

# Bulletin épidémiologique Santé animale - alimentation

Janvier 2018

## Comment maîtriser la persistance enzootique de virus influenza A porcins en élevage ? L'apport de la modélisation

Charlie Cador (1,2), Mathieu Andraud (1,2), Willem Lander (3), Nicolas Rose (1,2)

Auteur correspondant: nicolas.rose@anses.fr

(1) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Unité d'épidémiologie et bien-être du porc, Ploufragan

(2) Université Bretagne Loire, Rennes, France

(3) Centre for Health Economics Research & Modeling of Infectious Diseases, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Wilrijk, Belgique.

### Résumé

Les élevages porcins de type naisseur-engraisseur sont aujourd'hui fréquemment infectés par plusieurs sous-types de virus influenza A porcins (VIP), devenus enzootiques dans la population et responsables d'épisodes infectieux se répétant en élevage sur chaque bande et à âge fixe. Une fois installés, ces virus semblent persister sur l'élevage et les moyens de lutte à la disposition des éleveurs et des vétérinaires sont limités. Un modèle stochastique de métapopulation représentant la co-circulation de deux VIP dans un élevage de type naisseur-engraisseur a été développé afin d'évaluer des mesures de maîtrise relatives à la conduite d'élevage et à la vaccination visant à rompre ces cycles d'infection. Bien que la vaccination des reproducteurs montre un effet bénéfique chez les truies en réduisant la persistance dans cette sous-population, elle ne permet l'extinction du virus sur la totalité de l'élevage (persistance maintenue chez les porcs en croissance). L'externalisation de bandes de porcelets au sevrage, permettant de rompre la répétition quasi-mécanique du processus infectieux, apparaît comme la mesure la plus efficace.

### Mots-clés

Virus influenza porcins, modélisation, stratégies de lutte

### Abstract

**How swine influenza viruses enzootic persistence within farrow-to-finish pig farms can be controlled? The benefits from modelling**

Farrow-to-finish pig farms are frequently infected by several subtypes of swine influenza A viruses (swIAV) which have become enzootic in pig populations and responsible for influenza outbreaks repeating permanently on each batch, at a similar age. Once settled within the farm, these viruses have the ability to maintain durably within the population and veterinarians lack efficient control tools to get rid of them. A stochastic metapopulation model representing the co-circulation of two swIAV in a farrow-to-finish pig farm has been developed with the aim of evaluating the ability of control strategies related to rearing conditions and vaccination to break the infection cycle. Although vaccination of the breeding herd was found beneficial, significantly reducing the persistence of the virus in this subpopulation, it didn't achieve swIAV fade-out at the whole population level (the infection was persisting in the growing pig subpopulation). The externalisation of batches of growing pigs at weaning was found as the most efficient strategy to break down the mechanic repetition of infections between batches.

### Keywords

Swine influenza viruses, modelling, control strategies

## Introduction

Les virus influenza A porcins (VIP) ont souvent été décrits comme responsables de foyers sporadiques, infectant rapidement une importante fraction de la population d'un élevage mais avec des conséquences sanitaires ponctuelles. Cependant, ces dernières années, des formes enzootiques d'infection par les VIP sont de plus en plus documentées. Ces formes sont caractérisées par une persistance des VIP à l'échelle du troupeau, infectant systématiquement toutes les bandes de porcs en croissance à un âge fixe (Rose et al., 2013; Simon-Grife et al., 2012). Ces infections grippales répétées revêtent une importance considérable pour la filière porcine en raison de leur implication en tant que co-facteur majeur du complexe respiratoire porcine (Fablet et al., 2012; Deblanc et al., 2013), qui occasionne des pertes économiques importantes et une utilisation accrue des antibiotiques en élevage. Le déterminisme de cette persistance enzootique est mal connu et peu de travaux ont été consacrés à l'étude de la dynamique d'infection des virus influenza en élevage porcine et à l'évaluation de stratégies de maîtrise.

En combinant les caractéristiques du pathogène avec les spécificités de la population animale, les modèles mathématiques constituent des outils d'analyse puissants pour une meilleure compréhension de l'impact des dynamiques infectieuses et de l'immunité de population sur la propagation de ces virus en élevage. Actuellement, les seuls travaux de modélisation disponibles (Pitzer et al., 2016; Reynolds et al., 2014; White et al., 2017) ont été conduits dans le contexte nord-américain en représentant un système d'élevage éloigné du système naisseur-engraisseur français. De plus, ces modèles représentent la circulation d'un seul virus grippal alors que la co-circulation de différents sous-types est très fréquemment rencontrée au sein des élevages affectés par la persistance enzootique de VIP (Rose et al., 2013; Simon-Grife et al., 2012).

