

Surveillance des virus influenza A circulant chez le porc en France métropolitaine : analyse des données virologiques et épidémiologiques collectées par le réseau Résavip pendant sept années (2011-2018)

Séverine HERVE (1), Emmanuel GARIN (2, 8), Laure DOMMERGUES (2, 8), Ludovic LECARPENTIER (3), David NGWA-MBOT (4), Sylvie POLIAK (5), Sébastien WENDLING (6), Didier CALAVAS (7,8), Nicolas ROSE (1), Gaëlle SIMON (1)

(1) Anses, Laboratoire de Ploufragan/Plouzané/Niort, BP53, 22440 Ploufragan, France

(2) Coop de France, 43 rue Sedaine, 75538 Paris, France

(3) SNGTV, 5 rue Moufle, 75011 Paris, France

(4) GDS France, 37 rue de Lyon, 75578 Paris, France

(5) ADILVA, 6 rue Duguay-Trouin, 75006 Paris, France

(6) DGAL, 251 rue de Vaugirard, 75732 Paris, France

(7) Anses, Laboratoire de Lyon, 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon, France

(8) ESA, Plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale

severine.herve@anses.fr

Surveillance des virus influenza A circulant chez le porc en France métropolitaine : analyse des données virologiques et épidémiologiques collectées par le réseau Résavip pendant sept années (2011-2018)

Les virus influenza A porcins (swIAV) provoquent des syndromes respiratoires aigus chez le porc et peuvent infecter l'Homme. Suite à la pandémie grippale de 2009, les parties prenantes françaises des secteurs public et privé ont mis en place un réseau national de surveillance événementielle des swIAV, Résavip. L'objectif de ce réseau est d'approcher la diversité et la dynamique des swIAV circulant chez le porc en France. Cette étude présente les résultats de sept années (2011-2018) de surveillance. Des porcs ont été prélevés lors de 1825 visites d'élevages, conduisant à la détection de swIAV dans 887 (48,6%) cas cliniques survenus tout au long des 7 années. Le virus H1_{av}N1 a représenté 69,6% des souches caractérisées sur l'ensemble du territoire, tandis que le virus H1_{hu}N2 (22,1%) n'a été détecté que dans le quart Nord-Ouest et, depuis 2016, dans le Nord-Est. Le virus H1N1pdm (3,6%) a été identifié sur tout le territoire, bien que moins fréquemment dans les régions où la population porcine est la plus importante. Il a davantage été détecté pendant les périodes d'épidémies hivernales chez l'Homme. Des virus H3N2 et des réassortants H1_{av}N2 ont été détectés sporadiquement. Dans 21% des élevages trouvés infectés, les porcs ont montré des signes cliniques de forte intensité, indépendamment de leur âge et de l'application d'un protocole de vaccination des truies. La grippe récurrente, qui touche des bandes successives d'animaux à un âge donné, a été rapportée dans 40% des cas, principalement chez des porcelets en nurserie. Cette étude a révélé une association statistique significative entre le profil récurrent de la maladie et la vaccination des truies, sans toutefois établir de relation de cause à effet entre ces deux variables.

Surveillance of influenza A viruses circulating in pigs in metropolitan France: analysis of virological and epidemiological data collected by the Résavip network over seven years (2011-2018)

Swine influenza A viruses (swIAV) cause acute respiratory syndromes in pigs and can infect humans. Following the 2009 influenza pandemic, French stakeholders from public and private sectors set up a national network for event-based surveillance of swIAVs (Résavip). The objective is to investigate the diversity and dynamics of swIAV circulating in pigs in France. This study presents the results of seven years (2011-2018) of monitoring. Pigs were sampled during 1825 farm visits, leading to the detection of swIAV in 887 (48.6%) clinical cases that occurred during the 7-year period. The H1_{av}N1 virus represented 69.6% of the subtyped strains throughout the country, while the H1_{hu}N2 virus (22.1%) was detected only in the northwestern quarter and since 2016 in the northeast. The H1N1pdm virus (3.6%) was identified throughout the country, although less frequently in regions where the pig population was the highest. It was more often detected during periods of winter epidemics in humans. H3N2 viruses and H1_{av}N2 reassortant viruses were detected sporadically. On 21% of infected farms, pigs showed clinical signs of high intensity, regardless of their age or the application of a sow vaccination protocol. Recurrent influenza, which affects successive batches of animals of a given age, was reported in 40% of cases, mainly in nurseries. This study revealed a significant statistical association between the recurrent disease profile and the vaccination of sows, but without establishing a causal relationship between them.

INTRODUCTION

Les virus influenza A porcins (swIAV) provoquent chez le porc des syndromes respiratoires aigus (toux, éternuements, écoulement nasal, fièvre et apathie) durant quelques jours (Janke, 2013). La maladie peut être plus grave et associée à un retard de croissance et/ou à de la mortalité. Outre les infections épisodiques, des foyers récurrents de grippe ont été décrits, touchant des lots successifs de porcs à un stade physiologique donné (Rose *et al.*, 2013). Ces infections à swIAV altèrent le bien-être et la santé des animaux et entraînent des pertes économiques pour la filière porcine.

