

Épidémiosurveillance de la grippe chez le porc en France entre 2005 et 2012 : dispositifs, virus détectés et données épidémiologiques associées

Gaëlle Simon (gaelle.simon@anses.fr), Séverine Hervé, Nicolas Rose
Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

Résumé

La grippe du porc est une maladie respiratoire généralement bénigne, mais pouvant être exacerbée ou se répéter au sein de l'élevage, entraînant alors des problèmes sanitaires et des pertes économiques importantes. Les virus influenza porcins (SIV) ont un potentiel zoonotique. En 2009, l'émergence chez l'Homme du virus pandémique A/H1N1 (H1N1pdm), issu d'un réassortiment de plusieurs SIV, a rappelé la nécessité de surveiller les virus grippaux chez le porc, tant d'un point de vue de la santé animale que de la santé publique. En France, l'épidémiosurveillance menée au cours des dernières années a essentiellement été événementielle. Menée dans le cadre de travaux de recherche ou d'études ponctuelles depuis 2005, elle a été renforcée à partir de 2011 par la mise en place d'un dispositif national de surveillance. Actuellement, les SIV européens de sous-types H1N1 et H1N2 sont responsables, respectivement, d'environ deux tiers et un tiers des cas de grippe. Les virus H1N1 circulent sur tout le territoire, tandis que les virus H1N2 affectent plutôt les élevages de l'Ouest, région où sont régulièrement isolés des virus réassortants entre SIV H1N1 et H1N2 enzootiques. En 2012, la surveillance a également révélé l'introduction du sous-type H3N2 dans le Nord, après plus de dix ans d'absence sur le territoire, et l'adaptation du virus H1N1pdm à l'espèce porcine. Celui-ci circule de manière quasi-asymptomatique et dans les régions les plus centrales du pays. Un tiers des infections grippales sont qualifiées de récurrentes au niveau des élevages infectés.

Mots clés

Virus Influenza A, grippe, porc, surveillance

Abstract

Epidemiosurveillance of swine influenza in France from 2005 to 2012: programs, viruses and associated epidemiological data

Swine flu is a respiratory disease, most often mild but that can be exacerbated or recurrent within a herd, leading to sanitary disorders and important economic losses. Swine influenza viruses (SIVs) are zoonotic. In 2009, emergence in Human of the pandemic virus A/H1N1 (H1N1pdm), generated from SIVs reassortment, reminded the necessity to study influenza viruses in pig, in terms of both animal and public health. In France, the surveillance conducted over the four last years was mainly passive. First it was based on research programs and particular studies, but has been reinforced in 2011 by a National Surveillance Network. At the moment, European H1N1 and H1N2 SIVs are responsible of two thirds and one third of flu outbreaks, respectively. H1N1 viruses circulate on the entire territory, whereas H1N2 viruses infect herds in the western part of France, a region where reassortant viruses between enzootic H1N1 and H1N2 are isolated regularly. Also, surveillance showed H3N2 SIV introduction in the northern part of the country, after more than ten years of absence, as well as H1N1pdm virus adaptation to the species. This virus circulates asymptotically, especially in central regions of France. One third of flu outbreaks are qualified as recurrent flu within the infected herds.

Keywords

Influenza A virus, flu, pig, surveillance

La grippe du porc est due à des *Influenzavirus A*, famille des *Orthomyxoviridae*, et on entendra par virus influenza porcine ou SIV (*Swine Influenza Virus*), tout virus isolé à partir d'un prélèvement biologique de suidé (Kuntz-Simon, 2009). Le génome des SIV (13 kb) est composé de huit segments uniques d'ARN monocaténaire (Figure 1). Les sous-types sont définis par la nature de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA), glycoprotéines de surface impliquées dans l'induction d'une immunité protectrice. L'émergence de nouveaux SIV peut résulter du transfert *in toto* d'un virus influenza en provenance d'une autre espèce, d'un glissement antigénique faisant suite à des mutations lors de la réplication du génome viral, ou encore d'un réassortiment génétique lié à un réagencement de segments génomiques à l'occasion d'une co-infection par deux souches de virus Influenza A différentes. On parle de cassure antigénique lorsque le réassortiment concerne les gènes codant HA ou NA, *i.e.* le remplacement des antigènes majeurs. Ainsi, de nombreuses lignées génétiques d'origines différentes existent-elles au sein des trois sous-types en circulation chez le porc, à savoir H1N1, H3N2 et H1N2 (Kuntz-Simon, 2009).

Chez le porc, la grippe est une maladie virale respiratoire contagieuse devenue enzootique dans toutes les régions du monde à forte densité porcine. La guérison est d'ordinaire rapide, mais les syndromes grippaux peuvent être exacerbés ou se répéter au sein de l'élevage, entraînant alors des problèmes sanitaires et des pertes économiques importants. Quelques cas graves de transmission de SIV à l'Homme ont également conféré à la grippe porcine son caractère zoonotique (Kuntz-Simon and Madec 2009). Pour autant, le rôle du porc comme intermédiaire

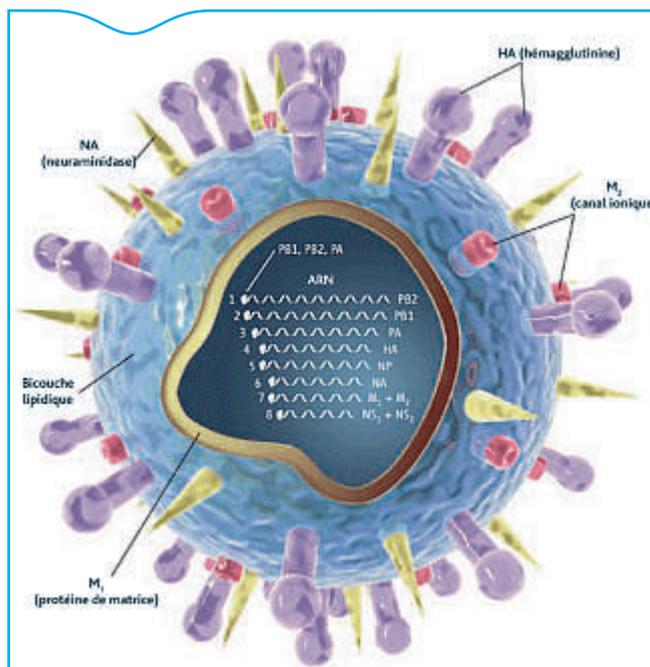


Figure 1. Structure d'un virus influenza de type A

ARN: acide ribonucléique; PB: polymérase basique; PA: polymérase acide; NP: nucléoprotéine; NS: protéine non structurale. D'après Kaiser J. (2006) *Science*, 312, 380-382

