

APPLICATION DE L'ANALYSE DE SURVIE A UNE ETUDE DE COHORTE SUR LA MALADIE DE L'AMAIGRISSEMENT DU PORCELET*

Nicolas Rose¹, Alain Abhervé-Guéguen¹, Gérald Le Diguierher¹,
Eric Eveno¹, Jean-Pierre Jolly¹, Philippe Blanchard¹,
Aurélie Oger¹, André Jestin¹ et François Madec¹

RESUME : L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de risque de l'expression de la maladie de l'amaigrissement du porcelet à l'échelon de l'individu. Parmi ces facteurs, l'effet du type génétique paternel a tout particulièrement été étudié au travers d'un protocole de type exposé/non exposé. Une étude de cohorte a ainsi été conduite dans quatre élevages affectés par la maladie avec deux répétitions (bandes) par élevage. Un échantillon représentatif de 60 porcs par bande, stratifié sur le type génétique (issus Piétrain ou autre), a été sélectionné par tirage au sort en maternité. Pour les huit bandes étudiées, 540 porcs identifiés ont ainsi été suivis individuellement depuis la naissance jusqu'à l'abattage. L'analyse de survie a été utilisée pour identifier les facteurs influençant le délai de survenue de la clinique MAP. La corrélation des observations intra-bande a été prise en compte grâce au modèle de Cox marginal et au modèle à fragilité partagée, qui ont été comparés.

Aucun effet protecteur de la race Piétrain pure sur la survenue de la MAP chez la descendance n'a pu être mis en évidence dans cette étude. En revanche, une mauvaise immunité maternelle vis-à-vis du PCV-2 et une infection active des mères par le parvovirus porcin au cours de la gestation sont associées à un risque accru de déclaration de la maladie. La présence d'abcès (encolure des truies) consécutifs à des injections mal réalisées et l'élevage des animaux dans des grandes cases en engraissement sont associées à un risque augmenté chez les porcs en croissance. L'injection d'ocytocine chez la mère en cours de mise bas est associée à un risque diminué d'expression clinique de la MAP chez la descendance.

Mots-clés : Maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP), facteurs de risque, analyse de survie, données corrélées.

SUMMARY : The aim of this study was to find out the risk factors for clinical PMWS at the individual pig level. Among the potential risk factors the paternal genetic background of the animals was assessed through a cohort study. The survey was set up in four PMWS affected farms with two repetitions (batches) per farm. A representative sample of 60 pigs per batch stratified according to the paternal genetic background (Pietrain: yes vs. no) was randomly selected after farrowing. Including the eight batches, 540 pigs were individually monitored from birth to slaughter. Survival analysis was used to find out the factors related to the time to clinical PMWS. The batch-cluster effect was taken into account using the marginal Cox model (robust estimation of the covariance matrix) and the gamma shared frailty model which were compared.

* Texte de la conférence présentée au cours de la Journée AEEMA, 14 mai 2004

¹ AFSSA-site de Ploufragan, Zoopole, Ploufragan, B.P. 53, F22440, France

No protective effect of the Pietrain breed on the time to clinical PMWS in the offspring was found in this study. Conversely a low maternal immunity regarding the circovirus type 2 and an active infection of the dams by the parvovirus when pregnant were related to an increased risk of clinical PMWS in the offspring. Neck injuries due to badly performed injections in the dams and rearing growing pigs in large pens during fattening were associated to an increased risk of clinical PMWS. Oxytocin injection (dams) during farrowing was found to be protective with regard to clinical PMWS in the offspring.

Keywords : Post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome (PMWS), risk factors, survival analysis, correlated data.



I - INTRODUCTION

La maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP) est une maladie émergente chez le porc. Elle a tout d'abord été décrite au Canada en 1996 [Clark, 1996 ; Harding, 1996]. Peu de temps après, des problèmes similaires ont été identifiés dans plusieurs autres pays, notamment aux USA [Kuipel *et al.*, 1998] et en Europe, comme l'attestent des descriptions de la maladie en Espagne [Segales *et al.*, 1997], en France [Le Cann *et al.*, 1997] et au Royaume Uni [Allan *et al.*, 1998]. La maladie a aussi été décrite en Europe de l'Est [Pejsak *et al.*, 2001] et en Asie [Choi *et al.*, 2000]. La plupart des pays producteurs de porcs ont rapidement été concernés par ce syndrome. Les recherches en laboratoire ont révélé la présence constante d'un petit virus non enveloppé (17 nm) à ADN simple brin circulaire, le circovirus porcin de type 2 (PCV-2) au sein des tissus lésés. Des essais expérimentaux ont été conduits afin d'essayer de reproduire les signes cliniques de la maladie et les lésions au niveau des tissus lymphoïdes tels qu'ils sont observés sur le terrain, grâce à l'inoculation des porcs par le circovirus de type 2 (PCV-2) [Allan *et al.*, 1999 ; Albina *et al.*, 2001 ; Harms *et al.*, 2001]. En parallèle, des tests sérologiques ont été mis au point et la très large diffusion du PCV-2 au sein de la population porcine a pu être constatée. L'infection des animaux par ce virus peut être rencontrée aussi bien dans des élevages présentant des manifestations typées de MAP que dans des élevages où aucun historique de la maladie ne pouvait être rapporté [Mesu *et al.*, 2000 ; Rodriguez-Arriola *et al.*, 2000]. En outre, des sérums conservés en sérothèque ont montré à travers le monde une très forte séroprévalence du PCV-2, bien avant les premières description de cas de MAP [Magar *et al.*, 2000].