Les swIAV peuvent également être transmis à l'Homme et ont conduit en 2009 à une pandémie due à un nouveau virus H1N1. Ce virus d'origine porcine est devenu saisonnier chez l'Homme et enzootique dans les populations porcines du monde entier (Adlhoc *et al.*, 2014 ; Simon *et al.*, 2014). En Europe, le Réseau de surveillance de la grippe du porc (ESNIP) a montré que les virus de trois sous-types (HxNy) et de quatre lignages génétiques, définis par la nature et l'origine des gènes codant l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), circulaient dans la population porcine (Simon *et al.*, 2014) : le lignage H1N1, d'origine aviaire (H1_{av}N1), le lignage H1N1 issu de la pandémie de 2009 (H1N1pdm), les lignages H1N2 (H1_{hu}N2) et H3N2 (H3N2) possédant des HA et NA d'origine humaine. La co-circulation de ces virus prédominants a permis la génération de nouveaux virus par réassortiment génomique, c'est-à-dire échange d'un ou plusieurs gènes entre différents virus à la faveur de co-infections (Watson *et al.*, 2015). De plus, des mutations dans les gènes HA et/ou NA peuvent conduire à la production de variants antigéniques. Ainsi, un variant appelé H1_{hu}N2_{Δ146-147} (H1_{hu}N2v) a émergé en France en 2012 (Bonin *et al.*, 2018). Après la pandémie de 2009, l'ensemble des acteurs français publics et privés ont travaillé conjointement à la création d'un réseau national de surveillance des swIAV, bien qu'ils ne soient pas associés à un danger sanitaire catégorisé (Garin *et al.*, 2017). Résavip a ainsi démarré en avril 2011 afin d'identifier les swIAV responsables de syndromes grippaux, d'appréhender leur répartition dans le pays et de mieux comprendre leur dynamique et les profils épidémiologiques des infections. Dans cet article, nous rendons compte de la diversité et de la distribution spatio-temporelle des swIAV identifiés en France d'avril 2011 à mars 2018 par le réseau. Nous avons analysé les liens statistiques éventuels entre l'infection, sa forme épidémiologique, l'intensité des signes cliniques et plusieurs données épidémiologiques collectées dans les élevages testés.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Le réseau

Résavip est coordonné par Coop de France, la Fédération des coopératives agricoles et agroalimentaires. Les autres partenaires nationaux sont la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), la Société nationale des groupements techniques vétérinaires (SNGTV), l'Association des directeurs et cadres des laboratoires publics vétérinaires (ADILVA), la Fédération nationale des groupements de défense sanitaire (GDS France). L'activité du réseau est suivie par la plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale (ESA).

La surveillance est effectuée en France métropolitaine et est animée en régions par des coordinateurs régionaux. Elle repose sur la réalisation de prélèvements sur des porcs présentant un syndrome grippal par des vétérinaires volontaires, en accord avec les éleveurs (dont l'anonymat est préservé). Les analyses de détection des swIAV sont réalisées par des laboratoires départementaux agréés. Les virus sont identifiés (sous-type et lignage génétique) par le laboratoire national de référence Influenza Porcin.

1.2. Définition de cas, échantillons biologiques et collecte des données épidémiologiques

Un syndrome grippal se manifeste par des signes respiratoires frustrés ou modérés (toux, éternuements) associant une apathie et de l'hyperthermie et ne dépassant pas trois jours. L'intensité du syndrome est alors qualifiée de normale. Les manifestations cliniques peuvent être plus marquées, avec des signes respiratoires sévères (toux quinteuse, dyspnée) persistant plusieurs jours, éventuellement accompagnés de mortalité : un tel cas est alors qualifié d'intensité élevée. Quand un troupeau est suspecté d'être atteint de grippe, il fait l'objet d'une visite, si possible quand les signes cliniques ont débuté depuis moins de sept jours. Dans cette étude, toutes les visites ont été considérées comme indépendantes les unes des autres, même si certains troupeaux ont pu être visités plus d'une fois au cours des sept années de suivi. Dans chaque troupeau, trois porcs en croissance du même âge ou trois truies ont été sélectionnés en fonction de leur température rectale (supérieure à 40,5°C de préférence) et des écouvillonnages nasaux ont été réalisés (Sigma Virocult®, Kitvia, Labarthe-Inard, France).

Le vétérinaire a collecté des informations relatives au foyer sur un document d'accompagnement des prélèvements (DAP) : contexte et date des prélèvements, situation géographique de l'exploitation au niveau du département, type de troupeau, protocole de vaccination, âge et/ou stade physiologique des animaux testés, températures rectales individuelles, médication collective, intensité du syndrome grippal (normale ou élevée), forme épidémiologique de la grippe (forme épisodique dite classique, ou forme persistante dans l'élevage, dite récurrente).