pour l'adaptation de virus aviaires à l'hôte mammifère et la génération de virus réassortants à potentiel zoonotique a été peu considéré dans les années 2000, depuis la mise en évidence de la transmission directe de virus aviaires hautement pathogènes à l'Homme (Simon, 2010). En avril 2009, l'émergence chez l'Homme du virus pandémique A/H1N1 (H1N1pdm) présentant une constellation inédite de gènes issus de plusieurs SIV a rappelé la nécessité de surveiller les virus en circulation chez le porc, tant d'un point de vue de la santé animale que de la santé publique. Sa composition a fait craindre le franchissement aisé de la barrière d'espèce entre l'Homme et le porc. Des inoculations expérimentales ont confirmé la sensibilité des porcins au virus H1N1pdm, qui par ailleurs a été détecté dans de nombreux élevages du monde entier depuis mai 2009 (Brookes *et al.*, 2010). L'OIE et la FAO ont encouragé les États à renforcer la surveillance des SIV, étendu le réseau OFFLU (<http://www.offlu.net/>) à l'ensemble des virus influenza animaux et incité, avec l'OMS, à accentuer les échanges d'informations avec les dispositifs de surveillance de la grippe humaine. Il est apparu nécessaire d'appréhender l'adaptation de ce virus à l'espèce porcine afin d'évaluer quel nouveau rôle le porc pourrait jouer dans l'écologie des virus influenza A, tant en terme de réservoir, que de « marmite » à réassortiments viraux. À la faveur de co-infections avec des SIV enzootiques, le H1N1pdm a d'ores et déjà été à l'origine de la génération, chez le porc, de virus réassortants dont certains sont responsables de nombreux cas d'infections humaines aux États-Unis depuis août 2011 (Lindström *et al.*, 2012).

La surveillance des SIV a pour objectif de décrire, dans le temps et l'espace, la nature des virus circulants, leurs fréquences respectives dans la population porcine, et les éléments épidémiologiques liés aux infections, ceci afin d'orienter les travaux de recherche. La connaissance des virus et de leurs caractéristiques épidémiologiques est en effet un préalable nécessaire i) à la proposition d'actions de prévention, ii) à la proposition de mesures de gestion des conséquences en élevage, tant en terme de santé animale, que de bien-être ou encore de coûts économiques (complications respiratoires, retards de croissance, médication associée...) et iii) à l'évaluation du risque pour la santé publique au regard de toute nouvelle émergence.

Cette revue a pour objectif de répertorier les différents dispositifs de surveillance ayant permis de caractériser les virus Influenza A en circulation dans les élevages de porcs en France métropolitaine entre 2005 et 2012. Elle présente l'évolution, au cours du temps, des fréquences relatives des divers lignages viraux identifiés au sein de chacun des sous-types H1N1, H3N2 et H1N2, et rapporte les principales données épidémiologiques qui ont pu être associées aux infections grippales à l'occasion de la surveillance.

Dispositifs d'épidémiosurveillance de la grippe porcine en France

La grippe porcine n'est pas une maladie réglementée, n'est pas soumise à déclaration obligatoire et ne donne pas lieu à l'application de mesures de police sanitaire. Il existe peu de dispositifs de surveillance formalisés et pérennes. Ainsi, les connaissances des virus en circulation sur un territoire varient selon les pays, et sont souvent éparées ou incomplètes. En Europe, des équipes de recherche, dont l'Anses, se sont organisées au sein du réseau ESNIP (*European Surveillance Network for Influenza in Pigs*) afin de travailler à l'harmonisation des méthodes de surveillance et de diagnostic, et de partager les connaissances sur les virus identifiés dans les différents pays. Trois programmes soutenus par la Commission européenne se sont ainsi succédé depuis 2001 (<http://www.esnip3.com>). Vue la complexité génétique toujours croissante des SIV, des croisements antigéniques pouvant exister entre souches de lignages différents au sein d'un même sous-type, et des co-circulations virales, on privilégie aujourd'hui la surveillance virologique, *i.e.* la détection et l'identification des virus dans les sécrétions nasales ou les poumons, à la seule surveillance sérologique, *i.e.* la détection des anticorps anti-virus dans le sang (Encadré 1). En France métropolitaine, la surveillance est essentiellement événementielle (passive). Au cours des dernières années, quelques programmes Anses de surveillance programmée (active) ont en outre permis de compléter les connaissances.

Surveillance événementielle

Depuis 2005, l'Anses effectue des « visites volantes » dans les élevages du Grand-Ouest à l'occasion de syndromes grippaux (apathie, anorexie, hyperthermie, troubles respiratoires), sur appel de vétérinaires sensibilisés. Des écouvillons sont prélevés sur dix porcs en hyperthermie aux fins d'analyses virologiques. Des ponctions sanguines sont effectuées sur les mêmes porcs, et répétées trois semaines plus tard afin de vérifier la séroconversion après infection. Des commémoratifs sont renseignés aux fins d'analyses épidémiologiques.

Entre novembre 2009 et mars 2011, l'OVS Porc Bretagne a contribué à la surveillance. Des kits (trois écouvillons nasaux et un document d'accompagnement des prélèvements (DAP)) ont été distribués à des vétérinaires volontaires. Les analyses de première intention ont été réalisées dans deux laboratoires vétérinaires prestataires. De 2010 à 2012, Merial SAS a également mis à disposition de vétérinaires du Grand-Ouest et du Nord, le « Merial Flu Kit », lequel permet l'écouvillonnage de cinq porcs et une analyse rapide de première intention en élevage. Les prélèvements des élevages détectés positifs *via* ces deux dispositifs ont été transmis à l'Anses pour identification virale.

