

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2013 - Thèse n°45

*LA PESTIVIROSE DE L'ISARD, MODÉLISATION  
ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ANALYSE DE MESURES DE GESTION.*

**THÈSE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 18 octobre 2013  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*Léonilde FOCQUENOY*  
Né le 20 mars 1989  
à CROIX (59)



VetAgro Sup





*LA PESTIVIROSE DE L'ISARD, MODÉLISATION  
ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ANALYSE DE MESURES DE GESTION.*

# THÈSE

Présentée à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 18 octobre 2013  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*Léonilde FOCQUENOY*  
Né le 20/03/1989  
à Croix (59)



VetAgro Sup





## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Civilit	Nom	Prénom	Unité pédagogique	Grade
M.	ALOGNINOUBA	Théodore	Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVES DE OLIVEIRA	Laurent	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHÉLÉMY	Anthony	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	BELLI	Patrick	Pathologie morphologique animaux de compagni	Maître de conférences Contractuel
Mme	BELLUCO	Sara	Pathologie morphologique animaux de compagni	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Équine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYÈRE	Pierre	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences Contractuel
M.	BUFF	Samuel	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	CACHON	Thibaut	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	COMMUN	Loïc	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHE	Alice	Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESIARDINS-PESSON	Isabelle	Équine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DIELOUADII	Zorée	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	Pathologie morphologique animaux de compagni	Professeur
M.	FRANCK	Michel	Gestion des élevages	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Ridha	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	GENEVOIS	Jean-Pierre	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GRÉZEL	Delphine	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUÉRIN	Pierre	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	GUÉRIN-FAUBLÉE	Véronique	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	JUNOT	Stéphane	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODIO	Angeli	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences Stagiaire
M.	LACHERETZ	Antoine	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	LEBLOND	Agnès	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Équine	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Équine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHEL	Thierry	Pathologie morphologique animaux de compagni	Professeur
Mme	MIALET	Sylvie	Santé Publique et Vétérinaire	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	MICHAUD	Audrey	Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
M.	MOUNIER	Luc	Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PÉPIN	Michel	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	Pathologie morphologique animaux de compagni	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Stagiaire
Mme	PROUILLAC	Caroline	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	RÉMY	Denise	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	ROGER	Thierry	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	SÉGARD	Émilie	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGENTET	Delphine	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIÉBAULT	Jean-Lacques	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Éric	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Pathologie morphologique animaux de compagni	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur



**À Monsieur le Professeur René ECOCHARD**

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Hommages respectueux.

**À Madame le Professeur Emmanuelle GILOT-FROMONT**

Pour m'avoir confié ce sujet,  
Pour toute l'aide et l'encadrement apportés durant cette thèse,  
Pour sa disponibilité et sa motivation,

Hommages respectueux.

**À Monsieur le Professeur Michel PEPIN**

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de siéger dans notre jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions de votre disponibilité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.





# SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	13
INTRODUCTION .....	15
I] L'isard et les pestivirus .....	17
I-A] L'isard.....	17
I-A-1) Taxinomie de l'isard .....	17
I-A-2) Répartition géographique des rupicaprinés.....	18
I-A-3) Une espèce longévive structurée par classe d'âge et par sexe. ....	19
a) Structure sociale des populations .....	19
b) Reproduction.....	20
c) Paramètres démographiques.....	21
I-B] Les pestivirus.....	24
I-B-1) Systématique des pestivirus .....	24
I-B-2) Structure .....	25
I-B-3) La pestivirose ovine: la Border disease .....	30
a) Historique .....	30
b) Pathogénie.....	31
c) Excrétion virale et voies de transmission.....	33
d) Aspects épidémiologiques.....	33
I-B-4) Pestivirose chez la chèvre.....	36
I-C] La pestivirose de l'isard.....	38
I-C-1) Episodes de border disease rapportés chez l'isard .....	38
a) Premier épisode en 2001-2002 : la réserve d'Alt Pallars-Aran . ....	38
b) Epidémie de 2005-2007 : expansion à partir de la réserve catalane de chasse de Cerdanya-Alt Urgell .....	39
c) Situation de la réserve française d'Orlu et de la réserve catalane de Freser-Setcases : une endémie sans mortalité massive. ....	40
d) Episodes récents.....	44

I-C-2] Devenir des populations affectées au nord de l'Espagne .....	45
a) L'endémie de la réserve d'Alt Pallars-Aran .....	45
b) Situation dans les réserves de Cadi et Cerdanya-Alt Urgell.....	46
I-C-3] Synthèse des aspects cliniques de la Border disease chez l'isard.....	47
a) Clinique des individus naturellement infectés.....	47
b) Virémie et dynamique humorale .....	49
c) Problématique des Infectés permanents immunotolérants.....	49
d) Facteurs épidémiologiques. ....	50
II] MODELISATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PESTIVIROSE DE L'ISARD .....	55
II-A] Le modèle .....	55
II-A-1) Conception du modèle, les compartiments.....	55
a) Structuration de la population en classes .....	55
b) Etats de santé .....	56
c) Transitions entre états de santé .....	57
d) Prise en compte des possibilités saisonnières de contacts entre isards. ....	59
II-A-2) Paramètres du modèle .....	60
a) Paramètres épidémiologiques .....	60
b) Paramètres démographiques.....	61
c) Prise en compte de la densité dépendance. ....	63
II-A-3) Equations du modèle.....	65
II-B] Estimations de paramètres.....	67
II-B-1] Méthode ABC (Approximate Bayesian Computation).....	67
II-B-2] Définition des scénarios et modalités de comparaison .....	68
a) Ordre de grandeur et plage de valeurs des paramètres.....	68
b) Variables étudiées pour la comparaison.....	68
c) Année d'introduction du virus .....	69
II-B-3) Résultats .....	70
II-C] Approches stochastique ou déterministe du modèle et sorties du modèle .....	72
II-C-1] Modèle stochastique et déterministe .....	72
II-C-2] Conditions initiales .....	73
II-C-3] Sorties du modèle.....	73

