

Quantification de la transmission du virus influenza porcin (H1N1) chez des porcs de statuts immunitaires initiaux distincts

*Charlie CADOR (1, 4), Séverine HERVE (2, 4), Mathieu ANDRAUD (1, 4), Stéphane GORIN (2, 4),
Frédéric PABOEUF (3, 4), Nicolas BARBIER (2, 4), Stéphane QUEGUINER (2, 4), Céline DEBLANC (2, 4),
Gaëlle SIMON (2, 4), Nicolas ROSE (1, 4)*

(1) Anses, Unité Epidémiologie et Bien-Etre du Porc, B.P. 53, 22 440 Ploufragan, France

(2) Anses, Unité Virologie Immunologie Porcines, B.P. 53, 22 440 Ploufragan, France

(3) Anses, Service de Production de Porcs Assainis et d'Expérimentation, B.P. 53, 22 440 Ploufragan, France

(4) Université Européenne de Bretagne, France

charlie.cador@anses.fr

*Avec la collaboration de André KERANFLEC'H, Jean-Marie GUIONNET,
Nadège MORIN, Yann BAILLY et Gérald LE DIGUERHER*

Quantification de la transmission du virus influenza porcin (H1N1) chez des porcs de statuts immunitaires initiaux distincts

Un essai expérimental de transmission incluant 72 porcelets de cinq semaines d'âge, exempts d'organismes pathogènes spécifiés (EOPS), avec ou sans anticorps d'origine maternelle (AOM), a été réalisé afin d'évaluer l'impact de l'immunité passive sur la propagation d'un virus influenza de type A de sous-type H1N1. Dans chaque groupe (AOM+ et AOM-), deux porcelets inoculés ont été placés en présence de quatre contacts directs et de cinq contacts indirects (trois répétitions par groupe). Les animaux ont été suivis sur le plan sérologique (test ELISA) et virologique (RT-PCR) pendant 28 jours après infection. La durée de persistance des anticorps maternels a été estimée à l'aide d'un modèle non linéaire à effets mixtes. Les taux de transmission, fonctions du statut sérologique (AOM+ ou AOM-) et de la structure de contact entre individus (contacts directs ou indirects par voie aéroportée), ont été estimés par maximum de vraisemblance, permettant l'estimation des nombres de reproduction R_0 correspondants en multipliant ces taux de transmission par la durée d'excrétion virale. La persistance des AOM a été estimée à 71,3 jours (intervalle de confiance à 95% : [52,8 - 92,1]). Le taux de transmission par voie aéroportée était de 0,69 [0,33 - 1,18] jours⁻¹. Le nombre de reproduction pour les porcelets AOM+ (5,7 [1,2 - 12,8]), bien que trois fois moins important que celui des porcelets AOM- (17,1 [8,9 - 29,4]), était significativement supérieur à un, attestant d'une propagation ralentie mais efficace du virus malgré la présence d'AOM. Cette diffusion efficace pourrait contribuer à la persistance des virus influenza porcins en élevage.

Estimation of H1N1 swine influenza virus transmission parameters in pigs with different initial immune statuses

A transmission experiment involving 72 5-week-old specific pathogen-free (SPF) piglets with or without maternally-derived antibodies (MDA) was carried out to evaluate the impact of MDA on the transmission of a swine influenza A H1N1 virus. In each group (MDA+/MDA-), 2 seeder-pigs were placed with 4 direct- and 5 indirect-contact piglets (3 replicates per group). Serological kinetics (ELISA test) and individual virus shedding (RT-PCR) were monitored for 28 days after infection. MDA waning was estimated using a non-linear mixed-effect model and a survival analysis. Differential transmission rates depending on piglet's initial serological status and contact structure (direct contact with pen mates or indirect contact by airborne route) were estimated using maximum likelihood method, allowing for the estimation of the reproduction numbers when combined with the duration of shedding. The time to MDA waning was 71.3 [95% confidence interval: 52.8 – 92.1] days on average. The airborne transmission rate was 0.69 [0.33 - 1.18] days⁻¹. The reproduction number estimated in MDA+ piglets (5.7 [1.2 - 12.8]) although 3 times lower than in MDA piglets (17.1 [8.9 - 29.4]), was significantly higher than 1. Such an efficient spread of swine influenza A virus even in presence of MDA could contribute to persistence of swine influenza A virus at the farm level.

INTRODUCTION

La grippe porcine représente l'une des infections respiratoires les plus répandues chez le porc à travers le monde. Provoquée par des virus Influenza de type A (swIAV), elle est caractérisée par un fort taux de morbidité au sein des élevages (Van Reeth *et al.*, 2012) et engendre des pertes économiques conséquentes. Des travaux récents montrent que ces virus grippaux constituent un co-facteur majeur du complexe respiratoire porcine et augmentent de manière importante la sévérité des maladies pulmonaires (pneumonie et pleurésie) (Fablet *et al.*, 2012). Ces complications font l'objet de mise en place de traitements antibiotiques réguliers qui sont extrêmement préoccupants en termes de santé publique.