En septembre 2009, la Direction générale de l'alimentation (DGAL) a nommé un nouveau Laboratoire national de référence (LNR) pour l'Influenza porcine, hébergé par l'Anses. Douze laboratoires vétérinaires ont été agréés pour la détection des virus influenza chez le porc (DGAL/SDSPA/N2009-8296). En février 2011, la DGAL a appelé ses services régionaux (SRAL) à mettre en place, en partenariat avec les représentants des professionnels de la filière porcine, le Dispositif national de surveillance des virus influenza chez le porc (DNS-VIP) (notes de service DGAL/SDSPA/N2011-8028, N2011-8050 et N2012-8273). Ce dispositif inédit fait appel à des vétérinaires volontaires, ayant recueilli l'accord de l'éleveur pour prélever. L'anonymat des élevages est préservé, afin d'encourager la participation des professionnels au dispositif. Les kits de prélèvements sont distribués par des animateurs régionaux, en collaboration avec les laboratoires agréés et les SRAL. Ces kits contiennent trois écouvillons, un DAP pour le relevé d'informations et une enveloppe pour expédition au laboratoire agréé. Les échantillons positifs sont transmis au LNR pour identification des virus détectés. L'Anses est également chargée de confronter, par des analyses statistiques, les résultats de virologie et les données récoltées en élevage, afin d'étudier les différents

Encadré 1. Méthodes de détection et d'identification des virus influenza porcins

Dans les prélèvements biologiques de suidés, le génome des virus Influenza A est d'abord détecté par RT-PCR en temps réel – gène M – (Pol *et al.*, 2011). Les prélèvements contenant du génome viral sont ensuite analysés par RT-PCR temps réel – gène pH1 et gène pN1 –, spécifiques du virus H1N1pdm (Pol *et al.*, 2011). Le sous-type des SIV enzootiques, *i.e.* les virus non identifiés comme étant dérivés du H1N1pdm, est déterminé par une double RT-PCR multiplex conventionnelle, H1_{av}/H1_{hu}/H3 et N1/N2 (Chiapponi *et al.*, 2012). Les virus sont isolés sur culture de cellules MDCK aux fins de caractérisation approfondie. L'évolution antigénique des souches est étudiée par l'estimation de leur pouvoir hémagglutinant, éprouvé par tests d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) après incubation en présence de sérums hyperimmuns de référence (sous-typage antigénique). Le séquençage des segments génomiques permet de confirmer l'identité des nouveaux isolats, d'évaluer l'évolution des souches au sein des différents lignages et de détecter des modifications génétiques pouvant avoir des conséquences en termes d'antigénicité, de virulence, de transmission, etc.

La détection des anticorps anti-NP par test ELISA permet de mettre en évidence l'infection d'un animal par un virus Influenza A. Les tests IHA confrontant sérums inconnus et antigènes viraux de référence, permettent de détecter les anticorps anti-HA et d'estimer la nature du virus grippal incriminé (Hervé *et al.*, 2011). Des tests IHA multivalences permettent ainsi de détecter les anticorps anti-HA vis-à-vis des SIV européens H1N1, H1N2 et H3N2, de réassortants rH1N1 et rH1N2, et du H1N1pdm. Bien que des réactions croisées puissent avoir lieu entre anticorps anti-SIV H1N1 et virus H1N1pdm, un titre IHA obtenu dans la valence H1N1pdm supérieur à celui obtenu dans la valence H1N1 est révélateur du passage de ce virus (Simon *et al.*, 2011).

profils épidémiologiques liés aux infections. Le dispositif a commencé à fonctionner en avril 2011. Depuis 2012, il fait l'objet d'un suivi et d'une évaluation par la Plateforme nationale de surveillance épidémiologique en santé animale, laquelle a défini l'influenza porcine comme l'une de ses thématiques de travail prioritaires.

Enfin, le LNR reçoit, en provenance de laboratoires vétérinaires et aux fins d'identification des virus, des prélèvements détectés positifs à l'occasion de demandes de diagnostic effectuées en dehors du DNS-VIP (à l'occasion d'autopsies par exemple).

Surveillance programmée

Des enquêtes épidémiologiques menées dans le Grand-Ouest en 2006-2008 dans le cadre d'une étude de la pathologie pulmonaire ont permis des analyses et suivis sérologiques et une appréciation du rôle joué par les SIV dans les syndromes respiratoires complexes (Fablet *et al.*, 2012a,b). En Bretagne, un réseau de vingt-deux élevages sentinelles a également permis, de 2006 à 2010, d'étudier la dynamique des souches *via* deux séries d'analyses sérologiques annuelles réalisées sur dix animaux en fin d'engraissement et d'investiguer les infections asymptomatiques (Kyriakis *et al.*, 2013). Au niveau national, une enquête sérologique a été menée à l'abattoir entre mai 2008 et novembre 2009, afin d'estimer la prévalence de l'infection des porcs charcutiers par les SIV enzootiques (Hervé *et al.*, 2011). Enfin, en 2010, des enquêtes ont été diligentées afin d'évaluer la transmission du virus H1N1pdm aux porcins : dans des élevages situés dans un rayon de 2,5 km autour d'un élevage de dindes découvert infecté par le H1N1pdm en janvier 2010 (prises de sang) ; dans les vingt-deux élevages sentinelles (écouvillonnages nasaux et prises de sang) (Simon *et al.*, 2011).

Virus Influenza A identifiés dans les élevages de porcs en France

Les virus influenza A détectés dans les élevages de porcs en France métropolitaine, tous dispositifs de surveillance confondus, sont similaires à ceux isolés dans les autres pays européens (Encadré 2). Cependant, des spécificités françaises sont à relever en terme de fréquences relatives des divers lignages (Kyriakis *et al.*, 2011, 2013).

