

# **Analyse des conditions de propagation et de persistance du virus de l'hépatite E en élevage porcin et identification de mesures de maîtrise : une approche par modélisation multi-pathogènes**

*Morgane SALINES (1,2), Nicolas ROSE (1,2), Mathieu ANDRAUD (1,2)*

*(1) Anses, laboratoire de Ploufragan/Plouzané, unité Epidémiologie et Bien-Être du Porc, BP 53, 22440 Ploufragan, France*

*(2) Université Bretagne-Loire, Rennes, France*

*morgane.salines@anses.fr*

## **Analyse des conditions de propagation et de persistance du virus de l'hépatite E en élevage porcin et identification de mesures de maîtrise : une approche par modélisation multi-pathogènes**

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un agent zoonotique dont les porcs représentent le principal réservoir dans les pays industrialisés. Une grande variabilité de dynamique d'infection du VHE en élevage porcin a été décrite et peut être due à l'influence d'autres pathogènes, en particulier d'autres virus affectant la réponse immunitaire des porcs. L'objectif de cette étude est d'utiliser une approche de modélisation multi-pathogènes pour comprendre les conditions de propagation et de persistance du VHE dans un élevage naisseur-engraisseur dans lequel les porcs peuvent être co-infectés par un pathogène intercurrent.

Le modèle stochastique individu-centré construit dans ce but couple un modèle de dynamique de population, permettant de prendre en compte le type de conduite d'élevage, avec un modèle épidémiologique multi-pathogènes décrivant la transmission du VHE en présence du pathogène intercurrent. Il combine ainsi un modèle de diffusion d'un agent pathogène immunomodulateur, dont le prototype est le virus du SDRP, et un modèle de diffusion du VHE incluant plusieurs statuts (avec immunité maternelle - sensible - exposé - infecté - retiré - sensible). Basés sur des données expérimentales et de terrain, les paramètres épidémiologiques du modèle VHE varient selon le statut de co-infection avec le pathogène immunomodulateur.

Les résultats des simulations montrent que la co-infection avec un pathogène immunomodulateur favorise la diffusion et la persistance du VHE et augmente la prévalence de foies contaminés à l'abattage. Le type de conduite en bande et certaines pratiques d'élevage sont également apparus comme ayant un impact majeur sur la diffusion du VHE. La maîtrise des pathogènes intercurrents et l'amélioration des pratiques d'élevage sont ainsi des leviers essentiels permettant de limiter le risque de santé publique lié au VHE.

## **Analysis of conditions for spread and persistence of the hepatitis E virus in pig herds and identification of control measures: a multi-pathogen modelling approach**

The hepatitis E virus (HEV) is a zoonotic agent for which domestic pigs have been recognised as the main reservoir in industrialised countries. HEV infection dynamics vary greatly among pig farms and may be related to the influence of other pathogens, in particular viruses affecting pigs' immune response. The objective of this study was to use a multi-pathogen modelling approach to understand conditions of HEV spread and persistence on a farrow-to-finish pig farm in which pigs may be co-infected with an intercurrent pathogen.

To do so, a stochastic individual-based model was developed. It combines a population dynamics model, which makes it possible to take several batch-rearing systems into account, with a multi-pathogen model representing HEV transmission in the presence of the intercurrent pathogen. It therefore couples the dynamics of an immunomodulating virus (e.g. PRRSV) with a MSEIRS (Maternally immune - Susceptible - Exposed - Infected - Recovered - Susceptible) model of HEV spread. Based on experimental and field data, epidemiological parameters of the HEV model varied according to the pig's immunomodulating virus status.

Co-infection with an immunomodulating pathogen was found to favour HEV spread and persistence and to increase the prevalence of livers containing HEV at slaughter. Herd structure, driven by the batch-rearing system, and certain farming practices were also identified as pivotal factors impacting HEV spread dramatically. Controlling intercurrent pathogens and improving farming practices thus appear to be major mechanisms for mitigating HEV-related risks to public health.

## INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite E est un virus non-enveloppé à ARN simple brin provoquant chez l'homme une infection souvent asymptomatique, mais parfois une hépatite aiguë ou chronique en fonction, entre autres, du contexte immunitaire du patient (Emerson et Purcell, 2003; Kamar *et al.*, 2011). Les génotypes 3 et 4 sont partagés par l'homme et d'autres espèces animales et sont responsables de cas sporadiques autochtones dans les pays industrialisés (Dalton *et al.*, 2008; Purcell et Emerson, 2008). En particulier, le génotype 3 est largement répandu dans la population porcine et un certain nombre de cas autochtones ont pu être reliés à la consommation de produits porcins crus ou insuffisamment cuits (Colson *et al.*, 2010; Moal *et al.*, 2012; Motte *et al.*, 2012; Guillois *et al.*, 2016). En ce sens, l'hépatite E est reconnue comme une zoonose alimentaire dont les porcs domestiques sont le principal réservoir dans les pays développés (Pavio *et al.*, 2010). Le risque que des produits contaminés soient commercialisés dépend étroitement de la dynamique d'infection du VHE dans les élevages de porcs. Cependant, l'épidémiologie du VHE dans la filière porcine est encore mal comprise et l'hétérogénéité des données de prévalence disponibles dans la littérature indique des variations de la dynamique d'infection du VHE (Salines *et al.*, 2017). Certains facteurs de risque spécifiques augmentant la persistance et la propagation du VHE en élevage ont été identifiés. Ainsi, Certaines pratiques d'élevage (en termes d'hygiène, de biosécurité et de condition d'élevage), les mouvements d'animaux entre élevages, des facteurs de risque individuels, liés aux caractéristiques propres des porcelets ou héritées de leur mère (sexe des porcelets, parité de la truie, ou protection partielle par les anticorps d'origine maternelle) se sont révélés être des facteurs impactant la dynamique d'infection en élevage (Andraud *et al.*, 2014; Walachowski *et al.*, 2014; Salines *et al.*, 2018a; Salines *et al.*, 2018b). Il a aussi été montré que la co-infection avec le virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP) conduit à une infection chronique par le VHE, tant en conditions expérimentales que naturelles (Salines *et al.*, 2015; Salines *et al.*, 2018b). Plusieurs études se sont attachées à décrire et quantifier la transmission du VHE entre les porcs. Ainsi, Satou et Nishiura (2007) ont estimé le nombre de reproduction de base ( $R_0 = 4,02-5,17$ ) à partir de données sérologiques d'élevages de porcs au Japon. Backer *et al.* (2012) ont obtenu un  $R_0$  similaire à partir de données britanniques et ont développé une approche par modélisation pour évaluer certaines stratégies de maîtrise, dont une vaccination fictive. Bouwknegt *et al.* (2009) ont développé un modèle stochastique SIR simple pour quantifier la transmission du VHE entre les porcs et ont obtenu des valeurs de  $R_0$  plus élevées ( $R_0 = 4,4-19$ ). La même équipe a ensuite montré que la voie de transmission oro-fécale directe était probable mais non suffisante pour expliquer la transmission du virus (Bouwknegt *et al.*, 2011). L'hypothèse d'une transmission par voie environnementale a été confortée par Andraud *et al.* (2013), qui ont démontré l'impact de l'accumulation et la persistance du VHE dans les cases dues à l'excrétion fécale dans la diffusion du virus entre les porcs. Plus récemment, Crotta *et al.* (2018) ont développé un modèle simple d'évaluation quantitative du risque qui a prédit 13,8 % de porcs virémiques à l'abattoir et a montré que l'augmentation de la proportion de porcs immunisés à la naissance augmenterait la proportion de porcs virémiques au moment de l'abattage (19,8 %).

Ces premiers résultats ont apporté des éléments centraux dans la compréhension de la transmission du VHE. Néanmoins, ils ne sont pas aisément transposables sur le terrain aux conditions réelles d'élevage, qui associent une population animale dynamique divisée en groupes d'animaux ayant une structure de contact hétérogène à de nombreux facteurs de variation liés à la conduite et aux pratiques d'élevage. A ce jour, il n'existe pas de modèle prenant en compte la population dynamique d'un élevage et la circulation virale au sein de cet élevage, seule assurance d'explorer des hypothèses de déterminisme de persistance extrapolables à la situation réelle. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'utiliser une approche par modélisation multi-pathogènes afin de comprendre les conditions de la diffusion et de la persistance du VHE dans un élevage naisseur-engraisseur dans lesquels les porcs sont susceptibles d'être co-infectés avec un pathogène intercurrent. Pour ce faire, un modèle stochastique individu-centré a été développé en couplant un modèle de dynamique de population avec un modèle épidémiologique multi-pathogènes représentant la diffusion conjointe du virus de l'hépatite E et d'un virus immunomodulateur (ci-après noté IMV, dont le prototype est le virus du SDRP). Ce modèle a aussi été utilisé pour évaluer l'influence du type de conduite en bandes ainsi que l'efficacité de stratégies de contrôle sur la dynamique et la persistance du VHE dans l'élevage.

## 1. MATERIEL ET METHODES

### 1.1. Description du modèle de dynamique de population

Un élevage de porcs de type naisseur-engraisseur est classiquement conduit en bandes : la population d'animaux est divisée en groupes d'individus de même stade physiologique, i.e. les bandes, ce qui induit des sous-populations relativement indépendantes sur le plan infectieux et immunitaire. Selon leur stade physiologique, les animaux évoluent dans cinq secteurs : les secteurs de quarantaine, gestation et maternité pour les truies ; les secteurs de maternité, post-sevrage et engraissement pour les porcs en croissance. Ces trois derniers secteurs sont divisés en salles, gérées selon une stratégie tout plein - tout vide, i.e. tous les animaux d'une bande quittent une salle simultanément et entrent dans une salle vide en même temps. Les mouvements d'animaux sont ainsi réalisés à temps fixes. Les deux sous-populations (animaux reproducteurs et porcs en croissance) n'interagissent physiquement qu'en maternité.

