

# Vaccination et maîtrise de la propagation des agents pathogènes en élevage porcin

Nicolas ROSE et Mathieu ANDRAUD

Unité Epidémiologie et Bien-être du Porc, Anses-laboratoire de Ploufragan-Plouzané, BP 53, 22440 Ploufragan

*nicolas.rose@anses.fr*

## Vaccination et maîtrise de la propagation des agents pathogènes en élevage porcin

L'efficacité vaccinale est souvent évaluée du point de vue de la protection individuelle clinique conférée. Pour certains vaccins, une diminution de l'excrétion du pathogène chez les individus vaccinés est aussi documentée, suggérant une potentielle diminution de la transmission entre individus. En outre, la vaccination induit une réponse immunitaire chez l'hôte réduisant potentiellement la sensibilité à l'infection par rapport à des individus immunologiquement naïfs. Résultat collectif de vaccinations individuelles, les programmes de vaccination impactent plus globalement la diffusion de l'agent pathogène à l'échelle d'une population. Au-delà de la protection individuelle conférée lors des campagnes de vaccination de masse, la protection indirecte des individus non-immunisés en contact avec les individus vaccinés contribue également à l'échelle de la population à la maîtrise de la diffusion de l'agent pathogène, phénomène dénommé immunité de troupeau ou plus répandu sous son terme anglophone « herd immunity ».

La propagation des agents pathogènes en production porcine est directement liée à la couverture vaccinale requise à l'échelle de la population et aux caractéristiques de diffusion de l'agent pathogène considéré ( $R_0$ ). La mise en place de programmes de vaccination requiert donc des connaissances quantitatives sur l'efficacité des vaccins en termes de réduction de la transmission. Ces données peuvent être obtenues en mettant en place des études expérimentales ou à partir de données observationnelles obtenues en conditions réelles. Ce type de données quantitatives existe principalement pour les grandes maladies infectieuses qui ont aujourd'hui été éradiquées. Un manque important d'information est cependant identifié pour les maladies enzootiques qui font le quotidien de la pathologie en élevage ainsi que sur les facteurs de variations pouvant modifier l'efficacité des vaccins.

## The use of vaccines to control pathogen spread in pig herds

Vaccine efficacy has often been studied from the viewpoint of individual direct clinical protection. For several vaccines, a decrease in pathogen shedding in vaccinated animals has also been documented, which suggests that transmission between individuals has the potential to be reduced. In addition, vaccination induces an immune response in the host potentially decreasing susceptibility to infection in comparison with immunologically naïve animals. As a collective result of individual vaccinations, vaccine programmes generally have a wider impact on pathogen diffusion at the population scale. Beyond the individual protection conferred by mass vaccination campaigns, the indirect protection of non-immune individuals in contact with those that have been vaccinated also contributes to controlling pathogen spread at the population scale; a phenomenon known as herd immunity.

Pathogen spread within pig populations is strongly related to the required vaccine coverage at the population level and to pathogen characteristics in terms of diffusion ( $R_0$ ). Before setting up vaccination programmes, it is therefore necessary to have quantitative knowledge on vaccine efficacy as regards transmission reduction. These data can be obtained by carrying out experimental studies or observational protocols in real conditions. These quantitative data have mainly been estimated for major infectious diseases which have now been eradicated. A great gap in knowledge has however been identified for enzootic diseases which are daily impacting the swine sector as well as for the source of variation responsible for a decrease in vaccine efficacy as compared to experimental assessments.

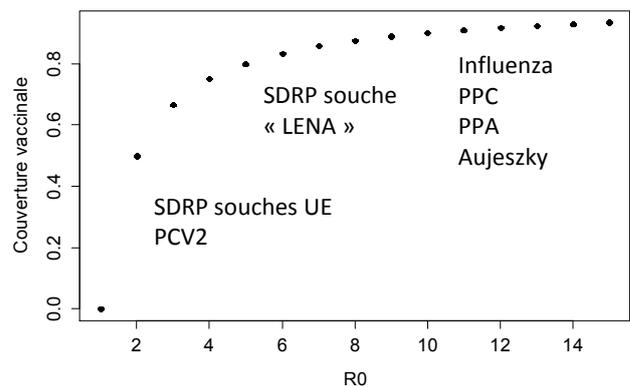
## INTRODUCTION : EFFET DES VACCINS A L'ECHELLE DE LA POPULATION

L'effet principalement étudié des vaccins utilisés en production porcine et plus généralement chez les animaux de production, réside dans l'effet individuel direct. Le principal impact attendu repose sur une diminution significative des signes cliniques de la maladie contre laquelle les animaux sont vaccinés. La diminution de l'excrétion du pathogène chez l'animal vacciné est aussi documentée pour certains vaccins. Cependant, il est bien établi que la majorité des vaccins utilisés en médecine humaine et vétérinaire ne confèrent qu'une protection partielle, réduisant seulement sans totalement le prévenir le risque d'infection (Halloran *et al.*, 1992). Tous les vaccins utilisés en production porcine peuvent être considérés comme tel.

