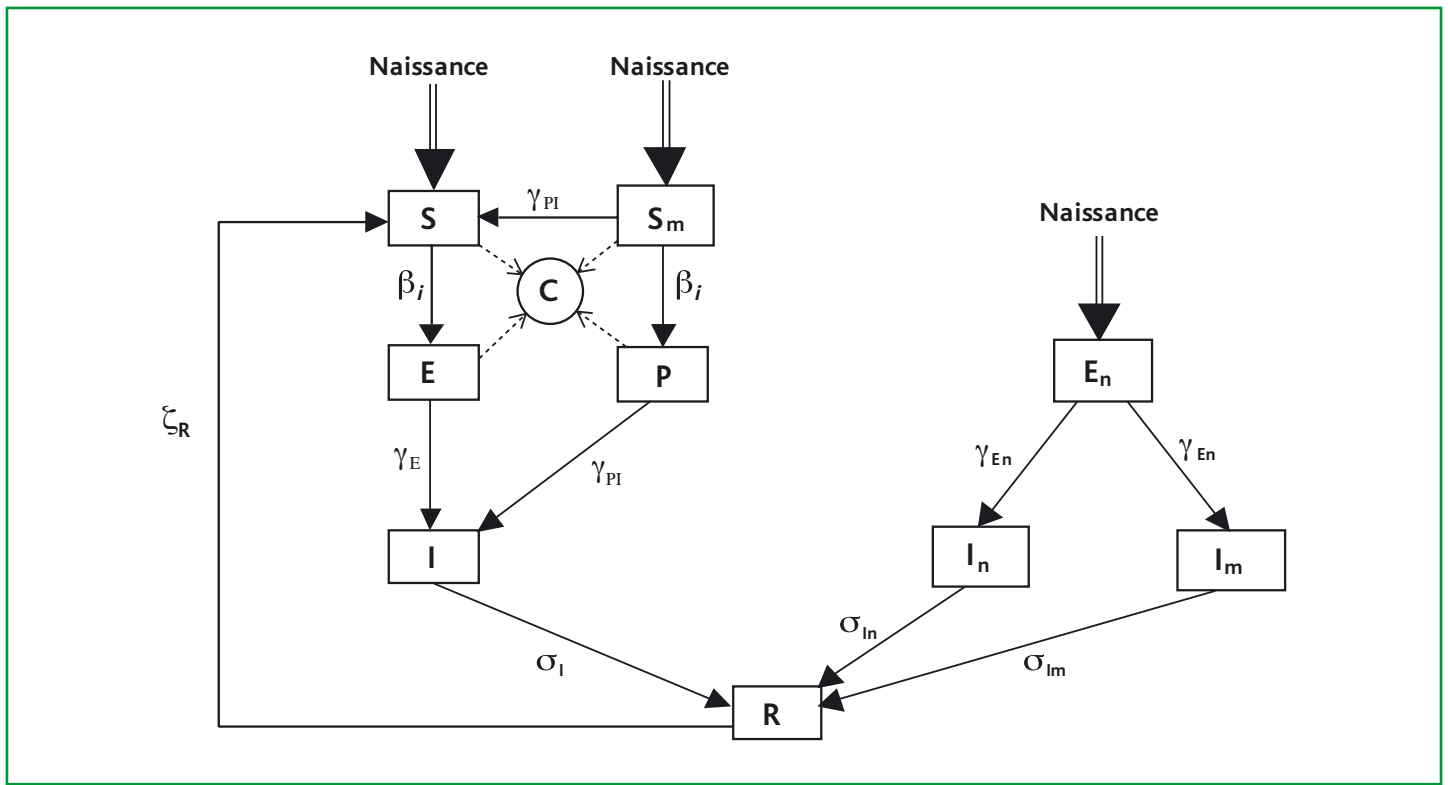


Figure 1 : Diagramme représentant les statuts infectieux spécifiques au PCV-2 et les transitions entre ces différents statuts.

Cinq compartiments supplémentaires ont été nécessaires pour représenter le processus infectieux de manière réaliste (Figure 1) : Sm: porcelets sensibles à la naissance avec immunité passive. Ces porcelets ne sont pas totalement protégés de l'infection.

P: porcelets sensibles sous immunité passive, infectés par contact avec un individu infecté. D'après les résultats de l'essai expérimental mené par Rose *et al.* (2007) [3], ces porcelets ont montré une séroconversion tardive (vers 90 jours d'âge).