Le cycle reproducteur d'une truie dure 145 jours. Les cochettes restent en quarantaine pendant 42 jours. Après la quarantaine ou le sevrage, les cochettes et les truies sont déplacées en verraterie, où elles sont inséminées cinq jours plus tard (insémination artificielle - IA). Elles restent dans cette salle jusqu'au diagnostic de gestation (21 jours post-IA). Les truies gestantes passent alors en salle de gestation jusqu'à 107 jours de gestation. En cas d'échec de l'IA ou d'avortement, les truies sont transférées dans la bande suivante ou réformées. Sept jours avant la mise-bas, les truies entrent dans une salle de maternité. Le sevrage des porcelets a ensuite lieu 21 ou 28 jours après la mise-bas (selon le type de conduite). A la fin de la lactation, les truies retournent en verraterie pour un nouveau cycle ou sont réformées ; les porcelets passent dans une salle de post-sevrage jusqu'à 86 jours d'âge, où ils sont transférés en engraissement. Lorsque leur poids excède 115 kg ou leur âge 180 jours, ils sont vendus à l'abattoir.

## 1.2. Description du modèle épidémiologique multi-pathogènes

### 1.2.1. Modèle épidémiologique du VHE

Le modèle épidémiologique du VHE est un modèle MSEIRS – Avec anticorps d’origine maternelle (M), Sensible (S), Exposé (E), Infecté (I), Retiré (R), Sensible (S) - qui prend en compte une protection partielle conférée par les AOM et inclut également un compartiment environnemental. Plus précisément, les porcelets nés de truies immunisées (R) acquièrent des AOM anti-VHE via la prise de colostrum, ce qui leur confère une protection partielle contre l’infection. Un porcelet sensible (S) ou partiellement protégé (M) peut devenir infecté non excréteur (E) par voie féco-orale, soit par contact direct avec un porc infectieux soit par contact indirect avec du virus viable dans l’environnement contaminé de la case. Avec une probabilité plus faible, l’infection peut aussi survenir par contact indirect avec des porcs logés dans les cases adjacentes, par projection de fèces contaminées d’une case à l’autre. Après une période de latence, les animaux infectieux (I) excrètent du VHE dans l’environnement. La quantité excrétée dans les fèces évolue en fonction du temps selon une loi normale pondérée par un coefficient d’excrétion maximale Qmax. La charge virale globale accumulée dans la case augmente avec les fèces excrétées par les porcs infectieux et diminue avec le passage des fèces par le caillebotis, la mortalité naturelle du virus dans l’environnement et le retrait des fèces lors des opérations de nettoyage lorsque les cases sont vides. Les porcs acquièrent ensuite une immunité active (R), qu’ils perdent pour finalement redevenir sensibles (S).

### 1.2.2. Modèle épidémiologique de l’IMV

Le modèle épidémiologique de l’IMV est un modèle générique de type MSIRS. Un porcelet sensible (S) ou partiellement protégé (M) peut devenir infectieux (I) par voie oro-nasale, soit par contact direct avec un porc infectieux, soit par contact indirect via l’air circulant dans les cases et les salles. Après une période d’immunité active (R), il redevient ensuite sensible (S).

### 1.2.3. Couplage et paramétrage

Les deux modèles épidémiologiques fonctionnent simultanément dans la population. En fonction de leur statut vis-à-vis de l’IMV, les caractéristiques individuelles des porcs vis-à-vis du VHE varient (durée de la latence, taux de transmission, quantité de VHE excrétée). Les paramètres ont fait l’objet d’une estimation à partir d’études expérimentales préalablement conduites pour explorer la dynamique d’infection du VHE, notamment en relation avec l’influence de co-infections immunomodulatrices. Les paramètres des modèles sont détaillés dans les Tableaux 1 et 2.

**Tableau 1** - Paramètres du modèle épidémiologique du VHE

Notation	Description du paramètre (unité)	Valeur / Distribution		Source
		VHE-seul	VHE/IMV	
$D_{HE}^M$ $v$	Durée de l’immunité maternelle (jour)	$\Gamma(7,9 ; 5,8)$		Andraud <i>et al.</i> (2014)
$p_{HEV}^{IMDA}$	Probabilité d’infection sous immunité maternelle	0,08		Andraud <i>et al.</i> (2014)
$D_{HEV}^E$	Durée de la période de latence (jours)	$\Gamma(5,2 ; 1,3)$	$\Gamma(25,7 ; 0,5)$	(Andraud <i>et al.</i> , 2013;
$\theta_{HEV}$	Taux de transmission directe (porc/jour)	0,15	0.69	Salines <i>et al.</i> , 2015)
$\theta_{E}^{WP}$	Taux de transmission environnementale	$6.10^{-6}$		