L'effet de programmes de vaccination à l'échelle de la population générale est le résultat d'un impact collectif de vaccinations individuelles sur la transmission de l'infection au sein de cette population. Alors que la protection individuelle est la cible privilégiée des programmes de vaccination de masse (vaccination simultanée de l'entière population), l'effet global sur la population contribue également indirectement à la protection individuelle *via* le principe « d'immunité de troupeau » connue sous le vocable anglophone « herd immunity ». L'impact à l'échelle de la population d'un programme de vaccination dépend de trois facteurs principaux. En premier lieu, il est très dépendant de l'épidémiologie du pathogène et plus spécifiquement du **potentiel de transmission** de l'agent infectieux. Cette caractéristique est plus globalement résumée par le nombre de reproduction de base ou  $R_0$ . Ce paramètre correspond au nombre moyen d'individus infectés générés par un individu infectieux pendant toute la durée de son excrétion et dans une population de grande taille et totalement sensible. En second lieu, il dépend de l'aptitude du vaccin à modifier la contribution de l'individu à la transmission de l'infection au sein de la population, ce qui peut être résumé par **l'efficacité vaccinale** vis-à-vis de la transmission. Cette caractéristique combine à la fois la réduction de la sensibilité à l'infection *via* un certain niveau de protection directe individuelle et l'effet du vaccin sur la réduction de l'infectiosité (capacité à transmettre l'infection). Pour ce dernier paramètre il peut s'agir d'une réduction de la durée de transmission du pathogène et/ou de la quantité d'agents infectieux excrétés. En troisième lieu, l'impact à l'échelle de la population dépend également du programme de vaccination et en particulier du taux de **couverture vaccinale** au sein de la population (Farrington, 2003). Cette dernière caractéristique est étroitement liée au nombre de reproduction de base spécifique à l'agent pathogène. D'un point de vue général et toutes choses étant égales par ailleurs, plus la valeur du  $R_0$  est élevée, plus l'éradication du pathogène dans la population est difficile à atteindre.

Dans une population homogène, c'est à dire où la probabilité de contact entre tous les individus est considérée comme égale, l'éradication du pathogène peut être atteinte si la proportion  $p$  d'individus immunisés est supérieure à une valeur critique  $P_0 = 1 - \frac{1}{R_0}$ . Pour éradiquer l'infection, le nombre de reproduction effectif (réel au sein de la population vaccinée intégrant l'efficacité vaccinale et le taux de couverture) noté  $R$  doit être abaissé en dessous de 1. Il correspond à la modification de la transmission du pathogène en raison d'une immunisation efficace d'une proportion  $p$  de porcs au sein de la population. Ainsi si  $x = 1 - p$ ,  $x$  correspondant à la fraction non immunisée

dans la population et  $R = R_0 x$  devant être plus petit que 1 pour atteindre l'éradication, la fraction critique de la population devant être immunisée est  $P_0 = 1 - \frac{1}{R_0}$ . De cette relation, découle directement que plus le  $R_0$  est élevé plus le niveau de couverture requis pour éliminer l'agent pathogène est important (figure 1). En considérant une efficacité vaccinale complète vis-à-vis de l'agent infectieux, il découle que la fraction de la population vaccinée ne peut plus être infectée. En conséquence le nombre d'individus infectieux est à son tour diminué, permettant ainsi la réduction de la force d'infection exercée sur les individus non-vaccinés. Chaque individu vacciné contribue ainsi à la protection globale de la population, ce qui correspond au concept « d'immunité de troupeau » (Anderson, 1992).



**Figure 1** - Relation entre le taux de couverture vaccinale dans la population (proportion de la population devant être immunisée) en fonction de la valeur du  $R_0$  (cas particulier où le vaccin est considéré comme conférant une protection « parfaite »)

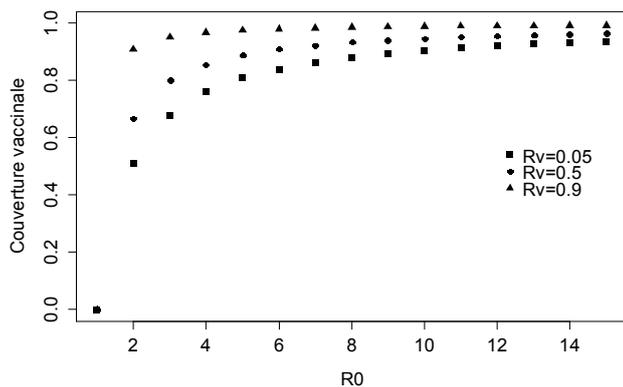
Cette relation entre couverture vaccinale et  $R_0$  permet de prédire le bénéfice de la vaccination en terme de réduction du nombre d'individus infectieux lorsque le processus infectieux aura atteint un équilibre en fonction de la couverture vaccinale qu'il est possible d'apporter de par les contraintes financières et techniques (possibilité de vacciner qu'une partie troupeau par exemple). Pour un agent infectieux tel que le PCV2 ou une souche Européenne du virus SDRP pour lesquels un nombre de reproduction de 5 a été estimé (Andraud *et al.*, 2008 ; Rose *et al.*, 2015), une couverture vaccinale de 80% de la population devrait théoriquement permettre l'extinction de l'infection. Cependant un taux de couverture effectif  $p_E$  atteignant 50% de la population permettrait une réduction du nombre d'individus infectés d'environ 62% ( $\frac{p_E}{P_0} * 100$ ).

Un des facteurs clefs à prendre en compte sur le terrain est que la protection conférée par la très grande majorité des vaccins n'est pas totale. Dans ce cas le seuil critique s'applique à la proportion de la population *devant* être immunisée (selon le niveau d'immunisation conférée par le vaccin). Une protection partielle peut avoir différentes origines : le vaccin peut réduire la sensibilité des porcs à l'infection (réduisant ainsi le risque de s'infecter) ; il peut aussi diminuer la transmission du pathogène une fois que le porc est vacciné, ou il peut accélérer l'élimination du pathogène chez l'animal et réduire ainsi la durée d'excrétion de ce dernier. Ces types de vaccins imparfaits sont souvent dénommés "leaky vaccines" dans le monde Anglo-Saxon. De la même manière, un seuil critique de couverture vaccinale peut être défini en considérant un nombre de

reproduction spécifique à une population vaccinée,  $R_v$ , paramètre correspondant au nombre de cas secondaires produits par un individu infectieux lorsque l'entièreté de la population est vaccinée. Le seuil critique de couverture vaccinale devient alors

$$V_c = \frac{R_0 - 1}{R_0 - R_v}$$

L'éradication de l'infection nécessite dans ce cas un  $R_v$  inférieur à 1. La figure 2 montre que lorsqu'un vaccin est imparfait et que les animaux vaccinés ne reçoivent alors qu'une protection partielle, l'éradication est alors possible tant que  $R_v < 1$ , mais plus  $R_v$  est proche de 1 (vaccin de très faible efficacité), plus la proportion de la population à immuniser doit être importante.