III] MESURES DE GESTION DE LA PESTIVIROSE DE L'ISARD ET EVALUATION.....	75
III-A] La chasse raisonnée, principale mesure de gestion sanitaire .....	75
III-A-1) La chasse à l'isard .....	75
a) Réglementation .....	75
b) Plan de chasse .....	76
c) Période de chasse.....	77
d) Stratégie de test et élimination.....	78
III-A-2) Autres mesures de gestion sanitaire .....	79
a) Limiter les contacts physiques interspécifiques.....	79
b) Eviter les recouvrements des domaines vitaux.....	79
c) Gérer les cadavres ou avortons domestiques et sauvages .....	80
III-B] La vaccination, seule alternative médicale.....	80
III-B-1] Problématique de la vaccination contre une pestivirus ovine.....	80
III-B-2] Gestion d'une pestivirus en troupeau domestique.....	83
III-B-3] Exemple du CSFV .....	85
III-C] Evaluation des mesures de gestion dans le cas d'Orlu.....	86
III-C-1] Vaccination .....	90
a) Influence du quota de vaccination à partir de 2013 sur la situation en 2033 ...	90
b) Intérêt de durées de vaccination plus courtes à partir de 2013 .....	93
c) Impact de l'année de début de vaccination sur la situation en 2033 .....	99
d) Effet de la durée de protection vaccinale .....	103
III-C-2] Chasse quantitative, qualitative et test et élimination .....	105
a) Plan de chasse quantitatif .....	105
b) Plan de chasse qualitatif.....	106
c) Test et élimination.....	108
d) Influence de la durée de la chasse .....	109
e) Influence de la date de début de chasse.....	110
f) Influence de la situation dans l'année de la période de chasse .....	111
III-C-3] Facteurs influençant l'efficacité des mesures de gestion .....	113
a) Effet de l'hypothèse émise sur la capacité d'accueil .....	113
b) Intérêts de combinaisons de mesures de gestion .....	114
DISCUSSION.....	123
CONCLUSION .....	125
BIBLIOGRAPHIE.....	127

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Systématique de l'isard <i>Rupicapra pyrenaica pyrenaica</i> .....	17
- Figure 2 : Répartition géographique actuelle du chamois et de l'isard en Europe. ....	18
- Figure 3 : Taux de femelles reproductrices dans dix populations de chamois classées par ordre croissant du taux de reproductions des femelles de 3 ans. ....	21
- Figure 4 : Evaluation des taux de survie par classe d'âge et pour chaque sexe dans la vallée de Cauterets dans le Parc National des Pyrénées. ....	22
- Figure 5 : Schéma du génome d'un pestivirus.....	25
- Figure 6 : Protéines constituant les pestivirus et leurs propriétés.....	27
- Figure 7 : Arbre phylogénétique des BDV retrouvés dans les troupeaux de moutons espagnols en 2006 différenciés par les séquences de la région non traduite en 5'. ....	29
- Figure 8 : Anticorps neutralisant le virus (a) et anticorps anti BVD-NS3 (b) dans le sérum de 5 génisses IPI. Les tests de neutralisation virale ont été effectués avec des souches de BVDV homologues et les anticorps anti NS3 ont été détectés par un test ELISA.....	34
- Figure 9 : Carte des réserves nationales de chasse en Catalogne au nord-est de l'Espagne .....	38
- Figure 10 : Localisation de la réserve d'Orlu (en rouge) à l'est des Pyrénées françaises. ....	40
- Figure 11 : Evolution des effectifs d'isards estimés par comptage flash entre 1984 et 2008, dans la réserve de chasse d'Orlu.....	41
- Figure 12 : Histogramme des séroprévalences et viroprévalences par année chez les individus capturés à Orlu.....	42
- Figure 13 : Arbre phylogénétique des BDV retrouvés chez l'isard et les moutons espagnols, différenciés par les séquences de la région non traduite en 5'. ....	43
- Figure 14 : Cohabitation mouton-chamois dans le parc des Ecrins (Source : Photothèque du Parc National des Ecrins).....	52
- Figure 15 : Schéma des compartiments de destination des nouveau-nés selon l'état de santé maternel. ..	57
- Figure 16 : Schéma des transitions entre classes d'âge et états de santé, dans le modèle proposé. ....	58
- Figure 17 : Mortalité des juvéniles en fonction de la taille de la population. ....	64
- Figure 18 : Fécondité des sub-adultes en fonction de la taille de la population. ....	65
- Figure 19 : Représentation des distances entre les simulations pour le seuil 1% des meilleures simulations en fonction de l'année d'introduction virale.....	69
- Figure 20 : Schématisation des institutions administratives régissant la chasse en France.....	76
- Figure 21 : Exemple de plan d'assainissement d'un BVDV en élevage bovin. ....	84
- Figure 22 : Evolution de la taille de la population au cours du temps selon le modèle déterministe et comptages effectués à Orlu entre 1983 et 2008. ....	86
- Figure 23 : Evolution de la viroprévalence sans mesure de gestion entre 1983 et 2033. ....	87
- Figure 24 : Evolution de la séroprévalence sans mesure de gestion entre 1983 et 2033. ....	88
- Figure 25 : Dynamique saisonnière de la viroprévalence et de la séroprévalence entre 2031 et 2033. ....	89
- Figure 26 : Evolution de la population et de la surmortalité liée à l'infection au 01/01/2033 en fonction du quota de vaccination. ....	90
- Figure 27 : Evolution de la séroprévalence globale ainsi que de la viroprévalence au 01/01/2033 en fonction du quota de vaccination. ....	91