	intra-case (g/génome équivalent (ge)/jour)		
$\theta_{E}^{BP}$	Taux de transmission environnementale inter-cases (g/ge/jour)	$7.10^{-8}$	
$\omega(t)$	Quantité de VHE excrété dans les fèces en fonction du temps (ge/g/jour)	$\mathcal{N}(5 ; 1)$ Qmax = $10^6$	$\mathcal{N}(25 ; 5)$ Qmax = $10^8$
$f$	Quantité moyenne de fèces excrétée par porc (g/jour)	Porcelets : 100 Porcs : 1000 Truies : 2000	Murai <i>et al.</i> (2018)
$fQ$	Quantité moyenne de fèces ingérée par un porc (g/jour)	25	Bouwknegt <i>et al.</i> (2011)
$dr$	Taux de décroissance du VHE dans l’environnement (/jour)	0,08	Johne <i>et al.</i> (2016)
$sf$	Taux d’élimination des fèces par le caillebotis (/jour)	0,70	Avis d’expert
$cr$	Taux d’élimination des fèces par le nettoyage	0,98	Avis d’expert
$D_{HE}^R$ $v$	Durée de l’immunité active (jours)	$\Gamma(6,3 ; 29,4)$	Avis d’expert

**Tableau 2** - Paramètres du modèle épidémiologique de l’IMV

Notation	Description du paramètre (unité)	Valeur / Distribution	Source
$D_{IMV}^M$	Durée de l’immunité maternelle (jour)	$\mathcal{N}(45 ; 8)$	Paramètres consensus représentent la diffusion d’un virus respiratoire immunomodulateur tel que le SDRP, PCV2,...
$p_{IMV}^{IMDA}$	Probabilité d’infection sous immunité maternelle	0,3	
$\theta_{IMV}$	Taux de transmission directe (porc/jour)	0,13	
$D_{IMV}^R$	Durée de l’immunité active (jours)	$\Gamma(6,3 ; 29,4)$	
$C_{IMV}^{cap}$	Coefficient de transmission entre deux cases adjacentes	0,1	
$C_{IMV}^{intra}$	Coefficient de transmission intra-salle	0,05	
$C_{IMV}^{intra,fa}$	Coefficient de transmission intra-salle en salle de maternité	0,1	
$C_{IMV}^{intra}$	Coefficient de transmission intra-troupeau	0,01	

## 1.3. Initialisation et simulations

Au début de chaque simulation, le troupeau est uniquement composé de cochettes de 100 jours. La première bande est inséminée 21 jours après le début de la simulation. La dynamique de population est évaluée sur dix années en l’absence d’agent infectieux, afin d’obtenir une population démographiquement stabilisée. La onzième année, une cochette infectée par l’IMV est introduite en quarantaine pour initier le processus infectieux de l’IMV. De la même manière, la quinzième année, une cochette infectée par le VHE est introduite en quarantaine. Ni l’IMV ni le VHE ne sont ultérieurement réintroduits. Les simulations sont conduites sur 20 ans au total. Pour chaque scénario représenté, 200 simulations sont réalisées, nombre nécessaire pour stabiliser la variance des sorties du modèle.

### 1.4. Evaluation de l’efficacité de mesures de maîtrise

Plusieurs facteurs ont été testés : (i) type de conduite en bandes, (ii) pratiques d’élevage : type de logement des truies gestantes, gestion des adoptions, mélanges au sevrage, (iii) maîtrise de l’IMV par une vaccination anti-IMV des truies (qui

sont alors de statut épidémiologique R) à chaque cycle reproducteur deux ans post-introduction (Tableau 3). L'influence de ces pratiques sur l'âge à l'infection, la prévalence du VHE, et la prévalence à l'âge d'abattage a été testée par des tests non paramétriques basés sur les rangs de

Wilcoxon. L'impact de ces variables sur la probabilité de persistance du VHE cinq ans post-introduction a été étudié par des analyses de survie (modèle de Cox à risques proportionnels). Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.1. (Ihaka et Gentleman, 1996).

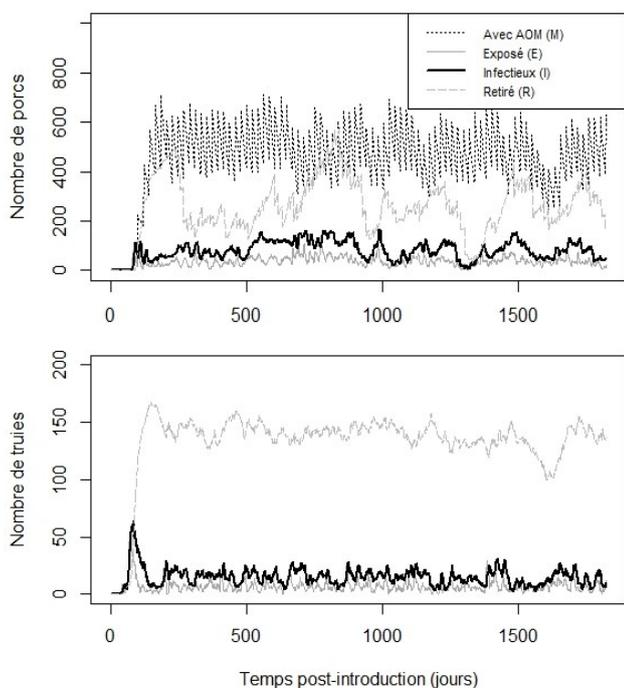
**Tableau 3** – Description des scénarii de maîtrise testés dans le modèle