Il existe aujourd'hui un très large consensus sur la définition clinique de la maladie qui nécessite la présence des conditions suivantes chez un animal ou un groupe d'animaux [Sorden, 2000] :

- Signes cliniques : dépérissement, perte de poids, retard de croissance avec ou sans dyspnée ou ictère ;
- Lésions histologiques : déplétion lymphoïde (organes lymphoïdes) et infiltration lymphohistiocytaire dans différents organes (poumons et/ou foie, rein, pancréas, intestin) ;
- Identification du PCV-2 au sein des lésions caractéristiques.

La maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP) est aujourd'hui d'actualité sous sa forme aiguë entraînant de forts taux de mortalité, mais aussi sous une forme subclinique, en association avec d'autres syndromes infectieux [Pallares *et al.*, 2002] et rendant ces derniers beaucoup plus difficiles à combattre que par le passé. Même si le PCV-2 constitue un élément central dans la maladie de l'amaigrissement du porcelet [Allan *et al.*, 1998 ; Ellis *et al.*, 1998 ; Segales et Domingo, 2002], d'autres éléments de nature infectieuse ou non semblent nécessaires dans le processus conduisant à l'apparition des manifestations cliniques. L'activation du système immunitaire et de la lignée monocyttaire en particulier est un élément clef dans le processus physiopathogénique conduisant à la maladie clinique [Krakowka *et al.*, 2001]. Parmi les éléments susceptibles de conduire à une prolifération de ces types cellulaires, les infections virales (parvovirus porcin, virus du SDRP ou autres) ou la stimulation par des adjuvants contenus dans

les vaccins ou encore diverses conditions de stress pourraient jouer un rôle. Dans les élevages affectés, les taux de morbidité et de mortalité liés au syndrome sont fortement conditionnés par la conduite d'élevage ainsi que les pratiques en matière d'hygiène mises en place [Madec *et al.*, 2000 ; Rose *et al.*, 2003].

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux scientifiques publiés décrivant une résistance génétique effective à la MAP. En revanche, le rôle pivot du système immunitaire dans la physiopathogénie de la MAP, associé au caractère hautement héritable de plusieurs paramètres de la réponse immunitaire [Mallard *et al.*, 1998], conduisent à envisager l'éventualité d'une résistance génétique. En ce

qui concerne la race Piétrain, des observations relatives à une réduction de l'incidence de la MAP clinique chez les produits commerciaux après mise en place de ce type génétique chez le verrat terminal ont été rapportées en France par les vétérinaires et techniciens de terrain.

Les objectifs de cette étude sont doubles :

- évaluer, dans les conditions réelles d'élevage, un éventuel effet protecteur de la race Piétrain utilisée en tant que verrat terminal, sur l'expression clinique de MAP chez la descendance ;
- identifier les facteurs de risque de l'expression clinique de la MAP à l'échelon de l'individu dans des élevages affectés.

II - MATERIELS ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE ET INFORMATION COLLECTEE

Une étude de cohorte a été mise en place dans quatre élevages naisseur-engraisseurs affectés par la maladie de l'amaigrissement du porcelet. Le diagnostic à l'échelon de l'élevage a associé l'autopsie et l'étude des lésions histologiques chez deux porcs cliniquement affectés ainsi qu'une élévation significative des pertes liées à la maladie [Rose *et al.*, 2003]. Avant insémination, les truies sont affectées par tirage au sort aux deux modalités expérimentales : semence de verrat «piétrain pur» *versus* semence habituellement utilisée dans l'élevage (appelé ici verrat X). Un des quatre élevages comporte, en plus du Piétrain et X, un troisième type génétique dénommé ici Y.

Des prises de sang ont été réalisées sur les truies avant insémination, en cours de gestation (70 jours) et après la mise-bas pour rechercher les anticorps dirigés contre le circovirus de type 2.

Deux bandes successives ont été suivies de cette façon au sein de chaque élevage. A la naissance et pour chacune des bandes suivies, deux groupes de porcelets ont été constitués : le premier groupe correspond aux descendants des verrats de race pure Piétrain, le second groupe est issu de la génétique classique de l'élevage. Un troisième groupe est constitué pour un des quatre élevages (porcs issus de la génétique Y). Les porcs des différents groupes sont mélangés au sein des salles et donc soumis aux mêmes conditions

