

EVALUATION PAR SIMULATION DE LA STRATEGIE D'ELIMINATION DES IPI DES TROUPEAUX BOVINS LAITIERS INFECTES PAR LE BVDV *

Pauline Ezanno ¹, Alain Joly ², Christine Fourichon ¹
et Henri Seegers ¹

RESUME : Des stratégies de contrôle sont mises en place pour maîtriser la propagation des infections par le virus de la maladie des muqueuses (BVDV), telles que le dépistage et l'élimination des animaux infectés permanents immunotolérants (IPI). L'objectif de l'étude était d'étudier l'influence de la survie des IPI sur la propagation et la persistance du BVDV dans les troupeaux bovins laitiers. Un modèle stochastique en temps discret à compartiments a été développé, intégrant la dynamique du troupeau et la dynamique d'infection par le BVDV. Le troupeau modélisé a été structuré en cinq lots : veaux, jeunes génisses, génisses mises à la reproduction, vaches en lactation et vaches tarées, représentant un troupeau bovin laitier type en France. Plusieurs stades d'infection étaient possibles : protégé par anticorps maternels (M), sensible (S), infecté transitoirement (T), guéri et immun (suivant le moment d'infection : hors gestation (R), en début (Ra), au milieu (Rb), ou en fin de gestation (Rc)), IPI (P). Les IPI ont un taux de mortalité plus élevé que les autres animaux. La sensibilité du modèle à la variation de la survie des IPI a été analysée, suite à une unique introduction du virus dans le troupeau par naissance d'un animal infecté. Sans intervention, la demi-vie des IPI est estimée à un an. Des demi-vies plus courtes (1, 2, 3 et 6 mois) ont été testées, simulant une disparition précoce résultant du dépistage plus élimination. Les sorties du modèle étudiées ont été la probabilité d'extinction de l'infection 6 mois, 1 an et 2 ans après introduction du virus, le temps mis pour atteindre une probabilité d'extinction de l'infection de 50, 70, 80, 90 et 100% et la taille du foyer (nombres cumulés moyens d'IPI et d'infectieux transitoires) 10 ans après introduction du virus. Les résultats étaient très sensibles à une diminution de la survie des IPI. Un an après introduction du virus, l'extinction de l'infection avait lieu dans 40% des troupeaux en moyenne, si aucune intervention n'était réalisée. Pour une demi-vie des IPI réduite à 6, 3 ou 1 mois, l'extinction avait lieu dans 60, 70 et 90% des troupeaux, respectivement. L'extinction de l'infection dans 90% des troupeaux avait lieu après plus de cinq ans sans intervention. Elle avait lieu en moyenne avant un an pour une demi-vie des IPI réduite à un mois. La taille du foyer diminuait suite à une réduction de la demi-vie des IPI avec 35 à 65% d'IPIs en moins et 30 à 80% d'infectieux transitoires en moins. Cette étude a permis de quantifier la vitesse d'assainissement des troupeaux bovins laitiers structurés en lots, selon la capacité à détecter et éliminer précocement les animaux IPI.

Mots-clés : BVDV, modèles, stratégie de contrôle, IPI, France.

SUMMARY: Control strategies have been implemented to limit the spread of infections with the bovine viral diarrhoea virus (BVDV), such as test-and-cull of persistently infected (PI) animals. Our objective was to study the influence of the survival of PI animals on the spread of BVDV in cattle dairy herds. A compartmental stochastic discrete time model has been developed, that included herd dynamic and BVDV infection dynamic. In the model, the herd was divided into 5 groups: calves, young heifers, older heifers, lactating cows and dry cows, representing a typical French dairy cattle herd.