L'objectif a donc été de représenter, par une approche de modélisation, la co-circulation de deux sous-types de VIP au sein d'un élevage naisseur-engraisseur en explorant différents types de conduites en bande. Le modèle est ensuite utilisé pour explorer les circonstances associées à la persistance enzootique des VIP ainsi que pour évaluer l'efficacité de mesures de maîtrise sur la persistance.

## Matériels et méthodes

Le modèle développé considère la co-circulation de deux virus influenza de deux sous-types différents pour représenter la situation de co-circulation des virus de sous-types H1N1 et H1N2 commune en Europe (Simon et al., 2014). Ce modèle repose sur une architecture de base de type SIRS (sensible-infectieux-retiré-sensible) en prenant en compte de manière additionnelle des caractéristiques spécifiques (Cador et al., 2016b). Une protection partielle par l'immunité vaccinale (réduction des caractéristiques d'excrétion, Romagosa et al., 2011) ou par l'immunité maternelle chez les porcelets nouveau-nés (réduction de la sensibilité à l'infection, Cador et al., 2016a) ont ainsi été représentées, de même qu'une réponse immunitaire post-infectieuse plus rapide et plus durable chez les animaux réinfectés par le même sous-type.

En raison d'une transmission rapide du virus entre les animaux et de la structure spécifique des élevages naisseur-engraisseurs, la bande a été retenue en tant qu'unité épidémiologique. Deux sous-populations, conduites en bandes, sont considérées: les reproducteurs et les porcs en croissance. Les truies évoluent dans trois états physiologiques indépendants et consécutifs (verraterie où elles sont inséminées, gestante où elles poursuivent leur gestation et maternité où elles mettent-bas puis allaitent leurs porcelets). Les porcs en croissance suivent également trois stades consécutifs (maternité, post-sevrage et engraissement) (figure 1). Les mouvements d'animaux sont réalisés à temps fixes selon le principe d'une gestion en tout plein/tout vide à l'échelle de la salle. Le troupeau de reproducteurs a sa dynamique propre via un processus de renouvellement/réforme régulier. Les porcs en croissance héritent initialement d'un statut infectieux et immunitaire dépendant en partie du statut des reproducteurs dont ils sont issus (maternité), mais aussi des contacts plus ou moins directs avec d'autres bandes hébergées dans des salles adjacentes de post-sevrage et d'engraissement (propagation par voie aérienne d'une salle à l'autre). Le modèle prend en compte les cinq types de conduite les plus communément rencontrés sur le terrain (4, 5, 7, 10, 20 bandes).

Le modèle résultant est ainsi un modèle événement-dépendant stochastique, intégré dans un modèle de dynamique de population en temps discret. Les paramètres du modèle épidémiologique ont été estimés au cours d'une étude expérimentale dédiée (Cador et al., 2016a) ou proviennent d'une analyse d'incertitude lorsqu'ils n'ont pu