Les swIAV sont des virus à ARN simple-brin, enveloppés, de la famille des *Orthomyxoviridae*. Les principaux sous-types circulant à travers le monde dans la population porcine sont H1N1, H1N2 et H3N2. Différents lignages génétiques sont décrits au sein de ces sous-types en fonction de la localisation géographique (Van Reeth *et al.*, 2012). Les swIAV sont excrétés principalement dans les sécrétions respiratoires et les voies principales de transmission sont les contacts directs avec des porcs excréteurs et l'exposition à un aérosol contaminé (Tellier, 2006). Ces virus sont à l'origine chez le porc d'un syndrome grippal proche de la grippe humaine, associant toux, apathie, anorexie, une hyperthermie marquée et souvent un retard de croissance. Bien connue des éleveurs depuis de nombreuses années, la grippe du porc a souvent été décrite comme une affection épizootique, déstabilisant temporairement une grande proportion de la population d'un élevage, mais ayant peu de conséquences à long terme sur la santé du troupeau. Depuis les années 80, des descriptions font état d'une potentielle persistance enzootique des virus grippaux en élevage en dehors de phases épizootiques (Madec *et al.*, 1985). Plus récemment, cette forme enzootique de persistance de virus grippaux à l'échelle d'un élevage (*i.e.* grippe récurrente) a été décrite dans des élevages français et espagnols (Rose *et al.*, 2013; Simon-Grife *et al.*, 2012). Le bilan annuel du dispositif national de surveillance des virus influenza porcins (Résavip) a montré que cette forme de grippe représentait plus du tiers des infections grippales rapportées entre 2011 et 2013 (Hervé *et al.*, 2014). Elle survient généralement en post-sevrage et se répète sur toutes les bandes à âge fixe. Les élevages touchés par ce phénomène ont aujourd'hui beaucoup de difficultés à le maîtriser durablement ce qui conduit à une déstabilisation permanente de l'élevage favorisant les infections bactériennes respiratoires par mycoplasme notamment (Fablet *et al.*, 2012). Les études réalisées mettent également en évidence la possibilité de co-circulation de plusieurs sous-types sur une même bande (Rose *et al.*, 2013; Simon-Grife *et al.*, 2012). Ces phénomènes de co-circulation peuvent être à l'origine de co-infections et de réassortiments génomiques conduisant à l'émergence de nouveaux virus potentiellement plus pathogènes pour le porc. De par le caractère zoonotique des swIAV (Vincent *et al.*, 2013), le risque pour la santé humaine lié à la persistance virale et aux nouvelles émergences n'est pas non plus à exclure.

La vaccination anti-grippale des porcs reproducteurs est fréquemment réalisée en élevage (Hervé *et al.*, 2014). Cependant, les Anticorps d'Origine Maternelle (AOM) ne protègent pas totalement le jeune porcelet de l'infection et la qualité de la réponse immunitaire post-infectieuse est

modulée par le statut immunitaire de l'hôte au moment de l'infection. Une interférence entre les AOM et la réponse humorale post-infectieuse a notamment été documentée dès 1975 (Renshaw, 1975). De plus, un suivi longitudinal réalisé dans des élevages infectés chroniquement a mis en évidence que les porcelets avec AOM (nés de truies vaccinées régulièrement) et qui sont infectés précocement, présentent une altération de leur réponse humorale post-infectieuse (Rose *et al.*, 2013). Le rôle de l'immunité passive chez le porcelet est donc ambigu, les AOM contribuant temporairement mais partiellement à la protection contre l'infection grippale. Ce phénomène favorise potentiellement une seconde infection par un virus grippal (Loeffen *et al.*, 2003). Allerson *et al.* (2013a) ont estimé une transmission réduite d'un facteur 15 chez les porcelets présentant des anticorps homologues au virus inoculé. Cependant, les porcelets présentant des anticorps hétérologues ne montraient pas de protection significative envers l'infection. Ce constat a été confirmé dans d'autres études expérimentales, réduisant le strict bénéfice de ces AOM à la réduction des signes cliniques (Loeffen *et al.*, 2003).

Compte-tenu des spécificités de la grippe récurrente (infection survenant à âge fixe, se répétant sur toutes les bandes et touchant le plus souvent des jeunes porcelets), il est important de disposer de données quantitatives sur les paramètres épidémiologiques associés à l'infection par les swIAV en présence d'immunité passive. Ces données permettront d'identifier les déterminants de la persistance de ces virus au sein de la population d'un élevage naisseur-engraisseur. L'objectif de cette étude a ainsi été d'estimer et de comparer en conditions expérimentales les paramètres de propagation d'un swIAV en présence et absence d'anticorps maternels.