- Figure 28 : Evolution de la séroprévalence au 01/01/2033 en fonction de la durée de la période de vaccination à partir de 2013. ....	93
- Figure 29 : Evolution de la population totale au 01/01/2033 en fonction de la durée de la période de vaccination à partir de 2013 pour différents quotas. ....	94
- Figure 30 : Evolution de la viroprévalence au cours du temps, pour des durées de vaccination de 0 à 20 ans, à partir de 2013. ....	96
- Figure 31 : Séroprévalence globale au cours du temps en fonction de la durée de vaccination. ....	97
- Figure 32 : Taille de la population au cours du temps en fonction de la durée de vaccination par rapport au témoin. ....	98
- Figure 33 : Evolution de la séroprévalence globale en 2033 en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination. ....	99
- Figure 34 : Evolution de la taille de la population totale en 2033 en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination à un quota de 20%. ....	99
- Figure 35 : Evolution de la viroprévalence au cours du temps en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination. ....	100
- Figure 36 : Evolution de la séroprévalence au cours du temps en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination. ....	101
- Figure 37 : Evolution de la taille de la population au cours du temps en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination. ....	102
- Figure 38 : Comparaison d'une protection vaccinale d'un an par rapport à une protection de deux ans ..	103
- Figure 39 : Evolution de la taille de la population et de la séroprévalence globale selon le quota de chasse quantitative durant 20 ans à partir de 2013. ....	105
- Figure 40 : Taille de la population et séroprévalence globale, en 2033, selon la classe d'âge chassée (durant 20 ans à partir de 2013) et son quota. ....	106
- Figure 41 : Evolution de la séroprévalence, de la viroprévalence et de la taille de la population en 2033 selon le quota de 20 ans de test et élimination ..	108
- Figure 42 : Evolution de la population totale et de la séroprévalence au 01/01/2033 en fonction de la durée de chasse à partir de 2013 à des quotas de 5 et 10%. ....	109
- Figure 43 : Evolution de la population totale et de la séroprévalence au 01/01/2033 en fonction de la date de début d'une chasse de 2 ans à un quota de 5%. ....	110
- Figure 44 : Evolution de la population totale et de la séroprévalence en 2033 en fonction du mois de début de deux mois de chasse quantitative à des quotas de 5 ou 10 %. ....	111
- Figure 45 : Evolution de la population et de la séroprévalence, en 2033, sans mesure de gestion en fonction de la capacité d'accueil. ....	113
- Figure 46 : Evolution de la taille de la population en 2033 selon le quota de vaccination pour des durées de 5 et 15 ans de combinaison vaccination et test et élimination. ....	115
- Figure 47 : Evolution de la séroprévalence, en 2033, selon le quota de vaccination pour des durées de 5 et 15 ans. ....	116
- Figure 48 : Evolution de la taille de la population en 2033 selon le quota de chasse dans le cadre de la combinaison de trois mesures de gestion. ....	117
- Figure 49 : Evolution de la séroprévalence en fonction de la durée d'une chasse des individus de moins de deux ans en octobre et novembre pour des quotas de 5 et 10%. ....	118
- Figure 50 : Evolution de la taille de la population, en 2033, pour différents quotas de vaccinations, à partir de 2013, avec ou sans test&élimination et avec ou sans chasse. ....	119
- Figure 51 : Evolution de la séroprévalence, en 2033, pour différents quotas de vaccinations, à partir de 2013, avec ou sans test et élimination et avec ou sans chasse. ....	120

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des pestivirus ovins, caprins et isards. ....	53
- Tableau II : Nomenclature des classes d'âge du modèle. ....	56
- Tableau III : Nomenclature des états de santé utilisés dans le modèle. ....	57
- Tableau IV : Représentation de la matrice des contacts en fonction du sexe, de l'âge et de la saison. ....	59
- Tableau V : Paramètres épidémiologiques du modèle, avec leur signification et leur valeur.....	61
- Tableau VI : Paramètres démographiques du modèle, avec leur signification et leur valeur (annuelle). ....	62
- Tableau VII : Valeurs de paramètres estimées par la méthode ABC pour différents seuils de tolérance et différentes années d'introduction virale. ....	70
- Tableau VIII : Arrêté préfectoral du 7 juin 2012 fixant les dates d'ouverture de la chasse dans le département de l'Ariège pour l'isard (Source : Préfecture de l'Ariège). ....	78
- Tableau IX : Vaccins contre les pestiviroses actuellement autorisés en France et leurs caractéristiques. ....	81
- Tableau X : Protocoles d'une vaccination hétérologue contre la Border disease chez les ovins .....	83
- Tableau XI : Identification d'un individu IPI par virologie puis sérologie.....	83
- Tableau XII : Pourcentage d'augmentation, en 2033, de la taille de la population par rapport à la situation sans vaccination. ....	91
- Tableau XIII : Augmentation de la séroprévalence en fonction du quota de vaccination à partir de 2013... ..	92
- Tableau XIV : Evolution de la séroprévalence (par rapport à la situation sans vaccination) selon la durée d'une vaccination de 20 % des individus à partir de 2013.....	94
- Tableau XV : Evolution de la taille de la population (par rapport à la situation sans vaccination) selon la durée d'une vaccination de 20 % des individus à partir de 2013.....	95
- Tableau XVI : Baisse de la taille de la population en 2033 pour une protection vaccinale de 1 an par rapport à celle obtenue avec une protection de 2 ans pour différents quotas de vaccination. ....	104
- Tableau XVII : Influence d'une diminution de 2 à 1 an de la protection vaccinale sur la séroprévalence globale en 2033 pour différents quotas de vaccination. ....	104
- Tableau XVIII : Baisse de la taille de la population totale, en 2033, selon les catégories d'animaux chassés pour différents quotas. ....	106
- Tableau XIX : Evolution de la séroprévalence globale, en 2033, selon les catégories d'animaux chassés pour différents quotas.....	107
- Tableau XX : Evolution de la taille de la population, de la séroprévalence et de la viroprévalence globale en 2033 selon le quota de test et élimination par rapport à la situation sans mesure de gestion. ....	109
- Tableau XXI : Evolution de la population totale, de la séroprévalence et de la viroprévalence en 2033 en fonction de la durée de chasse par rapport à la situation sans mesure de gestion.....	110
- Tableau XXII : Evolution de la séroprévalence et de la taille de la population en 2033 en fonction du mois de début de deux mois de chasse quantitative à des quotas de 5 ou 10 %. ....	112
- Tableau XXIII : Evolution de la population et de la séroprévalence en 2033 en fonction de la capacité d'accueil.....	113
- Tableau XXIV : Résumé des effets de trois mesures de gestion intéressantes.....	114
- Tableau XXV : Evolution, par rapport à celle observée sans mesure de gestion, de la taille de la population en 2033 selon le quota de vaccination pour des durées de 5 et 15 ans de combinaison vaccination et test et élimination.....	116
- Tableau XXVI : Variations de la taille de la population et de la séroprévalence en 2033 par rapport à celle observée sans mesure de gestion pour différentes durée de chasse combinée ou non. ....	118
- Tableau XXVII : Variations de la taille de la population en 2033 par rapport à celle obtenue sans mesure de gestion pour différentes combinaisons de mesures.....	120

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **Ac** : Anticorps.
- **ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- **BDV** : Border Disease Virus.
- **BVDV** : Bovine Viral Diarrhea Virus.
- **CSFV**: Classic Swine Fever Virus.
- **IC 95%** : Intervalle de confiance à 95 %.
- **IPI** : Infecté Permanent Immunotolérant.
- **ND** : Nom Déposé.
- **ONCFS** : Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage.
- **ORF** : Open Reading Frame.
- **PCR** : Réaction en chaîne par polymérase.
- **PPC** : Peste Porcine Classique.
- **RTPCR** : Reverse transcription polymerase chain reaction soit Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse.