* Texte de la communication orale présentée à la Journée AESA-AEEMA, 19 mai 2006

¹ UMR Gestion de la Santé Animale, ENVN-INRA, BP 40706, 44307 Nantes cedex 03, France ; Email : ezanno@vet-nantes.fr

² UBGDS, BP 110, 56003 Vannes cedex, France

Several infection states were considered: protected by maternal antibodies (M), susceptible (S), transiently infected (T), immune (according to the infection time: not pregnant (R), in early (Ra), in mid- (Rb), or in late pregnancy (Rc)), PI (P). PI animals had a higher mortality rate than other animals. The model sensitivity to variation in the survival of PI animals was analysed, the virus being introduced once in the herd by the introduction of infected animals. Without any intervention, the half-life of PI animals is estimated to be one year. Shorter half-life (1, 2, 3 and 6 months) was tested, simulating an early exit resulting from the test-and-cull. The studied model outputs were the probability of infection extinction 6 months, 1 or 2 years after the virus introduction, the time needed to reach a probability of infection extinction of 50, 70, 80, 90 or 100%, and the epidemic size (mean cumulative numbers of PI and transiently infected animals) 10 years after virus introduction. The results were very sensitive to a decrease in survival of PI animals. One year after virus introduction, the infection extinction occurred on average for 40% of the herds if none intervention was done. For a half-life of PI animals decreased to 6, 3, or 1 month, extinction occurred for 60, 70 and 90% of the herds, respectively. The infection extinction occurred for 90% of the herds after more than 5 years without intervention. On average, it occurred before one year for a half-life of PI animals decreased down to 1 month. The epidemic size decreased when reducing the half-life of PI animals, with 35 to 65% less PI animals and 30 to 80% less transiently infected animals. Our study allowed to quantify the virus clearance speed in cattle dairy herds structured in groups according to the ability to early detect and cull PI animals.

Keywords: BVDV, modelling, strategy of control, persistently infected animals, France.



I - INTRODUCTION

L'infection par le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV) est largement répandue dans les troupeaux bovins en Europe et aux Etats-Unis. Les répercussions économiques sont importantes [Houe, 2003]. Des stratégies de contrôle sont développées pour maîtriser la propagation du BVDV, telles que le dépistage et l'élimination des animaux infectés permanents immunotolérants (IPI).

Plusieurs modèles ont été développés pour représenter la propagation du BVDV dans les troupeaux bovins [Hartley et Richards, 1988 ; Pasman *et al.*, 1994 ; Sørensen *et al.*, 1995 ; Innocent *et al.*, 1997 ; Cherry *et al.*, 1998 ; Gunn *et al.*, 2004 ; Viet *et al.*, 2004a]. Ces modèles ont généralement pour objectif d'étudier l'effet de mesures de contrôle et d'évaluer leur efficacité [Pasman *et al.*, 1994 ; Cherry *et al.*, 1998 ; Viet *et al.*, 2005]. Ces modèles ont des structures et des paramètres différents. Peu de données biologiques sont disponibles pour précisément estimer les paramètres des modèles. Il est donc nécessaire d'analyser leur sensibilité aux

variations des valeurs de paramètres, de manière à identifier les paramètres clés de la propagation du BVDV et à déterminer l'incertitude autour de l'évaluation par les modèles des mesures de maîtrise de la propagation de l'infection. Le modèle le plus récemment publié [BVDsim, Viet *et al.*, 2004a] est un modèle stochastique de simulations dynamiques tenant compte des caractéristiques individuelles. Les auteurs ont mis en évidence l'influence de la structuration des troupeaux laitiers en lots sur la propagation du BVDV [Viet *et al.*, 2004b]. Les animaux infectés transitoirement sont représentés. Ce modèle a été retenu pour notre analyse. Il a été simplifié de manière à pouvoir tester de multiples valeurs pour les paramètres incertains ou variant après la mise en place de mesures de contrôle.

L'objectif de l'étude présentée ici est d'étudier l'influence de la survie des IPI sur la propagation du BVDV dans les troupeaux bovins laitiers.