1.3. Détection et sous-typage des swIAV

Le génome des swIAV a été recherché dans les surnageants d'écouvillons nasaux par RT-PCR (RT-qPCR) en temps réel ciblant le gène M (Pol *et al.*, 2011) à l'aide de trousse commerciales : LSI VetMAX swine influenza A-A/H1N1/2009 included (LSI-Life Technologies, Lissieu, France) ou Adiavet SIV real time (ADIAGENE-BioX Diagnostics, Ploufragan, France). Un cas a été considéré comme positif si du génome de swIAV a été détecté dans au moins un des trois échantillons testés. Les échantillons positifs ont ensuite été analysés par trois RT-qPCR permettant l'amplification des gènes H1_{av}, H1_{hu} et H3, respectivement, et une RT-qPCR duplex pour la détection des gènes N1 et N2 (Bonin *et al.*, 2018). Lorsqu'un virus H1_{hu}Ny a été détecté, une RT-qPCR a été réalisée afin de discriminer le variant H1_{hu}v. Les RT-qPCR d'amplification des gènes H1pdm et N1pdm ont été réalisées à l'aide de kits commerciaux : Adiavet A/H1N1 2009 Real Time (ADIAGENE-BioX Diagnostics, Ploufragan, France) ou LSI VetMAX Swine Influenza A/H1N1/2009-H1 Detection pour H1pdm ; LSI VetMAX Swine Influenza A/H1N1/2009-N1 Detection (LSI-Life Technologies, Lissieu, France) pour N1pdm (Pol *et al.*, 2011).

En raison de la sensibilité plus faible des méthodes de sous-typage par rapport à celle de détection, les RT-qPCR ciblant les gènes HA et NA ont été effectuées sur des extraits d'ARN viraux présentant des valeurs Cq<35 en RT-qPCR gène M. Lorsque l'identification des gènes HA ou NA a échoué, mais que la valeur initiale du Cq de la RT-qPCR gène M était <30, une amplification du virus a été tentée sur cellules MDCK (WHO, 2002) et les analyses de sous-typage ont été renouvelées sur la souche isolée.

1.4. Analyses de données épidémiologiques

Les données collectées via les DAP ont permis d'approcher les distributions temporelle et spatiale des différents lignages de swIAV. La détection d'un swIAV, la gravité des signes cliniques (modérée ou élevée) et le profil épidémiologique de l'infection (classique ou récurrente) ont été considérés comme variables à expliquer.

Nous avons étudié les associations statistiques entre ces variables et les caractéristiques suivantes : i) la saisonnalité, en distinguant deux périodes : pendant l'épidémie saisonnière de grippe chez l'homme entre décembre et mars, et hors épidémie saisonnière d'avril à novembre, ii) la taille du cheptel porcin au niveau départemental, i.e., moins de 150 000 porcs (faible population), de 150 000 à 500 000 porcs (population moyenne) ou 500 000 porcs ou plus (population élevée) (Agreste, 2010), iii) les différents sous-types viraux (HxNy), iv) la présence ou non de reproducteurs sur le site, v) l'application ou non d'un programme de vaccination, vi) le type d'animaux prélevés (porcs reproducteurs ou en croissance) ainsi que l'âge des porcs en croissance (<10 ou ≥10 semaines d'âge), et vii) la température rectale (< ou ≥ 40,5°C).

Les différences entre les années ont été testées au moyen d'un test du Chi2 de Pearson, ou du test de Fisher lorsque le nombre de données était trop faible. Les valeurs $P < 0,05$ ont été jugées significatives. Afin d'évaluer l'influence des variables explicatives sur chacune des variables étudiées, un modèle de régression logistique fondé sur des équations d'estimation généralisées (GEE) a été mis en œuvre pour tenir compte de l'effet année et interpréter les résultats au-delà des différences potentielles entre années (analyse univariée). Ensuite, les variables significatives à un niveau de 0,20 ont été incluses dans un modèle multivarié pour tenir compte des facteurs de confusion et seules les variables demeurant significatives à un niveau de 5% ont été retenues.

2. RESULTATS

2.1. Répartition spatio-temporelle des élevages testés

Entre 2011 et 2018, Résavip a investigué 1 825 cas. La fréquence des troupeaux trouvés infectés par un swIAV est demeurée stable au fil des ans, variant de 41,8 à 53,6% ($P=0,20$). Des troupeaux positifs et négatifs ont été signalés chaque mois avec une distribution mensuelle stable ($P=0,43$). De plus, la proportion de troupeaux détectés positifs en hiver, pendant l'épidémie saisonnière humaine, n'était pas différente de celle des troupeaux positifs échantillonnés d'avril à novembre ($P=0,53$) (Tableau 1).