En 2009, la surveillance montrait la circulation des SIV enzootiques européens H1_{av}N1 et H1_{hu}N2, mais l'absence de circulation du SIV

Encadré 2. Virus influenza A en circulation chez le porc en Europe

En Europe, le SIV H1N1 majoritairement rencontré est d'origine aviaire, dit « *avian-like swine* H1_{av}N1 », depuis l'introduction chez le porc en 1979 d'un virus de canard sauvage (Kuntz-Simon and Madec, 2009; Kuntz-Simon, 2009).

Le virus H3N2 (« *human-like reassortant swine* H3N2 ») a émergé en 1984 suite à un réassortiment entre le virus H1_{av}N1 et un virus H3N2 d'origine humaine, transmis au porc suite à la pandémie de Hong-Kong. Ce nouveau variant H3N2 porcine a ainsi acquis des gènes HA et NA d'origine humaine, tandis que ses six gènes internes sont d'origine aviaire.

Enfin, le virus H1N2 prédominant en Europe (« *human-like reassortant swine* H1_{hu}N2 ») a émergé en 1994. Il est issu d'un réassortiment entre le SIV H3N2 et la souche H1N1 humaine responsable de l'épidémie russe de 1977. Plus récemment, ont été décrits des virus issus de réassortiments entre SIV enzootiques, notamment des virus ayant échangé leurs gènes HA ou NA (rH1N1 et rH1N2) (Kyriakis *et al.*, 2011).

Depuis 2009, le virus H1N1pdm est également isolé dans de nombreux pays, ainsi que des virus H1N1pdm réassortants ayant acquis les gènes HA et/ou NA de SIV enzootiques (www.esnip3.com).

H3N2 (Tableau 1) (Kuntz-Simon and Madec, 2009). Le sous-type H3N2 n'ayant plus été détecté sur le territoire depuis la fin des années 1990, la France était considérée comme indemne vis-à-vis de ce sous-type. Les virus H1_{av}N1 représentaient 57 % des virus identifiés, et les virus H1_{hu}N2 38 %. Les reconstructions phylogénétiques ont montré que les souches H1N1 isolées depuis le début des années 2000 sont restées génétiquement très proches de la souche initiale isolée en 1979. Il a cependant été observé une légère dérive antigénique, laquelle nécessite d'actualiser régulièrement les antigènes H1_{av}N1 utilisés pour les analyses sérologiques. Les souches H1_{hu}N2 se répartissent quant à elles dans deux sous-groupes génomiques, mais restent toutes antigéniquement proches de la souche de référence de 1994. Les caractérisations génétiques et antigéniques des virus ont également mis en évidence des isolements ponctuels de virus réassortants (r), issus d'échanges de gènes entre SIVs enzootiques. Ont ainsi été identifiées des souches rH1N1 et rH1N2 ayant acquis respectivement le gène H1 d'origine humaine des H1_{hu}N2 et le gène H1 d'origine aviaire des H1_{av}N1. L'apparition de ces réassortants a confirmé la nécessité

Tableau 1. Virus influenza A détectés chez le porc en France métropolitaine entre 2005 et 2012, tous dispositifs de surveillance confondus

| Année | | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | Total 2005-2009 | 2010 | 2011 | 2012 | Total 2010-2012 | Total général | |
|--|---|-------|------------|------------|------------|------------|-----------------|------|------|------|-----------------|---------------|------|
| Nombre (N) d'élevages analysés | | 5 | 26 | 20 | 13 | 21 | 85 | 79 | 157 | 245 | 481 | 566 | |
| Nombre d'élevages détectés infectés | | N | 4 | 13 | 15 | 8 | 49 | 45 | 101 | 134 | 280 | 329 | |
| | | % (a) | 80,0 | 50,0 | 75,0 | 61,5 | 42,9 | 57,6 | 57,0 | 64,3 | 54,7 | 58,2 | 58,1 |
| Nombre (N) de cas positifs additionnels fournis par des LVDs | | 3 | 9 | 11 | 6 | 6 | 35 | 12 | 18 | 34 | 64 | 99 | |
| Nombre (N) d'élevages détectés positifs | | 7 | 22 | 26 | 14 | 15 | 119 | 57 | 119 | 168 | 344 | 463 | |
| Nombre (N) de virus identifiés | | 7 | 22 | 25 | 13 | 15 | 82 | 40 | 112 | 124 | 276 | 358 | |
| SIVs européens enzootiques majeurs | <i>Avian-like swine</i> H1 _{av} N1 | N | 3 | 12 | 13 | 8 | 11 | 47 | 16 | 68 | 95 | 179 | 226 |
| | | % (b) | 42,9 | 54,5 | 52,0 | 61,5 | 73,3 | 57,3 | 40,0 | 60,7 | 76,6 | 64,9 | 63,1 |
| | <i>Human-like reassortant swine</i> H3N2 | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | % (b) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,8 | 0,4 | 0,3 |
| <i>Human-like reassortant swine</i> H1 _{hu} N2 | N | 3 | 9 | 12 | 3 | 4 | 31 | 14 | 36 | 22 | 72 | 103 | |
| | % (b) | 42,9 | 40,9 | 48,0 | 23,1 | 26,7 | 37,8 | 35,0 | 32,1 | 17,7 | 26,1 | 28,8 | |
| Virus réassortants | rH1 _{hu} N1 | N | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 4 | 1 | 2 | 7 | 10 |
| | | % (b) | 14,3 | 4,5 | 0,0 | 7,7 | 0,0 | 3,7 | 10,0 | 0,9 | 1,6 | 2,5 | 2,8 |
| | rH1 _{av} N2 | N | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 6 | 2 | 10 | 11 |
| | | % (b) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 7,7 | 0,0 | 1,2 | 5,0 | 5,4 | 1,6 | 3,6 | 3,1 |
| Virus pandémique 2009 | H1N1pdm | N | sans objet | sans objet | sans objet | sans objet | 0 | 4 | 1 | 2 | 7 | 7 | |
| | | % (b) | sans objet | sans objet | sans objet | sans objet | 0,0 | 0,0 | 10,0 | 0,9 | 1,6 | 2,5 | 2,0 |