**Figure 2** - Evolution de la couverture vaccinale (proportion de la population à vacciner) en fonction du  $R_0$  et pour différentes valeurs de  $R_v$

L'établissement de programmes de lutte utilisant l'outil vaccinal à l'échelle de la population nécessite ainsi des données quantitatives sur l'aptitude des vaccins à diminuer la transmission des pathogènes au sein de la population cible. Les sections suivantes viseront à (1) décrire les approches méthodologiques disponibles pour l'estimation du nombre de reproduction en population vaccinée en comparant des approches expérimentales et observationnelles, (2) synthétiser les données existantes pour les différents pathogènes porcins ainsi que les limites d'utilisation de ces données. Les conséquences appliquées de ces différents aspects théoriques seront ensuite mises en perspective avec les différentes pratiques et protocoles de vaccination utilisés classiquement en élevage porcin.

## 1. COMMENT EVALUER L'IMPACT D'UN VACCIN SUR LA TRANSMISSION D'UN AGENT PATHOGENE

Afin d'envisager l'utilisation d'un vaccin en tant qu'outil épidémiologique pour éradiquer ou au moins diminuer l'impact d'une maladie sur la population, il est crucial que le vaccin puisse réduire significativement la propagation du pathogène au sein de la population. Les études classiques basées sur le principe d'une vaccination suivie d'une épreuve virulente ne permettent pas de produire d'informations sur la transmission du pathogène en tant que telle (comment il se transmet et à quel taux), dans la mesure où elles se focalisent sur les caractéristiques de l'infection qui sont importantes pour le porc au niveau individuel. Il est donc nécessaire d'étudier comment le pathogène se propage au sein d'une population vaccinée et quels facteurs sont susceptibles de modifier la transmission.

Des études purement qualitatives décrivant la transmission du pathogène à des animaux contacts sensibles ne permettent pas de répondre aux questions portant sur (i) l'ampleur du phénomène de transmission et (ii) les différences observées en terme de transmission entre populations vaccinées et non vaccinées sont-elles effectives et significatives. Afin de répondre à ces questions centrales, le taux de transmission doit être quantifié. Les données pouvant être utilisées pour estimer le taux de transmission peuvent être obtenues à partir d'études expérimentales en conditions contrôlées ou d'études observationnelles en conditions réelles. La spécificité des processus infectieux étudiés est que les différentes incidences d'infection au sein de différents groupes dans la même population sont dépendantes, à l'origine de processus infectieux dynamiques non linéaires. Dans ce cas particulier, les modèles mathématiques non-linéaires sont utiles pour formuler des hypothèses sur les mécanismes et types de transmissions en jeu, comprendre les processus épidémiologiques et évaluer l'effet potentiel de mesures de lutte (Bouma, 2005).

### 1.1. Approches expérimentales : expériences de transmission

L'efficacité d'un vaccin vis-à-vis de la réduction de la transmission de l'agent pathogène doit être évaluée au sein de groupes homogènes, ce qui implique que tous les porcs d'un même groupe, y compris les animaux contacts, doivent être vaccinés alors que les porcs du groupe témoin ne le sont pas. Les porcs au sein des groupes sont supposés être tous comparables, c'est-à-dire présentant une sensibilité à l'infection identique et une infectiosité comparable une fois infectés. Ils doivent de plus se mélanger librement au sein du groupe afin de vérifier l'hypothèse d'une probabilité égale de contacts entre les porcs du groupe. Le taux de transmission ne peut pas être estimé correctement en mettant en jeu des groupes qui seraient hétérogènes (en ajoutant par exemple des animaux contacts totalement sensibles au sein d'un groupe d'animaux vaccinés puis infectés). La vaccination réduit généralement à la fois le niveau de sensibilité à l'infection et le niveau d'excrétion du pathogène une fois infecté. L'inoculation de porcs non vaccinés au sein d'un groupe de porcs contacts vaccinés peut potentiellement conduire à une excrétion prolongée de l'agent pathogène parce que les animaux non vaccinés et inoculés sont plus infectieux que des porcs vaccinés puis inoculés. L'autre cas de figure où des porcs non-vaccinés sont mis en contact avec des porcs vaccinés et inoculés peut potentiellement aussi conduire à une diffusion prolongée en raison d'une plus grande sensibilité à l'infection des porcs contacts.

Trois méthodes d'estimation sont décrites dans la littérature pour traiter ce type de données. Le principe de l'analyse statistique de données expérimentales de transmission peut tout d'abord être basé sur l'état final du processus épidémique observé au cours de l'expérimentation (De Jong et Kimman, 1994). L'algorithme de taille finale (Final Size algorithm ; FS) consiste à calculer les probabilités de chaque état final possible (Velthuis *et al.*, 2007). Ainsi pour un essai mettant en jeu cinq individus infectieux et cinq porcs sensibles ( $S_0 = 5, I_0 = 5$ ), l'ensemble des observations possibles lorsque le processus infectieux est achevé est  $(S, I) \in \{(5,0), (4,0), (3,0), (2,0), (1,0), (0,0)\}$ . A chacun de ces états correspond une probabilité dépendant du nombre de reproduction de base  $R_0$ . Ce nombre est estimé en confrontant les résultats de l'expérimentation avec les probabilités associées par la méthode du maximum de vraisemblance.

L'algorithme d'états transitoires (Transient State algorithm ; TS) repose en revanche sur une version continue en temps du précédent et nécessite des calculs complexes de par sa récursivité et ne peut par conséquent être utilisé que pour des essais avec un nombre d'animaux limité (Velthuis *et al.*, 2007).