Les troupeaux visités étaient situés dans 51 départements sur les 96 de France métropolitaine, distribués à travers le pays (Figure 1). Au moins un troupeau positif a été détecté dans 35 de ces 51 départements (Figure 1), quelle que soit la taille de la population porcine ($P=0,42$) (Tableau 1).

2.2. Fréquence relative et distribution spatio-temporelle des sous-types et lignages viraux – analyses univariées

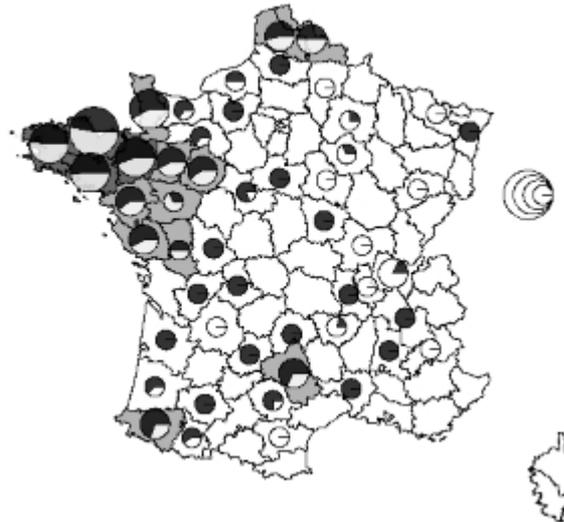


Figure 1 – Distribution géographique des élevages testés. Chaque cercle montre la répartition des troupeaux swIAV négatifs (en noir) et swIAV positifs (en blanc). La taille des cercles représente le nombre de troupeaux testés ([1 ; 10[, [10 ; 100[, [100 ; 500[et ≥500 du plus petit au plus grand). Les départements sont colorés selon la taille de leur population porcine : [0 ; 1,5.10⁵[en blanc, [1,5.10⁵ ; 5.10⁵[en gris clair et [5.10⁵ ; 3.10⁶] en gris foncé.

La majorité des virus détectés ont été identifiés (669/887). Les virus H1_{av}N1 étaient les plus fréquemment trouvés, représentant 69,6% (466/669) des swIAV identifiés (Tableau 2). Ils ont été détectés chaque année, avec une proportion plus faible en hiver que le reste de l'année (46,6% contre 55,7%, $P < 0,05$), et localisés dans des troupeaux de 27 départements répartis dans les 4 grandes zones géographiques, ceci indépendamment de la taille de la population porcine ($P=0,84$) (Tableau 2).

Les virus H1N1pdm ont été identifiés chaque année, sauf en 2012, et représentaient 3,6% (24/669) des virus sous-typés (Tableau 2). Leur proportion a été significativement plus élevée en hiver (3,9% contre 1,4%, $P < 0,05$). Ils ont été identifiés dans 16 départements répartis du nord-ouest au sud-est du pays (Tableau 2). Cependant, leur proportion parmi les swIAVs était plus élevée dans les départements à faible effectif porcin (25%) que dans ceux à effectif moyen (6,9%) ou élevé (0,6%) ($P < 0,05$). Le deuxième lignage le plus fréquent était H1_{hu}N2, qui représentait 22,1% (148/669) des virus identifiés (Tableau 2). Jusqu'en mai 2016, les souches H1_{hu}N2 n'ont été détectées que dans le Nord-ouest, mais elles ont également été identifiées dans deux départements du Nord-est après cette date. La proportion de souches H1_{hu}N2v a augmenté de 2012 à 2014, jusqu'à représenter 68,4% (13/19) des virus H1_{hu}N2 identifiés en 2014. Depuis 2015, la proportion de H1_{hu}N2v a diminué, mais le variant a quand même été détecté en 2017. La proportion de virus H1_{hu}N2 parmi les swIAVs était plus élevée de décembre à mars (14,9% contre 9,2%, $P < 0,05$) et était aussi plus élevée dans les départements à forte population porcine que dans ceux de taille moyenne (13,2% contre 4,6%, $P < 0,05$).

Des virus H3N2 ont été détectés occasionnellement dans le Nord-est entre 2014 et 2016 (Tableau 2).

Des virus réassortants H1_{av}N2 ont été identifiés une à deux fois certaines années, dans le Nord-ouest. Ils ont été détectés à quatre reprises dans le Sud-ouest en 2015, et une seule fois dans le Nord-est en 2016.