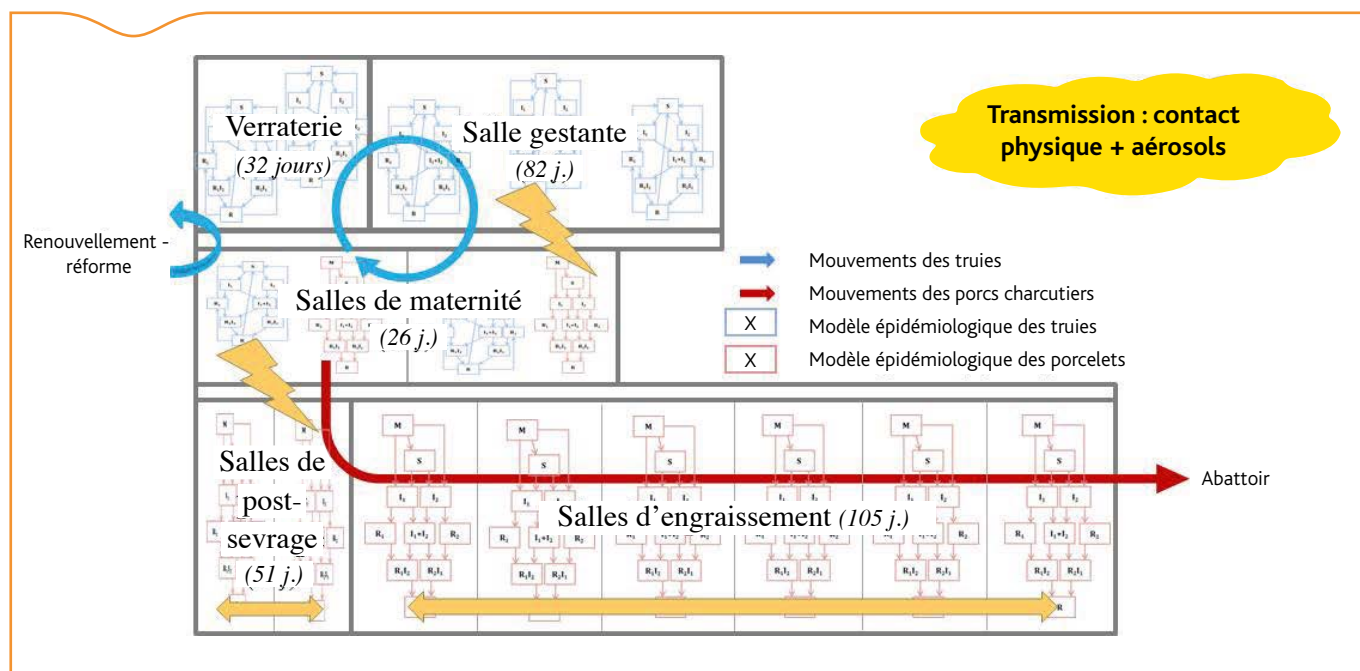


Figure 1. Représentation schématique du couplage du modèle épidémiologique avec le modèle de population dans un élevage en conduite 7 bandes

être estimés directement (Cador et al., 2016b). La mise en place d'une vaccination des truies et éventuellement des porcelets a été également représentée en s'appuyant sur les données publiées par Romagosa et al. (2011). Les deux sous-types sont introduits séparément à un intervalle de 20 semaines. Les mesures de maîtrise évaluées sont mises en place 3 mois après l'introduction du second virus. Ce délai a été retenu pour tenir compte de l'établissement du diagnostic de grippe récurrente sur l'élevage et de la constatation par l'éleveur et le vétérinaire des conséquences délétères de l'infection répétée par des VIP. Les simulations sont conduites sur cinq années après la seconde introduction. Pour chaque scénario représenté, 200 simulations sont effectuées (nombre de simulations optimisant la stabilité des résultats obtenus au regard du temps de simulation requis). Les mesures mises en place sont évaluées vis-à-vis de la probabilité d'extinction du phénomène infectieux en fonction du temps par analyse de survie, i.e. la probabilité qu'aucun des deux virus introduits ne soit présent dans l'élevage après un temps t.

## Résultats

### Persistance selon le type de conduite, en l'absence de mesure de maîtrise

En l'absence de réintroduction et pour tous les types de conduites en bandes, au moins un des deux sous-types persiste pendant plus de trois années avec une probabilité de 60 %. Des différences significatives entre les conduites sont néanmoins observées (Figure 2). Pour les conduites ayant des intervalles courts entre les bandes (10 et 20 bandes), une persistance enzootique est systématiquement observée. En effet, seules quatre simulations parmi 200 montrent une extinction stochastique<sup>(1)</sup> avant que les virus ne se propagent; alors que toutes les autres simulations montrent une persistance d'au moins un des deux virus sur les cinq années. Les deux conduites avec les intervalles inter-bandes les plus importants (quatre et cinq bandes) ont un comportement analogue avec 10 % de probabilité d'extinction dans les trois premiers mois après introduction suivis par une décroissance progressive de la probabilité de persistance sur les cinq années. Bien que la probabilité d'extinction soit plus importante pour ces conduites dans les premiers mois post-introduction, en raison des intervalles inter-bandes plus longs, la probabilité d'extinction après cinq années est évaluée à 39 % et 14 % pour les conduites en quatre et cinq bandes, respectivement. En conduite 7 bandes, bien que les VIP aient une probabilité plus élevée de persister pendant la première année post-introduction comparée aux conduites en quatre et cinq bandes, une augmentation plus importante de la probabilité d'extinction est observée (60 % en moyenne à cinq ans).