de milieu (hébergement, alimentation, conduite). Dans chacun des groupes, un échantillon de 30 porcelets est constitué de manière aléatoire en stratifiant sur la portée (au moins deux porcelets par portée). Les porcelets ont été identifiés (tatouage + boucle) et suivis de manière individuelle depuis la naissance jusqu'à l'abattage. Des observations et prélèvements ont plus particulièrement été réalisés au sevrage, puis à 8, 13, 16 et 21 semaines d'âge et enfin à l'abattoir. Le poids individuel des animaux ainsi que les signes cliniques ont été enregistrés à ces différentes dates. Le gain moyen quotidien a été calculé pour chaque période et un groupe d'animaux de référence extériorisant les meilleures performances de croissance a été défini pour chaque élevage et pour chaque type génétique tel que le 3^{ème} quartile de la distribution du GMQ pour la période considérée. L'hypothèse est faite que ces animaux n'ont été affectés par aucun trouble morbide. Les prises de sang ont fait l'objet d'analyses sérologiques afin de rechercher les anticorps dirigés contre le circovirus porcin de type 2 (PCV-2) [Blanchard *et al.*, 2003], le parvovirus porcin et le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP). Les organes (dont les poumons, ganglions trachéobronchiques, reins) ont été observés de manière individuelle à l'abattoir. Enfin, les conditions d'élevage (surfaces des cases, densités, hygiène des locaux à l'arrivée, ...) ont aussi été enregistrées.

Le principal effet à tester est le type génétique (Piétrain *versus* Autre), mais en tenant compte des autres facteurs tels que les cofacteurs

infectieux, les conditions de logement, la conduite.

2. DEFINITION DE LA VARIABLE DEPENDANTE

La variable dépendante est le délai de réalisation de l'événement : passage d'un statut cliniquement sain à un statut suspect de MAP. Ce statut au regard de la MAP a été défini comme l'association d'une réduction significative de la croissance (<65% du GMQ du groupe de référence) à la présence de manifestations claires de dépérissement (fonte grasseuse et musculaire, colonne vertébrale faisant saillie), assortie d'une augmentation importante de la taille des ganglions inguinaux à la palpation (au moins deux fois la taille normale). L'âge de l'animal lors de la première observation des symptômes de dépérissement a été retenu dans l'analyse en tant que date de survenue du syndrome morbide. Les porcs morts de MAP avérée (autopsie, histologie et HIS significatives) ont aussi été inclus dans ce groupe. Les animaux pour lesquels l'examen nécropsique a révélé que la mort était liée à toute autre cause que la MAP ont été considérés comme censurés à la date de leur mort.

3. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse des données a été réalisée en utilisant la méthode d'analyse de survie. Une première phase descriptive des données a permis de faire une pré-sélection des variables explicatives pour lesquelles la survie évoluait de manière différente selon les catégories

(proc LIFETEST ; [SAS Institute Inc., 2000]. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée à ce stade en utilisant la méthode des résidus Schoenfeld [Schoenfeld, 1982]. En raison du protocole d'étude et dans l'hypothèse d'une incidence variable de la MAP selon les élevages suivis et les bandes, l'appartenance des porcs à huit bandes différentes a été prise en compte dans l'analyse des données. Deux types de modèles ont été utilisés et comparés : le modèle marginal à risques proportionnels avec la prise en compte des corrélations à l'intérieur de chaque bande grâce à l'estimation robuste de la matrice de covariance [Lin et Wei, 1989] (proc PHREG, [SAS Institute Inc., 2000]) et le modèle à fragilité partagée avec estimation d'un terme de fragilité dépendant de la bande (procédure COXPH de R [Anonymous, 2003]). Toutes les variables ont au préalable été testées de manière individuelle en recherchant une éventuelle relation significative avec le délai de réalisation de l'événement (apparition de la clinique MAP). Le seuil $\alpha=0,25$ a été retenu pour cette première phase de sélection (tableaux I, II). Un modèle de régression multivarié (modèle de Cox à risques proportionnels) a ainsi été construit pour les variables sélectionnées et vérifiant cette hypothèse en utilisant une procédure de sélection de type « stepwise ». Seules les variables significatives au risque de 5% ont été conservées dans le modèle final. Le type génétique des animaux a été « forcé » dans le modèle afin d'ajuster les estimations des risques relatifs sur l'origine génétique des animaux.

Tableau I

**Sélection univariée des variables qualitatives selon leur influence sur le délai d'apparition
de la clinique MAP (533 porcs suivis, 4 élevages naisseur-engraisseurs,
2 bandes par élevage, France, 2001-2002)**