1. MATERIEL ET METHODES

Un essai de transmission a été mené dans les animaleries de niveau de biosécurité 3 de l'Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané sur des animaux Exempts d'Organismes Pathogènes Spécifiés (EOPS) produits sous air filtré pour évaluer l'impact des AOM sur la transmission des swIAV. Le troupeau de truies EOPS est indemne de swIAV.

1.1. Dispositif expérimental

Trente-six porcelets avec AOM (groupe AOM+), nés de truies EOPS vaccinées durant la gestation avec le vaccin trivalent GRIPOVAC3®, et 36 porcelets sans AOM (AOM-), nés de truies EOPS non-vaccinées, ont été utilisés. Pour obtenir des porcelets AOM+ avec des taux d'anticorps importants, les truies ont reçu une primo-vaccination 6 et 3 semaines avant insémination artificielle, par injection de 2 ml de GRIPOVAC3® en intramusculaire, puis trois rappels à 6, 3 et 1 semaine avant mise-bas (GRIPOVAC3®, 2 ml par injection) afin d'induire le passage d'un taux important d'anticorps au moment de la prise colostrale. Des ponctions sanguines ont permis de vérifier la réponse à la vaccination et l'obtention au moment de la mise bas de taux similaires à ceux rencontrés en élevage chez des truies multi-vaccinées.

Dans chaque groupe, 33 porcelets ont été répartis aléatoirement dans trois animaleries indépendantes (deux parcs par animalerie) tout en vérifiant une distribution équivalente dans chaque case à l'égard du poids, du sexe, de l'origine maternelle et des taux d'AOM. Deux porcelets de chaque animalerie ont été inoculés par voie intra-trachéale à

35 jours d'âge (J0) avec un inoculum contenant 10^6 ELD₅₀ (*mean embryo lethal dose*) de la souche *avian-like swine* H1N1 (H1_{av}N1) A/Sw/Cotes d'Armor/0388/09 sous un volume de 5 ml. Les porcelets à inoculer ont été regroupés dans une animalerie annexe pour l'inoculation puis mis en contact avec des animaux sentinelles 24 h après inoculation. Dans chaque animalerie, quatre porcelets étaient placés dans le même parc pour évaluer la transmission par contact direct et cinq porcelets étaient placés dans un parc adjacent, distant de 30 cm, pour évaluer la transmission indirecte par voie aéroportée (contact groin à groin impossible). Le dispositif comportait donc trois répétitions par groupe (figure 1). En parallèle, trois porcelets AOM+ et trois porcelets AOM- ont été placés dans une animalerie annexe et inoculés à J0 avec du milieu MEM, constituant ainsi le groupe Témoin. Dans cette étude portant sur la transmission virale, tous les animaux ont été suivis pendant quatre semaines, soit jusqu'à 63 jours d'âge (J28).

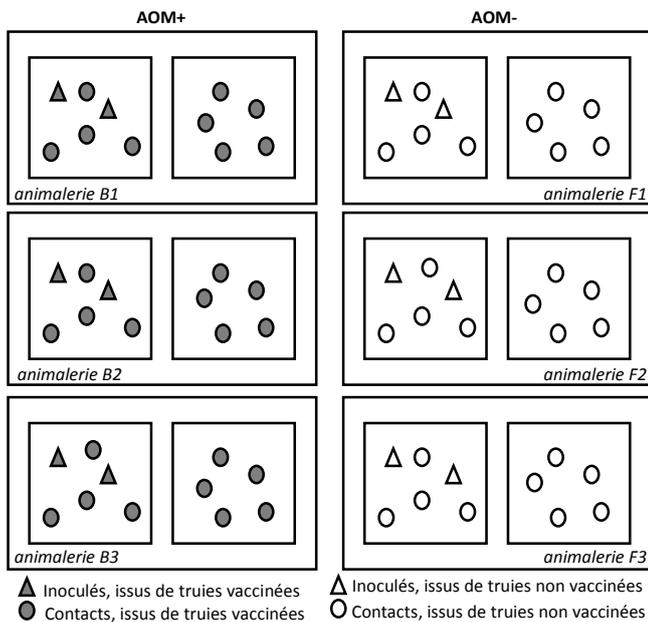


Figure 1 – Représentation schématique du dispositif expérimental (AOM+ : porcelets avec anticorps d'origine maternelle ; AOM- : porcelets sans anticorps d'origine maternelle)

Le protocole a été évalué favorablement par le comité d'éthique enregistré au niveau national sous le numéro 17 (avis 11/03/14-17).