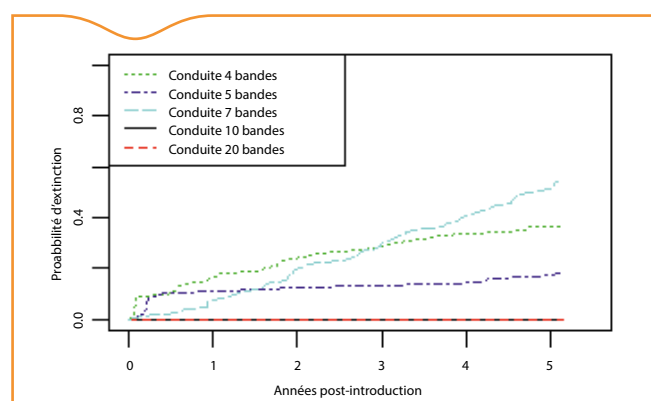
### Evaluation de mesures de maîtrise

Pour la conduite en cinq bandes, aucun effet significatif des différents protocoles de vaccination mis en place n'a pu être observé à l'échelle du troupeau (Tableau 1) bien qu'une diminution de la persistance sur le troupeau de truies soit observée avec la vaccination bande à bande (résultats non montrés). Sur la conduite en 20 bandes, aucun effet de la mise en place de la vaccination n'est perceptible à l'échelle du troupeau. De même, la vaccination complémentaire des porcs en croissance au sevrage ou à l'entrée en engraissement n'apporte pas d'amélioration visible dans les simulations réalisées (résultats non montrés).

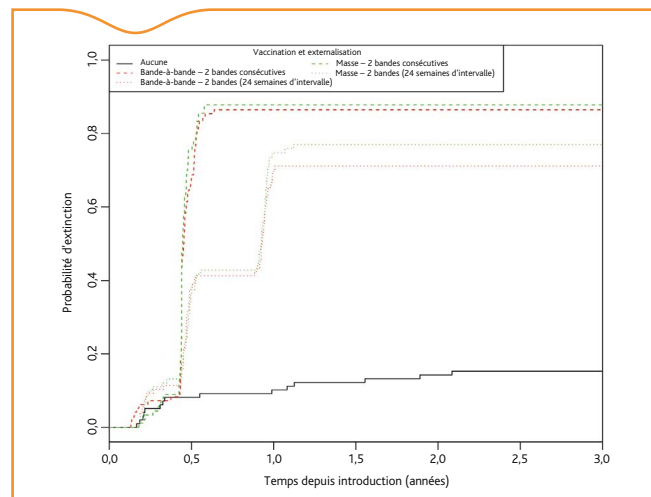
Compte-tenu des résultats obtenus avec la vaccination seule, l'externalisation de bandes de porcelets au sevrage a été associée aux différents programmes de vaccination. Pour la conduite en cinq bandes, l'externalisation de porcelets issus de troupeau

**Tableau 1.** Comparaison de l'impact des différentes stratégies de vaccination évaluées au moyen d'une analyse de survie du temps avant extinction du processus infectieux à l'échelle de l'élevage (conduite en 5 bandes). L'augmentation de la probabilité d'extinction est mesurée à l'aide du hazard ratio (modèle de Cox à risques proportionnels).

Vaccination	Hazard ratio [HR] [intervalle de confiance à 95%]	p-value
Aucune	Référence	-
Truies, vaccination bande à bande	0,9 [0,5 – 1,8]	0,80
Truies, vaccination de masse (tous les 3 mois)	0,5 [0,22 – 1,1]	0,10
Truies, vaccination de masse (tous les 4 mois)	0,6 [0,3 – 1,2]	0,16



**Figure 2.** Probabilité d'extinction du processus infectieux en fonction du temps selon différents types de conduite (4, 5, 7, 10 et 20 bandes). 200 simulations par scénario.



**Figure 3.** Probabilité d'extinction du processus infectieux en fonction du temps selon différentes stratégies de maîtrise (vaccination bande à bande ou de masse associée à l'externalisation d'une bande de post-sevrage toutes les 24 semaines ou de deux bandes consécutives). Conduite 5 bandes. 200 simulations par scénario.

vacciné augmente la probabilité d'extinction en comparaison avec la vaccination seule. Quelle que soit la stratégie vaccinale chez les reproducteurs, l'externalisation de deux bandes consécutives conduit à une probabilité d'extinction plus élevée que l'export de deux bandes espacées d'un intervalle de 24 semaines (durée d'un cycle post-sevrage/engraissement). L'externalisation régulière d'une bande toutes les 24 semaines présente de meilleurs résultats lorsque cette mesure est associée à une vaccination de masse du troupeau de truies avec un rappel tous les trois mois (Figure 3). Dans la conduite en 20 bandes, l'externalisation *a minima* de quatre bandes consécutives est nécessaire pour obtenir une probabilité d'extinction à 5 ans de 14 %.