Scénario	Logement des truies			Pratiques d'adoption			Modalités de mélange au sevrage			Contrôle de l'IMV		
	Grands groupes (collectif)	Groupes moyens (1 case par bande)	Petits groupes (6 truies par case)	Pas d'adoption	Peu d'adoptions (15 %)	Beaucoup d'adoptions (> 15 %)	Petites cases (< 50)	Grandes cases (> 50)	Par portée	Au hasard	Pas de vaccination	Vaccination anti-IMV des truies
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												

## 2. RESULTATS

### 2.1. Description des simulations après introduction du VHE dans un élevage IMV-positif

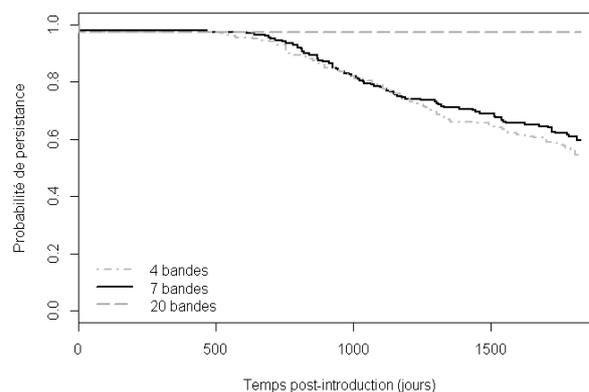
A la suite de l'introduction d'une cochette infectieuse en verrerie, une propagation rapide du VHE est observée au sein du troupeau reproducteur (Figure 1). L'entrée des truies infectieuses en maternité initie alors le processus infectieux chez les porcs en croissance *via* l'infection des porcelets sous la mère qui propagent ensuite l'infection en post-sevrage et en engraissement. En l'absence de réintroduction ultérieure, le virus persiste ensuite de manière enzootique dans 60 % des simulations dans un élevage conduit en 7 bandes au terme des cinq années post-introduction.



**Figure 1** - Exemple d'une simulation conduisant à la propagation du VHE dans un élevage conduit en 7 bandes

### 2.2. Impact du système de conduite en bandes sur la dynamique infectieuse

L'infection par le VHE est significativement plus précoce dans un élevage conduit en 20 bandes (84 jours en moyenne) que lors de conduites en 4 ou 7 bandes (87 jours) ( $p < 0,01$ ). Par ailleurs, la prévalence moyenne du VHE est plus élevée en conduite 20 bandes qu'en conduite 4 et 7 bandes, tant chez les truies que chez les porcs en croissance ( $p < 0,01$ ). La prévalence moyenne du VHE à l'âge d'abattage est également plus élevée en conduite 20 bandes qu'en conduite en 4 et 7 bandes ( $p < 0,01$ ) (3,9, 2,4 et 2,9 %, respectivement). Enfin, la probabilité de persistance du VHE cinq ans post-introduction dans un élevage conduit en 20 bandes est significativement plus élevée que dans un élevage conduit en 4 ou 7 bandes ( $p < 0,01$ ) (97, 55 et 60 %, respectivement) (Figure 2). Seules les dynamiques en conduites 7 et 20 bandes divergeant significativement, les scénarii qui suivent n'ont été évalués que sur ces deux types de conduite.



**Figure 2** - Probabilité de persistance du VHE dans l'élevage pour trois types de conduites en bandes (n = 200 simulations)

### 2.3. Evaluation de mesures de maîtrise

Les résultats sont détaillés dans le Tableau 4.

#### 2.3.1. Impact des pratiques d'élevage

Dans un élevage dans lequel les truies sont logées en grands groupes, les porcs s'infectent plus précocement, le virus circule plus largement – tant chez les porcs que chez les truies, la probabilité de persistance du VHE à cinq ans post-introduction et la prévalence de porcs positifs à l'abattage sont plus élevées ( $p < 0,01$ ).

De plus, dans un élevage qui pratique largement les adoptions, l'infection est plus précoce de quelques jours, le virus circule davantage dans l'élevage, et la prévalence à l'abattage est plus élevée ( $p < 0,01$ ). Enfin, dans un élevage dans lequel le nombre de portées mélangées par case est élevé, la circulation virale est plus intense, et l'âge à l'infection est plus tardif et la prévalence à l'abattage est plus élevée ( $p < 0,01$ ). Dans un élevage conduit en 20 bandes, l'impact de ces pratiques est moindre.