II - MATERIEL ET METHODES

1. MODELE DE LA DYNAMIQUE D'INFECTION D'UN TROUPEAU BOVIN LAITIER

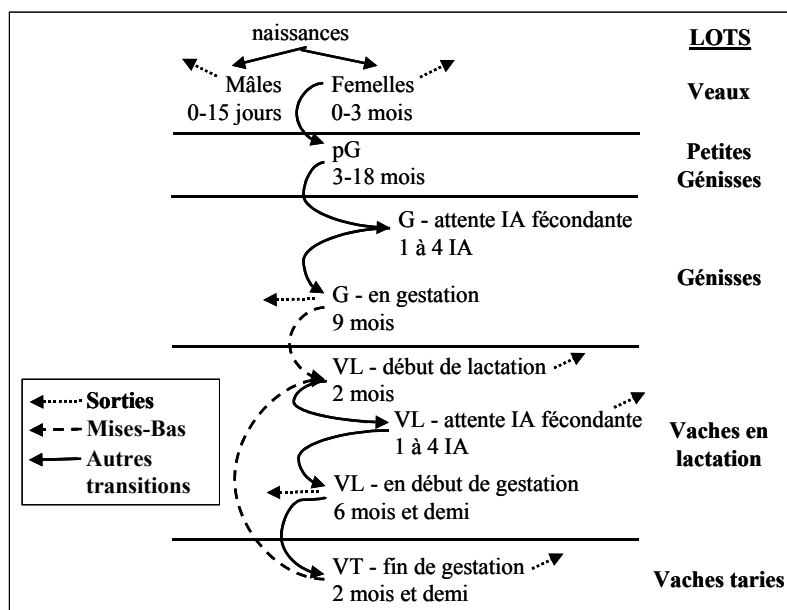
Un modèle à compartiments stochastique en temps discret a été développé, intégrant la dynamique du troupeau et la dynamique d'infection par le BVDV.

Le troupeau modélisé est structuré en cinq lots : veaux, jeunes génisses, génisses mises à la reproduction, vaches en lactation et vaches tarées, représentant un troupeau bovin laitier type en France. Dans chaque lot, le

stade physiologique ou l'âge des animaux est considéré (figure 1), aboutissant à un vecteur d'état du troupeau relativement complexe. Les transitions entre lots sont déterministes, soit fonction d'un âge ou d'un stade de gestation fixe, soit conditionnées par la mise-bas. Les mâles ne sont pas conservés : le troupeau est considéré ne pas avoir d'atelier d'engraissement (veaux de boucherie ou autre). Une partie des femelles est conservée pour le renouvellement. Les sorties du troupeau correspondent à des mortalités, des ventes et des réformes, sans distinction ici.

Figure 1

Modélisation de la dynamique démographique et de la gestion d'un troupeau bovin laitier structuré en lots

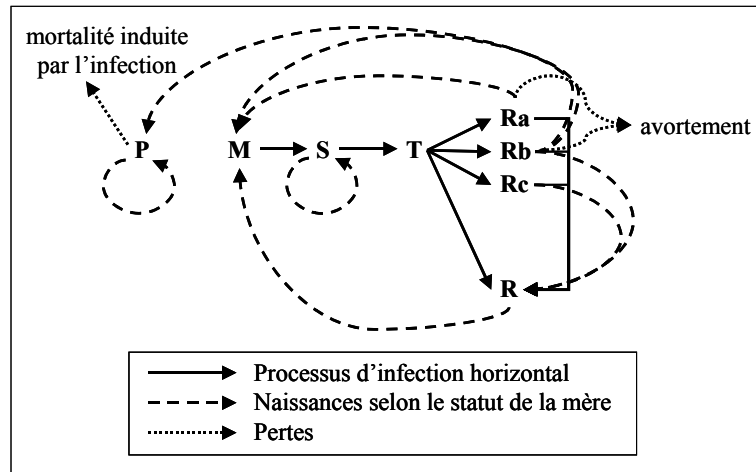


Le troupeau comporte en moyenne 45 vaches, 20 génisses et le pré-troupeau associé. Ses effectifs sont maîtrisés par des réformes additionnelles pour ne pas dépasser 60 vaches et 25 génisses.

