

Quantification expérimentale de la transmission du Circovirus Porcin de type 2 (PCV-2) Intérêt pour la modélisation

Nicolas ROSE (1), Mathieu ANDRAUD (1), Béatrice GRASLAND (1), Benoît DURAND (2), Roland CARIOLET (1),
Anne-Cécile NIGNOL (1), Aurélie OGER (1), André KERANFLECH (1), André JESTIN (1), François MADEC (1)

(1) AFSSA – LERAPP, site de PLOUFRAGAN, BP 53, 22440, Ploufragan

(2) AFSSA – LERPAZ, site de MAISONS-ALFORT, 23 Avenue du Général de Gaulle, 94706, Maisons Alfort cedex

n.rose@afssa.fr

Experimental quantitative evaluation of Porcine Circovirus type 2 (PCV-2) transmission. Interest for modelling.

PCV-2 transmission is not well known and the assessment of transmission parameters is necessary to provide an accurate model of PCV-2 infection dynamics. Original experiments were designed to estimate the key parameters of PCV-2 transmission (transmission rate, duration and characteristics of the infectious period). The results evidenced that the structure of contact between pigs should be taken into account in the modelling process and that PCV-2 infectiousness in pigs could not be considered as constant with time.

INTRODUCTION

Le R_0 (nombre moyen d'infections secondaires engendrées par un individu infectieux au cours de sa période infectieuse dans une population entièrement sensible) est un élément clé dans les modèles épidémiologiques. La mise en place d'essais expérimentaux permet un suivi du processus infectieux au cours du temps dans un environnement entièrement contrôlé et d'estimer les paramètres d'un modèle épidémiologique sous-jacent. Peu d'éléments sont connus sur la transmission horizontale du PCV-2 chez le porc en croissance. Après infection expérimentale la charge génomique est détectable environ 4 jours post-inoculation puis augmente rapidement jusqu'au 14^{ème} jour après quoi elle diminue progressivement et peut persister pendant plusieurs semaines. Cependant, la seule mise en évidence par PCR quantitative d'une charge génomique non négligeable ne suffit pas à établir le statut infectieux de ces animaux. L'unique preuve de l'infectiosité d'un porc est sa capacité à infecter des porcs sensibles au cours d'une période de contact.

L'objectif de ces expérimentations est de quantifier et caractériser la transmission du PCV-2 en conditions expérimentales.

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.1. Animaux et locaux expérimentaux

Les expérimentations ont été conduites au sein des animaleries protégées de l'AFSSA-site de Ploufragan (niveau de confinement 3). Soixante-douze porcs EOPS, indemnes de PCV-2, sont utilisés dans chacune des expérimentations.

1.2. Protocoles expérimentaux :

1.2.1. Quantification de la transmission intra- et inter-case

Le premier essai consiste à mettre en contact des porcs inoculés par le PCV-2 avec des porcs EOPS sentinelles en contact direct (4 répétitions de contacts 4X4) et en contact indirect (2 répétitions de contacts 8X8) (figure 1a). Pour le contact indirect, les parcs des porcs inoculés et contacts sont séparés de 10 cm l'un de l'autre. Les porcs sont suivis jusque 42 jours post-inoculation.

1.2.2. Caractérisation de la période infectieuse

Dans cette expérimentation, « l'infectiosité » d'un porc se définit comme son aptitude à infecter un autre porc sensible. Le principe de l'essai est la mise en contact successive de groupes d'animaux susceptibles avec des animaux inoculés, à différents temps post-inoculation (J0). Six groupes de 4 porcs EOPS sont ainsi mis en contact (pendant 2 jours, puis retirés) avec le groupe des 4 porcs inoculés, respectivement à J4, J11, J18, J25, J32 et J39 post-inoculation. Le principe est de dénombrer le nombre d'infections primaires (liées au contact avec les porcs inoculés) dans chacun des groupes pour estimer le potentiel infectieux des animaux inoculés en fonction du temps (figure 1b).

1.3. Inoculum et suivi du statut PCV-2 des animaux

Les porcs sont inoculés à raison de 5ml en intra-trachéal + 1ml en intra-musculaire d'une suspension de PCV-2 titrant à 10^5 TCID₅₀/ml (Grasland et al., 2005). Le statut PCV-2 des animaux est déterminé de manière bi-hebdomadaire en PCR quantitative

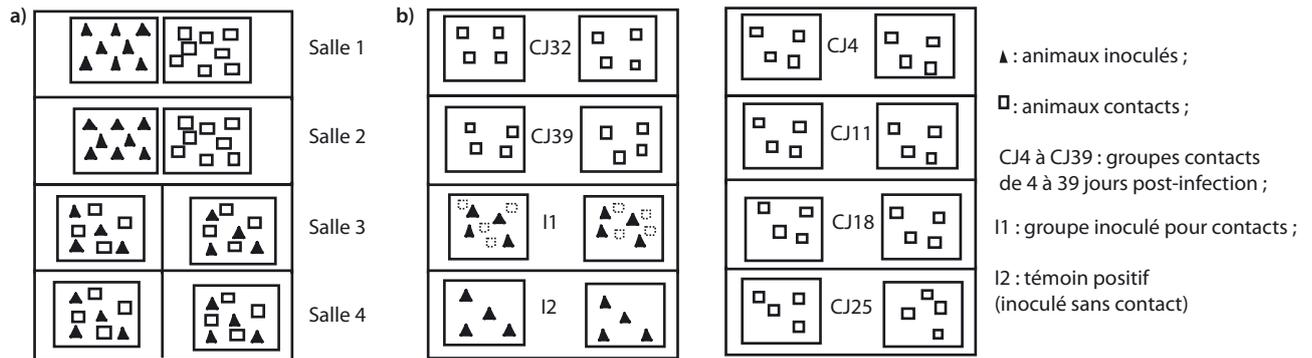


Figure 1- Protocoles expérimentaux pour quantification de la transmission intra- et inter-case (a) ; et caractérisation de la période infectieuse (b)

(Grasland et al., 2005) et le statut sérologique de façon hebdomadaire (Blanchard et al., 2003).