Nombres absolus (N) et fréquences relatives (%): (a) par rapport au nombre d'élevages analysés dans l'année; (b) par rapport au nombre total de virus identifiés dans l'année. Les totaux intermédiaires, par périodes, sont en gras. Le total général sur la durée de l'étude est en blanc sur fond bleu foncé.

d'opérer une surveillance virologique et non sérologique, puisque l'échange des gènes HA peut conduire à des défauts d'interprétation des tests de diagnostic. Les diverses enquêtes sérologiques ont confirmé les résultats de virologie, à savoir: i) l'absence de circulation de SIV H3N2, avec toutefois une suspicion de séroconversion anti-H3N2 dans le Nord, ii) la circulation de SIV à H1_{av} et de SIV à H1_{hu} à des prévalences assez similaires (entre 40 et 50 %), iii) la co-circulation de SIV à H1_{av} et de SIV à H1_{hu} au sein de mêmes élevages, préalable à la génération de virus réassortants (Hervé *et al.*, 2011).

Les investigations sérologiques menées en Bretagne au moment de l'épidémie de grippe hivernale 2009-2010 chez l'Homme, ainsi qu'au cours de l'été 2010 dans les élevages sentinelles, ont suggéré la transmission du virus H1N1pdm de l'Homme au porc (Simon *et al.*, 2011). Celle-ci a été confirmée suite à la détection du virus H1N1pdm dans un élevage naisseur-engraisseur des Côtes d'Armor prélevé en février 2010, ainsi que dans un élevage post-sevrage-engraisseur d'Ille et Vilaine prélevé en septembre 2010. En octobre 2010, c'est dans un élevage multiplicateur de la Sarthe que le virus H1N1pdm a été isolé, tandis qu'un syndrome grippal très marqué touchait les porcs en fin d'engraissement (Simon *et al.*, 2012). Le H1N1pdm a également été isolé en octobre 2011 chez des truies gestantes, dans un élevage naisseur de Haute-Loire, puis en avril et septembre 2012 dans un élevage naisseur-engraisseur du Cher, élevage en claustration et d'un niveau de biosécurité élevé (Hervé *et al.*, 2012a). Dans ce dernier, ce sont des porcelets du stade post-sevrage qui ont été trouvés infectés, d'abord à l'occasion d'un dépistage annuel vis-à-vis de différents pathogènes, puis à l'occasion d'un épisode clinique. Tous les virus H1N1pdm détectés en France jusqu'à présent restent génétiquement et antigéniquement proches des souches humaines de 2009.

L'émergence du virus H1N1pdm ayant conduit à étendre la surveillance des SIV, le nombre d'investigations de cas de grippe, tous dispositifs confondus, n'a cessé d'augmenter depuis 2010 (Tableau 1). La très grande majorité des cas ont concerné des élevages bretons, région où la densité porcine est la plus forte, mais des virus ont également été détectés dans huit autres régions. Les fréquences relatives des différents virus ont sensiblement changé par rapport à la période 2005-2009: la proportion des SIV H1N1 a légèrement augmenté, concernant désormais près de deux tiers des virus (65 %), tandis que celle des SIV H1N2 a nettement diminué, puisqu'elle ne s'élève plus qu'à environ un quart des virus identifiés (26 %). Cette évolution est sans doute en partie liée au fait que le virus H1N2 circule essentiellement en Bretagne, et que le nombre total de virus identifiés inclut désormais davantage de virus provenant d'élevages situés dans d'autres régions françaises. La proportion de virus réassortants a légèrement augmenté, passant de 4,9 % à 6,2 %. Le virus H1N1pdm a concerné 2,5 % des cas analysés. Début 2011, suite au signalement d'épisodes grippaux récurrents dans plusieurs élevages du Nord du pays, des investigations sérologiques ont permis de détecter des anticorps anti-H3N2 chez des animaux en fin d'engraissement renforçant l'hypothèse déjà émise en 2009 de la circulation de virus H3N2 dans cette région.

Encadré 3. Quelques définitions sur l'intensité et les formes épidémiologiques des syndromes grippaux

Grippe d'intensité « normale » : manifestations cliniques modérées, associant de l'hyperthermie, des signes respiratoires frustes ou modérés (étternuements, toux, dyspnée chez quelques animaux) et éventuellement une apathie associée à de l'anorexie ne dépassant pas 2-3 jours.

Grippe d'intensité « élevée » : manifestations cliniques marquées, associant de l'hyperthermie, des signes respiratoires sévères (toux, toux quinteuse, dyspnée) sur une large proportion d'animaux et persistant plusieurs jours, éventuellement accompagnées de mortalité.

Grippe « classique » : forme épisodique à l'échelle de l'élevage, pouvant se propager dans les différentes classes d'âge au moment de l'épisode, sans caractère de récurrence pour un âge déterminé.

Grippe « récurrente » : forme persistante à l'échelle de l'élevage, se répétant à chaque bande ou presque dans une gamme d'âge déterminée.

Début 2012, un SIV H3N2 a été isolé chez des porcs de cent jours présentant de la toux, de l'hyperthermie et de l'apathie, confirmant la circulation de ce sous-type dans cette région (Hervé *et al.*, 2012b).

Caractéristiques épidémiologiques associées aux infections à virus influenza A

La transmission du virus grippal d'un animal à un autre se fait principalement par le biais d'aérosols (Kuntz-Simon *et al.*, 2010). Les taux de mortalité sont généralement faibles. Même si la morbidité peut toucher 100 % des individus d'un lot, le rétablissement s'opère d'ordinaire en cinq à sept jours. Dans sa forme épizootique, la maladie est souvent liée au mouvement des porcs d'un troupeau infecté vers un troupeau sensible, et le virus passe rapidement à travers toutes les phases de l'élevage, touchant tous les stades physiologiques. Ainsi, la grippe du porc dite « classique » a souvent été décrite comme une affection épisodique, touchant rapidement une grande proportion de la population d'un élevage et le déstabilisant temporairement, mais ayant peu de conséquences à long terme sur la santé du troupeau (Encadré 3).