En: porcelets infectés pseudo-verticalement *via* du sperme contaminé. D'après les résultats obtenus par Rose *et al.* (2007) [3], ces porcelets séroconvertissent entre 35 et 42 jours d'âge. La durée de la période latente est donc allongée à 21 jours.

In: porcelets infectieux (infectés pseudo-verticalement) sans immunité passive.

Im: porcelets infectieux (infectés pseudo-verticalement) avec immunité passive.

Dans la Figure 1, C représente une source d'infection par l'environnement. Le PCV-2 étant très résistant dans l'environnement, cette source d'infection ne peut être négligée, principalement en salles de gestation et de maternité, où la structure de contact est moins dense.

STRATÉGIES DE CONDUITE

Différentes pratiques d'élevage (adoptions, regroupements en salles de post-sevrage) ont été testées au cours des simulations afin d'étudier leur impact sur la dynamique d'infection PCV-2. Dans le cadre de cette étude, deux stratégies, parmi 12 possibles, sont présentées :

- stratégie permissive (stratégie 1) : adoptions en mélange intégral et regroupement aléatoire de porcelets en grandes cases dans les salles de post-sevrage ;
- stratégie restrictive (stratégie 2) : aucune adoption n'est permise et les porcelets sont regroupés par portées en petites cases dans les salles de post-sevrage.

MESURES DE PROPHYLAXIE

Deux modalités de vaccinations anti-PCV-2 sont actuellement disponibles. La première consiste en la vaccination des truies afin qu'elles transmettent une immunité passive à leurs porcelets. La deuxième cible les porcelets qui sont vaccinés à 4 semaines d'âge pour qu'ils développent une immunité active. Ces deux modalités vaccinales sont prises en considération ainsi que l'utilisation combinée des deux modalités.

ANALYSE STATISTIQUE DES RÉSULTATS DE SIMULATION

Chaque stratégie étudiée a fait l'objet de 100 simulations d'une durée d'une année, soit environ 1800 bandes simulées par scénario. L'âge à l'infection a été étudié en utilisant une analyse de survie portant sur l'estimation du temps écoulé jusqu'à infection. Les temps de survie ont été modélisés par un modèle de Cox à risques proportionnels, en prenant en compte la non-indépendance des animaux au sein d'une bande par une estimation robuste de la matrice de variance/covariance (Proc PHREG, SAS, 9.1).

RÉSULTATS

Stratégies de conduite

La stratégie permissive (stratégie 1) étant prise comme référence (RR=1,00), la stratégie restrictive (stratégie 2) montre un rapport de risque significativement diminué (RR=0,47). Les séroprévalences ont été enregistrées selon le stade physiologique des animaux (Figure 2) et ont été comparées avec des données de séroprévalence réelles obtenues lors d'une étude de terrain [1], dans laquelle trois profils d'élevages étaient pris en compte : « MAP » (élevage affecté par la MAP), « Ex-MAP » (élevage indemne de MAP mais ayant déjà été touché par le syndrome), « témoins » (élevage n'ayant jamais subi la MAP). Les séroprévalences moyennes obtenues par simulations basées sur la stratégie 2 (conduite restrictive) sont proches de celles observées dans les élevages « témoins »