1.2. Prélèvements et analyses de laboratoire

Les prélèvements ont d'abord été effectués dans le parc des contacts indirects, puis dans le parc des inoculés et contacts directs afin de prévenir une transmission par l'opérateur. Des écouvillonnages nasaux (MW951 sent, Virocult®) ont été réalisés quotidiennement sur tous les porcs pendant les deux semaines suivant les inoculations, puis tous les deux jours après cette période. Les surnageants d'écouvillons nasaux ont été analysés par RT-PCR en temps réel pour détecter spécifiquement le gène M des swIAV (Pol *et al.*, 2011). Des ponctions sanguines ont été réalisées le jour de la mise-bas (J-34), la semaine avant le début de l'essai (J-3) puis deux fois par semaine. Les anticorps anti-swIAV ont été dosés dans les sera par ELISA LSIVet™ (VETSIV/I, Life Technologies). Les titres en anticorps sont exprimés en % IRPC (*Relative Index Percent*).

1.3. Analyses statistiques et modèles

1.3.1. Durée de persistance des anticorps maternels

Un modèle non linéaire à effets mixtes a été utilisé pour l'estimation des paramètres gouvernant la cinétique de décroissance des anticorps des porcelets AOM+ à partir des résultats des ELISA. Des projections de chaque profil individuel puis une analyse de survie par modèle de survie paramétrique avec une distribution gamma des temps de survie ont ensuite été réalisées pour estimer la durée de persistance des anticorps d'origine maternelle.

1.3.2. Estimation des paramètres de transmission

L'estimation des paramètres de transmission chez les animaux AOM+ et AOM- repose sur un modèle MSEIR (Porcelets avec AOM, Sensibles, Exposés, Infectieux, Retirés) considérant plusieurs taux de transmission en fonction du statut sérologique initial des porcelets et de leur positionnement dans l'animalerie (contact direct avec les voisins de parc, transmission aérienne). Sur chaque intervalle de temps T_i (de durée Δt_i), les résultats virologiques ont permis d'évaluer la prévalence d'individus infectieux par parc (π_i^p) et dans chaque salle (π_i^s). Une période de latence comprise entre 0,5 et 1,5 jours a été utilisée pour estimer le moment d'infection (0,5 - 1,5 jours avant la 1^{ère} RT-PCR positive) des porcs contacts. Faisant l'hypothèse que l'ensemble des individus excréteurs contribuent à la pression d'infection par voie aérienne, la prévalence intra-salle a été considérée comme une approximation de la quantité de virus dans l'air ambiant afin de prendre en compte la structure de contact au sein d'une animalerie. Deux taux de transmission ont ainsi été considérés : (i) un taux de transmission par contact direct β au sein de chaque parc, spécifique selon le statut sérologique initial des animaux (AOM+ ou AOM-), (ii) un taux de transmission β_{air} représentant la transmission par voie aéroportée au sein d'une salle. Ces taux de transmission représentent le nombre de porcs infectés par un porc infectieux par jour. La probabilité d'échapper à l'infection sur l'intervalle de temps T_i pour un animal dans un parc p situé dans la salle s est définie par $q_i = \exp(-\beta\pi_i^p\Delta t_i - \beta_{air}\pi_i^s\Delta t_i)$. Les paramètres de transmission ont été estimés par maximum de vraisemblance (Andraud *et al.*, 2008). La durée de période infectieuse a été estimée par analyse de survie à partir des dates de première et dernière détections par RT-PCR du génome viral pour chaque individu. L'impact de la structure de contact et du statut sérologique initial sur le début d'excrétion et la durée de période infectieuse a été évalué au moyen d'un modèle semi-paramétrique de Cox.

Couplés à la durée de période infectieuse, les taux de transmission estimés dans chacun des groupes ont permis l'obtention du nombre de reproduction R_0 propre à chaque statut (AOM+ versus AOM-).

2. RESULTATS

2.1. Résultats sérologiques

Les profils sérologiques des porcelets AOM+ étant hétérogènes, deux sous-groupes ont été constitués. Vingt-six porcelets ayant un taux d'anticorps initial élevé ont été considérés comme « Porcelets avec des taux d'anticorps d'origine maternelle élevés » (AOM_E^+). Ces porcelets ont montré une décroissance stricte des AOM, sans réponse sérologique après infection (figure 2, trait plein).

Le second groupe a été constitué de sept porcelets présentant des niveaux d'AOM faibles à J-3. Contrairement aux porcelets avec de forts titres en AOM, ces « Porcelets avec des taux d'anticorps d'origine maternelle faibles » (AOM_E^+) ont légèrement séroconverti suite à leur infection (figure 2, grands tirets). Ces profils se rapprochent de ceux observés pour les AOM- (figure 2, petits tirets). En raison du faible effectif d'animaux AOM_E^+ et de la similitude de leur profil sérologique avec celui des AOM-, ils ont été considérés comme ayant les mêmes caractéristiques de transmission virale et de sensibilité à l'infection que les AOM-, tout en prenant en compte leur présence physique dans les cases parmi les AOM_E^+ .