## INTRODUCTION

Les **pestivirus** sont **mondialement répandus** et infectent une grande variété d'artiodactyles, c'est-à-dire les ongulés à doigts pairs tels que les ruminants, les porcins ou les camélidés, qu'ils soient domestiques ou sauvages. Ces virus sont responsables de **pertes économiques majeures en élevage** en étant, par exemple, à l'origine du complexe diarrhée virale bovine-maladie des muqueuses, de la « border disease » ou encore de la peste porcine classique.

La principale particularité des infections à Pestivirus est la **possibilité d'une contamination transplacentaire du fœtus**. Elle aboutit à des **avortements** ou à une **infection chronique** qualifiée d'infection **permanente** si l'infection a eu lieu avant l'acquisition de l'immunocompétence. Les individus sont, alors, dénommés **infectés permanents immunotolérants (IPI)** vis-à-vis de la souche virale et excrètent en permanence du virus.

De plus, les Pestivirus sont des **virus à ARN monocaténaire** et sont, ainsi, sujets à une grande variabilité génétique. Cela conduit à **l'identification régulière de nouveaux types** surtout que ces virus **franchissent souvent la barrière inter-espèce**.

**Depuis le tout début des années 2000**, plusieurs **épisodes de mortalité** ont affecté **l'isard pyrénéen** (*Rupicapra pyrenaica*). D'importantes chutes d'effectif ont, ainsi, été observées, dans différentes réserves du massif **aussi bien en France qu'en Espagne**. A tel point qu'une **cause infectieuse** a été soupçonnée. De **nouvelles souches de pestivirus** ont été incriminées et sont, aujourd'hui, considérées comme une menace majeure pour les populations de ce bovidé.

Les alpages constituant un lieu privilégié d'interactions entre faune sauvage et cheptels domestiques, l'émergence d'un pathogène de la faune sauvage suscite une inquiétude quant à son **éventuelle transmission interspécifique**.

Le but de notre étude est d'approfondir la connaissance actuelle de la pestivirose de l'isard à l'aide du **parallèle avec les pestivirus domestiques** mais aussi grâce à la **modélisation dynamique**. Cette modélisation prendra en compte les spécificités démographiques de l'isard ainsi que les particularités des pestivirus.

Enfin, la modélisation permettra d'**évaluer des mesures de gestion** éventuelles d'une pestivirose dans une population d'isard. Les scénarios de gestion possibles seront comparés mais aussi optimisés.



# I] L'isard et les pestivirus

## I-A] L'isard

### I-A-1) Taxinomie de l'isard

L'isard est un **artiodactyle**, c'est-à-dire un ongulé à doigts pairs, du genre *Rupicapra* (LINNE, 1758). Ce mammifère appartient à la **famille des bovidés** qui regroupe l'ensemble des ruminants à vraies cornes.

L'analyse par électrophorèse, par NASCETTI et al., en 1985, de protéines sériques d'individus provenant des Alpes, des Apennins et des Pyrénées a permis la différenciation de **deux espèces** : *Rupicapra rupicapra* (le chamois) et *Rupicapra pyrenaica* (l'isard). Cette distinction a été confirmée, en 2002, par TRINIDAD et al., grâce à l'analyse de microsatellite d'allèles présents dans huit sous-populations européennes du genre *rupicapra*.

Après plusieurs révisions du genre et, récemment, de l'espèce, le nom scientifique de l'isard est donc désormais *Rupicapra pyrenaica pyrenaica* et *Rupicapra rupicapra rupicapra* pour le chamois alpin (TRINIDAD et al, 2002).

La systématique de ce bovidé est résumée dans la figure 1 (LINNE, 1758 ; NASCETTI et al., 1985) :

**Embranchement** : Vertébré

**Classe** : Mammifères

**Sous-classe**: Euthériens

**Super-ordre** : Ongulés

**Ordre** : Artiodactyles

**Super famille**: Tauroidés

**Famille** : Bovidés

**Sous-famille** : Caprinés

**Genre** : *Rupicapra*

**Espèce** : *pyrenaica*

**Sous-espèce**: *pyrenaica*

### Figure 1 : Systématique de l'isard *Rupicapra pyrenaica pyrenaica*

On peut noter une certaine **proximité phylogénétique de l'isard avec le mouton et la chèvre** qui sont deux autres représentants de la sous-famille des caprinés. Elle est confirmée par l'analyse des séquences des cytochromes B qui permettent de classer

phylogénétiquement les Artiodactyles (AGNARSSON et MAY-COLLADO, 2008). On pourra, dès lors, se poser la question d'une possibilité de transmission d'agents pathogènes entre ces espèces.

L'isard, *Rupicapra pyrenaica*, est divisé en **trois sous-espèces**: le chamois des Abruzzes (*Rupicapra pyrenaica ornata*) en Italie centrale, le rebeco des Monts cantabriques (*Rupicapra pyrenaica parva*) en Espagne et l'isard des Pyrénées françaises et espagnoles (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*) qui constitue l'objet de notre étude.

L'espèce *pyrenaica* (isard) se distingue de l'espèce *rupicapra* (Chamois) par la fermeture de la fontanelle fronto-naso-lacrymomaxillaire à l'état adulte (CORTI, 2002). Les phénotypes de l'isard et du chamois sont macroscopiquement proches. Néanmoins, le **chamois présente une morphologie plus grande que celle de l'isard** : une longueur tête-queue de 120 à 130 cm contre 100 à 110 cm pour l'isard et une hauteur au garrot de 75 à 80 cm contre 70 cm pour *Rupicapra pyrenaica*.