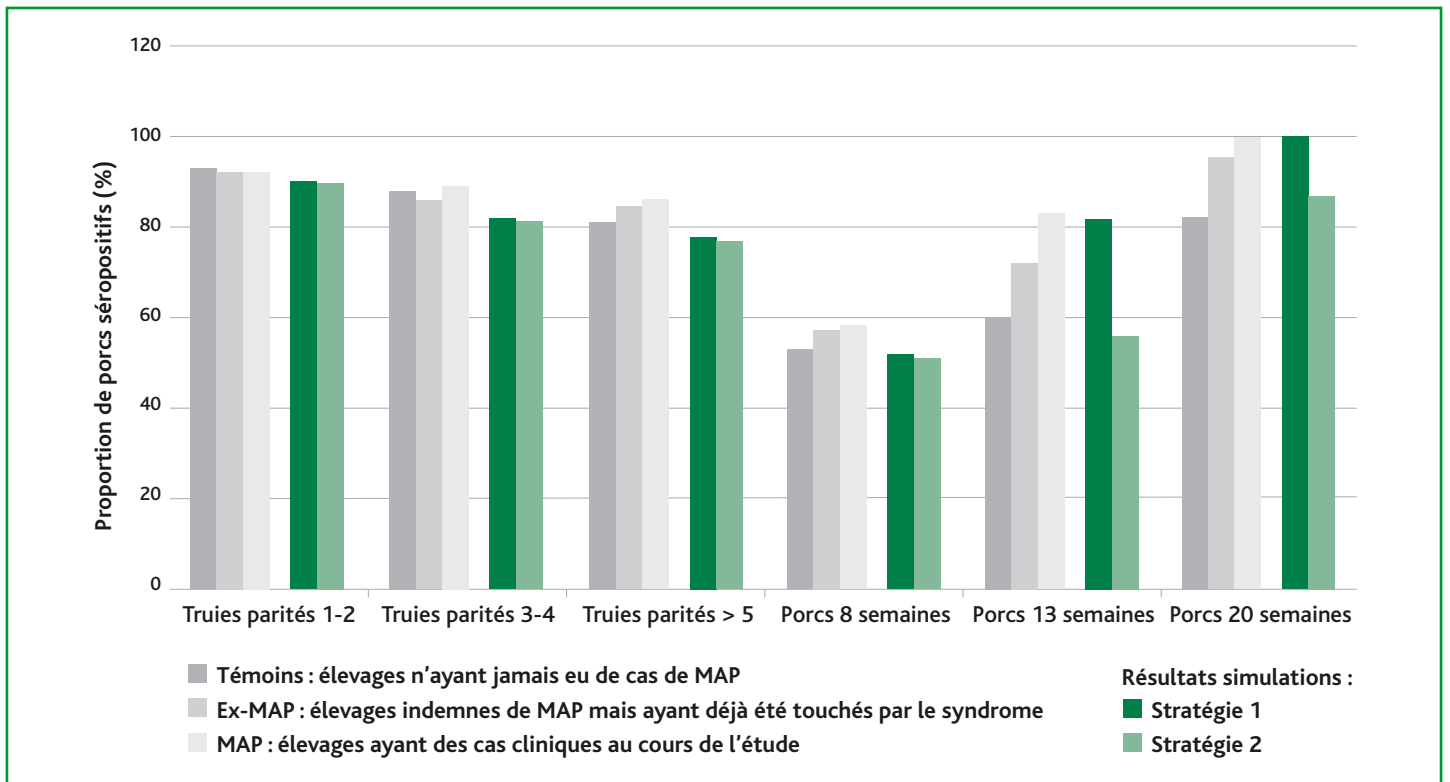


Figure 2: Comparaison des séroprévalences PCV-2 moyennes (étude de terrain/simulations).