Comme les méthodes précédentes, la méthode d'estimation par la formule des martingales proposée par Becker (1989) nécessite de renseigner les nombres initiaux d'individus sensibles et infectieux, ainsi que l'état final du système, *i.e.* le nombre d'individus sensibles en fin d'expérimentation. Cette méthode est préférentiellement utilisée pour des tailles de population importante et, de fait, peu adaptée aux conditions expérimentales. Cependant, lorsque toutes les réplifications d'un essai de transmission résultent en l'infection de l'ensemble des individus initialement sensibles, les estimations issues des deux premiers algorithmes tendent vers l'infini ; la méthode des martingales permet quant à elle une estimation du  $R_0$  en évaluant la « perte d'infectiosité », prenant en compte la durée d'excrétion restante pour les individus infectieux après l'infection du dernier contact.

Une autre approche repose sur l'étude de la cinétique des nouvelles infections parmi les animaux sentinelles au cours de l'essai expérimental. Ici, l'estimation du nombre de reproduction se déduit des estimations indépendantes du taux de transmission, communément noté  $\beta$ , et de la durée d'infectiosité ( $1/\sigma$ ) :  $R_0 = \beta/\sigma$ . L'approche est plus dynamique et tire parti des données longitudinales de suivi du statut des animaux en fonction du temps tout au long de l'expérimentation. Becker (1989) a proposé l'utilisation d'un modèle linéaire généralisé (GLM) pour estimer le taux de transmission d'un agent pathogène dans une population. Cette approche permet de prendre en compte une hétérogénéité au sein des individus infectieux mais considère une sensibilité égale pour l'ensemble des individus sensibles. L'utilisation des GLM trouve sa limite lorsqu'une structure de contact spécifique est étudiée (e.g. intra- et inter-case ; Klinkenberg *et al.*, 2002a) ou une hétérogénéité est introduite parmi les individus sensibles (e.g. présence ou non d'anticorps d'origine maternelle ; Cador *et al.*, 2016). Le traitement statistique de ces données nécessite alors l'écriture explicite et la maximisation de la fonction de vraisemblance faisant le lien entre le modèle théorique et les données observées. Enfin, la durée de la période infectieuse est souvent évaluée à partir des résultats virologiques et sérologiques individuels à l'aide de modèles de survie paramétriques. Ces études requièrent un suivi rapproché individuel des animaux dans le temps afin de déterminer précisément le nombre de nouvelles infections se produisant entre deux temps de prélèvement. Le protocole (nombre de porcs devant être inoculés, nombre de porcs contacts, intervalle de temps entre deux prélèvements) doit être déterminé en fonction des connaissances disponibles sur les caractéristiques de transmission du pathogène. Par exemple un pathogène tel que les virus influenza qui se transmet rapidement sur une courte période (5-6 jours) nécessitera une fréquence de prélèvement élevée quotidienne voire inférieure contrairement à d'autres pathogènes où la durée d'excrétion est très prolongée avec un taux de transmission quotidien beaucoup plus faible (virus du SDRP, PCV2).

### 1.2. Approches observationnelles en conditions réelles

Les limites potentielles de l'approche expérimentale résident dans l'extrapolation des résultats obtenus aux conditions de terrain. Lors d'infections expérimentales, le processus

infectieux est souvent reproduit dans sa pureté (sans co-infection, sur une population de faible taille et peu dense et très homogène). En cela, les estimations obtenues peuvent sensiblement différer par rapport à la situation réelle où des co-infections sont systématiquement présentes. En conséquence, une étude observationnelle en conditions réelles est une étape ultime pour l'évaluation d'un vaccin lorsqu'il est possible de la mettre en place. Cependant, ces études sont souvent basées sur un suivi longitudinal de chaînes d'infection en utilisant un descripteur de l'infection par le pathogène chez les individus. La sérologie est généralement utilisée car souvent la seule solution envisageable en termes de coût et de faisabilité pour des études à grande échelle en élevage où des grandes populations sont prélevées. Cependant, l'utilisation de l'outil sérologique nécessite de pouvoir distinguer clairement les anticorps marqueurs de l'infection d'éventuels anticorps induits par la vaccination. Ceci est possible uniquement lorsque des vaccins marqués sont utilisés (vaccins délétés ou DIVA) comme ceux utilisés pour la maladie d'Aujeszky. En étudiant des chaînes d'infection observées basées sur la séroconversion contre la protéine gE au sein de troupeaux de truies vaccinées tous les 4 mois, seuls des épisodes infectieux mineurs ont été observés au cours d'une étude menée aux Pays-Bas, et ce malgré l'introduction régulière d'animaux sensibles au sein du troupeau. Dans cette étude, le nombre de reproduction  $R$  a été estimé à 0,7 pour ces populations vaccinées (Van Nes *et al.*, 1996). L'objectif d'une autre étude de terrain conduite aux Pays-Bas également a été de comparer le nombre de vaccinations Aujeszky réalisées chez les porcs en croissance pour une meilleure maîtrise de l'infection : une seule injection (autour de 14 semaines d'âge) versus deux injections (11 et 15 semaines d'âge ; Stegeman *et al.*, 1995). Les auteurs ont utilisé des données sur la seroconversion observée contre la protéine gE pour estimer le nombre de reproduction en utilisant la même approche que celle décrite pour les expériences de transmission, c'est-à-dire un modèle stochastique de type SIR représentant les chaînes d'infection conduisant à une distribution de la taille de l'épidémie observée à la fin du processus infectieux (fréquence de porcs ayant des anticorps anti gE en fin d'engraissement). En utilisant ces données, les auteurs ont montré que la double vaccination réduisait le nombre de reproduction de 3,5 (vaccination simple) à 1,5 (double) sans conduire à la totale éradication ( $R > 1$ ). Des divergences entre études de terrain et études expérimentales peuvent dépendre de différents paramètres tels que le statut de l'animal au moment de la vaccination, une vaccination moins bien réalisée en conditions réelles, des facteurs bioclimatiques, d'autres infections intercurrentes, *etc.*

## 2. DONNEES DISPONIBLES SUR LA QUANTIFICATION DE LA TRANSMISSION DE PATHOGENES AU SEIN DES POPULATIONS PORCINES

Un résumé des données quantitatives disponibles sur l'évaluation de l'efficacité des vaccins vis-à-vis de la réduction de la transmission des principaux pathogènes impliqués en production porcine est présenté dans le tableau 1. Les études les plus nombreuses portent sur la maladie d'Aujeszky et la peste porcine classique en raison de l'importance de ce type d'information pour la mise en place de plans d'éradication de ces maladies réglementées. La majorité des études ont été réalisées en conditions expérimentales, sauf pour la maladie d'Aujeszky pour laquelle plusieurs études d'évaluation en conditions réelles ont été conduites à la fin des années 90.