Tableau 1 - Variables associées à l'infection à swIAV et à la forme épidémiologique de la grippe – Analyses GEE multivariées¹

Variable	Positivité à l'infection à swIAV			Forme épidémiologique des cas positifs		
	Nombre de positifs (%)	Nombre de négatifs (%)	P	Nombre de formes classiques (%)	Nombre de formes récurrentes (%)	P
Saison						
D'avril à novembre	565 (49,5)	577 (50,5)	0,53			
De décembre à mars	322 (47,1)	361 (52,9)				
Taille de la population porcine						
Faible <150 000	44 (45,8)	52 (54,2)	0,42	29 (69,0)	13 (31,0)	0,35
Moyenne [150 000 – 500 000[130 (42,1)	179 (57,9)		81 (67,5)	39 (32,5)	
Elevée ≥500 000	713 (50,2)	707 (49,8)		384 (56,7)	293 (43,3)	
Type de production						
Avec reproducteurs ²	734 (49,2)	757 (50,8)	0,31	394 (56,6)	302 (43,4)	0,45
Sans reproducteurs ³	152 (46,1)	178 (53,9)		100 (70,4)	42 (29,6)	
Pratique vaccinale⁴						
Sans vaccination	379 (45,7)	450 (54,3)	0,25	233 (65,6)	122 (34,4)	0,02
Avec vaccination	357 (49,7)	362 (50,3)		164 (48,0)	178 (52,0)	
Type d'animaux						
Reproducteurs	65 (25,8)	187 (74,2)	<0,001			
Porcs en croissance	798 (52,2)	732 (47,8)				
Age des porcs en croissance						
<10 semaines	421 (53,9)	360 (46,1)	0,22	162 (40,7)	236 (59,3)	0,02
≥10 semaines	318 (48,3)	340 (51,7)		238 (77,3)	70 (22,7)	
Température rectale⁴						
<40,5°C	322 (43,8)	413 (56,2)	0,15			
≥40,5°C	308 (51,9)	285 (48,1)				

¹excepté la variable « Type d'animaux » qui a été testée uniquement en analyse univariée ; ²naisseur+naisseur-engraisseur+naisseur-post sevrer ; ³engraisseur+post-sevrer-engraisseur+post-sevrer ; ⁴données disponibles à partir de janvier 2013 (et non avril 2011)

Tableau 2 – Répartition des virus détectés selon leur lignage génétique en fonction de la région ou de la taille de population

Lignage génétique	Nombre de virus	Zone géographique				Taille de la population porcine		
		Nord Ouest ¹	Sud Ouest ²	Nord Est ³	Sud Est ⁴	Faible ⁵	Moyenne ⁶	Elevée ⁷
H1 _{av} N1	466	428	7	16	15	22	64	380
H1N1pdm	24	10	8	3	3	11	9	4
H1 _{hu} N2	100	96	0	4	0	0	6	94
H1 _{hu} N2v	48	48	0	0	0	0	9	40
H3N2	4	0	0	4	0	0	4	0
H1 _{av} N2	9	6	2	1	0	3	3	3
Mélanges	18	12	1	4	1	1	6	11
H?N?	218	206	3	6	3	7	29	182

¹Dpt n°14,22,29,35,41,44,50,53,56,72,85,49,61,76 ; ²Dpt n°12,24,40,64,65,79,81 ; ³Dpt n°02,10,57,59,62,70,71,89 ; ⁴Dpt n°01,05,11,43,69 ; ⁵Dpt n°01,02,05,10,11,14,24,40,41,43,51,57,61,65,69,70,71,76,81,89 ; ⁶Dpt n°12,44,49,50,53,59,62,64,72,79,85 ; ⁷Dpt n°22,29,35,56

Le sous-typage moléculaire a mis en évidence 18 troupeaux (2,7%) pour lesquels les prélèvements contenaient des mélanges de gènes HA et/ou NA de plusieurs lignages, illustrant des cas de co-infections (Tableau 2).

2.3. Caractéristiques de la population porcine testée

Tous les types de production porcine rencontrés en France ont été échantillonnés mais 76,6% (1395/1821) des exploitations visitées étaient des troupeaux « naisseur-engraisseur ». Des porcs positifs ont été détectés dans tous les types de troupeaux, qu'il y ait ou non des truies présentes sur le site d'élevage ($P=0,31$) (Tableau 1). Au cours de la période d'étude, un seul vaccin inactivé dirigé contre les lignages H1_{av}N1, H3N2 et H1_{hu}N2 (Gripovac®3, Merial, Lyon, France, puis Respiporc Flu®3, IDT Biologika GmbH, Dessau-Rosslau, Allemagne) a été appliqué, exclusivement aux reproducteurs. La vaccination a concerné 35,5% à 50,0% des élevages testés selon les années.

La probabilité de détecter le virus chez les porcs atteints d'un syndrome grippal n'était pas différente dans les troupeaux vaccinés et non vaccinés ($P=0,25$) (Tableau 1).

Des antipyrétiques ont été administrés aux porcs malades dans 26% des troupeaux en moyenne, tandis qu'un traitement antibiotique a été appliqué dans 19% des cas, les vétérinaires suspectant une surinfection bactérienne dans 61% d'entre eux.

Des porcs en croissance et des reproducteurs ont été prélevés, mais les porcs en croissance étaient plus souvent associés à la détection du swIAV ($P<0,05$) (Tableau 1). L'âge des porcs en croissance (<10 ou ≥10 semaines) n'a pas été associé à la positivité au swIAV ($P=0,22$). Les animaux atteints d'hyperthermie ont été un peu plus souvent détectés positifs que les animaux sans fièvre, mais sans différence significative ($P=0,15$) (Tableau 1).