Au regard de cette classification basée sur les taux initiaux en AOM, il a été admis qu'un animal passe du statut AOM_E^+ au statut AOM_F^+ voire AOM- dès lors que l'index relatif (% IRPC) obtenu en ELISA est devenu égal ou inférieur à 10. L'âge moyen de transition du statut AOM_E^+ vers le statut AOM_F^+ (i.e. la durée de persistance des AOM), déterminé par analyse de survie paramétrique, est de 71,3 jours [52,8 - 92,1] en moyenne.

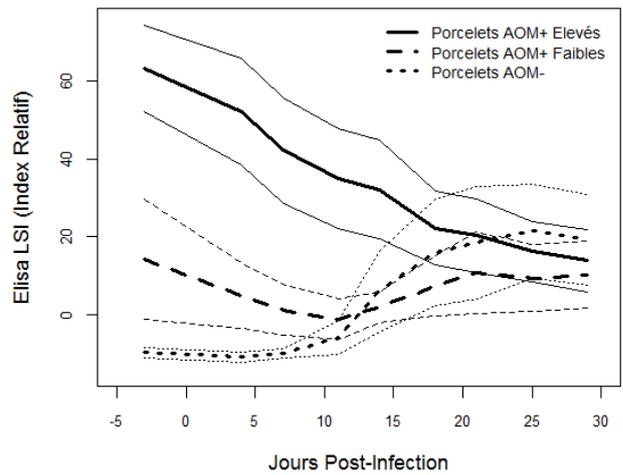


Figure 2 – Profils sérologiques moyens (Elisa LSI, moyenne (traits épais) et intervalle de confiance à 95% (traits fins)) des porcelets des différents sous-groupes (porcelets avec des taux d'anticorps d'origine maternelle élevés (AOM_E^+) ou faibles (AOM_F^+); porcelets sans anticorps d'origine maternelle (AOM-))

AOM+		Jours Post-Infection (JPI)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	18		
animagerie B1	Inoculés																		
	Contacts directs																		
	Contacts indirects																		
animagerie B2	Inoculés																		
	Contacts directs																		
	Contacts indirects																		
animagerie B3	Inoculés																		
	Contacts directs																		
	Contacts indirects																		

AOM-		Jours Post-Infection (JPI)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	18		
animagerie F1	Inoculés																		
	Contacts directs																		
	Contacts indirects																		
animagerie F2	Inoculés																		
	Contacts directs																		
	Contacts indirects																		
animagerie F3	Inoculés																		
	Contacts directs																		
	Contacts indirects																		

Figure 3 – Données virologiques individuelles (RT-PCR gène M) : détection du génome de la souche d'épreuve chez les porcs avec (AOM+) ou sans anticorps d'origine maternelle (AOM-), inoculés ou contacts (directs ou indirects). Les cases grisées correspondent aux résultats de RT-PCR positifs (AOM_E^+ : gris foncé ; AOM_F^+ et AOM- : gris clair).

2.2. Excrétion virale et paramètres de transmission

Aucun témoin n'a montré de signes d'infection ou de séroconversion (données non montrées). Tous les porcelets inoculés ont commencé à excréter entre J2 et J4. Tous les porcelets contacts se sont infectés à la suite de l'inoculation avec un délai plus ou moins important dépendant de la structure de contact et du statut (AOM+ ou AOM-) (figure 3). Les porcelets contacts AOM- ont commencé à excréter plus précocement que les AOM_E^+ (Hazard Ratio = 3,36 ; p -value < 0,05). Cependant, la durée de période infectieuse n'est pas apparue influencée par la présence d'AOM (HR = 1,39 ; p -value = 0,2). Dans ces conditions expérimentales, un porcelet AOM- a été capable d'infecter 2,80 porcelets par jour par contact direct [intervalle de confiance à 95%] (β_{AOM-} = 2,80 [1,5 - 4,6]), soit trois fois plus qu'un porcelet AOM_E^+ (β_{AOM+} = 0,93 [0,2 - 2,0]).

Le taux de transmission aéroportée β_{air} est de 0,69 [0,3 - 1,2] jours⁻¹. Les taux de transmission chez les porcelets AOM_E^+ et AOM- associés à une durée de période infectieuse de 6,1 jours [5,9 - 6,4], ont permis d'estimer un nombre de reproduction de 5,7 [1,2 - 12,8] et 17,1 [8,9 - 29,4], respectivement (tableau 1).