Les animaux sont regroupés par statut d'infection vis-à-vis du BVDV (figure 2) : protégé par anticorps maternels (*M*), sensible (*S*), infecté transitoirement (*T*), guéri et immun (suivant le moment d'infection : hors gestation (*R*), en début (*Ra*), au milieu (*Rb*), ou en fin de gestation (*Rc*)), IPI (*P*). Les infectés

transitoires sont considérés infectieux pendant 14 jours, soit un pas de temps. Les IPI ont un taux de mortalité plus élevé que les autres animaux. Leur demi-vie est estimée à un an [Houe, 1993], i.e. 50% des IPI meurent avant l'âge d'un an. Les IPI d'un troupeau proviennent soit de l'achat d'IPI, soit de la naissance de nouveaux IPI via les femelles IPI et une partie des femelles infectées en milieu de gestation (*Rb*). Les animaux immuns le restent toute leur vie, la perte d'immunité n'étant pas considérée comme possible sur la durée de vie des bovins en élevage.

Figure 2
Modélisation de la dynamique d'infection d'un troupeau bovin laitier



Plusieurs types d'introduction sont comparés : naissance d'une femelle IPI, i.e. suite par exemple à l'infection au pâturage de sa mère en milieu de sa gestation ; achat d'une petite génisse, d'une génisse, d'une génisse gestante, d'une vache en lactation ou d'une vache tarie IPI ; achat d'une génisse gestante ou d'une vache en lactation infectée transitoirement, non porteuse d'un veau IPI.

2. DETECTION ET ELIMINATION DES IPI

La sensibilité du modèle à la variation de la survie des IPI a été analysée. Des demi-vies plus courtes que la demi-vie initiale de 12 mois

ont été testées : 1, 2, 3 et 6 mois. Ces demi-vies simulent une disparition précoce résultant du dépistage plus élimination des IPI.

Les sorties du modèle étudiées sont la probabilité de persistance de l'infection 6 mois, 1 an et 2 ans après introduction du virus, le temps mis pour atteindre une probabilité d'extinction de l'infection de 50, 70, 80, 90 et 100% et la taille du foyer (nombres cumulés moyens d'IPI et d'infectieux transitoires) 10 ans après introduction du virus.

Pour chaque valeur de demi-vie des IPI, 300 simulations ont été réalisées.

III - RESULTATS

1. PERSISTANCE DE L'INFECTION

La persistance de l'infection était sensible à la variation de survie des IPI, en particulier si le virus était introduit par naissance d'un veau femelle IPI ou par achat d'une femelle IPI (figure 3). A court terme (persistance à six mois après l'introduction du virus figure 3a), la sensibilité à une diminution de la survie des IPI était différente suivant le type d'introduction du virus dans le troupeau. Ainsi, de l'introduction d'un animal infecté transitoirement (génisse ou vache) ne découlait qu'une probabilité de persistance faible, variant peu suite à la

diminution de la survie des IPI. A l'opposé, l'introduction du virus par achat d'une génisse IPI (ou d'une vache en lactation IPI, ou d'une génisse gestante IPI : les courbes étant superposées, elles ne sont pas reportées en figure 3) a entraîné une très forte persistance du virus à six mois après l'introduction, peu influencée par la diminution de survie des IPI. A plus long terme (un an : figure 3b ; deux ans après introduction du virus : figure 3c), l'effet de la diminution de la survie des IPI sur la persistance de l'infection s'intensifiait. En atteignant une demi-vie d'un mois pour les IPI, il était possible de réduire la probabilité de

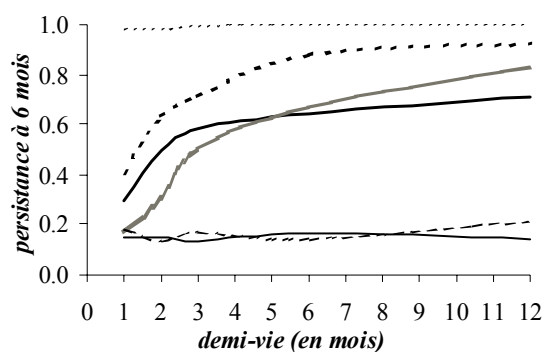
persistance de l'infection deux ans après l'introduction du virus en dessous de 10%, pour tous les types d'introduction (figure 3c). La persistance de l'infection suite à l'introduction d'animaux IPI jeunes (veaux ou petites génisses) était sensible à la diminution

de la survie des IPI plus précocement (figure 3) que celle induite par l'introduction d'une femelle IPI adulte (génisse mises à la reproduction, vache en lactation, vache tarie), en gestation (porteuse d'un fœtus également IPI) ou non.