**Tableau 4** – Impact de pratiques d'élevage et de gestion sanitaire sur les caractéristiques de l'infection par le VHE dans un élevage conduit en 7 ou en 20 bandes ( $n = 200$  simulations) (-) : référence ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*  $p < 0,1$

Scenario			Conduite en 7 bandes			Conduite en 20 bandes		
			Age moyen à l'infection par le VHE (jours)	Prévalence moyenne du VHE à l'âge d'abattage (%)	Probabilité de persistance du VHE 5 ans post-introduction	Age moyen à l'infection par le VHE (jours)	Prévalence moyenne du VHE à l'âge d'abattage (%)	Probabilité de persistance du VHE 5 ans post-introduction
1	Logement des truies	Grands groupes	87,0 (-)	2,9 (-)	59,5 (-)	84,1 (-)	3,9 (-)	97,5 (-)
6		Groupes moyens	89,7 (**)	1,7 (**)	28,5 (**)	86,7 (**)	2,8 (**)	95,0
7		Petits groupes	103,5 (**)	0,1 (**)	0 (**)	102,5 (**)	0,9 (**)	94,0 (*)
1	Pratiques d'adoption	Peu d'adoptions	87,0 (-)	2,9 (-)	59,5 (-)	84,1 (-)	3,9 (-)	97,5 (-)
2		Pas d'adoption	87,5 (**)	2,6 (**)	55,0	83,7 (**)	3,6 (**)	99
5		Beaucoup d'adoptions	84,3 (**)	3,9 (**)	61,0 (*)	79,4 (**)	5,0 (**)	93,3
1	Modalités de mélange au sevrage	Petite cases, par portées	87,0 (-)	2,8 (-)	59,5 (-)	84,1 (-)	3,9 (-)	97,5 (-)
3		Grandes cases, par portées	91,6 (**)	3,5 (**)	66,0	90,3 (**)	5,2 (**)	97,0
4		Grandes cases, au hasard	86,9 (**)	2,4 (**)	58,0	84,4 (**)	4,3 (**)	97,0
1	Contrôle de l'IMV	Non	87,0 (-)	2,9 (-)	59,5 (-)	84,1 (-)	3,9 (-)	97,5 (-)
8		Oui	93,5 (**)	1,7 (**)	34 (**)	93,0 (**)	3,7 (**)	98,7

### 3. DISCUSSION

Les modèles mathématiques, en tenant compte des caractéristiques épidémiologiques des pathogènes, s'avèrent être des outils pertinents pour une compréhension fine des dynamiques d'infection et des facteurs qui l'influencent. A ce jour, aucun modèle dynamique du VHE n'est disponible dans la littérature. Notre étude présente ainsi l'intérêt de développer le premier modèle de la dynamique d'infection du VHE prenant en compte la dynamique de population détaillée et la circulation virale au sein de cet élevage. La spécificité et l'originalité de ce modèle résident aussi dans l'approche multipathogènes utilisée : le modèle intègre, à l'échelle individuelle, les interactions épidémiologiques entre le VHE et un pathogène immunomodulateur générique, interactions dont l'impact majeur a été prouvé tant en conditions expérimentales que naturelles pour le virus du SDRP (Salines *et al.*, 2015; Salines *et al.*, 2018b).

Le modèle ainsi construit a permis de représenter la diffusion et la persistance du VHE conformément aux données de terrain. En effet, le scénario de référence (scénario 1, correspondant à la situation la plus fréquemment rencontrée dans les élevages français) montre que les porcs s'infectent en moyenne à 87 jours d'âge, ce qui est cohérent avec l'étude de terrain de Salines *et al.* (2018b) qui rapportent un âge moyen de l'infection des porcs à 91 jours d'âge. Les simulations permettent d'obtenir une prévalence moyenne de porcs infectieux à l'âge d'abattage de 2,9 %, ce qui est également cohérent avec la littérature : par exemple, l'étude nationale française conduite par Rose *et al.* (2011) rapporte une prévalence de foies positifs à l'abattoir de 4 % [2-6] et la méta-analyse réalisée par Salines *et al.* (2017) à partir de 31 publications internationales conclut à une prévalence de 6,1 % [1,2-15,4 %] de porcs infectieux au stade de l'abattage. Enfin, le premier scénario de notre modèle met en évidence une persistance du VHE dans environ 60 % des simulations à cinq ans post-introduction, sans réintroduction ultérieure du virus dans l'élevage. A notre connaissance, aucune donnée relative

#### 2.3.2. Gestion sanitaire : impact de la vaccination contre le pathogène intercurrent

La vaccination des truies contre l'IMV conduit à une infection VHE plus tardive des porcs mais à une nette diminution de la prévalence du VHE à l'âge d'abattage et de la probabilité de persistance du VHE cinq ans post-introduction, particulièrement dans un élevage conduit en 7 bandes.