Variables	% porcs suivis	Modèle marginal			Modèle à fragilité partagée		
		P	RR	IC (95%)	P	RR	IC (95%)
Type génétique paternel (n=476 porcs)		0,73			0,81		
Piétrain	50,2		1,0	-	1,0	-	
X	49,8		1,07	0,72-1,60	1,05	0,68-1,64	
Type génétique paternel (n=533 porcs)		0,39			0,68		
Piétrain	44,8		0,84	0,56-1,25	0,92	0,61-1,39	
Autre (X + Y)	55,2		1,0	-	1,0	-	
Sexe		0,99			0,94		
M	49,3		1,0	0,61-1,64	0,98	0,66-1,47	
F	50,7		1,0	-	1,0	-	
Statut PCV-2 à l'IA (truies)		0,05			0,27		
Positif	92,7		0,67	0,45-1,00	0,64	0,29-1,41	
Négatif	7,3		1,0	-	1,0	-	
Statut PCV-2 à 70 j gestation (truies)		0,26			0,35		
Positif	93,8		0,71	0,39-1,28	0,68	0,30-1,53	
Négatif	6,2		1,0	-	1,0	-	
Statut PCV-2 en maternité (truies)		0,002			0,01		
Positif	95,1		1,0	-	1,0	-	
Négatif	4,9		2,20	1,34-3,60	2,57	1,26-5,27	
Adoption du porcelet		0,85			0,28		
Adopté (changement de mère)	10,9		1,06	0,57-1,99	1,44	0,74-2,8	
Non adopté	89,1		1,0	-	1,0	-	
Age au sevrage (jours)		0,08			0,06		
≤ 20	73,0		2,04	0,92-4,52	1,9	0,97-3,71	
> 20	27,0		1,0	-	1,0	-	
Statut PCV-2 porcelet à 8 semaines d'âge ^a		0,05			0,13		
Positif	60,6		0,68	0,45-1,00	0,73	0,48-1,10	
Négatif	39,4		1,0	-	1,0	-	
Statut PCV-2 porcelet à 13 semaines d'âge		0,13			0,36		
Positif	77,9		1,71	0,86-3,39	1,37	0,70-2,65	
Négatif	22,1		1,0	-	1,0	-	
Statut PCV-2 porcelet à 16 semaines d'âge ^a		0,06			0,64		
Positif	88,5		1,61	0,98-2,65	1,22	0,52-2,84	
Négatif	11,5		1,0	-	1,0	-	
Statut parvovirus truie gestante		<10 ⁻⁴			<10 ⁻⁴		
Titre ≥ 10240 (hautement positive)	36,9		2,59	1,75-3,85	2,44	1,59-3,75	
Titre < 10240	63,1		1,0	-	1,0	-	
Abcès à l'encolure des truies		<10 ⁻⁴			<10 ⁻⁴		
Présence	11,3		3,47	2,15-5,61	3,33	1,95-5,67	
Absence	88,7		1,0	-	1,0	-	
Porcelet issue d'une portée nombreuse (> 15 porcelets)		0,20			0,01 6		
Oui	17,5		1,68	0,76-3,70	1,79	1,12-2,89	
Non	82,5		1,0	-	1,0	-	
Momifié de taille < 15cm		0,24			0,10		
Présence dans la portée	15,9		1,43	0,79-2,59	1,55	0,92-2,60	
Absence	84,1		1,0	-	1,0	-	
Momifié de taille [15-24 cm]		0,09			0,05		
Présence dans la portée	8,1		1,81	0,91-3,59	1,84	0,99-3,42	
Absence	91,9		1,0	-	1,0	-	

Tableau I (suite)

Variables	% porcs suivis	Modèle marginal			Modèle à fragilité partagée		
		P	RR	IC (95%)	P	RR	IC (95%)
Momifié de taille > 24 cm		0,99			0,73		
Présence dans la portée	13,3		1,0	0,57-1,78		1,11	0,61-2,03
Absence	86,7		1,0	-		1,0	-
Truie fouillée à la mise bas ^a		0,21			0,11		
Oui	42,2		1,35	0,84-2,15		1,41	0,92-2,16
Non	57,8		1,0	-		1,0	-
Truie déclenchée pour la mise bas		0,17			0,32		
Oui	79,7		1,50	0,84-2,66		1,36	0,74-2,48
Non	20,3		1,0	-		1,0	-
Injection de sergotonine à la truie		0,99			0,44		
Oui	73,9		1,0	0,46-2,17		0,81	0,48-1,37
Non	26,1		1,0	-		1,0	-
Injection de prostaglandines après mise bas ^a		0,04			0,55		
Oui	61,2		0,65	0,43-0,99		0,84	0,46-1,5
Non	38,8		1,0	-		1,0	-
Injection d'ocytocine en cours de mise bas		0,03			0,06		
Oui	41,5		0,61	0,39-0,96		0,63	0,39-1,02
Non	58,5		1,0	-		1,0	-

^a Hypothèse des risques proportionnels non vérifiée (hypothèse du modèle de Cox, résidus Schoenfeld)

Tableau II

Sélection univariée des variables continues selon leur influence sur le délai d'apparition de la clinique MAP (533 porcs suivis, 4 élevages naisseur-engraisseurs, 2 bandes par élevage, France, 2001-2002)