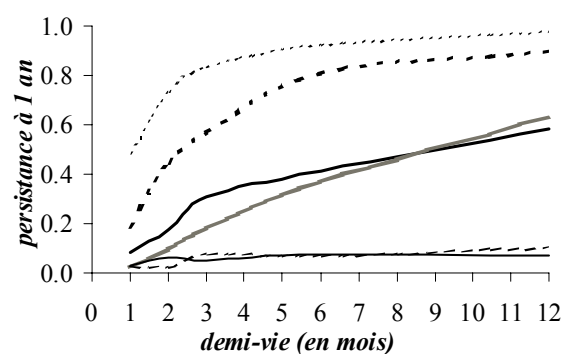
Figure 3

Persistance de l'infection par BVDV (a) : 6 mois ; (b) 12 mois ; et (c) : 24 mois après une introduction unique du virus dans un troupeau entièrement sensible, selon le type d'introduction du virus et la demi-vie des IPI.

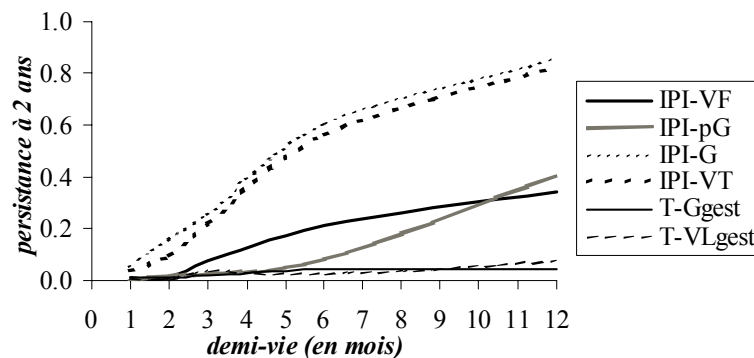
(VF : Veau femelle ; pG : petite génisse ; G : génisse ; VT : vache tarie ; Ggest : génisse gestante ; VLgest : vache en lactation gestante)



(a)



(b)



(c)

Le nombre de mois nécessaires pour atteindre une probabilité d'extinction de l'infection de 90% (figure 4a) ou 100% (figure 4b) diminuait fortement suite à la diminution de la survie des IPI. La durée mise pour atteindre une probabilité d'extinction de 90% et sa sensibilité à la diminution de la survie des IPI variaient suivant qu'un IPI ou un animal infecté transitoirement était introduit initialement dans le troupeau (figure 4a). La diminution de la survie des IPI n'influait pas le temps mis

pour atteindre 90% d'extinction suite à l'introduction d'un animal infecté transitoire. Au contraire, 90% d'extinction était atteint plus de cinq ans vs. moins de deux ans après l'introduction d'un animal IPI, pour une demi-vie des IPI respectivement de 12 vs. un mois. Suite à l'introduction d'un IPI adulte, un an et demi à deux ans de plus étaient nécessaires pour atteindre 90% d'extinction que suite à l'introduction d'un jeune IPI.

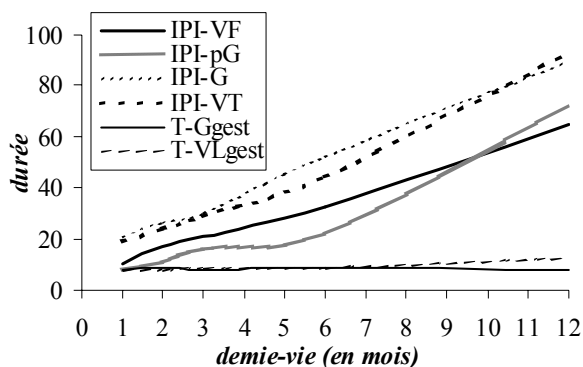
Pour une demi-vie des IPI de 12 mois (i.e. sans intervention), l'extinction de l'infection dans 100% des simulations n'était pas possible avant 10 ans après introduction d'un IPI ou d'un infecté transitoire dans le troupeau simulé. En divisant la demi-vie par deux, l'extinction de l'infection était réalisée dans 100% des simulations après cinq à sept ans et demi après l'introduction du virus (figure 4b), sous l'hypothèse qu'aucune nouvelle introduction n'ait lieu (troupeau isolé de toute