à la persistance du VHE en élevage n'est disponible dans la littérature, mais des cas d'éradication naturelle du virus ont été rapportés dans quelques élevages (Anses, communication personnelle).

Les élevages conduits en 20 bandes apparaissent particulièrement à risque vis-à-vis de la diffusion et la persistance du VHE. En effet, la persistance virale à cinq ans post-introduction est 1,6 fois plus probable, et la prévalence du VHE à l'abattage est en moyenne 1,3 fois plus importante dans un élevage conduit en 20 bandes que dans un élevage conduit en 7 bandes, toutes choses égales par ailleurs.

Le modèle a permis de tester l'efficacité de trois types de pratiques d'élevage. D'une part, le type de logement des truies apparaît jouer un rôle majeur dans la dynamique d'infection du VHE : loger les truies gestantes dans des groupes de plus faible effectif réduit drastiquement la prévalence du VHE à l'âge d'abattage et la persistance virale dans l'élevage cinq ans post-introduction, notamment dans un élevage conduit en 7 bandes. Ceci s'explique par une circulation virale plus limitée dans le cheptel reproducteur liée à la forte ségrégation, et donc ensuite dans la population de porcs en croissance. Ainsi, même si les porcs s'infectent en moyenne plus tardivement, la diffusion virale est plus restreinte. D'autre part, le modèle a permis de montrer que limiter les adoptions entraînait un moindre risque de diffusion et de persistance du VHE dans l'élevage, ce qui est cohérent avec l'étude de terrain de Walachowski *et al.* (2014). Là encore, la réduction drastique des adoptions permet de circonscrire la circulation virale à un plus faible nombre de portées. Enfin, les résultats mettent en évidence une moindre prévalence du VHE à l'âge d'abattage lorsque la taille des groupes en post-sevrage est faible. Ceci est cohérent avec les résultats de Walachowski *et al.* (2014) qui ont montré qu'un fort taux de mélange au sevrage augmentait largement la prévalence de foies positifs à l'abattoir. Notons que les différences concernant les âges à l'infection par le VHE selon les scénarii sont à interpréter avec précaution. En effet, des différences de quelques jours, même statistiquement significatives, ont des conséquences pratiques limitées, contrairement aux différences de prévalence à l'abattage.

Le modèle met en évidence l'efficacité de la vaccination des truies contre l'IMV sur le risque lié au VHE, avec une prévalence du VHE à l'abattage 1,7 fois moins élevée et une persistance à cinq ans 1,8 fois moins fréquente dans un élevage conduit en 7 bandes dans lequel les truies sont vaccinées par rapport au scénario de référence et sous l'hypothèse d'efficacité du vaccin représentée dans le modèle. Les mesures de gestion sanitaire contre les pathogènes immunomodulateurs en élevage porcin s'avèrent donc être un levier potentiel pour le contrôle du risque lié au VHE eu égard la disponibilité d'un vaccin permettant de contrôler efficacement le pathogène en question.

Ces mesures de maîtrise se révèlent moins efficaces dans un élevage conduit en 20 bandes que dans un élevage conduit en 7 bandes. La taille de population et les intervalles inter-bandes jouent sans doute un rôle dans les différences obtenues avec les deux conduites, la circulation virale étant plus difficilement contrôlable dans une population d'effectif élevé.

## CONCLUSION

Cette étude a permis de développer le premier modèle dynamique représentant la circulation du VHE dans un élevage

de porcs naisseur-engraisseur, tout en intégrant les interactions avec des pathogènes immunomodulateurs affectant la dynamique d'infection du VHE. Cette approche originale multi-pathogènes a permis d'étudier à la fois le rôle du type de conduite en bandes, l'impact de certaines pratiques d'élevage et l'influence de la vaccination contre les pathogènes immunomodulateurs. En conclusion, il apparaît que le VHE est plus difficilement contrôlable dans un élevage en 20 bandes et que, dans un élevage conduit en 7 bandes, le type de logement des truies et la gestion sanitaire des pathogènes intercurrents sont des leviers d'action centraux pour la maîtrise du risque VHE pour la santé publique. D'autres types de mesure pourront être étudiés (amélioration des pratiques de biosécurité, modalités d'auto-renouvellement ou de mélanges en engraissement, éradication des pathogènes intercurrents). Il sera également particulièrement intéressant d'évaluer l'efficacité de combinaisons de mesures de maîtrise contre le VHE, afin de pouvoir élaborer un plan exhaustif et global de lutte contre le VHE dans la filière porcine.