Variables [min - max]	m	sd	Modèle marginal			Modèle à fragilité partagée		
			P	RR	IC (95%)	P	RR	IC (95%)
Etat d'entretien truie (70 j de gestation) [1 - 6]	4,45	1,01	0,31	1,17	0,86-1,60	0,05	1,34	1,00-1,79
Etat d'entretien truie (à la mise bas) [1 - 6] ^a	3,89	1,21	0,11	1,24	0,95-1,62	0,11	1,2	0,96-1,49
Etat d'entretien truie (au sevrage) [1 - 5] ^a	3,36	1,02	0,12	1,21	0,95-1,52	0,18	1,16	0,93-1,46
Parité (mère) [0-7]	2,74	1,94	0,11	1,09	0,98-1,21	0,12	1,09	0,98-1,22
Surface des cases en post-sevrage (m ²) [4,43 - 35,3]	7,8	6,0	0,60	0,99	0,95-1,03	0,76	0,99	0,94-1,05
Nombre de porcs / m ² en PS [1,79 - 4,74]	3,5	0,82	0,26	0,86	0,66-1,12	0,77	0,95	0,65-1,38
Longueur d'auge / porc en PS (cm) ^a [3,75 - 7,37]	5,70	1,06	0,01	0,83	0,72-0,96	0,32	0,84	0,58-1,19
Surface des cases en engraissement (m ²) [4,4 - 10,0]	7,72	2,02	0,06	1,22	0,99-1,50	0,007	1,22	1,06-1,42
Nombre de porcs / m ² en engraissement ^a [1,4 - 2,3]	1,74	0,28	0,10	0,51	0,23-1,14	0,51	0,72	0,27-1,92
Longueur d'auge / porc en engraissement (cm) [23,5 - 42,2]	31,3	4,2	0,78	1,00	0,97-1,05	0,73	0,99	0,92-1,06

^a Hypothèse des risques proportionnels non vérifiée (hypothèse du modèle de Cox, résidus Schoenfeld)

^b Proportionnalité des risques relatifs estimés non vérifiée (mise en classe des variables continues)

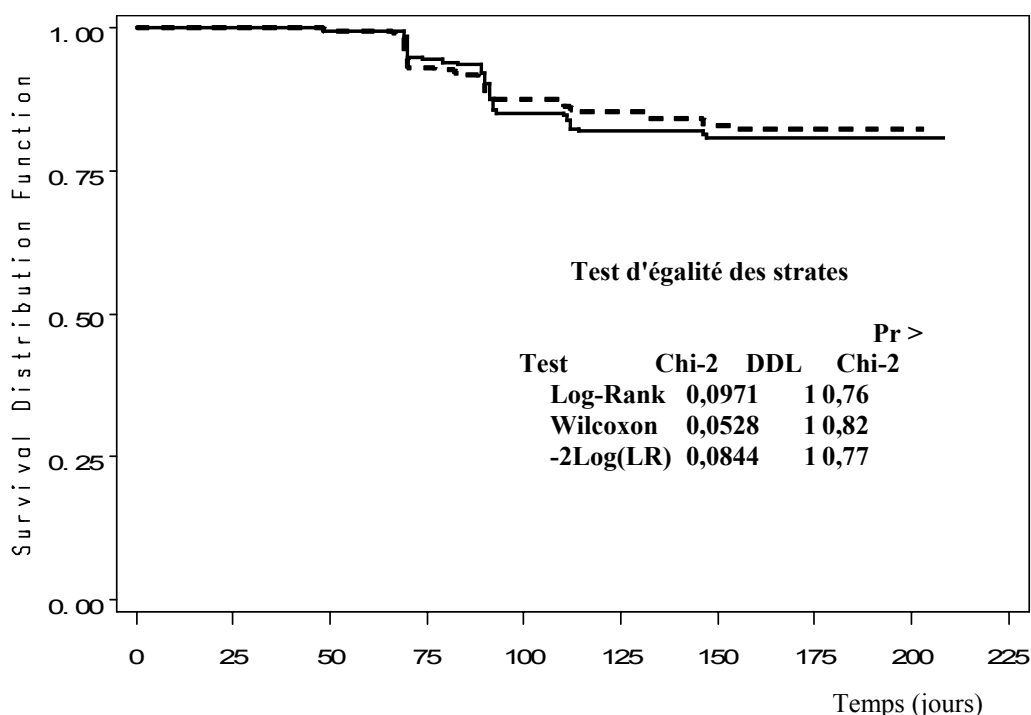
III - RESULTATS

Sur l'ensemble des huit bandes étudiées, le taux de prévalence des porcs affectés par la MAP au cours du suivi est de 18%. Le délai d'apparition de la clinique MAP n'est pas significativement différent selon que les porcs sont issus de la génétique X ou de la génétique Piétrain ($p=0,76$, test du log-rank, figure 1).

Les courbes de survie sont en revanche significativement différentes selon les bandes ($p<0.0001$, test du Log-rank). La prise en compte de cet effet « bande » conduit à la même conclusion concernant l'origine génétique des animaux (tableau I).

Figure 1

Courbes de survie des porcs issus de la génétique Piétrain et de la génétique X
(évènement : apparition de la clinique MAP, $n=476$ porcs, 4 élevages naisseur-engraisseurs, 2001-2002)



Les facteurs de risque de survenue de la clinique MAP chez les porcs suivis et mis en évidence dans les modèles multivariés, ne diffèrent pas selon les analyses (tableau III). Le délai de survenue de la clinique MAP est principalement influencé par le statut sérologique des mères au regard du PCV-2 et du parvovirus porcin. L'infection active des truies en cours de gestation par ce dernier (titres supérieurs à 10 240) augmente le risque de survenue de la clinique MAP (RR=1,8) de

même qu'une mauvaise immunité maternelle au regard du PCV-2 (trurie séronégative) (RR=2,5). La présence d'abcès aux points d'injections (encolure des truies) est aussi associée à un risque augmenté de survenue du syndrome chez les porcelets (RR=2,7). L'administration d'ocytocine pour faciliter la mise bas diminue le risque de survenue de la MAP chez la descendance (RR=0,6) et l'élevage des animaux dans de grandes cases en engraissement est défavorable (RR=1,2).