source d'infection extérieure hormis l'infection initiale). Le type d'introduction du virus influait peu sur la sensibilité du temps mis pour atteindre 100% d'extinction à la diminution de la survie des IPI. Classiquement, le temps nécessaire à l'extinction était plus long si des adultes IPI étaient introduits. L'écart entre les différents scénarios d'introduction du virus était de 1,5 à 2,5 ans suivant la demi-vie des IPI testée.

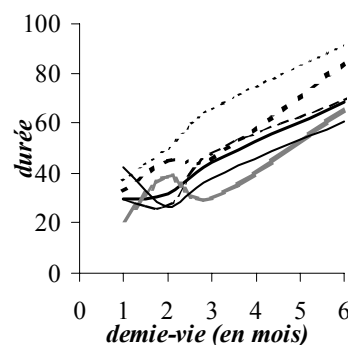
Figure 4

Durée en mois pour atteindre (a) 90% ; (b) 100% d'extinction de l'infection par BVDV, virus introduit une seule fois dans un troupeau bovin laitier entièrement sensible, selon le type d'introduction et la demi-vie des IPI.

(VF : Veau femelle ; pG : petite génisse ; G : génisse ; VT : vache tarie ; Ggest : génisse gestante ; VLgest : vache en lactation gestante)



(a)



(b)

2. TAILLE CUMULEE DU FOYER

Le nombre total d'animaux infectés (IPI et infectés transitoires) au cours des 10 ans de simulation (i.e., taille cumulée du foyer) était sensible à la diminution de la survie des IPI (figure 5), surtout si l'infection était introduite par un IPI adulte (la courbe pour l'introduction d'une petite génisse IPI est proche de celle pour le veau femelle IPI et n'est pas représentée ici).

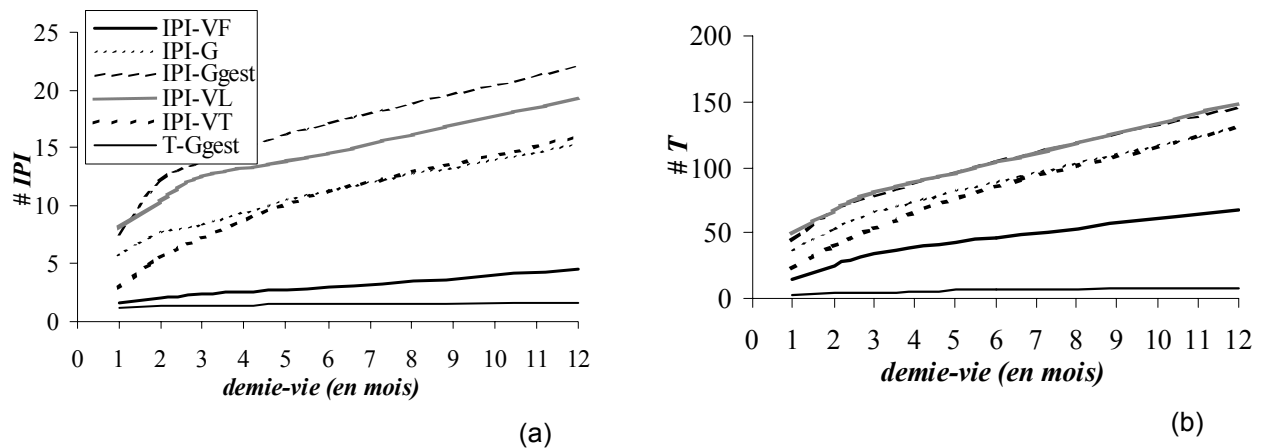
En 10 ans, pour une demi-vie des IPI de 12 mois (i.e. sans intervention), le troupeau infecté avait vu passer en moyenne 15 à 22 IPI