2.4. Signes cliniques et formes épidémiologiques associés aux infections à swIAV

Pour la plupart des cas positifs (646/817), les vétérinaires ont indiqué que les porcs présentaient des signes cliniques d'intensité modérée. Cependant, des signes cliniques sévères ont été signalés chaque année, atteignant presque 30% des cas positifs en 2016. Les syndromes grippaux de forte intensité ont touché tous les types d'animaux, peu importe leur âge ($P=0,24$) et la pratique vaccinale ($P=0,08$).

Les porcs ont été majoritairement affectés par la forme épidémiologique classique de la grippe. Cependant, le profil récurrent de l'infection à l'échelle du troupeau a été régulièrement rapporté, concernant 41,1% (345/839) des cas positifs. Parmi ceux-ci, la proportion d'infections récurrentes était significativement plus élevée dans les troupeaux vaccinés que dans les troupeaux non vaccinés (Tableau 1) (OR=1,96 [1,37-2,80] ; $P<0,05$). La grippe récurrente a été signalée plus fréquemment que la grippe classique chez les jeunes porcelets (Tableau 1) (OR=5,11 [3,36-7,76] ; $P<0,05$). Le profil épidémiologique n'était pas lié à la taille de la population porcine ($P=0,35$), au type de production ($P=0,45$) (Tableau 1), à l'intensité des signes cliniques ($P=0,9$), ni au sous-type viral ($P=0,9$).

3. DISCUSSION ET CONCLUSION

La surveillance menée par Résavip a permis de détecter des swIAV dans environ 50% des exploitations étudiées, en ne testant que trois porcs par lot affecté et malgré la présence de nombreux autres pathogènes pouvant être responsables de maladies respiratoires. Avec des coûts d'analyse limités, ce taux était semblable ou supérieur à ceux obtenus dans d'autres programmes de surveillance (Baudon *et al.*, 2017 ; Simon *et al.*, 2014).

Résavip a permis de renforcer les connaissances des swIAV en France, bien que les régions où la population porcine est peu nombreuse aient fourni peu d'échantillons. L'organisation du secteur porcin dans ces régions, comme un nombre restreint de vétérinaires couvrant chacun de vastes territoires et/ou une sensibilité moindre des éleveurs aux signes cliniques, ne facilite pas la surveillance événementielle. Une enquête sérologique comme celle menée avant la pandémie de 2009 (Hervé *et al.*, 2011) pourrait contribuer à consolider la surveillance événementielle, notamment dans les zones les moins peuplées.

Les swIAV des quatre lignages enzootiques européens ont été identifiés ainsi que des réassortants H1_{av}N2 et plusieurs mélanges de virus. Comme dans de nombreux autres pays européens, le virus H1_{av}N1 était le plus fréquent (Watson *et al.*, 2015). Alors qu'il a été détecté dans tout le pays, quelle que soit la taille de la population porcine, le virus H1_{hu}N2 et son variant antigénique H1_{hu}N2v ont été détectés uniquement dans le nord-ouest de la France pendant plusieurs années, jusqu'à la détection de souches H1_{hu}N2 au nord-est à partir de 2016. Bien que la proportion de H1_{hu}N2v ait diminué à partir de 2015, ce variant était encore détecté en fin de période d'étude. En Italie, un variant similaire a disparu après plusieurs années d'observation (Moreno *et al.*, 2013). Au cours de la surveillance, il est apparu que le virus H1N1pdm ne s'est pas établi dans le nord-ouest du pays, où la population porcine est la plus importante, peut-être en raison de la concurrence d'autres virus enzootiques largement répandus dans cette région (Chastagner *et al.*, 2018).

Contrairement à d'autres pays, des réassortants présentant des gènes H1pdm ou N1pdm n'ont pas été détectés en France jusqu'en mars 2018, terme de cette étude (Krog *et al.*, 2017). Résavip a confirmé la présence du H3N2 près de la frontière belge, probablement suite à des importations d'animaux contaminés (Hervé *et al.*, 2012). Le réseau a identifié des réassortants H1_{av}N2 dans plusieurs régions, principalement dans le nord-ouest du pays depuis plusieurs années, mais aussi dans le nord-est en 2016, régions où les lignages enzootiques H1_{av}N1 et H1_{hu}N2 ou H1_{av}N1 et H3N2 étaient respectivement présents (Bonin *et al.*, 2016). Plus surprenante fut l'identification de virus H1_{av}N2 dans le sud-ouest, où des virus HxN2 enzootiques n'avaient jamais été détectés précédemment, ce qui laisse supposer que ces réassortants ont été introduits *in toto* via des animaux provenant d'autres régions françaises ou pays européens (Bonin *et al.*, 2016; Watson *et al.*, 2015). Au terme de cette étude, les virus H1_{av}N2 ne semblaient pas être devenus enzootiques en France, à la différence du Danemark et du Royaume-Uni (Simon *et al.*, 2014).