Tableau III

Modèles multivariés (marginal et à fragilité partagée) des facteurs de risque de survenue de la clinique MAP (533 porcs suivis, 4 élevages naisseur-engraisseurs, 2 bandes par élevage, France, 2001-2002)

Variables et catégories	Modèle marginal			Modèle à fragilité partagée		
	β (se)	RR	IC (95%)	β (se)	RR	IC (95%)
Type génétique paternel						
Piétrain	0,11 (0,22)	1,11	0,72-1,72	0,11 (0,22)	1,11	0,72-1,72
Autre (X + Y)	0	1,0	-	0	1,0	-
Statut parvovirus truie gestante						
Titre \geq 10240 (hautement positive)	0,59 (0,15)	1,81	1,34-2,43	0,59 (0,22)	1,81	1,16-2,80
Titre < 10240	0	1,0	-	0	1,0	-
Statut PCV-2 en maternité (truies)						
Positif	0	1,0	-	0	1,0	-
Négatif	0,92 (0,17)	2,50	1,78-3,52	0,92 (0,36)	2,50	1,23-5,09
Accès à l'encolure des truies						
Présence	0,99 (0,18)	2,70	1,88-3,86	0,99 (0,27)	2,69	1,59-4,57
Absence	0	1,0	-	0	1,0	-
Surface des cases en engraissement (m ²) [4,4 - 10,0]	0,16 (0,08)	1,17	1,0-1,37	0,16 (0,07)	1,17	1,03-1,34
Injection d'ocytocine en cours de mise bas						
Oui	-0,59 (0,18)	0,55	0,38-0,78	-0,59 (0,22)	0,55	0,36-0,85
Non	0	1,0	-	0	1,0	-

IV - DISCUSSION

Le suivi longitudinal à l'échelon individuel (le porc) a certainement augmenté la précision des observations et l'aptitude à déterminer la séquence des événements. Ainsi, l'exposition à un facteur de risque potentiel et ses conséquences en matière d'expression clinique de la MAP peut-elle être mieux appréhendée. L'étude a été organisée de manière à avoir le maximum de chances de mettre en évidence un effet de la génétique Piétrain s'il existe (50% des porcs suivis sont issus de cette génétique). Le nombre de porcs suivis permet de mettre en évidence une différence minimale de 5 points entre le groupe non exposé et le groupe exposé (i.e. morbidité de 10% chez les issues de race X et de 5% ou moins chez les issues Piétrain) [Casagrande *et al.*, 1978]. Dans cette étude, le taux de morbidité observé est respectivement chez les issues X et Piétrain de 17,3% et 16,3%. Ces taux observés sont donc suffisamment élevés pour pouvoir conclure avec les effectifs inclus dans cette étude. De plus, la sélection par tirage au sort des animaux suivis individuellement garantit leur représentativité au sein de chaque bande.

Le niveau d'expression de la maladie de l'amaigrissement du porcelet s'est révélé être très différent selon les élevages. En

l'occurrence, il est probable que les caractéristiques des animaux à l'intérieur de chaque élevage, et *a fortiori* au sein de chaque bande, soient relativement corrélées et que l'absence de prise en compte de cet effet 'bande' ne conduise à des erreurs d'interprétation (l'effet d'une variable explicative pouvant être différent selon les bandes). Les analyses que nous avons conduites gèrent cet effet 'bande' par l'estimation robuste de la matrice de covariance [Lin et Wei, 1989], dans le cadre du modèle marginal, et par l'estimation d'un terme de fragilité et de sa variance [Vu *et al.*, 2001] pour le modèle à fragilité partagée. Les résultats obtenus ici avec ces deux types de modèles sont très proches. Les mêmes facteurs de risque sont mis en évidence par les deux analyses et les estimations ponctuelles des coefficients sont semblables. Seule la variance des estimateurs est peut-être sous estimée par le modèle marginal au vu des intervalles de confiance plus larges obtenus avec le modèle à fragilité partagée. Cette observation est plus flagrante au stade de la sélection univariée des variables où le modèle marginal apparaît plus conservateur.

Aucune influence significative du type génétique paternel n'a pu être mise en évidence dans cette étude. Ce résultat n'est

pas en accord avec certaines observations rapportées par les vétérinaires spécialisés en production porcine. Cependant, ces observations sont souvent basées sur une comparaison entre la situation avant la mise en place de la génétique Piétrain et la situation après plusieurs mois. L'environnement, ainsi que le statut immunitaire du troupeau de reproducteurs ont probablement pu significativement changer au cours de la période transitoire. De plus, il n'est pas rare qu'à la faveur de ce changement de génétique, certaines modifications au regard des facteurs de risque de la MAP préalablement mis en évidence [Rose *et al.*, 2003] surviennent consécutivement (passage de la pratique du prélèvement à la ferme à l'achat intégral de semence pour se fournir en doses Piétrain par exemple).