(figure 5a) et 130 à 150 infectés transitoires (figure 5b) si le virus était introduit par l'achat d'un adulte IPI, moins de 5 IPI et de 70 infectés transitoires si le virus était introduit par la naissance d'un veau femelle IPI et moins de 2 IPI et de 10 infectés transitoires si le virus était introduit par l'infection transitoire d'un animal du troupeau (figure 5). Si la demi-vie des IPI était réduite à un mois, la taille du foyer en nombre d'IPI était réduite sous 8 IPI et 50 infectés transitoires, quel que soit le type d'introduction du virus.

Figure 5

Taille cumulée du foyer sur 10 ans après une unique introduction du BVDV dans un troupeau bovin laitier entièrement sensible en nombre (a) d'IPI ; (b) d'infectés transitoires (T), selon le type d'introduction du virus et la demi-vie des IPI.

(VF : Veau femelle ; pG : petite génisse ; G : génisse ; VT : vache tarie ; Ggest : génisse gestante ; VLgest : vache en lactation gestante)



IV - DISCUSSION

Ces premiers résultats indiquent l'intérêt d'une approche par modélisation pour tester l'effet de stratégies de maîtrise d'une infection par un agent pathogène sur la dynamique d'infection dans une population. Dans notre étude, le modèle développé représentait un troupeau bovin laitier par un vecteur d'état détaillé, comportant plus de 500 stades, croisant les lots, les stades physiologiques (âge, stade de gestation, ...) et les statuts d'infection. Un tel modèle permet de synthétiser les connaissances disponibles concernant le système biologique modélisé : ici, la dynamique (démographie et de gestion) d'un troupeau bovin laitier était bien connue et décrite, permettant d'estimer de manière précise les paramètres du modèle associés (mortalité, ventes et réformes, réussite à l'insémination artificielle, durée dans les lots, ...). Par contre, la dynamique d'infection par le BVDV était peu décrite dans la littérature, ne permettant pas une estimation précise des paramètres associés (des taux de transmission en particulier). En analysant la sensibilité du modèle à la variation de ces paramètres incertains [Saltelli *et al.*, 2000], il est possible de quantifier l'incertitude autour des résultats obtenus par modélisation, et d'identifier les paramètres clés du modèle, i.e. ceux

nécessitant une estimation précise ou ceux qui - s'ils sont bien connus et s'ils peuvent être contrôlés - permettent de piloter le système biologique.

Les sorties du modèle étaient fortement sensibles à la diminution de la survie des IPI. Ce paramètre est un paramètre clé du modèle. C'est un paramètre qui peut être contrôlé sur le terrain, et qui devrait donc permettre, au vu des résultats, de maîtriser en partie la dynamique d'infection par le BVDV dans les troupeaux bovins laitiers. D'autres paramètres peuvent également avoir une influence sur les sorties du modèle tout en étant peu connus, en particulier les taux de transmission de l'infection. Une incertitude autour des sorties du modèle peut donc subsister du fait de l'incertitude autour de ces paramètres. Nos résultats demanderaient une extension à des scénarios avec d'autres taux de transmission de manière à confirmer ou infirmer la tendance mise en évidence ici et les gains épidémiologiques obtenus.

La gamme de variation de la survie des IPI a été choisie de manière à refléter la mise en place d'une stratégie de maîtrise de l'infection par BVDV en troupeaux bovins : le dépistage et l'élimination des IPI. En Bretagne, les

troupeaux bovins laitiers sont dépistés par des tests sérologiques tous les six mois sur lait de mélange. Les troupeaux susceptibles d'avoir des animaux IPI sont dépistés et les IPI sont éliminés de manière systématique ; dans les troupeaux récemment contaminés et à fort risque de détenir des IPI, les jeunes veaux sont testés par cohorte et les IPI éliminés précocement, ce jusqu'à obtention d'un statut de troupeau acceptable. Cette stratégie permet de diminuer la demi-vie des IPI en dessous de 3 mois [A. Joly, comm. pers.]. Les résultats de notre étude confirment l'efficacité épidémiologique de la stratégie de détection et

élimination précoce des IPI et permettent de quantifier le gain obtenu en probabilité d'extinction de l'infection et en diminution de la taille du foyer suite à la mise en place d'une telle stratégie de maîtrise de l'infection à BVDV. Les pertes dues aux infections à BVDV (avortements, infécondité, maladies néonatales, ...) ont été quantifiées. Une mise en relation de nos résultats avec, d'une part, les coûts engendrés et, d'autre part, les gains obtenus par la mise en œuvre de cette stratégie (humains, financiers, ...) permettrait de compléter notre étude en quantifiant son efficacité économique.