Cependant, la sévérité de la maladie peut varier en fonction de la virulence de la souche impliquée mais également du stade physiologique des animaux et du statut immunitaire du troupeau, des pratiques sanitaires et des infections bactériennes ou virales concomitantes. Les formes grippales les plus graves (sévères) sont généralement rapportées dans le cas de co-infections, lesquelles peuvent entraîner des complications (Encadré 3). Inversement, certaines infections peuvent passer inaperçues, n'entraînant pas de syndrome grippal aisément identifiable au sein d'un troupeau, également en raison de la nature de la souche virale ou du contexte momentané de leur hôte (physiologique, environnemental...).

La persistance des virus grippaux dans les élevages a conduit à conférer à la grippe porcine un caractère enzootique. Dans la forme enzootique, le syndrome grippal semble moins collectif que dans la forme épizootique, ne concernant parfois que certaines salles de l'élevage. Généralement, il a en outre la particularité de se répéter systématiquement pour toutes les bandes successives d'un stade physiologique donné (souvent en post-sevrage). Cette forme de grippe « récurrente », de plus en plus rapportée au cours des dernières années, entraîne une déstabilisation permanente de l'élevage (Encadré 3) (Rose *et al.*, 2013).

Outre les programmes de recherche spécifiquement dédiés à l'étude des formes de grippe, la collecte de données en élevage à l'occasion d'investigations diagnostiques permet de mieux comprendre les diverses formes épidémiologiques des infections à virus Influenza A. Idéalement, outre les données de base, des informations doivent être recueillies au niveau de l'élevage et au niveau de l'animal (Tableau 2). L'analyse de telles données, couplées aux résultats du diagnostic de laboratoire, a permis de relever que la grippe chez le porc n'a pas de caractère saisonnier. Les SIV sont présents dans toutes les régions françaises, touchant près de 50 % des élevages, mais la Bretagne, région où la densité porcine est la plus élevée, est aussi la plus touchée. Les virus H1N1 circulent sur l'ensemble du territoire, tandis que les virus H1N2 affectent principalement les élevages bretons: 40 % des élevages touchés par la grippe sont d'ailleurs séropositifs vis-à-vis des deux sous-types à la fois, illustrant leur co-circulation au sein des élevages, et expliquant la génération de virus réassortants. La détection du virus H3N2 dans le Nord laisse supposer une introduction via l'importation d'animaux vivants infectés en provenance de Belgique, pays où sont régulièrement isolés des virus H3N2.

La surveillance active réalisée au cours de l'été 2010 dans les élevages sentinelles bretons a permis de détecter des SIV enzootiques chez des porcs ne présentant pas de syndrome grippal, démontrant la possibilité de circulation de ces virus de manière asymptomatique. La détection du H1N1pdm en février 2010 montre que le virus a été transmis aux porcins au cours de l'hiver 2009-2010. Les détections ponctuelles qui ont suivi à l'automne 2010, avant l'épidémie saisonnière de l'hiver

2010-2011, puis en 2011 et 2012, révèlent que le virus s'est adapté et qu'il peut circuler à bas bruit dans la population animale pendant plusieurs mois avant d'être détecté, probablement à la faveur de conditions particulières permettant l'expression clinique de l'infection. Dans l'un des élevages touchés, le syndrome grippal très marqué a d'abord touché les porcs en fin d'engraissement, puis a diffusé rapidement dans toutes les catégories d'animaux, avec des signes cliniques d'autant moins spécifiques que les animaux sont plus jeunes. La détection du virus H1N1pdm à l'occasion d'une prophylaxie chez des animaux ne présentant aucun signe clinique, confirme également la circulation asymptomatique du H1N1pdm dans des élevages de porcs en France.

L'analyse des données recueillies en 2011-2012 dans le cadre du DNS-VIP a montré que les syndromes grippaux touchent tous les types d'élevages, bien qu'ayant essentiellement concerné des élevages naisseur-engraisseur (note de service DGAL/SDSPA/N2012-8114). Ils affectent les animaux de tous les stades physiologiques. Dans 38,6 % des cas, les porcs prélevés étaient issus de truies vaccinées. Dans un élevage testé sur trois, le phénomène grippal a été qualifié de récurrent. Des symptômes sévères ont été notifiés dans 11 % des cas. La proportion de cas investigués trouvés positifs vis-à-vis d'une infection à virus Influenza A a été de 63,2 %, du même ordre que celle dénombrée dans les autres dispositifs (60 % en moyenne, [Tableau 1](#)). Dans les élevages trouvés infectés par un virus Influenza A, il apparaît que la grippe « classique » atteint tous les stades physiologiques du porc en croissance (âge médian de 13,5 semaines d'âge), tandis que la grippe « récurrente » affecte principalement les animaux de huit semaines d'âge en moyenne. Il n'a cependant pas été mis en évidence de relation statistique significative entre le type de grippe déclaré et l'intensité des symptômes, ni entre le type de grippe déclaré et le sous-type viral incriminé. Enfin, il est apparu que la fréquence de déclaration de la vaccination est significativement plus élevée dans les cas de grippe « récurrente » par rapport aux cas de grippe « classique », mais les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'émettre une hypothèse quant à une relation de cause à effet entre ces deux paramètres.

À noter que l'analyse comparée de résultats de sérologie et de virologie dans le cadre d'investigations de type « visite volante » a révélé un défaut de réponse humorale suite à certains passages viraux chez des porcelets issus de truies vaccinées, phénomène qui pourrait contribuer à la persistance virale.