Tableau 1 – Estimation des paramètres de transmission

	Durée d'excrétion (jours)	Taux de transmission β (jours ⁻¹)	Nombre de reproduction R_0
AOM-	6,1 [5,9 - 6,4]*	2,80 [1,5 - 4,6]	17,1 [8,9 - 29,4]
AOM+		0,93 [0,2 - 2,0]	5,7 [1,2 - 12,8]
<i>Air</i>		0,69 [0,3 - 1,2]	

* Intervalle de confiance à 95%

3. DISCUSSION

La compréhension des processus épidémiologiques à l'origine de la persistance enzootique des swIAV dans les élevages porcins nécessite une approche quantitative des paramètres de transmission de ces virus au sein de la population des porcs d'un élevage. Les données disponibles issues d'études en conditions réelles suggèrent une interaction entre le statut immunologique des animaux au moment de l'infection et la propagation virale au sein de la population. L'approche expérimentale permet une estimation précise des paramètres de transmission en conditions contrôlées et ainsi d'évaluer les conséquences d'une infection chez des jeunes animaux ayant encore des anticorps maternels. Le schéma expérimental développé dans cette étude a permis d'évaluer et de quantifier un processus de transmission directe et indirecte au sein d'une même animalerie. Ce dispositif présente l'avantage de réduire le nombre d'animaux utilisés en expérimentation animale (Règle des 3R : réduire, raffiner, remplacer) puisque les diverses estimations sont réalisées à partir des mêmes porcelets.

Les profils individuels de décroissance des titres en anticorps maternels chez les porcelets issus de truies vaccinées ont permis d'identifier une persistance moyenne de 71,3 jours [52,8 – 92,1]. Une transition vers un statut a priori plus sensible à l'infection, autour de l'âge de 10 semaines, obtenu pour des porcelets EOPS issus de truies multi-vaccinées, est en adéquation avec les données de la littérature. En effet, des observations réalisées en élevage font état d'une durée de persistance des anticorps maternels de plus de 11 semaines (Rose *et al.*, 2013). En conditions expérimentales, des porcelets nés de truies conventionnelles vaccinées ont montré une persistance des AOM allant de 8 à 13 semaines d'âge (Markowska-Daniel *et al.*, 2011; Vincent *et al.*, 2012). On observe cependant une certaine hétérogénéité des profils individuels de décroissance. Elle pourrait être liée aux titres en anticorps chez les truies de naissance mais aussi vraisemblablement à une prise colostrale inégale entre les porcelets de l'essai (hétérogénéité intra-portée).

Comme décrit dans la littérature (Loeffen *et al.*, 2003; Rose *et al.*, 2013), il n'a pas été mis en évidence de séroconversion post-infectieuse chez les porcelets AOM_E⁺. Chez les porcelets présentant des taux d'anticorps plus faibles au moment de l'infection (AOM_F⁺), une réponse sérologique post-infectieuse modérée proche de celle des porcelets AOM⁻ a été observée. Cette hétérogénéité au sein des cases de porcelets AOM⁺ a donc conduit à assimiler les paramètres de transmission des porcelets AOM_F⁺ à ceux des AOM⁻, tout en respectant la distribution spatiale de ces animaux au sein des cases. Ces porcelets AOM_F⁺ sont vraisemblablement plus sensibles à l'infection (avec un potentiel de transmission plus important) que les AOM_E⁺. Ils se sont d'ailleurs majoritairement infectés en premier au sein des animaleries contenant les porcelets issus de truies vaccinées.

Les porcelets inoculés ont commencé à excréter entre J2 et J4 post-inoculation. Les données de début d'excrétion obtenues lors d'études précédentes (Deblanc *et al.*, 2012; Romagosa *et al.*, 2011) corroborent ces résultats. L'inoculation par voie trachéale diffère potentiellement du processus d'infection naturelle par les aérosols qui peut être plus rapide. En conditions réelles, une période de latence comprise entre 0,5 et 1,5 jours a d'ailleurs été estimée (Rose *et al.*, 2013). En outre, le délai entre la première excrétion observée chez les

inoculés et les contacts au sein d'un même parc était parfois de moins d'une journée. Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, une période de latence comprise entre 0,5 et 1,5 jours a été retenue.