1.4. Analyse des données

La proportion d'individus infectieux observée dans le premier essai, à chaque intervalle de temps, permet d'estimer par maximum de vraisemblance le R_0 intra- et inter-case. Plusieurs hypothèses sont formulées sur la fin de l'excrétion en fonction des résultats sérologiques et de PCR quantitative.

Le second essai repose sur l'hypothèse d'un paramètre de transmission (β) non constant et variant en fonction du temps depuis inoculation. Une estimation paramétrique de l'évolution de β au cours du temps est obtenue en maximisant la vraisemblance mathématique du nombre d'infections primaires observées dans chaque groupe contact et en faisant plusieurs hypothèses sur la fonction associée (log-normale, Gamma, Weibull).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats obtenus en transmission directe et indirecte montrent une différence significative entre les deux modes de transmission, la transmission étant beaucoup plus efficace en intra-case ($R_0=5,5$ [3,3-9,0] versus 0,58 [0,23-1,47] en inter-case). Le R_0 [intra-case] est plus grand (8,9 [5,1-15,4]) lorsque la fin d'excrétion est supposée être liée à la fois à la séroconversion et au déclin de la charge génomique (animaux infectieux pendant 32 jours en moyenne dans cette hypothèse contre seulement 17 jours avec la seule séroconversion comme témoin de l'arrêt d'excrétion). Ce premier essai montre donc une influence importante de l'hypothèse de fin d'excrétion sur l'estimation de la durée moyenne de la période infectieuse. La seconde expérimentation a permis de mieux estimer cette durée ainsi que d'en décrire les caractéristiques. La distribution décrivant l'infectiosité en fonction du temps la plus en adéquation avec les données observées est une fonction de type log-normale (figure 2). Cette fonction met en évidence un accroissement de l'infectiosité à partir du 8^{ème} jour post-infection (JPI) et le pic

d'infectiosité est atteint à 15 JPI, ce qui est cohérent avec les marqueurs biologiques (sérologie, PCR). Le potentiel infectieux décroît ensuite pour devenir négligeable après 55 JPI. Le R_0 estimé à partir de cet essai (intégrale de la fonction décrivant le potentiel infectieux) est équivalent (5,8 [1,8-10,1]) à celui estimé précédemment.

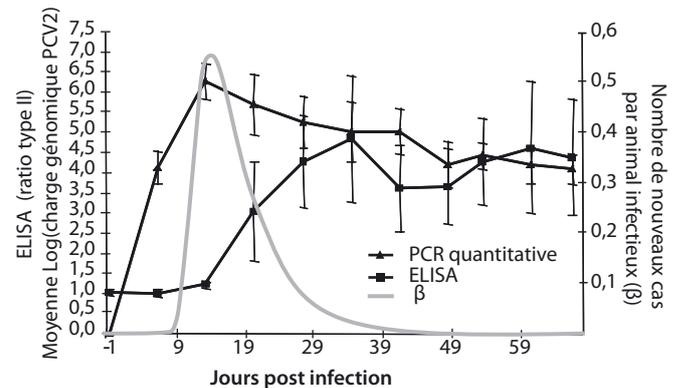


Figure 2 - Potentiel infectieux des animaux inoculés en fonction du temps, relation avec les paramètres biologiques (PCR, Sérologie)

CONCLUSION

Les résultats obtenus dans ces expérimentations ont permis d'estimer les paramètres clés d'un modèle épidémiologique d'infection par le PCV-2. Les résultats montrent que le regroupement des animaux en cases est un élément important à prendre en compte de même que la variation du potentiel infectieux des animaux en fonction du temps. L'estimation, par l'approche expérimentale, des paramètres d'un modèle renforce la qualité des simulations qui peuvent être produites en modélisation épidémiologique.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été partiellement financé par le projet transversalité AFSSA/INRA MODPROPAG.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Blanchard, P., Mahé, D., Cariolet, R., Truong, C., Le Dimna, M., Arnauld, C., Rose, N., Eveno, E., Albina, E., Madec, F., Jestin, A., 2003. An ORF2 protein-based ELISA for porcine circovirus type 2 (PCV-2) antibodies in post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Microbiol.*, 94, 183-194.
- Grasland, B., Loizel, C., Blanchard, P., Oger, A., Nignol, A.C., Bigarré, L., Morvan, H., Cariolet, R., Jestin, A., 2005. Reproduction of PMWS in immunostimulated SPF piglets transfected with infectious cloned genomic DNA of type 2 porcine circovirus. *Vet. Res.*, 36, 685-697.