Généralement, une bonne concordance est observée entre les résultats des différentes études publiées montrant soit une aptitude des vaccins à abaisser significativement le taux de transmission (avec parfois un nombre de reproduction attendu significativement plus petit que 1 en conditions expérimentales pour la maladie d'Aujeszky, la peste porcine classique ou le SDRP) ; soit une absence d'effet sur la transmission (vaccination mycoplasme). Les données disponibles sont très utiles pour incorporer les estimations de paramètres aux modèles épidémiologiques mis en place pour assister les décisions des gestionnaires du risque (Backer *et al.*, 2009). Néanmoins, des différences observées entre les estimations en conditions

expérimentales et en conditions réelles suggèrent que les effets des vaccins peuvent potentiellement être modulés par des interactions complexes entre facteurs de risque tels la souche virale, l'hétérogénéité de contact au sein de la population, les co-infections ou encore les conditions d'élevage. A ce titre, davantage d'études expérimentales seraient nécessaires pour évaluer l'effet de la vaccination sur la transmission d'un pathogène en présence d'une co-infection, notamment parce que de nombreux pathogènes d'intérêt en production porcine sont plus impliqués dans des syndromes tels que le complexe respiratoire porcine que dans de pures maladies monofactorielles.

**Tableau 1** – Synthèse des principaux travaux quantitatifs d'évaluation de l'effet de la vaccination sur la transmission des pathogènes porcins

	Publications	Nombre de publications	Effet principal	Concordance entre études	Types d'études	Commentaires
Maladie d'Aujeszky	(De Jong et Kimman, 1994 ; Stegeman <i>et al.</i> , 1995 ; Bouma <i>et al.</i> , 1996 ; Van Nes <i>et al.</i> , 1996 ; Bouma <i>et al.</i> , 1997a ; b ; Visser, 1997 ; Van Nes, 2001 ; Bouma, 2005)	9	Réduction significative de la transmission	Bonne pour les études expérimentales	Etudes expérimentales et de terrain	Les études de terrain indiquent de potentielles limites aux estimations expérimentales
Peste Porcine Classique	(Bouma <i>et al.</i> , 2000 ; Moormann <i>et al.</i> , 2000 ; De Smit <i>et al.</i> , 2001 ; Klinkenberg <i>et al.</i> , 2002b ; Dewulf <i>et al.</i> , 2004 ; Eblé <i>et al.</i> , 2013 ; Eblé <i>et al.</i> , 2014)	7	Réduction significative de la transmission	Bonne	Etudes expérimentales	Variabilité des résultats selon les vaccins, la voie d'administration et le délai vaccination-épreuve
<i>Mycoplasma Hyopneumoniae</i>	(Meyns <i>et al.</i> , 2006 ; Villarreal <i>et al.</i> , 2011)	2	Absence de réduction de la transmission	Bonne	Etudes expérimentales et de terrain	
<i>Actinobacillus Pleuropneumoniae</i>	(Velthuis <i>et al.</i> , 2003)	1	Réduction de l'infectiosité seule	/	Etudes expérimentales	Evaluation séparée de la sensibilité et de l'infectiosité
SDRP	(Nodelijk <i>et al.</i> , 2001 ; Pileri <i>et al.</i> , 2015 ; Rose <i>et al.</i> , 2015)	3	Réduction significative de la transmission	Bonne	Etudes expérimentales	Bons résultats avec un vaccin et une souche d'épreuve de même génotype
Influenza	(Romagosa <i>et al.</i> , 2011)	1	Réduction significative de la transmission	/	Etudes expérimentales	Réduction significative même avec une souche hétérologue
PCV2	(Rose <i>et al.</i> , 2016)	1	Réduction significative de la transmission	/	Etudes expérimentales	Evaluation avec une souche hétérologue à celle du vaccin

### 3. SOURCE DE VARIATION DE L'EFFICACITE VACCINALE ET CONSEQUENCES PRATIQUES SUR LES PROTOCOLES DE VACCINATION

L'efficacité théorique d'un vaccin vis-à-vis de la transmission d'un agent pathogène peut être considérablement réduite sous

l'influence de différents facteurs. L'identification de ces facteurs limitants est importante pour une utilisation optimale des vaccins en élevage et l'adaptation des protocoles correspondants.

Par ailleurs, le schéma de vaccination en élevage doit être mis en place en considérant l'objectif principal recherché : s'agit-il

de protéger les porcelets dans leur jeune âge pour limiter la propagation du pathogène à ce stade ? L'objectif est-il de limiter la circulation du pathogène sur le troupeau de reproducteurs qui constitue un réservoir et une source permanente de réinfection ; ou encore tendre vers un objectif d'assainissement total à l'échelle du troupeau ?

Nous verrons successivement dans cette partie les facteurs limitant l'efficacité vaccinale vis-à-vis de la transmission du pathogène à prendre en compte dans la définition des programmes de vaccination ainsi que l'adaptation des protocoles en lien avec l'objectif recherché.