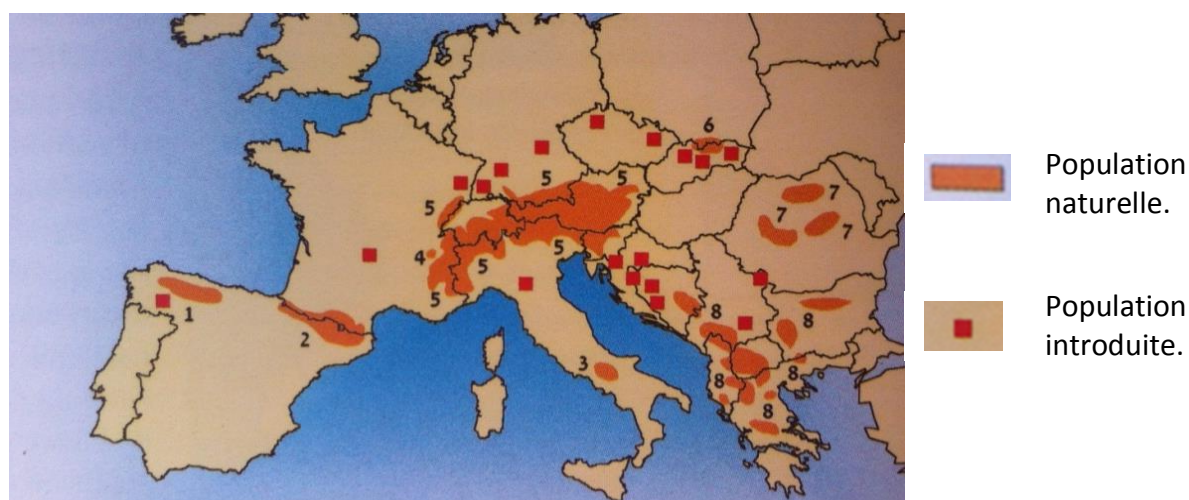
Le **dimorphisme sexuel est assez marqué** pour les deux espèces. Ainsi, une femelle isard ou chamois pèse entre 25 et 32kg contre 25 à 40 pour les isards mâles, et même 35 à 50 kg pour les chamois mâles.

### I-A-2) Répartition géographique des rupicaprinés

Il existe **quatre genres de rupicaprinés**. On distingue, en plus du genre *Rupicapra*, les *Oreamnos* (représentés par la chèvre blanche des rocheuses), les *Nemorhaedus* (dont le Goral du Népal est un exemple) et les *Capricornis* (auxquels appartient le Serow de Sumatra).

Le genre *Rupicapra* regroupe dix sous-espèces ayant progressivement colonisées de nombreuses montagnes d'Asie et d'Europe au gré de réintroductions ou naturellement. Ces habitats de latitudes différentes ont lentement modelé ces sous-espèces qui se distinguent par des caractéristiques morphologiques propres.

Leur répartition est présentée dans la figure 2 (Source : WEBER, 2001) :



- |   |  |
|---|--|
| 1 <i>Rupicapra pyrenaica parva</i> .      | 5 <i>Rupicapra rupicapra rupicapra</i> . |
| 2 <i>Rupicapra pyrenaica pyrenaica</i> .  | 6 <i>Rupicapra rupicapra tatrica</i> .   |
| 3 <i>Rupicapra pyrenaica ornata</i> .     | 7 <i>Rupicapra rupicapra carpatica</i> . |
| 4 <i>Rupicapra rupicapra cartusiana</i> . | 8 <i>Rupicapra rupicapra balcanica</i> . |

**Figure 2 : Répartition géographique actuelle du chamois et de l'isard en Europe.**

A l'ouest, on retrouve l'**isard** dans les Pyrénées françaises et espagnoles. A l'est, le genre *Rupicapra* est représenté en Turquie et dans le Caucase. Au nord, on le rencontre en Pologne et en Tchécoslovaquie et au sud au centre de l'Italie, en Grèce et en Turquie méridionale. On l'observe, enfin, dans de nouveaux biotopes de type méditerranéen comme le Piémont.

Des **introductions** ont été couronnées de succès dans le Jura Suisse, en Forêt noire, en Saxe et en Nouvelle Zélande (1907).

En France, le chamois peuple naturellement tous les départements des Alpes et du Jura alors que l'isard a colonisé ceux des Pyrénées. Le chamois a, de plus, été introduit localement dans les Vosges (1956) et le Cantal (1978).

La **distribution et la densité de l'isard dans les Pyrénées ont considérablement augmenté durant ces dernières décennies**. Ainsi, la population est passée de 35 000 individus en 1997 à environ 50 000 en 2001 (WEBER, 2004), date de la découverte des premiers épisodes de pestivirose (MARCO & LAVIN, 2003). Une telle densité de population est probablement un facteur qui **a contribué à l'émergence de ce virus**. En effet, la densité a fait augmenter les risques de contact avec les animaux domestiques et entre les animaux sauvages. Elle a accru la compétition et donc le risque d'observer des animaux affaiblis.

### **I-A-3) Une espèce longévive structurée par classe d'âge et par sexe.**

#### **a) Structure sociale des populations**

La **structure sociale** d'une population d'isards **varie en fonction du cycle de reproduction et de la saison** (qui détermine la disponibilité alimentaire).

L'isard est une espèce sociale présentant une **ségrégation sexuelle marquée**. En dehors du rut, mâles et femelles adultes vivent séparément. Les **femelles** évoluent, dans la grande majorité des cas, **en groupe avec les jeunes** tandis que les **mâles** sont plus souvent **solitaires ou en groupes d'effectifs plus réduits** (SCHANK, 1985).

L'étude de LOISON sur les chamois des Bauges et les isards à Orлу montre, par exemple, que les femelles vivent dans des groupes d'une vingtaine d'individus alors que les groupes de mâles sont en moyenne d'une dizaine d'individus. De plus, elle remarque, d'une part, que les femelles âgées ont tendance à être dans des groupes de taille plus faible et d'autre part que la taille des groupes varie selon les mois (LOISON, 2003).

Aucune différence dans les tendances sociales globales n'est constatée entre les Bauges et la réserve d'Orлу. **Isards et chamois** auraient, donc, des **caractéristiques biodémographiques comparables**.

A Orлу, la **constitution des groupes de femelles fluctue au cours du temps** : seul le lien mère-cabri semble être stable durant 2 ans au maximum (RICHARD-HANSEN, 1992). Le même phénomène a été observé lors de l'étude dans les Bauges (LOISON, 2002). La situation dans les Apennins semble être différente : des études y rapportent une plus grande cohésion des groupes au cours du temps.

## b) Reproduction

Il n'existe qu'**un cycle de reproduction par an**. La gestation dure 23 à 25 semaines (160 à 175 jours), (Couturier, 1964).