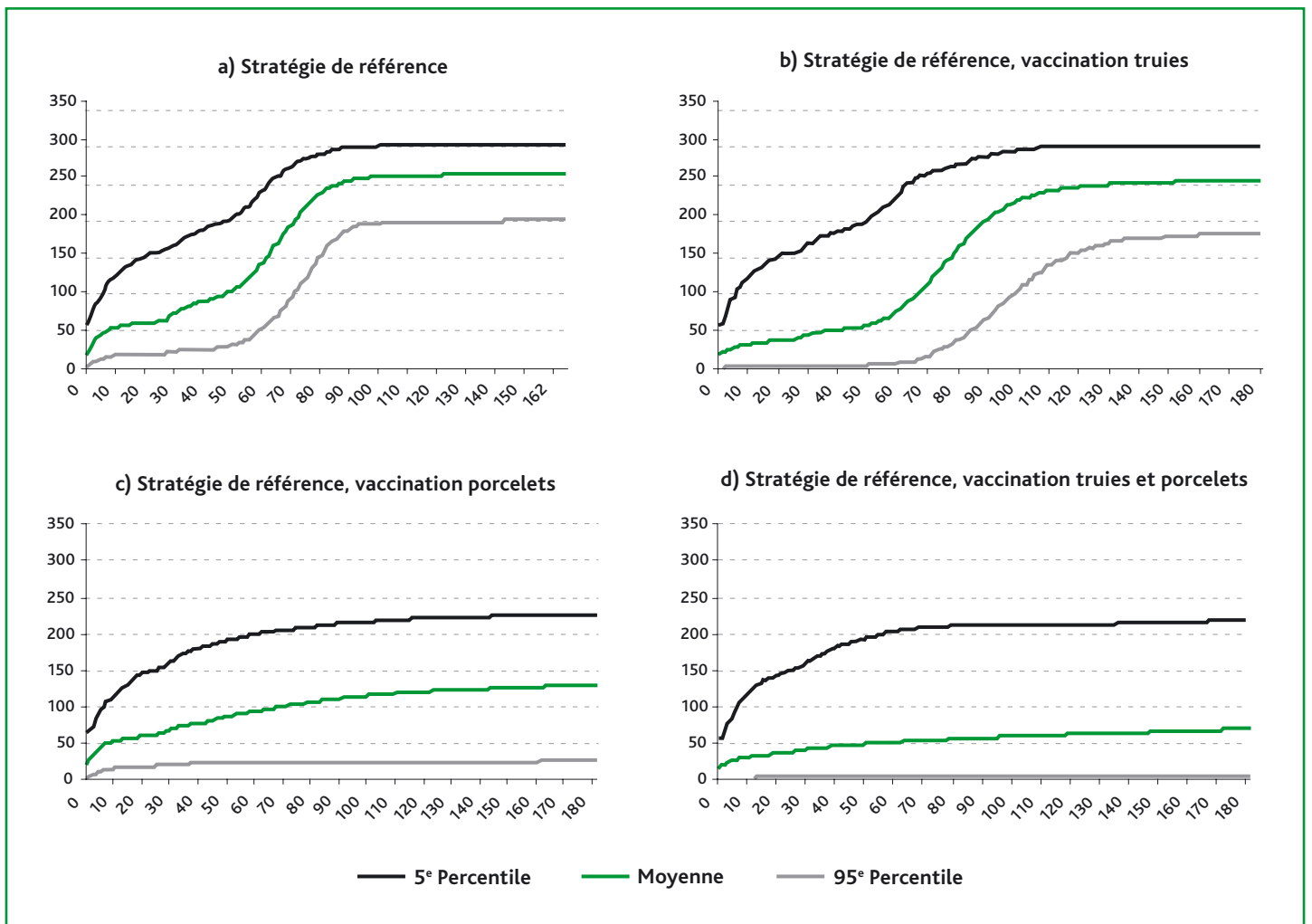


Figure 3: Nombre d'infections PCV-2 cumulées en fonction de l'âge des porcs charcutiers. Quatre protocoles de vaccination sont représentés.

et « Ex-MAP », contrairement à celles obtenues avec la stratégie permissive, plus proches de celles observées dans les élevages « MAP ».

Mesures de prophylaxie

Lorsqu'aucune vaccination n'est mise en place, le nombre d'infections augmente de manière continue avec un accroissement plus prononcé après le sevrage (28 jours d'âge), atteignant en moyenne 250 infections par bande à 110 jours d'âge (Figure 3a). La vaccination des truies crée un délai dans le processus infectieux, grâce à une homogénéité d'acquisition d'immunité passive chez les porcelets, et limite les infections précoces (Figure 3b, RR=0,49). Les vaccins ciblés sur les porcelets permettent de limiter le nombre total d'infections (Figure 3c, RR=0,44). La mise en place d'une stratégie de conduite restrictive améliore significativement l'effet de la vaccination avec des rapports de risque de 0,35 et 0,24 pour la vaccination des truies et des porcelets respectivement. L'utilisation combinée des 2 protocoles de vaccination permet d'en cumuler les effets avec un rapport de risque estimé à 0,15 (Figure 3d, stratégie 1) réduisant l'impact de la conduite mise en place.

DISCUSSION

La maladie de l'amaigrissement du porcelet a été décrite pour la première fois au milieu des années 90. Le circovirus porcin de type 2 est reconnu comme agent étiologique de la maladie. Des études de terrain ont permis d'identifier les facteurs de risque de la MAP dont certains impliquent des mesures zootechniques (adoptions et mélanges en salles de post-sevrage), mais un facteur de risque majeur est lié à la dynamique d'infection : plus les animaux sont infectés jeunes, plus ils sont à même de développer la maladie. L'approche de modélisation développée ici, fournit un outil permettant de comprendre l'impact de certaines pratiques zootechniques sur la dynamique de l'infection.

Un modèle individu-centré stochastique, représentant la dynamique de population dans un élevage porcin, a été développé et couplé avec un modèle épidémiologique spécifique au PCV-2. Ce dernier repose sur un modèle SEIR prenant en compte 5 statuts infectieux supplémentaires établis à partir des connaissances sur l'épidémiologie du virus. Les paramètres du modèle épidémiologique proviennent d'estimations issues d'essais expérimentaux spécifiques (paramètres de transmission intra- et inter-cases [5], paramètre de transmission temps-dépendant [4]). Ces estimations, réalisées en conditions expérimentales, permettent de tenir compte dans le modèle de la structure de contact des animaux (porcs regroupés en bandes dans des salles indépendantes et répartis dans des cases) ainsi que des caractéristiques du potentiel infectieux des porcs en fonction du temps, qui ne peut être simplifié par un taux journalier constant.