V - CONCLUSION

Un modèle à compartiments stochastique en temps discret a été développé pour représenter la dynamique d'infection par BVDV d'un troupeau bovin laitier sans atelier d'engraissement et tester l'effet de la diminution de la survie des IPI sur la persistance de l'infection, le temps nécessaire pour atteindre l'extinction et la taille cumulée du foyer en terme d'IPI et d'infectés transitoires. Réduire la demi-vie des IPI de 12

mois à quelques mois entraîne une forte diminution de la persistance de l'infection et de la taille du foyer. Ces résultats démontrent l'intérêt d'une approche de modélisation pour tester l'efficacité épidémiologique de stratégies de maîtrise et pour quantifier les gains obtenus suite à leur mise en place. La détection et l'élimination précoce des IPI est une stratégie efficace de maîtrise de l'infection à BVDV.

BIBLIOGRAPHIE

- Cherry B.R., Reeves M.J., Smith G. - Evaluation of bovine viral diarrhoea virus control using a mathematical model of infection dynamics. *Prev. Vet. Med.*, 1998, **33**, 91-108.
- Gunn G.J., Stott A.W., Humphry R.W. - Modelling and costing BVD outbreaks in beef herds. *Vet. J.*, 2004, **167**, 143-149.
- Hartley P.E., Richards M.S. - A study of the transmission of bovine virus diarrhoea virus between and within cattle herds. *Acta Vet. Scand. Suppl.*, 1998, **84**, 164-166.
- Houe H. - Survivorship of animals persistently infected with bovine virus diarrhoea virus (BVDV). *Prev. Vet. Med.*, 1993, **15**, 275-283.
- Houe H. - Economic impact of BVDV infection in dairies. *Biologicals*, 2003, **31**, 137-143.
- Innocent G., Morrison I., Brownlie J., Gettinby G. - A computer simulation of the transmission dynamics and the effects of duration of immunity and survival of persistently infected animals on the spread of bovine viral diarrhoea virus in dairy cattle. *Epidemiol. Infect.*, 1997, **119**, 91-100.
- Pasman E.J., Dijkhuizen A.A., Wentink G.H. - A state-transition model to simulate the economics of bovine virus diarrhoea control. *Prev. Vet. Med.*, 1994, **20**, 269-277.
- Saltelli A., Chan K., Scott E.M. - Sensitivity analysis. Wiley Series in Probability and Statistics. John Wiley & Sons. New York, 2000, USA.
- Sørensen J.T., Enevoldsen C., Houe H. - A stochastic model for simulation of the economic consequences of bovine virus diarrhoea virus infection in a dairy herd. *Prev. Vet. Med.*, 1995, **23**, 215-227.

Viet A-F., Fourichon C., Seegers H. -
Assessment of strategies to control BVDV
spread in a dairy herd using computer
simulation. *Prev. Vet. Med.*, 2005, **72**, 99-
102.

Viet A-F., Fourichon C., Seegers H., Jacob C.,
Guihenneuc-Jouyaux C. - A model of the
spread of the bovine viral-diarrhoea virus
within a dairy herd. *Prev. Vet. Med.*, 2004a,

63, 211-236.

Viet A-F., Fourichon C., Seegers H., Jacob C.,
Guihenneuc-Jouyaux C. - Influence de la
structuration du troupeau en lots sur la
propagation du virus de la Diarrhée Virale
Bovine (BVDV) en élevage bovin laitier.
Revue Méd. Vét., 2004b, **155**, 132-140.