Les facteurs significativement associés à l'expression clinique de la MAP sont à mettre en relation avec la qualité de l'immunité maternelle au regard du PCV-2. Bien que la séroprévalence PCV-2 chez les truies soit extrêmement importante (95%), une faible partie d'entre elles peut être responsable du syndrome chez la descendance en raison d'un manque d'immunité maternelle. Une observation intéressante est la relation mise en évidence avec le parvovirus porcin. Ce virus est probablement capable de participer à la pathogénie de la maladie, favorisant la réplication du virus *in utero*, au cours de la gestation. Ce résultat apporte un élément supplémentaire quant à la participation du parvovirus porcin à la pathogénie de la MAP. Les travaux réalisés jusqu'ici ont en effet principalement porté sur des co-infections chez le porcelet nouveau-né ou le porc en croissance [Allan *et al.*, 1999 ; Ellis *et al.*, 2000 ; Krakowka *et al.*, 2000]. Il est en fait probable que ces travaux expérimentaux

puissent trouver également une application dans le cadre de phénomènes survenant beaucoup plus tôt, au cours de la gestation. Cette observation est à mettre en relation avec l'effet portée très net ainsi qu'avec l'observation des abcès sur l'encolure des mères, probablement consécutifs à des injections faites dans de mauvaises conditions. Dans ce cas, la qualité de la prise vaccinale au regard du parvovirus porcin est une question centrale dans ce syndrome où les faits semblent joués très tôt, sans doute dès la gestation.

L'injection d'ocytocine chez la mère en cours de mise bas s'est révélée être associée à un risque diminué d'expression de la MAP chez la descendance. Seules des hypothèses peuvent être émises à ce stade sur une réduction de la durée du part et la naissance de porcelets plus vigoureux et/ou une production colostrale plus précoce et plus importante favorisant une meilleure immunité maternelle chez les porcelets. D'autres travaux seront nécessaires pour confirmer ces observations.

Les principaux facteurs de risque mis en évidence dans cette étude sont liés à la mère des porcelets et finalement peu de facteurs liés à l'élevage des animaux après le sevrage ont été mis en évidence. Il va de soi que le faible nombre d'élevages inclus dans cette étude induit nécessairement une faible variabilité en terme de pratiques d'élevage. Cependant, la taille des cases en engraissement s'est révélée associée à un risque accru d'expression clinique de la MAP. Ce résultat est en accord avec les observations précédemment rapportées sur les risques associés aux grandes cases dans le cadre de la MAP (mélange de plusieurs portées, stress, combats) [Madec *et al.*, 2000].

BIBLIOGRAPHIE

- Albina E., Truong C., Hutet E., Blanchard P., Cariolet R., L'Hospitalier R., Mahé D., Allée C., Morvan H., Amenna N., Le Dimna M., Madec F., and Jestin A. - An experimental model for post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in growing piglets. *J. Comp. Pathol.*, 2001, **125** (4), 292-303.
- Allan G., Meehan B., Todd D., Kennedy S., Mc Neilly F., Ellis J., Clark E.G., Harding J.C., Espuna E., Botner A., and Charreyre C. - Novel porcine circoviruses from pigs with wasting disease syndromes. *Vet. Rec.*, 1998, **142**, 467-468.
- Allan G.M., Kennedy S., Mcneilly F., Foster J.C., Ellis J., Krakowka S., Meehan B., and Adair B.M. - Experimental reproduction of severe wasting disease by co-infection of pigs with porcine circovirus and porcine parvovirus. *J. Comp. Pathol.*, 1999, **121**, 1-11.
- Anonymous - The R Foundation for Statistical Computing, ed. 1.8.1 V., 2003.
- Blanchard P., Mahé D., Cariolet R., Truong C., Le Dimna M., Arnauld C., Rose N., Eveno E., Albina E., Madec F., and Jestin A. - An ORF2 protein-based ELISA for porcine circovirus type 2 (PCV2) antibodies in post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Microbiol.*, 2003, **94** (3), 183-194.
- Casagrande J., Pike M., and Smith P. - An improved approximate formula for calculating sample size for comparing two binomial distributions. *Biometrics*, 1978, **34**, 483-486.
- Choi C., Chae C., and Clark E.G. - Porcine postweaning multisystemic wasting syndrome in Korean pig: detection of porcine circovirus 2 infection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction. *J. Vet. Diag. Invest.*, 2000, **12** (2), 151-153.
- Clark E.G. - Post-weaning Multisystemic Syndrome: preliminary epidemiology and clinical findings. *In: West. Can. Ass. Swine Pract.*, 1996, 22-25.
- Ellis J., Hassard L., Clark E.G., Harding J.C., Allan G., Wilson P., Strokappe J., Martin K., Mc Neilly F., Meehan B., Todd D., and Haines D. - Isolation of circovirus from lesions of pigs with post-weaning Multisystemic Wasting Syndrome. *Can. Vet. J.*, 1998, **39**, 44-51.
- Ellis J.A., Bratanich A., Clark E.G., Allan G., Meehan B., Haines D.M., Harding J., West K.H., Krakowka S., Konoby C., Hassard L., Martin K., and Mcneilly F. - Coinfection by porcine circoviruses and porcine parvovirus in pigs with naturally acquired postweaning multisystemic wasting syndrome. *J. Vet. Diag. Invest.*, 2000, **12** (1), 21-27.
- Harding J.C. - Post-weaning Multisystemic syndrome: preliminary epidemiology and clinical findings. *In: West. Can. Ass. Swine Pract.*, 1996, 21.
- Harms P.A., Sorden S.D., Halbur P.G., Bolin S.R., Lager K.M., Morozov I., and Paul P.S. - Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Pathol.*, 2001, **38** (5), 528-539.
- Krakowka S., Ellis J.A., Mcneilly F., Ringler S., Rings D.M., and Allan G. - Activation of the immune system is the pivotal event in the production of wasting disease in pigs infected with Porcine Circovirus-2 (PCV-2). *Vet. Pathol.*, 2001, **38**, 31-42.
- Krakowka S., Ellis J.A., Meehan B., Kennedy S., Mcneilly F., and Allan G. - Viral wasting syndrome of swine: Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic swine by coinfection with porcine circovirus 2 and porcine parvovirus. *Vet. Pathol.*, 2000, **37** (3), 254-263.
- Kuipel M., Stevenson G.W., Mittal S.K., Clark E.G., and Haines D.M. - Circovirus-like disease in weaned pigs in Indiana. *Vet. Pathol.*, 1998, **35**, 303-307.
- Le Cann P., Albina E., Madec F., Cariolet R., and Jestin A. - Piglet wasting disease. *Vet. Rec.*, 1997, **141**, 600.
- Lin D.Y. and Wei L.J. - The robust inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J. Am. Stat. Asso.*, 1989, **84**, 1074-1078.
- Madec F., Eveno E., Morvan P., Hamon L., Blanchard P., Cariolet R., Amenna N., Morvan H., Truong C., Mahe D., Albina E., and Jestin A. - Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in France: clinical observations from follow-up