Chez les chamois des Bauges, le **pic du rut** se situe dans les **quinze premiers jours de décembre**. En conséquence, le **pic des naissances** est observé durant la **dernière semaine de mai**. Le **pic des naissances à Orлу** est constaté durant la **première semaine de juin**. Le pic du rut y est donc, très certainement, décalé aux quinze derniers jours de décembre voire début janvier. La persistance de la couche de neige est le principal facteur influençant la période des naissances. Ainsi, les naissances sont plus précoces quand les températures hivernales et/ou printanières sont plus élevées (LOISON, 1995).

De manière plus générale, les **accouplements** se déroulent **de novembre à mi-décembre** (CORTI, 2002) et de fin octobre à début décembre dans les massifs de plus basse altitude.

L'allaitement dure deux à trois mois. Le chevreau commence à brouter à partir d'un mois.

### - Maturité sexuelle

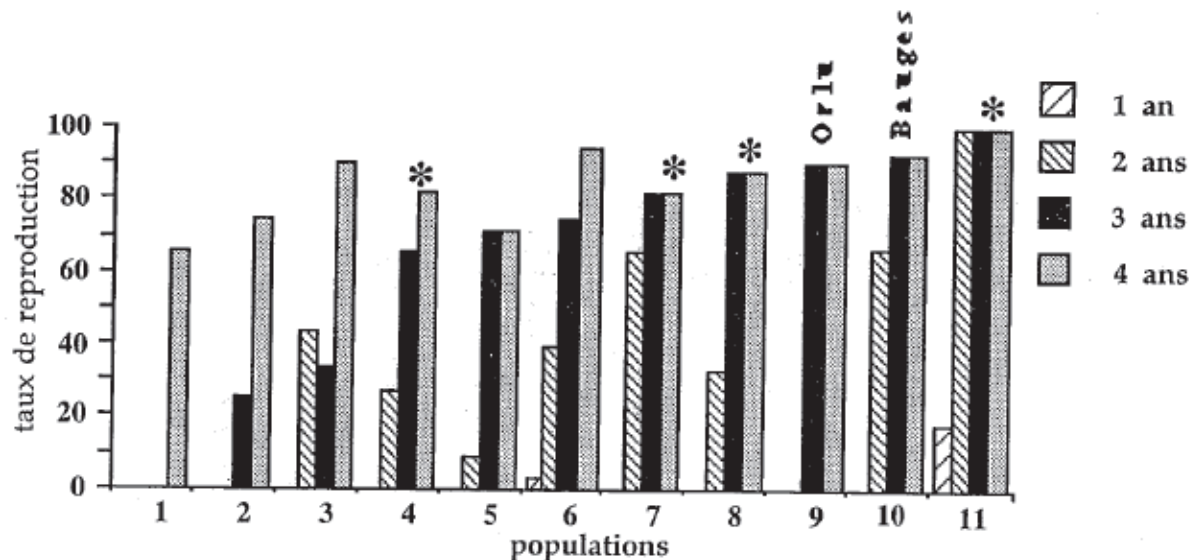
Le **mâle** est, **physiologiquement** capable de se reproduire à partir de **18 mois** mais il **ne participe effectivement au rut qu'à partir de trois ou quatre ans** (ECKERT, 1989). Il s'agit du phénomène de maturité sociale.

La **première fécondation des femelles** semble être **fonction de la densité de population** (BAUER, 1985). Deux tiers des femelles se reproduisent pour la première fois à deux ans dans les Bauges. A Orлу, où les densités semblent plus fortes, les femelles ne se reproduiraient qu'à 3 ans. Chez les femelles plus âgées, le pourcentage de reproduction s'élève à 90% dans les deux réserves.

Les femelles les plus impliquées auraient entre 3 et 9 ans, ensuite on observe une sénescence (c'est-à-dire une diminution des performances avec l'âge) très faible : seules les femelles de plus de 16 ans ont tendance à moins se reproduire.

L'indice de reproduction annuel moyen oscille entre 65 et 90 chevreaux pour 100 femelles de 2 ans et plus. En vallée d'Aspe, un indice de reproduction annuel de 90% a été observé pour une densité de 2.5 isards aux 100ha. En revanche, un indice de 66 à 69% a été constaté dans le massif d'Ossau pour une densité de 35 isards aux 100ha.

La figure 3 donne un aperçu de la variabilité des taux de femelles reproductrices selon l'âge dans dix populations différentes.



**Figure 3 : Taux de femelles reproductrices dans dix populations de chamois classées par ordre croissant du taux de reproductions des femelles de 3 ans.**

Les astérisques désignent des populations colonisatrices. (BAUER, 1985)

A Orлу, après 2 ans, l'âge n'a pas d'effet sur le taux de femelle reproductrice (LOISON, 1995) ; on considérera un taux de reproduction de 0.9 pour les femelles de plus de 2 ans et un taux de 0.65 pour les femelles de 2 ans à l'image de ce qui est observé dans les Bauges. Ces taux restant, néanmoins, légèrement variables d'une année sur l'autre en fonction de la cohorte, de la densité, des conditions météorologiques et de la présence de maladies abortives (PIOZ et al, 2008).