(1) Le modèle étant stochastique, il est régi par des événements probabilistes. Chaque simulation représente donc une réalisation élémentaire du modèle pour un jeu de paramètres donné. Une « extinction stochastique » correspond ainsi à une simulation où le phénomène infectieux s'éteint spontanément en raison d'événements aléatoires sans que les paramètres ne soient modifiés.

## Discussion

Le modèle développé ici met en évidence les difficultés à contenir la propagation et limiter la persistance des virus influenza A porcins après leur introduction dans la population de l'élevage, à l'instar de ce qui a été récemment montré par White et al. (2017) dans un système d'élevage naisseur nord-américain. Cependant, des différences sont observées entre les types de conduite en bandes. Les conduites en 10 et 20 bandes, caractérisées par des intervalles inter-bandes courts et des tailles de troupeau importantes (430 et 620 truies respectivement) induisant un nombre élevé d'animaux en post-sevrage et en engraissement, montrent une persistance systématique des VIP après introduction. Les conduites en bandes ayant les intervalles inter-bandes les plus longs (quatre et cinq bandes) ont des caractéristiques associées (une seule bande en verraterie et un délai important entre l'introduction du virus dans la gestante puis le départ d'animaux en maternité, respectivement) qui favorisent l'extinction du processus infectieux.

Un résultat central de cette étude de modélisation est la mise en évidence de l'externalisation de bandes de porcelets au sevrage en tant que mesure présentant la meilleure efficacité. Le nombre de bandes à exporter dépend du type de conduite; ainsi l'export d'au moins quatre bandes consécutives en conduite 20 bandes est nécessaire pour obtenir une baisse statistiquement significative de la probabilité de persistance mais qui reste très modeste (14 % d'extinction en moyenne), alors que l'externalisation d'une seule bande est suffisante pour une conduite cinq bandes. L'export de quatre bandes consécutives semble difficile à mettre en pratique en conditions de terrain mais souligne la nécessité de créer des « vides » au sein de la population des porcs en croissance pour couper la dynamique infectieuse. Dans les troupeaux de grande taille avec des intervalles courts entre les bandes, une solution pourrait être de ne conserver qu'un nombre minimal de bandes de porcs en croissance sur le site principal et d'exporter si possible le reste sur un site extérieur de post-sevrage/engraissement. L'externalisation de deux bandes consécutives se révèle également plus efficace que la sortie plus régulière d'une bande toutes les 24 semaines. Ceci est probablement dû à une période plus longue sans l'introduction d'une nouvelle cohorte de porcelets sensibles en post-sevrage.

Les résultats du modèle indiquent qu'aucune stratégie de vaccination évaluée ne permet d'éliminer les VIP dans un élevage de type naisseur-engraisseur, à l'instar de ce qui a été montré précédemment dans d'autres études de modélisation (Reynolds et al., 2014; White et al., 2017). Lorsqu'une externalisation de porcelets est mise en œuvre, l'externalisation de deux bandes successives est plus efficace qu'une bande toutes les 24 semaines, et ce quelle que soit la stratégie vaccinale. Le type de vaccination mis en place n'a que peu d'effet sur la probabilité d'éradication en présence d'une stratégie d'externalisation de bandes de porcelets au sevrage.

## Conclusion

Cette étude montre que la persistance enzootique des VIP en élevage naisseur-engraisseur est conditionnée par un ensemble de facteurs qui ne sont pas indépendants les uns des autres. Le choix d'une conduite en bande implique une structure d'élevage particulière, des tailles de sous-populations spécifiques et des différences d'intervalles de temps entre les bandes. Tous ces éléments participent au processus de persistance à l'échelle du troupeau. Ainsi, l'avantage de grands intervalles inter-bandes est contrebalancé par l'impact négatif de grandes sous-populations. La persistance enzootique des VIP en élevage et les difficultés rencontrées pour leur éradication peuvent aisément se comprendre à la lumière de ces résultats. La maîtrise de l'infection et le cheminement progressif vers l'éradication supposent ainsi la mise en place d'un programme de vaccination adapté au type de conduite, d'une stratégie permettant

d'instaurer des vides dans la sous-population des porcs en croissance ainsi qu'une séparation efficace entre les reproducteurs et les porcs en croissance afin d'éviter toute relance entre ces deux sous-populations. Ce modèle, actuellement orienté « recherche », sera prochainement décliné sous la forme d'un outil d'aide à la décision paramétrable par les praticiens en fonction des caractéristiques de l'élevage pour proposer des stratégies de maîtrise de la grippe récurrente adaptées à des situations d'élevage spécifiques.