## REMERCIEMENTS

Ces travaux ont reçu un support financier du Ministère en charge de l'Agriculture.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Andraud M., Casas M., Pavio N., Rose N., 2014. Early-Life Hepatitis E Infection in Pigs: The Importance of Maternally-Derived Antibodies. *PLoS ONE*, 9, e105527.
- Andraud M., Dumarest M., Cariolet R., Aylaj B., Barnaud E., Eono F., Pavio N., Rose N., 2013. Direct contact and environmental contaminations are responsible for HEV transmission in pigs. *Vet Res*, 44, 102.
- Backer J.A., Berto A., McCreary C., Martelli F., van der Poel W.H., 2012. Transmission dynamics of hepatitis E virus in pigs: estimation from field data and effect of vaccination. *Epidemics*, 4, 86-92.
- Bouwknegt M., Teunis P.F., Frankena K., de Jong M.C., de Roda Husman A.M., 2011. Estimation of the likelihood of fecal-oral HEV transmission among pigs. *Risk Analysis*, 31, 940-950.
- Bouwknegt M., Rutjes S.A., Reusken C.B., Stockhofe-Zurwieden N., Frankena K., de Jong M.C., de Roda Husman A.M., Poel W.H., 2009. The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res*, 5, 7.
- Colson P., Borentain P., Queyriaux B., Kaba M., Moal V., Gallian P., Heyries L., Raoult D., Gerolami R., 2010. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*, 202, 825-834.
- Crotta M., Lavazza A., Mateus A., Guitian J., 2018. Quantitative risk assessment of hepatitis E virus: Modelling the occurrence of viraemic pigs and the presence of the virus in organs of food safety interest. *Microbial Risk Analysis*, 9, 64-71.
- Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S., Banks M., 2008. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*, 8, 698-709.
- Emerson S.U., Purcell R.H., 2003. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol*, 13, 145-154.
- Guillois Y., Abravanel F., Miura T., Pavio N., Vaillant V., Lhomme S., Le Guyader F.S., Rose N., Le Saux J.C., King L.A., Izopet J., Couturier E., 2016. High Proportion of Asymptomatic Infections in an Outbreak of Hepatitis E Associated With a Spit-Roasted Piglet, France, 2013. *Clin Infect Dis*, 62, 351-357.
- Ihaka R., Gentleman R., 1996. R: A Language for Data Analysis and Graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 5, 299-314.
- Johne R., Trojnar E., Filter M., Hofmann J., 2016. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol*, 82, 4225-4231.
- Kamar N., Garrouste C., Haagsma E.B., Garrigue V., Pischke S., Chauvet C., Dumortier J., Cannesson A., Cassuto-Viguiet E., Thervet E., Conti F., Lebray P., Dalton H.R., Santella R., Kanaan N., Essig M., Mousson C., Radenne S., Roque-Afonso A.M., Izopet J., Rostaing L., 2011. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*, 140, 1481-1489.
- Moal V., Gerolami R., Colson P., 2012. First human case of co-infection with two different subtypes of hepatitis E virus. *Intervirology*, 55, 484-487.
- Motte A., Roquelaure B., Galambrun C., Bernard F., Zandotti C., Colson P., 2012. Hepatitis E in three immunocompromized children in southeastern France. *J Clin Virol*, 53, 162-166.
- Murai K., Moriguchi S., Hayama Y., Kobayashi S., Miyazaki A., Tsutsui T., Yamamoto T., 2018. Mathematical modeling of porcine epidemic diarrhea virus dynamics within a farrow-to-finish swine farm to investigate the effects of control measures. *Prev Vet Med*, 149, 115-124.
- Pavio N., Meng X.J., Renou C., 2010. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res*, 41, 46.
- Purcell R.H., Emerson S.U., 2008. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*, 48, 494-503.
- Rose N., Lunazzi A., Dorenlor V., Merbah T., Eono F., Eloit M., Madec F., Pavio N., 2011. High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 34, 419-427.
- Salines M., Andraud M., Rose N., 2017. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Vet Res*, 48, 31.
- Salines M., Andraud M., Rose N., 2018a. Combining network analysis with epidemiological data to inform risk-based surveillance: Application to hepatitis E virus (HEV) in pigs. *Prev Vet Med*, 149, 125-131.
- Salines M., Barnaud E., Andraud M., Eono F., Renson P., Bourry O., Pavio N., Rose N., 2015. Hepatitis E virus chronic infection of swine co-infected with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Vet Res*, 46, 55.
- Salines M., Dumarest M., Andraud M., Mahé S., Barnaud E., Cineux M., Eveno E., Eono F., Dorenlor V., Grasland B., Bourry O., Pavio N., Rose N., 2018b. Natural viral co-infections in pig herds affect hepatitis E virus (HEV) infection dynamics and increase the risk of contaminated livers at slaughter. *Transbound Emerg Dis*, Submitted.
- Satou K., Nishiura H., 2007. Transmission dynamics of hepatitis E among swine: potential impact upon human infection. *Vet Res*, 3, 9.
- Walachowski S., Dorenlor V., Lefevre J., Lunazzi A., Eono F., Merbah T., Eveno E., Pavio N., Rose N., 2014. Risk factors associated with the presence of hepatitis E virus in livers and seroprevalence in slaughter-age pigs: a retrospective study of 90 swine farms in France. *Epidemiol Infect*, 142, 1934-1944.