Les paramètres de transmission directe estimés dans cette étude, à savoir 0,93 [0,2 – 2,0] et 2,80 [1,5 – 4,6] pour les porcelets EOPS avec et sans AOM, respectivement, sont en accord avec la littérature (Allerson *et al.*, 2013a; Romagosa *et al.*, 2011; Rose *et al.*, 2013). En effet, Allerson *et al.* (2013a) ont estimé, pour une souche H1N1 de lignage américain, des taux de transmission de 1,74 [1,18 – 2,46] et 2,18 [1,47 – 3,10] chez des porcelets issus de truies vaccinées (AOM⁺) et non vaccinées (AOM⁻), respectivement. La légère différence observée pour les taux de transmission chez les porcelets AOM⁺ entre ces deux études peut provenir du protocole vaccinal mis en place : les truies de leur essai ont reçu une simple vaccination avec rappel, contre 3 rappels ici. L'immunité maternelle ainsi transmise était potentiellement moins importante. De plus, une homologie plus importante entre la souche vaccinale et la souche d'épreuve a pu permettre une protection plus importante dans nos conditions expérimentales. Les durées de périodes infectieuses estimées dans le cadre de nos observations sont sensiblement plus longues que celles issues d'autres études réalisées en conditions expérimentales (Allerson *et al.*, 2013a; Romagosa *et al.*, 2011) mais plus courtes que les observations réalisées sur le terrain (Rose *et al.*, 2013). Les différences observées peuvent être liées à la nature des animaux utilisés (porcelets EOPS dans notre cas) mais aussi au fait qu'en conditions réelles et à l'échelle de la population, une co-circulation de deux sous-types sensiblement décalée dans le temps était très fréquemment observée.

De manière similaire à Lange *et al.* (2009), un épisode infectieux très concis est observé chez les porcelets contacts AOM⁻. Les porcelets AOM⁺, bien que présentant une immunité d'origine maternelle vis-à-vis du sous-type viral H1N1, révèlent un fort potentiel de propagation des virus (R_0 élevé). Ce nombre de reproduction supérieur à 1 mais plus faible que celui des porcelets AOM⁻, conduit à une durée totale de l'épisode infectieux plus longue à l'échelle d'une population composée de porcelets avec immunité maternelle. Transposé aux conditions de terrain, cet épisode étendu pourrait favoriser la persistance virale à l'intérieur des élevages, les infections survenant très fréquemment chez de jeunes porcelets avec AOM dans les élevages où la grippe circule de manière récurrente (Rose *et al.*, 2013; Simon-Grife *et al.*, 2012). Une présence prolongée des virus au sein de l'élevage augmente également la probabilité de co-circulation de différentes souches et la formation de virus réassortants, induisant potentiellement l'émergence d'un virus plus virulent pour le porc voire l'Homme (Vincent *et al.*, 2013).

La quantification de la transmission du virus grippal par voie aéroportée est une donnée nouvelle à notre connaissance. Bien que plusieurs pistes aient été explorées, que ce soit au niveau de la relation entre le nombre de porcs infectés et la présence de virus dans l'air (Corzo *et al.*, 2013b) ou de la quantification de virus présent dans l'air (Corzo *et al.*, 2013a), aucun paramètre de transmission n'a été estimé jusqu'alors. Le taux de transmission estimé dans notre étude suggère que 0,69 porcs sont nouvellement infectés par un porc infectieux par jour *via* l'air. Cette voie de transmission s'ajoute au processus de transmission par contact direct et souligne l'importance des aérosols infectieux dans la propagation de la grippe en élevage.

CONCLUSION

Bien que la présence d'AOM chez les porcelets réduise significativement la transmission du virus grippal, leur protection partielle ne permet pas de prévenir la propagation des swIAV et pourrait participer à leur persistance en élevage. En effet, avec un nombre de reproduction significativement supérieur à 1, le processus de propagation est plus lent et moins épizootique chez les individus avec anticorps maternels que chez les individus sans anticorps maternels, favorisant la présence d'animaux excréteurs sur une période plus longue à l'échelle de la population. Ainsi, la connaissance du statut immunitaire des animaux et de la structure de contact (direct ou par voie aéroportée) entre les porcelets sevrés apparaît primordiale pour identifier les points de contrôle pouvant prévenir l'installation des swIAV de manière récurrente. Les pratiques d'élevage telles que le mélange de portée à la

naissance et au sevrage, qui contribuent à la propagation des virus chez les jeunes porcelets, devraient être réalisées prudemment compte tenu de la protection limitée conférée par les AOM.