## Remerciements

Ces travaux ont été soutenus financièrement par les Comités régionaux porcins (CRP) de Bretagne, Pays de la Loire et Normandie, INAPORC et la Région Bretagne.

## Références

- Cador, C., S. Hervé, M. Andraud, S. Gorin, F. Paboeuf, N. Barbier, S. Queguiner, C. Deblanc, G. Simon, and N. Rose. 2016a. "Maternally-derived antibodies do not prevent transmission of swine influenza A virus between pigs." *Veterinary Research* 47: 86.
- Cador, C., N. Rose, L. Willem, and M. Andraud. 2016b. "Maternally Derived Immunity Extends Swine Influenza A Virus Persistence within Farrow-to-Finish Pig Farms: Insights from a Stochastic Event-Driven Metapopulation Model." *PLoS One* 11 (9):e0163672. doi: 10.1371/journal.pone.0163672.
- 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". *Veterinary Microbiology*. 157, 96-105.
- Fablet, C., Simon, G., Dorenlor, V., Eono, F., Eveno, E., Gorin, S., Quéguiner, S., Madec, F., Rose, N., 2013. "Different herd level factors associated with H1N1 or H1N2 influenza virus infections in fattening pigs". *Preventive Veterinary Medicine* 112, 257-265.
- Pitzer, Virginia E., Ricardo Aguas, Steven Riley, Willie L. A. Loeffen, James L. N. Wood, and Bryan T. Grenfell. 2016. "High turnover drives prolonged persistence of influenza in managed pig herds." *Journal of The Royal Society Interface* 13:119. doi: 10.1098/rsif.2016.0138.
- Reynolds, J. J., M. Torremorell, and M. E. Craft. 2014. "Mathematical modeling of influenza A virus dynamics within swine farms and the effects of vaccination." *PLoS ONE* 9 (8):e106177. doi: 10.1371/journal.pone.0106177.
- Romagosa, A., M. Allerson, M. Gramer, H. Joo, J. Deen, S. Detmer, and M. Torremorell. 2011. "Vaccination of influenza A virus decreases transmission rates in pigs." *Veterinary Research* 42 (1):120.
- Rose, N., S. Hervé, E. Eveno, N. Barbier, F. Eono, V. Dorenlor, M. Andraud, C. Camusou, F. Madec, and G. Simon. 2013. "Dynamics of influenza A virus infections in permanently infected pig farms: Evidence of recurrent infections, circulation of several swine influenza viruses and reassortment events." *Veterinary Research* 44 (1):72.
- Simon-Grife, M., G. E. Martin-Valls, M. J. Vilar, N. Busquets, M. Mora-Salvatierra, T. M. Bestebroer, R. A. Fouchier, M. Martin, E. Mateu, and J. Casal. 2012. "Swine influenza virus infection dynamics in two pig farms; results of a longitudinal assessment." *Veterinary Research* 43:24. doi: 10.1186/1297-9716-43-24.
- Simon, G., L. E. Larsen, R. Durrwald, E. Foni, T. Harder, K. Van Reeth, I. Markowska-Daniel, S. M. Reid, A. Dan, J. Maldonado, A. Huovilainen, C. Billinis, I. Davidson, M. Aguero, T. Vila, S. Herve, S. O. Breum, C. Chiapponi, K. Urbaniak, C. S. Kyriakis, I. H. Brown, and W. Loeffen. 2014. "European surveillance network for influenza in pigs: surveillance programs, diagnostic tools and Swine influenza virus subtypes identified in 14 European countries from 2010 to 2013." *PLoS One* 9 (12):e115815. doi: 10.1371/journal.pone.0115815.
- White, L. A., M. Torremorell, and M. E. Craft. 2017. "Influenza A virus in swine breeding herds: Combination of vaccination and biosecurity practices can reduce likelihood of endemic piglet reservoir." *Preventive Veterinary Medicine* 138:55-69. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.pvetmed.2016.12.013.