Les données accumulées au cours des sept années de surveillance n'ont révélé aucun impact statistiquement significatif du mois ou de la saison sur les infections à swIAV. Ce constat est partagé au Canada dans des élevages intensifs (Poljak *et al.*, 2014) alors que deux pics épizootiques, en décembre et en mai, ont été démontrés aux États-Unis, probablement liés aux variations climatiques (Chamba Pardo *et al.*, 2017). En France, les conditions environnementales dans les bâtiments d'élevages sont peut-être suffisamment stables pour expliquer l'absence de cycles. Néanmoins, lorsque l'on considère les infections en fonction du lignage du swIAV impliqué, il apparaît que la proportion de virus H1N1pdm augmente significativement au cours des mois d'hiver, surtout lorsque ce virus a lui-même été majoritairement responsable de l'épidémie saisonnière chez l'Homme. Ainsi, des transmissions *de novo* de l'Homme au porc sont probablement survenues au cours de ces périodes, parallèlement à la circulation du H1N1pdm dans le cheptel porcin depuis 2010. Ces résultats sont cohérents avec ceux des analyses phylogénétiques qui ont permis de distinguer deux génogroupes parmi les virus H1N1pdm isolés chez le porc, l'un regroupant des virus très proches des virus humains contemporains, l'autre rassemblant uniquement des virus porcins légèrement divergents (Chastagner *et al.*, 2018).

Les trois quarts des exploitations visitées étaient des troupeaux de naisseur-engraisseur, alors que ce type de production représente seulement 36,5% des troupeaux porcins (source BDporc). Cependant, aucun lien statistique n'a été trouvé entre la détection du swIAV et la présence de truies dans le troupeau. Il est intéressant de noter que les infections récurrentes affectaient de préférence les porcelets au post-sevrage, ce qui corrobore les précédentes études longitudinales (Rose *et al.*, 2013). Nous avons également constaté que la forme récurrente des infections et la vaccination des truies étaient liées. Cela pourrait être lié au fait que les animaux issus de truies vaccinées, infectés en présence d'anticorps d'origine maternelle (AOM), excrètent moins mais plus longtemps des particules virales infectieuses que des porcelets sans AOM, ce qui contribuerait à la persistance du pathogène dans l'élevage (Cador *et al.*, 2016 ; Deblanc *et al.*, 2018). Toutefois, les données de surveillance ne permettent pas d'établir de lien de cause à effet entre les infections récurrentes et la vaccination, car il ne peut être exclu que la vaccination soit elle-même motivée par la répétition des syndromes grippaux.

Ainsi, les données cumulées de la surveillance menée par Résavip ont fourni des informations solides sur la diversité et la dynamique des swIAVs en France.

Cette étude a permis d'illustrer l'évolution spatio-temporelle des swIAVs, montrant leur diversité et leur complexité croissante. Elle a aussi décrit des caractéristiques épidémiologiques associées à l'infection grippale et à sa récurrence.