Conclusion

L'épidémiologie des SIV en France a révélé une proportion croissante de virus réassortants entre SIV H1N1 et H1N2 enzootiques, la réintroduction du virus H3N2 après une apparente absence de plus de dix ans sur le territoire et l'adaptation du virus H1N1pdm à l'espèce, virus qui circule principalement à bas bruit, notamment dans les régions les plus centrales du pays. La mise en place du DNS-VIP dans l'ensemble des régions en 2013 (note de service DGAL/SDSPA/2012-8273) devrait permettre de tendre vers la connaissance la plus exhaustive possible des virus influenza A en circulation chez le porc, ce qui apparaît d'autant plus nécessaire que se complexifie leur diversité génétique. La surveillance rapprochée, réellement étendue à l'ensemble du territoire, devrait également permettre de renforcer l'inférence épidémiologique quant à la distribution spatio-temporelle des différents variants. Pour mention, des enquêtes prospectives menées en Nouvelle-Calédonie et à La Réunion ont également révélé l'adaptation du H1N1pdm aux porcins dans ces deux régions insulaires préalablement indemnes de grippe chez le porc (Marchal *et al.*, 2011, Cardinale *et al.*, 2012). Le porc, chez qui la dérive antigénique est plus modérée que chez l'Homme, pourrait servir de réservoir à cette souche et la transmettre à une population humaine redevenue naïve. Les virus rH1N1 et rH1N2 pourraient un jour devenir prépondérants en métropole, voire supplanter les SIV enzootiques actuels, comme vu au Danemark. De nouveaux réassortants pourraient également être générés à la faveur de co-infections entre SIV H1N1 ou H1N2 avec le virus H3N2 et/ou le virus H1N1pdm, voire avec des virus humains saisonniers, comme déjà décrit ailleurs (Howard *et al.*, 2011, Starick *et al.*, 2012, Bányai *et al.*, 2012). À noter que la grippe « récurrente » constituerait une condition favorable à la co-circulation de virus grippaux et donc à la génération de virus réassortants (Rose *et al.*, 2013), et que les règles de biosécurité à appliquer dans les élevages pour tenter de limiter les transmissions inter-espèces des virus Influenza A ont été rappelées par la DGAL (note de service DGAL/SDSPA/N2012-8015). La récolte de données sur les autres pathogènes respiratoires en circulation dans les élevages où se déclarent les syndromes grippaux permettrait de mieux comprendre l'exacerbation de la grippe dans certains cas, ainsi que le rôle joué par les SIV dans le complexe respiratoire porcin. Des travaux expérimentaux menés sur la pathogénèse des souches virales, ainsi que les enquêtes menées en élevage sur la pathologie pulmonaire, ont en effet montré que le SIV H1N1, contrairement au SIV H1N2, constitue, en association avec *Mycoplasma hyopneumoniae*, un co-facteur infectieux pour le développement de la pneumonie (Deblanc *et al.*, 2012; Fablet *et al.*, 2012a,b).

Tableau 2. Données à recueillir en élevage à l'occasion de syndromes grippaux (et de prélèvements pour recherche de virus influenza A) pour analyses épidémiologiques

| | |
|----------------------|---|
| Informations de base | * Date des prélèvements |
| | * Pays |
| | * Région |
| | * Municipalité : coordonnées géographiques précises pour analyse spatiale |
| Élevage | * Code : en cas d'investigations répétées dans un même élevage, pour appréciation de la récurrence |
| | * Type : naisseur, naisseur-engraisseur, engraisseur, post-sevreur, post-sevreur-engraisseur, sélection... |
| | * Taille : nombre de truies, de places en engraissement... |
| | * Structures de contact : nombre de réceptions et d'expéditions d'animaux de et vers d'autres élevages au cours de l'année écoulée |
| | * Procoles de vaccination : sur reproducteurs, sur porcs à l'engrais... |
| | * Historique et étiologie des syndromes grippaux : épisodiques, répétés; statut sanitaire vis-à-vis d'autres pathogènes à tropisme respiratoire |
| Animal | * Signes cliniques et intensité : apathie, hyperthermie, difficulté respiratoire, toux, jetage nasal, conjonctivite, mortalité + date de début des troubles |
| | * Age : en jours ou semaines (voire en années pour les reproducteurs) |
| | * Type/stade physiologique : cochette, truie, verrat, porcelet sous la mère, porcelet en post-sevrage (< 10 semaines), porc à l'engrais (> 10 semaines) |
| | * Statut immunitaire : vacciné, non vacciné, issu de truie vaccinée, préalablement infecté... |
| | * Échantillon prélevé : écouvillon nasal ou trachéobronchique, muqueuse nasale, trachée, poumon... |

Remerciements

Les auteurs remercient pour leur contribution S. Quéguiner, S. Gorin, N. Barbier, A. Saulnier, E. Bonin, C. Deblanc, E. Eveno, F. Eono, V. Dorenlor, C. Fablet et F. Madec, Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané. Merci également au LDA22, à Merial SAS et à l'OVIS Porc Bretagne pour la fourniture de prélèvements, ainsi qu'à l'ensemble des partenaires du DNS-VIP chez le porc (DGAL, Coop de France, SNGTV, GDS France, Adilva, laboratoires vétérinaires, animateurs régionaux, vétérinaires, éleveurs). Les actions d'épidémiologie menées par le LNR IP de 2009 à 2012 ont été soutenues financièrement par la DGAL (conventions Anses/DGAL 2009-175/18277/P2846 et 2011-53/2200304774/P249A).

Références

Bányai, K., Kovács, E., Tóth, Á., Biksi, I., Szentpáli-Gavallér, K., Bálint, Á., Dencso, L., Dán, Á., 2012. Genome sequence of a monoreassortant H1N1 swine influenza virus isolated from a pig in Hungary. *J. Virol.* 86, 13133.

Brookes, S. M., Núñez, A., Choudhury, B., Matrosovich, M., Essen, S., Clifford, D., Slomka, M. J., Kuntz-Simon, G., Garcon, F., Nash, B., Hanna, A., Heegaard, P. M. H., Quéguiner, S., Chiapponi, C., Bublot, M., Maldonado Garcia, J., Gardner, R., Foni, E., Loeffen, W., Larsen, L., Van Reeth, K., Banks, J., Irvine, R. I., Brown, I. H., 2010. Replication, pathogenesis and transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus in non immune pigs. *Plos ONE* 5, e9068.