### c) Paramètres démographiques

#### - Longévité

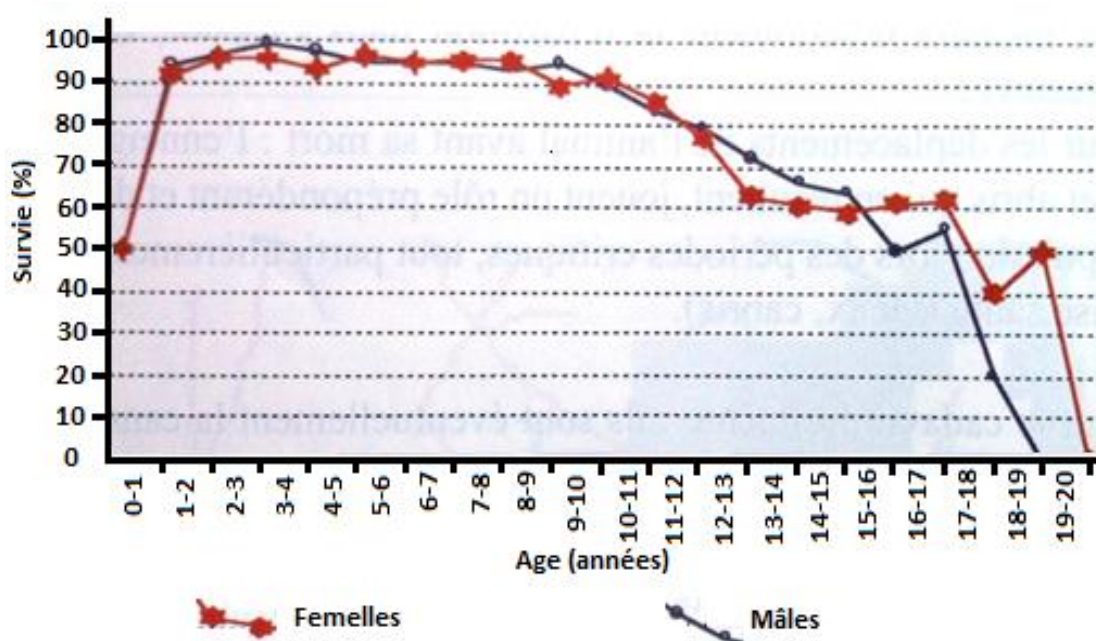
Des **âges maximum** de **24 ans** chez une femelle isard à Orлу et de 18 ans chez un mâle sont rapportés (LOISON, 1995). Dans la vallée de Cauterets, deux mâles et deux femelles dont l'âge a été estimé à **20 ans** ont été retrouvés morts ou capturés (CRAMPE, 1997).

Le démarrage **de la sénescence peut être fixé à l'âge de 9-10 ans** et il est à mettre en relation avec l'usure dentaire. La **sénescence** est définie comme une **accumulation inévitable et irréversible de dommages liés à l'âge** amenant à une perte de fonction et éventuellement la mort (Monaghan et al. 2008). Ainsi, même si l'isard se caractérise par des dents hypselodontes, c'est-à-dire à croissance prolongée, la croissance dentaire finit par ne plus compenser l'usure. Une usure importante, avec disparition des cuspides est alors avérée à partir de 9-10 ans. Après 15 ans, la dentition devient un frein à la mastication (CRAMPE, 1997).

L'analyse des données récoltées dans le parc national des Pyrénées, entre décembre 1986 et décembre 1995 par CRAMPE, aboutit à une **espérance de vie de 10.14 ans pour les mâles et de 9.26 ans pour les femelles et ce à partir de l'âge d'un an et demi pour les deux sexes.**

- **Mortalité**

D'importantes variations interannuelles quantitatives affectent la mortalité des isards. Néanmoins, l'âge-ratio des mortalités varie peu et les changements météorologiques tamponnent ces variations sur le long terme. Dans le parc national des Pyrénées, entre décembre 1986 et décembre 1995, l'analyse transversale des échantillons d'animaux morts a permis de tracer les courbes de survie de la population étudiée en fonction de l'âge, reproduites dans la figure 4 :



**Figure 4 : Evaluation des taux de survie par classe d'âge et pour chaque sexe dans la vallée de Cauterets dans le Parc National des Pyrénées.**

Source : (CRAMPE, 1997).

On remarque une sénescence tardive : au-delà de 11 ans, le **taux de survie entre 2 et 11 ans étant de 90%**. Les **survies semblent peu différentes selon le sexe.**

Dans la population d'Orlu, entre 1984 et 1989, une **survie moyenne de 0.7 chez les mâles adultes et de 0.85 chez les femelles adultes** ont été trouvées grâce à la méthode de capture-marquage-recapture. **Aucune différence sensible n'est constatée d'une année sur l'autre** (ALLAINE, 1991). La différence entre les sexes pourrait être liée à la dépense énergétique supplémentaire des mâles durant le rut. En revanche, dans les Alpes suisses, entre 1996 et 2008, la probabilité de survie des adultes avoisine 0.9 et on ne constate pas de différence entre les mâles et les femelles (CORLATTI, 2012).



LOISON, en 1995, compare ses travaux sur le chamois des Alpes à ceux sur les isards d'Orlu, et aboutit à des conclusions similaires : elle observe une survie élevée supérieure à 90% chez les adultes entre 2 et 10 ans, qu'ils soient mâles ou femelles. Il s'en suit une décroissance régulière entre 12 et 20 ans.

Par rapport à celle des autres classes d'individus, la **survie des cabris est la plus faible mais aussi la plus variable**. Ainsi, la survie des cabris, indiquée par le rapport femelle adultes/cabri trouvé dans les comptages, varie entre 100 et 30% respectivement entre les hivers 92-93 et 94-95, dans le parc national des Pyrénées (CRAMPE, 1997).

La **survie hivernale des chevreaux** est estimée, en moyenne, à **60%** dans les Bauges (LOISON, 1995). Elle serait fonction de la rigueur du climat, donc, des années et des massifs. Entre 1 et 2 ans, les taux de survie varieraient de 65 à 85%. Il est, en moyenne, de **80 % pour les individus de 0 à 2 ans**, dans les grands massifs alpins, et de 60% à 80% dans les massifs de plus faibles altitudes (POUBELLE et al, 1988).

A Orly, nous considérerons, pour notre modèle, une probabilité annuelle de mortalité minimale des cabris de 34.2% et une probabilité annuelle de mortalité maximale de 85% (LOISON, 1995).

#### - Conséquences sur la structure d'âge

Les adultes, mâles et femelles, de plus de deux ans représentent 75% de la population totale, dont ils constituent le noyau stable sur le plan démographique. Parmi ces adultes, on trouve un pourcentage d'animaux âgés de plus de 10-11 ans, de l'ordre de 27%. Cette longévité est illustrée par le temps de génération qui est l'âge moyen des femelles ayant un petit. Ce temps de génération varie en fonction de la dynamique des populations. Il est de 7 ans à Cauterets dans une population protégée depuis plusieurs années (CRAMPE, 1997).

#### - Sexe-ratio

Le sexe-ratio passe de 1 pour les populations à faible densité à 1/2 voire 1/2.5 en faveur des femelles pour les populations à forte densité. Une émigration des jeunes mâles pourrait expliquer ce phénomène.

Par exemple, J. P. Crampe obtient un ratio de 1/1.31 en faveur des femelles après 87 comptages hivernaux durant 4 hivers successifs de 1992 à 1996 dans le Parc National des Pyrénées. Il dénombre alors 4070 mâles pour 5365 femelles (CRAMPE, 1997)

Le sexe-ratio est aussi fonction de la pression de chasse ; les mâles étant souvent davantage chassés que les femelles.