### 3.1. Facteurs de réduction d'efficacité vaccinale

Les particularités de la vaccination en production porcine résident dans l'immunisation active d'animaux très jeunes alors qu'ils ont généralement des taux élevés d'anticorps maternels vis-à-vis du pathogène lorsque celui-ci est installé de manière enzootique dans le troupeau. Une expérimentation récente a montré que la réponse vaccinale humorale et cellulaire était modifiée chez des porcelets ayant de forts taux d'anticorps neutralisants au moment de la vaccination (Fablet *et al.*, 2016). Contrairement aux porcelets dépourvus d'anticorps neutralisants au moment de la vaccination qui eux présentent une virémie vaccinale dès deux semaines post-vaccination, une réponse interféron gamma rapide et une séroconversion dès 7 jours post-vaccination, les porcelets ayant des anticorps neutralisants n'ont pour leur part montré aucune réponse immunitaire suite à la vaccination ou faible et très retardée (après 8 semaines post-vaccination). A l'instar des résultats disponibles pour le virus de la maladie d'Aujeszky (Bouma *et al.*, 1997b), d'autres travaux complémentaires seraient nécessaires pour évaluer si ce défaut de réponse immunitaire chez les animaux vaccinés abaisse le niveau de protection du vaccin et l'impact théorique qu'il a sur la diminution de la transmission (Rose *et al.*, 2015).

Outre cette interférence entre les anticorps d'origine maternelle et la vaccination, certaines maladies se transmettent par voie verticale et sont susceptibles de conduire à la naissance de porcelets virémiques (PCV2, SDRP par exemple). La vaccination contre ces maladies étant mise en place généralement au sevrage à 3 ou 4 semaines d'âge, certains animaux peuvent donc être vaccinés en pleine phase virémique dans des élevages qualifiés « d'instables ». Les conséquences d'une vaccination d'un animal virémique sont mal connues mais il est très probable que le système immunitaire sollicité par l'infection intercurrente ne soit pas à même de répondre efficacement au challenge vaccinal et que l'effet de la vaccination soit très réduit voir annulé. Sous certaines circonstances (vaccin atténué), il est également possible d'imaginer de potentielles conséquences délétères en cas de « co-infection » simultanée entre la souche sauvage et la souche vaccinale vivante modifiée pouvant conduire à des phénomènes de recombinaison.

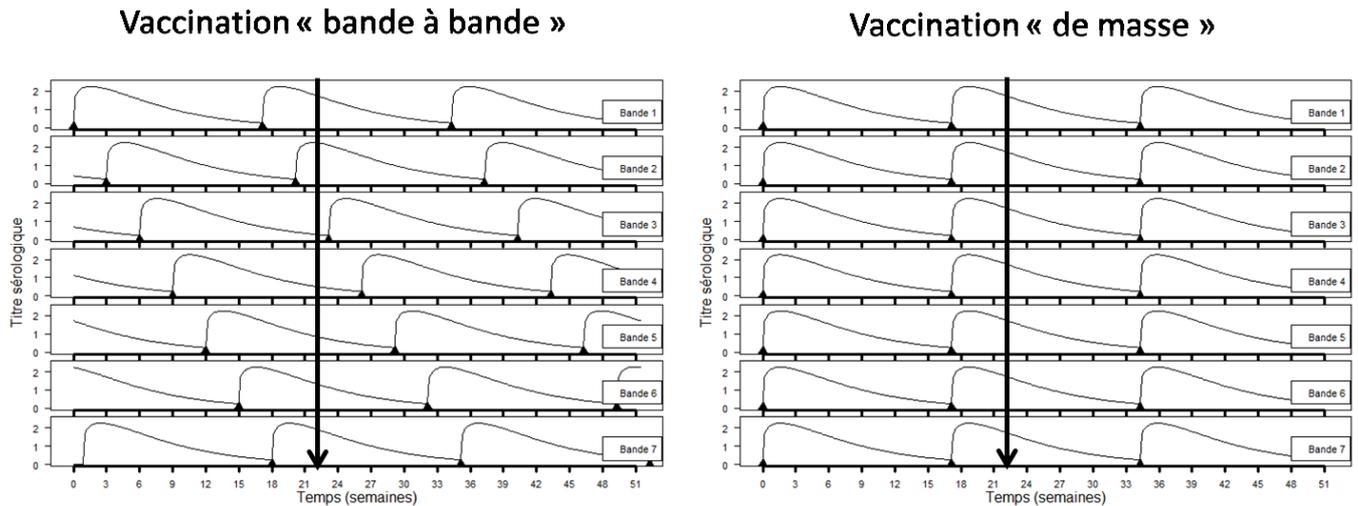
L'influence d'autres circonstances sur la qualité de la réponse immunitaire post-vaccinale telles que la présence de co-infections par différents pathogènes ou l'existence de conditions d'élevage très dégradées, est encore très mal connue et mériterait d'être davantage étudiée.

En revanche, il a été montré que certains contaminants alimentaires (mycotoxines) pouvaient considérablement affecter la qualité de la réponse immunitaire suite à une vaccination comme par exemple celle réalisée contre le virus du SDRP (Savard *et al.*, 2015).

### 3.2. Adaptation du protocole vaccinal à l'objectif recherché

Les programmes de vaccination sont établis en production porcine en fonction de l'objectif recherché qui peut être différent en fonction de l'agent et/ou de la situation de l'élevage. Certains vaccins visent exclusivement les reproducteurs afin de les protéger contre la pathologie de la reproduction engendrée par l'agent pathogène (cas du parvovirus porcin par exemple). D'autres vaccins sont à la fois utilisés chez les reproducteurs ou chez les porcs en croissance. Dans ce dernier cas, la vaccination du jeune porcelet vise à le protéger directement de l'exposition aux agents pathogènes ciblés au cours de sa phase de croissance (vaccination SDRP, PCV2, Mycoplasme). La vaccination des reproducteurs est aussi souvent mise en place afin de conférer spécifiquement un certain niveau de protection aux porcelets *via* le transfert de l'immunité colostrale. Le schéma de vaccination consiste alors en un rappel en fin de gestation chez la truie pour optimiser le transfert d'immunité colostrale à la descendance (vaccination contre la grippe, le SDRP, le PCV2, la colibacillose...). L'objectif à minima dans ce cas est une protection clinique des porcelets pendant leur phase colostrale. Cependant cette immunité passive peut également modifier la propagation du pathogène dans le jeune âge du porcelet. Dans le cas de la grippe, il a été récemment montré au cours d'une expérience de transmission impliquant des porcelets issus de truies vaccinées ou non vaccinées que la présence d'anticorps maternels chez les porcelets diminuait significativement la transmission du virus mais pas suffisamment pour bloquer sa propagation dans la population. De plus le niveau de propagation dans cette population d'animaux immunisés car issus de truies vaccinées était ralenti, augmentant la durée totale du processus infectieux au sein de la population et favorisant potentiellement la persistance enzootique du virus en élevage (Cador *et al.*, 2016).