La bonne adéquation des simulations obtenues par le modèle aux données sérologiques réelles met en relief la qualité de la représentation de la dynamique de population par le modèle individu-centré stochastique, associée à une estimation précise des paramètres du modèle épidémiologique.

La stratégie la plus permissive (1) étant prise comme référence, la mise en place d'une pratique restrictive, en réduisant les mélanges d'animaux de portées différentes, permet de diminuer significativement le risque d'infection précoce. Ces résultats montrent un effet non négligeable des pratiques mises en place en élevage sur la dynamique d'infection PCV-2, influant principalement sur la fréquence des infections précoces et confirment les résultats des études épidémiologiques sur les facteurs de risque de la maladie [1, 2].

Différentes méthodes de prophylaxie, basées sur l'utilisation de vaccins ciblant les truies ou les porcelets, ont été intégrées au modèle. La vaccination des truies diffère le processus infectieux en fin de post-sevrage. En effet, les porcelets infectés sous immunité passive sont supposés ne devenir infectieux qu'après la perte des anticorps maternels (50 jours d'âge en moyenne) limitant ainsi le nombre d'infections précoces. La vaccination des porcelets permet l'acquisition d'une immunité active, qui ne protège pas entièrement les porcelets contre l'infection, mais permet d'en réduire l'impact en terme de virémie [6]. En conséquence, le taux de transmission utilisé dans le modèle, lié à la charge génomique chez les individus infectés [4], a été réduit proportionnellement à la réduction de la charge génomique chez des individus infectés et vaccinés [6]. Un essai expérimental resterait nécessaire afin d'estimer le taux de transmission chez des individus vaccinés. La vaccination des porcs modifie la dynamique d'infection et limite le nombre total d'infections. Ces résultats pourraient expliquer l'efficacité de la vaccination des porcelets vis-à-vis de la MAP [7]. La modification des pratiques d'élevage influence l'efficacité vaccinale, mais cette influence devient négligeable lorsque les deux protocoles sont combinés.

Les résultats obtenus montrent qu'une telle approche par modélisation permet d'analyser un processus infectieux complexe et de quantifier *ex ante* les effets attendus de la mise en place de mesures de maîtrise. La validité des conclusions est renforcée par l'utilisation de données expérimentales pour le paramétrage du modèle. Le modèle épidémiologique, construit à partir de la littérature et dont les paramètres sont estimés à l'aide d'essais expérimentaux, a permis la vérification des hypothèses de modélisation par comparaison de résultats issus de simulations et d'études de terrain.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rose N., Larour G., Le Diguierher G., Eveno E., Jolly J.-P., Blanchard P., Oger A., Le Dimna M., Jestin A., Madec F. (2003) Risk factors for porcine post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in 149 French farrow-to-finish herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 61(3): 209-225.
- [2] Rose N., Eveno E., Grasland B., Nignol A. C., Oger A., Jestin A., Madec F. (2009) Individual risk factors for Post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) in pigs: A hierarchical Bayesian survival analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, 90: 168-179.
- [3] Rose N., Blanchard P., Cariolet R., Grasland B., Amenna N., Oger A., Durand B., Balasch M., Jestin A., Madec F. (2007) Vaccination of Porcine Circovirus type 2 (PCV2)-infected sows against Porcine Parvovirus (PPV) and Erysipelas: Effect on Post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS) and on PCV2 Genome Load in the Offspring. *Journal of Comparative Pathology*, 136(2-3): 133-144.
- [4] Andraud M., Grasland B., Durand B., Cariolet R., Jestin A., Madec F., Pierre J. S., Rose N. (2009) Modelling the time-dependent transmission rate for porcine circovirus type 2 (PCV2) in pigs using data from serial transmission experiments. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(30): 39-50.
- [5] Andraud M., Grasland B., Durand B., Cariolet R., Jestin A., Madec F., Rose N. (2008) Quantification of porcine circovirus type 2 (PCV2) within- and between-pen transmission in pigs. *Veterinary Research*, 39(5): 43-55.
- [6] Fachinger V., Bischoff R., Ben Jedidia S., Saalmüller A., Elbers K. (2008) The effect of vaccination against porcine circovirus type 2 in pigs suffering from porcine respiratory disease complex. *Vaccine*, 26: 1488-1499.
- [7] Kixmüller M., Ritzmann M., Eddicks M., Saalmüller A., Elbers K., Fachinger V. (2008) Reduction of PMWS-associated clinical signs and co-infections by vaccination against PCV2. *Vaccine*, 26: 3443-3451.