Cardinale, E., Pascalis, H., Temmam, S., Hervé, S., Saulnier, A., Turpin, M., Barbier, N., Hoarau, J., Quéguiner, S., Gorin, S., Foray, C., Roger, M., Porphyre, V., André, P., Thomas, T., de Lamballerie, X., Dellagi, K., Simon, G., 2012. Influenza A(H1N1)pdm09 in pigs, Reunion Island. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 1665-1668.

Chiapponi, C., Moreno, A., Barbieri, I., Merenda, M., Foni, E., 2012. Multiplex RT-PCR assay for differentiating European swine influenza virus subtypes H1N1, H1N2 and H3N2. *J. Virol. Methods* 184, 117-120.

Deblanc, C., Gorin, S., Quéguiner, S., Gautier-Bouchardon, A.V., Ferré, S., Amenna, N., Cariolet, R., Simon, G., 2012. Pre-infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* modifies outcomes of infection with European swine influenza virus of H1N1, but not H1N2, subtype. *Vet. Microbiol.* 157, 96-105.

Fablet, C., Marois-Créhan, C., Simon, G., Grasland, B., Jestin, A., Kobisch, M., Madec, F., Rose, N., 2012a. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A cross-sectional study. *Vet. Microbiol.* 157, 152-163.

Fablet, C., Marois-Créhan, C., Simon, G., Grasland, B., Kobisch, M., Madec, M., Rose, N., 2012b. Facteurs de risque des maladies pulmonaires chez le porc en élevage naisseur-engraisseur dans le Grand Ouest de la France. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAL*, 55, 21-24.

Hervé, S., Gorin, S., Quéguiner, S., Barbier, N., Eveno, E., Dorenlor, V., Eono, F., Madec, F., Rose, N., Simon, G., 2011. Estimation de la séroprévalence des virus influenza chez le porc charcutier en France en 2008-2009. *Journées Rech. Porcine* 43, 281-282.

Hervé, S., Barbier, N., Simon, G., 2012a. Confirmation de la circulation du virus pandémique A/H1N1 (2009) chez le porc en France métropolitaine. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAL* 51, 22.

Hervé, S., Quéguiner, S., Barbier, N., Gorin, S., Saulnier, A., Simon, G., 2012b. Isolement d'un virus influenza porcine de sous-type H3N2 dans un élevage de porcs localisé dans le département du Nord. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAL* 51, 22.

Howard, W. A., Essen, S. C., Strugnell, B. W., Russell, C., Barass, L., Reid, S. M., Brown, I. H., 2011. Reassortant Pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 17, 1049-1052.

Kuntz-Simon, G., 2009. Grippe porcine et virus influenza porcins. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAL* 33, 1-6.

Kuntz-Simon, G., Madec, F., 2009. Genetic and antigenic evolution of swine influenza viruses in Europe and evaluation of their zoonotic potential. *Zoon. Public Health* 56, 310-325.

Kuntz-Simon, G., Kaiser, C., Madec, F., 2010. Swine influenza. In: P.C. Lefevre, J. Blancou & D.W. Taylor (Eds), *Infectious and Parasitic Diseases of Livestock*, 273-285. Lavoisier, Paris.

Kyriakis, C.S., Brown, I.H., Foni, E., Kuntz-Simon, G., Maldonado, J., van Reeth, K., 2011. Virological surveillance and preliminary antigenic characterization of influenza viruses in pigs in five European countries from 2006 to 2008. *Zoon. Public Health*, 58, 93-101.

Kyriakis C.S., Rose N., Foni E., Maldonado J., Loeffen W.L.A., Madec F., Simon G., Van Reeth K., 2013. Influenza A virus infection dynamics in swine farms in Belgium, France, Italy and Spain, 2006-2008. *Vet. Microbiol.* 162, 543-550.

Lindstrom, S., Garten, R., Balish, A., Shu, B., Emery, S., Berman, L., Barnes, N., Sleeman, K., Gubareva, L., Villanueva, J., Klimov, A., 2012. Human infections with novel reassortant influenza A(H3N2)v viruses, United States, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 834-837.

Marchal, C., Hervé, S., Rose, N., Simon, G., 2011. Transmission du virus influenza pandémique A/H1N1 (2009) à la population porcine de Nouvelle-Calédonie. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAL* 43/Spécial Dom-Tom, 17-21.

Pol, F., Quéguiner, S., Gorin, S., Deblanc, C., Simon, G., 2011. Validation of commercial real time RT-PCR kits for the detection of Influenza A viruses in porcine samples and differentiation of pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs. *J. Virol. Methods.* 171, 241-247.

Rose, N., Hervé, S., Eveno, E., Barbier, N., Eono, F., Dorenlor, V., Camsusou, C., Madec, F., Simon, G., 2013. Caractéristiques épidémiologiques des infections grippales récurrentes en élevage porcine. *Journées Rech. Porcines* 42, 261-266.

Simon, G., 2010. Le porc, hôte intermédiaire pour l'apparition de virus influenza réassortants à potentiel zoonotique. *Virologie* 14, 407-422.

Simon, G., Hervé, S., Saulnier, A., Quéguiner, S., Gorin, S., Barbier, N., Deblanc, C., Pol, F., Eveno, E., Rose, N., Madec, F., 2011. Virus influenza pandémique H1N1 2009 chez le porc: problématique, développement de nouveaux outils de diagnostic et bilan de la surveillance menée en France en 2009-2010. *Journées Rech. Porcine* 43, 273-280.

Simon, G., Hervé, S., Saulnier, A., Rose, N., Marcé, C., 2012. Détections du virus influenza pandémique A/H1N1 2009 chez des porcs en France métropolitaine. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim. Anses-DGAL* 48, 14.

Starick, E., Lange, E., Grund, C., Grosse Beilage, E., Döhning, S., Maas, A., Noé, T., Beer, M., Harder, T. C., 2012. Reassortants of pandemic influenza A virus H1N1/2009 and endemic porcine HxN2 viruses emerge in swine populations in Germany. *J Gen Virol.* 93, 1658-63.