La transmission par voie aéroportée est démontrée comme un point clé du processus infectieux observé entre les différentes salles d'un secteur de l'élevage. La biosécurité interne et une conduite en bande stricte (tout-plein tout-vide) pourraient par conséquent permettre de limiter la persistance des swIAV au sein des élevages.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été soutenus financièrement par les Comités Régionaux Porcins (CRP) de Bretagne, Pays de la Loire et Normandie, INAPORC et le conseil départemental des Côtes d'Armor.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allerson M., Deen J., Detmer S.E., Gramer M.R., Joo H.S., Romagosa A., Torremorell M., 2013a. The impact of maternally derived immunity on influenza A virus transmission in neonatal pig populations. *Vaccine*, 31, 500-505.
- Allerson M.W., Cardona C.J., Torremorell M., 2013b. Indirect Transmission of Influenza A Virus between Pig Populations under Two Different Biosecurity Settings. *PLoS One*, 8, e67293.
- Andraud M., Grasland B., Durand B., Cariolet R., Jestin A., Madec F., Rose N., 2008. Quantification of porcine circovirus type 2 (PCV-2) within- and between-pen transmission in pigs. *Veterinary Research*, 39, 43.
- Corzo C.A., Culhane M., Dee S., Morrison R.B., Torremorell M., 2013a. Airborne detection and quantification of swine influenza A virus in air samples collected inside, outside and downwind from swine barns. *PLoS One*, 8, e71444.
- Corzo C.A., Romagosa A., Dee S.A., Gramer M.R., Morrison R.B., Torremorell M., 2013b. Relationship between airborne detection of influenza A virus and the number of infected pigs. *Veterinary Journal*, 196, 171-175.
- 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., Marois-Créhan C., Simon G., Grasland B., Jestin A., Kobisch M., Madec F., Rose N., 2012. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A cross-sectional study. *Veterinary Microbiology*, 157, 152-163.
- Hervé S., Garin E., Rose N., Marcé C., Simon G., 2014. Réseau national de surveillance des virus influenza chez le porc (Résavip) - Résultats des trois premières années de fonctionnement. *Bulletin Épidémiologique Santé Animale et Alimentation Anses-DGAI*, 63, 10-14.
- Lange E., Kalthoff D., Blohm U., Teifke J.P., Breithaupt A., Maresch C., Starick E., Fereidouni S., Hoffmann B., Mettenleiter T.C., Beer M., Vahlenkamp T.W., 2009. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *Journal of General Virology*, 90, 2119-2123.
- Loeffen W.L.A., Heinen P.P., Bianchi A.T.J., Hunneman W.A., Verheijden J.H.M., 2003. Effect of maternally derived antibodies on the clinical signs and immune response in pigs after primary and secondary infection with an influenza H1N1 virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 92, 23-35.
- Madec F., Gourreau J.M., Kaiser C., Le Dantec J., Vannier P., Aymard M., 1985. [The persistence of activity of H1N1 (swine) influenza virus in pig breeding units during non-epidemic phases]. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 8, 247-258.
- Markowska-Daniel I., Pomorska-Mól M., Pejsak Z., 2011. The influence of age and maternal antibodies on the postvaccinal response against swine influenza viruses in pigs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 142, 81-86.
- Pol F., Quéguiner S., Gorin S., Deblanc C., Simon G., 2011. Validation of commercial real-time RT-PCR kits for detection of influenza A viruses in porcine samples and differentiation of pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs. *Journal of Virological Methods*, 171, 241-247.
- Renshaw H.W., 1975. Influence of antibody mediated immune suppression on clinical, viral, and immune responses to swine influenza infection. *American Journal of Veterinary Research*, 36, 5-13.
- Romagosa A., Allerson M., Gramer M., Joo H., Deen J., Detmer S., Torremorell M., 2011. Vaccination of influenza A virus decreases transmission rates in pigs. *Veterinary Research*, 42, 120.
- Rose N., Hervé S., Eveno E., Barbier N., Eono F., Dorenlor V., Andraud M., Camsusou C., Madec F., Simon G., 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, 72.
- Simon-Grife M., Martin-Valls G.E., Vilar M.J., Busquets N., Mora-Salvatierra M., Bestebroer T.M., Fouchier R.A., Martin M., Mateu E., Casal J., 2012. Swine influenza virus infection dynamics in two pig farms; results of a longitudinal assessment. *Veterinary Research*, 43, 24.
- Tellier R., 2006. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerging Infectious Diseases*, 12, 1657-1662.
- Van Reeth K., Brown I.H., Olsen C.W., 2012. Influenza Virus. In: J.J. Zimmerman, L.A. Karriker, A. Ramirez, K.J. Schwartz & G.W. Stevenson (Eds), *Diseases of Swine 10th*, 557-571.
- Vincent A., Awada L., Brown I., Chen H., Claes F., Dauphin G., Donis R., Culhane M., Hamilton K., Lewis N., Mumford E., Nguyen T., Parchariyanon S., Pasick J., Pavade G., Pereda A., Peiris M., Saito T., Swenson S., Van Reeth K., Webby R., Wong F., Ciacci-Zanella J., 2013. Review of Influenza A Virus in Swine Worldwide: A Call for Increased Surveillance and Research. *Zoonoses and Public Health*, 61, 4-17.
- Vincent A.L., Ma W., Lager K.M., Richt J.A., Janke B.H., Sandbulte M.R., Gauger P.C., Loving C.L., Webby R.J., Garcia-Sastre A., 2012. Live attenuated influenza vaccine provides superior protection from heterologous infection in pigs with maternal antibodies without inducing vaccine-associated enhanced respiratory disease. *Journal of Virology*, 86, 10597-10605.