Lors de la mise en place de programmes de vaccination en élevage, la réflexion devrait également porter sur les conséquences du programme en termes de diffusion de l'agent pathogène notamment si l'objectif recherché doit aller au-delà de la seule diminution de l'impact clinique de l'infection. La vaccination la plus répandue dite « bande à bande » consiste à injecter le vaccin à un stade physiologique précis avec un rappel régulier à chaque cycle pour protéger la truie ou sa descendance *via* l'immunité colostrale. En raison de la conduite en bande du troupeau de truie, toutes les bandes ne sont pas synchronisées en termes de réponse immunitaire avec une augmentation de l'immunité après chaque rappel et un déclin progressif dans les mois qui suivent. A un temps donné, il est possible de constater que l'immunité entre les bandes est extrêmement hétérogène et que cette hétérogénéité est permanente dans le temps, ce qui suggère que la couverture vaccinale à l'échelle de la population globale n'atteint jamais les 80% (Figure 3).



**Figure 3** – Comparaison théorique de la vaccination « bande à bande » et de la vaccination « de masse » du point de vue de la couverture vaccinale

Le protocole de vaccination dit « de masse » ou en « blitz » repose sur le principe d'une vaccination de rappel sur toute la population synchronisée dans le temps. Ce type de protocole a tendance à impliquer une meilleure homogénéité à l'égard de la population vaccinée conduisant à une meilleure couverture vaccinale dans cette population. En revanche si l'objectif est également de protéger les porcelets *via* l'immunité colostrale, la situation en termes d'immunité passive attendue est beaucoup plus hétérogène qu'en cas de vaccination « bande à bande ».

## CONCLUSION

Les vaccins peuvent être utilisés bien au-delà du seul objectif de conférer une protection clinique à la population vaccinée. Ils peuvent aussi constituer des outils puissants pour la maîtrise des maladies infectieuses dans les populations comme démontré par le passé pour la maladie d'Aujeszky ou la peste porcine classique. Cependant cette efficacité doit être évaluée par des études expérimentales ou observationnelles spécifiques