- studies on affected farms. *Livest. Prod. Sci.*, 2000, **63** (3), 223-233.
- Magar R., Muller P., and Larochelle R. - Retrospective serological survey of antibodies to porcine circovirus type 1 and type 2. *Can. J. Vet. Res.*, 2000, **64** (3), 184-186.
- Mallard B.A., Wilkie B.N., Kennedy B.W., Gibson J., and Quinton M. - Immune responsiveness in swine: eight generations of selection for high and low immune response in Yorkshire pigs. In: *6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 1998, Armidale, Australia.
- Mesu A.P., Labarque G.G., Nauwynck H.J., and Pensaert M.B. - Seroprevalence of porcine circovirus types 1 and 2 in the Belgian pig population. *Vet. Quart.*, 2000, **22** (4), 234-236.
- Pallares E.J., Halbur R.G., Opriessnig T., Sorden S.D., Villar D., Janke B.H., Yaeger M.J., Larson D.J., Schwartz K.J., Yoon K.J., and Hoffman L.J. - Porcine circovirus type 2 (PCV-2) coinfections in US field cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *J. Vet. Diag. Invest.*, 2002, **14** (6), 515-519.
- Pejsak Z., Kolodziejczyk P., Kozaczynski W., Stadejek T., Lipowski A., and Roszkowski J. - The first report of porcine dermatitis and nephropathy syndrome in a pig farm. *Medycyna Weterynaryjna*, 2001, **57** (8), 591-594.
- Rodriguez-Arrijoja G.M., Segales J., Balasch M., Rosell C., Quintana J., Folch J.M., Planaduran J., Mankertz A., and Domingo M. - Serum antibodies to porcine circovirus type 1 and type 2 in pigs with and without PMWS. *Vet. Rec.*, 2000, **146** (26), 762-764.
- Rose N., Larour G., LeDiguerher G., Eveno E., Jolly J.P., Blanchard P., Oger A., LeDimna M., Jestin A., and Madec F. - Risk factors for porcine post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in 149 French farrow-to-finish herds. *Prev. Vet. Med.*, 2003, **61** (3), 209-225.
- SAS Institute Inc. - SAS/STAT User's Guide. Version 8, Cary, NC, 2000.
- Schoenfeld D. - Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 1982, **69**, 239-241.
- Segales J. and Domingo M. - Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. A review. *Vet. Quart.*, 2002, **24** (3), 109-124.
- Segales J., Sitjar M., Domingo M., Dee S., Del Pozo M., Noval R., Sacristan C., De La Heras M., Ferro A., and Latimer S. - First report of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs in Spain. *Vet. Rec.*, 1997, **141**, 600-601.
- Sorden S.D. - Update on porcine circovirus and post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Swine Health Prod.*, 2000, **8**, 133-136.
- Vu H.T.V., Segal M.R., Knuiman M.W., and James I.R. - Asymptotic and small sample statistical properties of random frailty variance estimates for shared gamma frailty models. *Communication in Statistics: Simulation and Computation*, 2001, **30** (3), 581-595.



Remerciements

Les auteurs remercient les éleveurs pour leur précieuse collaboration, les organisations de production pour leur aide ainsi que le MAAPAR, le Comité régional porcin de Bretagne et celui des Pays de Loire et l'Union Européenne pour leurs soutiens financiers.