L'ensemble de ces résultats encourage Résavip à poursuivre ses investigations.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les éleveurs, les vétérinaires volontaires, les coordinateurs régionaux, le personnel des laboratoires départementaux agréés et celui des services régionaux du Ministère de l'Agriculture impliqués dans Résavip. Nous remercions également S. Quéguiner, S. Gorin, N. Barbier, E. Bonin et A. Chastagner pour leur assistance technique et leurs contributions au laboratoire national de référence Influenza porcine (Anses, Ploufragan). V. Le Caer, V. Loiselier et K. Michel (Anses, Ploufragan) sont remerciées pour leur participation à la gestion des bases de données des DAP, ainsi que Céline Dupuy (Anses, ESA) pour sa lecture critique du manuscrit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adlhoch, C., Broberg, E., Beaute, J., Snacken, R., Bancroft, E., Zucs, P., Penttinen, P., 2014. Influenza season 2013/14 has started in Europe with influenza A(H1)pdm09 virus being the most prevalent subtype. *Euro surveill* 19.
- Agreste 2010. Principaux cheptels -nombre d'élevages et cheptel (SSP Ministère de l'agriculture et de l'alimentation).
- Baudon, E., Peyre, M., Peiris, M., Cowling, B.J., 2017. Epidemiological features of influenza circulation in swine populations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 12, e0179044.
- Bonin, E., Hervé, S., Quéguiner, S., Barbier, N., Gorin, S., Garin, E., Wendling, S., Simon, G., 2016. Distinction of several subpopulations of H1avN2 swine influenza viruses in France. *Bull Epid Santé Anim Alim* 75, 11.
- Bonin, E., Quéguiner, S., Woudstra, C., Gorin, S., Barbier, N., Harder, T.C., Fach, P., Hervé, S., Simon, G., 2018. Molecular subtyping of European swine influenza viruses and scaling to high-throughput analysis. *Virology* 15, 7.
- Cador, C., Herve, S., Andraud, M., Gorin, S., Paboeuf, F., Barbier, N., Queguiner, S., Deblanc, C., Simon, G., Rose, N., 2016. Maternally-derived antibodies do not prevent transmission of swine influenza A virus between pigs. *Vet Res* 47, 86.
- Chamba Pardo, F.O., Alba-Casals, A., Nerem, J., Morrison, R.B., Puig, P., Torremorell, M., 2017. Influenza Herd-Level Prevalence and Seasonality in Breed-to-Wean Pig Farms in the Midwestern United States. *Front Vet Sci* 4, 167.
- Chastagner, A., Herve, S., Bonin, E., Queguiner, S., Hirschaud, E., Henritzi, D., Beven, V., Gorin, S., Barbier, N., Blanchard, Y., Simon, G., 2018. Spatio-temporal distribution and evolution of the A/H1N1 2009 pandemic virus in pigs in France from 2009 to 2017: identification of a potential swine-specific lineage. *J Virol* 92, 24.
- Deblanc, C., Herve, S., Gorin, S., Cador, C., Andraud, M., Queguiner, S., Barbier, N., Paboeuf, F., Rose, N., Simon, G., 2018. Maternally-derived antibodies do not inhibit swine influenza virus replication in piglets but decrease excreted virus infectivity and impair post-infectious immune responses. *Vet Microbiol* 216, 142-152.
- Garin, E., Hervé, S., Rose, N., Locatelli, C., Lecarpentier, L., Ngwa-Mbot, D., Wendling, S., Bournez, L., Calavas, D., Simon, G., 2017. Réseau national de surveillance des virus influenza A chez le Porc (Résavip) Bilan de fonctionnement et résultats de la surveillance menée en 2016. *Bull Epid Santé Anim Alim* 80, 1-5.
- Hervé, S., Gorin, S., Quéguiner, S., Barbier, N., Eveno, E., Dorenlor, V., Eono, F., Madec, F., Rose, N., Simon, G., 2011. Estimation de la séroprévalence des virus influenza chez le porc charcutier en France en 2008-2009. *Journées Recherche Porcine* 43, 281-282.
- Hervé, S., Quéguiner, S., Barbier, N., Gorin, S., Saulnier, A., Simon, G., 2012. Isolation of a swine influenza virus of H3N2 subtype in a pig herd located in North department. *Bull Epid Santé Anim Alim* 51, 22.
- Janke, B.H., 2013. Clinicopathological features of Swine influenza. *Curr Top Microbiol Immunol* 370, 69-83.
- Krog, J.S., Hjulsgaard, C.K., Larsen, M.A., Larsen, L.E., 2017. Triple-reassortant influenza A virus with H3 of human seasonal origin, NA of swine origin, and internal A(H1N1) pandemic 2009 genes is established in Danish pigs. *Influenza Other Respir Viruses* 11, 298-303.
- Moreno, A., Gabanelli, E., Sozzi, E., Lelli, D., Chiapponi, C., Ciccozzi, M., Zehender, G., Cordioli, P., 2013. Different evolutionary trends of swine H1N2 influenza viruses in Italy compared to European viruses. *Vet Res* 44, 112.
- 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. *J Virol Methods* 171, 241-247.
- Poljak, Z., Carman, S., McEwen, B., 2014. Assessment of seasonality of influenza in swine using field submissions to a diagnostic laboratory in Ontario between 2007 and 2012. *Influenza Other Respir Viruses* 8, 482-492.
- Rose, N., Herve, 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. *Vet Res* 44, 72.
- Simon, G., Larsen, L.E., Durrwald, R., Foni, E., Harder, T., Van Reeth, K., Markowska-Daniel, I., Reid, S.M., Dan, A., Maldonado, J., Huovilainen, A., Billinis, C., Davidson, I., Agüero, M., Vila, T., Herve, S., Breum, S.O., Chiapponi, C., Urbaniak, K., Kyriakis, C.S., Brown, I.H., Loeffen, W., 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, e115815.
- Watson, S.J., Langat, P., Reid, S.M., Lam, T.T., Cotten, M., Kelly, M., Van Reeth, K., Qiu, Y., Simon, G., Bonin, E., Foni, E., Chiapponi, C., Larsen, L., Hjulsgaard, C., Markowska-Daniel, I., Urbaniak, K., Durrwald, R., Schlegel, M., Huovilainen, A., Davidson, I., Dan, A., Loeffen, W., Edwards, S., Bublot, M., Vila, T., Maldonado, J., Valls, L., Brown, I.H., Pybus, O.G., Kellam, P., 2015. Molecular Epidemiology and Evolution of Influenza Viruses Circulating within European Swine between 2009 and 2013. *J Virol* 89, 9920-9931.
- WHO, 2002. WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, WHO Global Influenza Programme.