qui produisent des estimations quantitatives de l'impact de la vaccination d'une population sur la diffusion d'un agent pathogène. Le recensement des travaux sur le sujet montre un manque important de données pour plusieurs pathogènes d'importance en production porcine avec seulement quelques études expérimentales. De plus, les études expérimentales peuvent présenter certaines limites et des discordances entre les résultats d'études expérimentales et de terrain ont déjà été identifiées pour la maladie d'Aujeszky par exemple. Plusieurs sources de variation de l'effet attendu des vaccins sur la transmission ont été identifiées mais l'importance des interactions entre les agents pathogènes en cas de co-infection n'a pour le moment pas été explorée. Il apparaît donc au final que la vaccination devrait de plus en plus être considérée en médecine vétérinaire porcine en termes d'effet à l'échelle de la population tout en considérant l'objectif initial poursuivi. Si les études expérimentales ne peuvent répondre à toutes les questions c'est en raison des multiples facteurs pouvant modifier l'effet des vaccins en conditions réelles dépendant des caractéristiques de troupeau, de la biosécurité et de la conduite d'élevage.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anderson R.M., 1992. The concept of herd immunity and the design of community-based immunization programmes. *Vaccine*, 10, 928-935.
- 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. *Vet. Res.*, 39: 43.
- Backer J.A., Hagenaars T.J., Van Roermund H.J.W., De Jong M.C.M., 2009. Modelling the effectiveness and risks of vaccination strategies to control classical swine fever epidemics. *J. R. Soc. Interface*, 6, 849-861.
- Becker N., 1989. Analysis of infectious disease data. Monographs on statistics and applied probability, 1st ed., Vol. 1, London: Chapman and Hall Ltd. 224p
- Bouma A., 2005. Determination of the effectiveness of Pseudorabies marker vaccines in experiments and field trials. *Biologicals*, 33, 241-245.
- Bouma A., De Jong M.C.M., Kimman T.G., 1996. Transmission of two pseudorabies virus strains that differ in virulence and virus excretion in groups of vaccinated pigs. *American Journal of Vet. Res.*, 57, 43-47.
- Bouma A., De Jong M.C.M., Kimman T.G., 1997a. Comparison of two pseudorabies virus vaccines, that differ in capacity to reduce virus excretion after a challenge infection, in their capacity of reducing transmission of pseudorabies virus. *Vet. Microbiol.*, 54, 113-122.
- Bouma A., De Jong M.C.M., Kimman T.G., 1997b. The influence of maternal immunity on the transmission of pseudorabies virus and on the effectiveness of vaccination. *Vaccine*, 15, 287-294.
- Bouma A., De Smit A.J., De Jong M.C.M., De Kluijver E.P., Moormann R.J.M., 2000. Determination of the onset of the herd-immunity induced by the E2 sub- unit vaccine against classical swine fever virus. *Vaccine*, 18, 1374-1381.
- Cadot C., Hervé S., Andraud M., Gorin S., Paboeuf F., Barbier N., Quéguiner 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, 1-14.
- De Jong M.C.M., Kimman T.G., 1994. Experimental quantification of vaccine-induced reduction in virus transmission. *Vaccine*, 12, 761-766.
- De Smit A.J., Bouma A., Van Gennip H.G.P., De Kluijver E.P., Moormann R.J.M., 2001. Chimeric (marker) C-strain viruses induce clinical protection against virulent classical swine fever virus (CSFV) and reduce transmission of CSFV between vaccinated pigs. *Vaccine*, 19, 1467-1476.
- Dewulf J., Laevens H., Koenen F., Mintiens K., De Kruif A., 2004. Efficacy of E2-sub-unit marker and C-strain vaccines in reducing horizontal transmission of classical swine fever virus in weaner pigs. *Prev. Vet. Med.*, 65, 121-133.
- Eblé P.L., Quak S., Geurts Y., Moonen-Leusen H.W.M., Loeffen W.L.A., 2014. Efficacy of CSF vaccine CP7\_E2alf in piglets with maternally derived antibodies. *Vet. Microbiol.*, 174, 27-38.
- Eblé P.L., Geurts Y., Quak S., Moonen-Leusen H.W., Blome S., Hofmann M.A., Koenen F., Beer M., Loeffen W.L.A., 2013. Efficacy of chimeric Pestivirus vaccine candidates against classical swine fever: Protection and DIVA characteristics. *Vet. Microbiol.*, 162, 437-446.
- Fablet C., Renson P., Eono F., Mahé S., Eveno E., Le Dimna M., Normand V., Lebret A., Rose N., Bourry O., 2016. Maternally-derived antibodies (MDAs) impair piglets' humoral and cellular immune responses to vaccination against porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS). *Vet. Microbiol.*, 192, 175-180.
- Farrington C.P., 2003. On vaccine efficacy and reproduction numbers. *Math. Biosci.*, 185, 89-109.
- Halloran M.E., Haber M., Longini I.M., 1992. Interpretation and estimation of vaccine efficacy under heterogeneity. *Am. J. Epidemiol.*, 136, 328-343.
- Klinkenberg D., de Bree J., Laevens H., De Jong M.C., 2002a. Within- and between-pen transmission of Classical Swine Fever Virus: a new method to estimate the basic reproduction ratio from transmission experiments. *Epidemiol. Infect.*, 128, 293-299.
- Klinkenberg D., Moormann R.J.M., De Smit A.J., Bouma A., De Jong M.C.M., 2002b. Influence of maternal antibodies on efficacy of a subunit vaccine: Transmission of classical swine fever virus between pigs vaccinated at 2 weeks of age. *Vaccine*, 20, 3005-3013.
- Meyns T., Dewulf J., de Kruif A., Calus D., Haesebrouck F., Maes D., 2006. Comparison of transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* in vaccinated and non-vaccinated populations. *Vaccine*, 24, 7081-7086.
- Moormann R.J.M., Bouma A., Kramps J.A., Terpstra C., De Smit H.J., 2000. Development of a classical swine fever subunit marker vaccine and companion diagnostic test. *Vet. Microbiol.*, 73, 209-219.
- Nodelijk G., De Jong M.C.M., Van Leengoed L.A.M.G., Wensvoort G., Pol J.M.A., Steverink P.J.G.M., Verheijden J.H.M., 2001. A quantitative assessment of the effectiveness of PRRSV vaccination in pigs under experimental conditions. *Vaccine*, 19, 3636-3644.
- Pileri E., Gibert E., Soldevila F., García-Saenz A., Pujols J., Diaz I., Darwich L., Casal J., Martín M., Mateu E., 2015. Vaccination with a genotype 1 modified live vaccine against porcine reproductive and respiratory syndrome virus significantly reduces viremia, viral shedding and transmission of the virus in a quasi-natural experimental model. *Vet. Microbiol.*, 175, 7-16.
- 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. *Vet. Res.*, 42: 120.
- Rose N., Andraud M., Bigault L., Jestin A., Grasland B., 2016. A commercial PCV2a-based vaccine significantly reduces PCV2b transmission in experimental conditions. *Vaccine*, 34, 3738-3745.
- Rose N., Renson P., Andraud M., Paboeuf F., Le Potier M.F., Bourry O., 2015. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSv) modified-live vaccine reduces virus transmission in experimental conditions. *Vaccine*, 33, 2493-2499.
- Savard C., Gagnon C.A., Chorfi Y., 2015. Deoxynivalenol (DON) naturally contaminated feed impairs the immune response induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) live attenuated vaccine. *Vaccine*, 33, 3881-3886.
- Stegeman A., Van Nes A., De Jong M.C.M., Bolder F.W.M.M., 1995. Assessment of the effectiveness of vaccination against pseudorabies in finishing pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 56, 573-578.
- Van Nes A., 2001. Mathematical modelling of pseudorabies virus (syn. Aujeszky's disease virus) outbreaks aids eradication programmes: A review. *Vet. Quart.*, 23, 21-26.
- Van Nes A., Stegeman J.A., De Jong M.C.M., Loeffen W.L.A., Kimman T.G., Verheijden J.H.M., 1996. No major outbreaks of pseudorabies virus in well-immunized sow herds. *Vaccine*, 14, 1042-1044.
- Velthuis A.G.J., De Jong M.C.M., Kamp E.M., Stockhofe N., Verheijden J.H.M., 2003. Design and analysis of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* transmission experiment. *Prev. Vet. Med.*, 60, 53-68.
- Velthuis A.G.J., Bouma A., Katsma W.E.A., Nodelijk G., De Jong M.C.M., 2007. Design and analysis of small-scale transmission experiments with animals. *Epidemiol. Infect.*, 135, 202-217.
- Villarreal I., Meyns T., Dewulf J., Vranckx K., Calus D., Pasmans F., Haesebrouck F., Maes D., 2011. The effect of vaccination on the transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* in pigs under field conditions. *Vet. J.*, 188, 48-52.
- Visser N., 1997. Vaccination strategies for improving the efficacy of programs to eradicate Aujeszky's disease virus. *Vet. Microbiol.*, 55, 61-74.