- On constate une **proximité phylogénétique de l'isard avec le mouton et la chèvre**, représentants, eux-aussi, de la sous-famille des caprinés.
- Une **population d'isard est structurée** par classe d'âge et par sexe.
- Les survies à l'âge adulte sont stables au cours du temps mais variables d'une population à l'autre. La survie des cabris est très variable selon les années.
- La reproduction est saisonnière et densité dépendante.
- L'isard est une espèce longévive présentant une sénescence limitée.

## **I-B] Les pestivirus**

### **I-B-1) Systématique des pestivirus**

Les pestivirus sont des **virus à ARN** appartenant à la famille des **Flaviviridae**. Cette famille se divise en **trois genres** dans lesquels on retrouve des virus d'importance capitale en médecine vétérinaire mais aussi humaine.

Les trois genres de pestivirus sont les suivants :

- > **les Flavivirus** : Il s'agit souvent d'**arboviroses** ; les virus de la fièvre jaune et de la dengue en font partie et sont transmis par des diptères. Le virus du syndrome de louping ill, chez le mouton, est un autre membre de cette famille et a les tiques pour vecteurs. Nous pouvons, enfin, citer l'encéphalite de West Nile chez les chevaux et l'homme.
- > **les Hepacivirus** : Ils sont représentés par le virus responsable de l'hépatite C chez l'homme.
- > **les Pestivirus** : Ils se répartissent en quatre groupes affectant un large panel d'ongulés (GIANGASPERO & HARASAWA, 2011).
  - les **BVDV** (Bovine Viral Diarrhea Viruses ou virus de la diarrhée virale bovine) ayant pour espèce cible les bovins. On y distingue les **BVDV-1** et les **BVDV-2**.
  - les **BDV** (Border Disease Virus) qui atteignent préférentiellement les ovins mais dans lesquels on retrouve les pestivirus des chamois.
  - les **CSFV** (Classical Swine Fever Virus ou virus de la peste porcine classique) chez les porcins.
  - Des groupes ayant les girafes pour cibles ont, en outre, été proposés.

Aucun virus de ce genre n'est une zoonose.

La première description clinique d'une infection par un pestivirus a eu lieu au milieu du vingtième siècle (OLAFSON et al, 1946).

Des **réactions immunitaires croisées** sont observées, et **certains pestivirus peuvent franchir la barrière d'espèces** et infecter la quasi-totalité des ongulés (PATON et al, 1992). Ainsi, des épisodes de pestivirose ovine peuvent être causés par la transmission d'un pestivirus bovin (Carlsson U., 1991). Il est donc difficile d'établir une spécificité d'hôte aux pestivirus des ruminants. Seul le CSFV semble n'atteindre que la famille des suidés mais des BVD et des BDV ont été retrouvés chez les porcins (LOEFFEN et al, 2009).

Comme il s'agit des **virus à ARN**, nous verrons, par la suite, que de **nombreuses mutations** peuvent être observées et causer éventuellement des épidémies. Par contre, ces virus sont modérément résistants dans le milieu extérieur.

## I-B-2) Structure

Les pestivirus sont **sphériques et enveloppés**, leur diamètre est compris entre **40 et 70 nm**. Ils possèdent une **nucléocapside à symétrie icosaédrique** composée d'une **protéine C (ou p14)** se liant à un **ARN monocaténaire positif**. La capsid est entourée d'une **enveloppe lipoprotéique** comportant trois glycoprotéines : gp48 (ou EO), gp25 (ou E1) et gp53 (ou E2) (GARDINER et al., 1972 ; PATON, 1995).

L'enveloppe virale est dérivée de la membrane des cellules infectées. Les pestivirus ne sont donc pas très résistants dans le milieu extérieur.

### - Génome

L'ARN des pestivirus est composé de 12,5 kilobases. Il code **un seul cadre ouvert de lecture**, ou Open Reading Frame (ORF).

Cet ORF est encadré par des régions 5' et 3' non traduites (ou UTR pour UnTranslated Region) et se termine par une queue polyC.

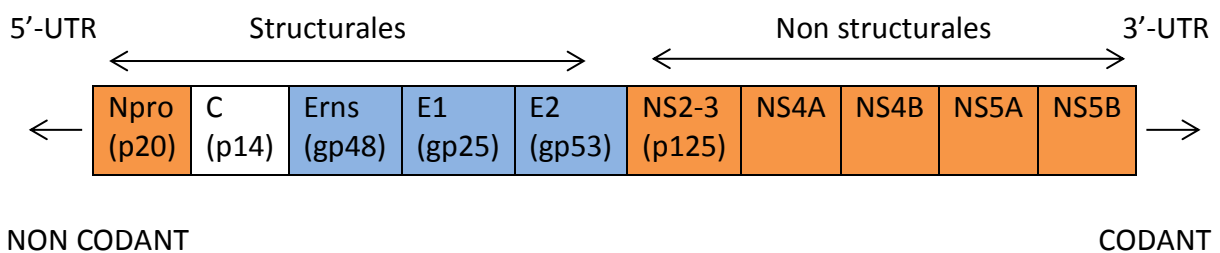
Cet ORF code des protéines constituées de 4000 acides aminés qui sont, ensuite, coupées en plusieurs protéines de taille plus petite par des enzymes virales et cellulaires (NETTLETON et ENTRICAN, 1995, VILCEK *et al.*, 1997).

Ainsi, du côté 5'-UTR, l'ORF code quatre **protéines structurales** : des polymérases nommées **gp53, gp 48 et gp 25 et les protéines p14 et p20**.

La partie restante de l'ORF, du côté 3'-UTR, code, quant à elle, des **protéines non structurales** représentées par les protéines **p80 et p125**. Elles entrent dans la composition de la capsid et de l'enveloppe.

La région 5'-UTR est hautement conservée parmi les pestivirus (GIANGASPERO & HARASAWA, 2004).

La structure du génome d'un pestivirus est résumée sur la figure 5 :



**Figure 5 : Schéma du génome d'un pestivirus**

Les protéines structurales (**gp53, gp 48, gp 25, p14 et p20**) et non structurales (**p80 et p125**) diffèrent par leurs propriétés.

- **Les protéines virales structurales**

La **protéine p20 (ou Npro)** est la première protéine de la phase de lecture. C'est une protéine non structurale **spécifique du genre Pestivirus** puisqu'elle ne se retrouve pas chez les autres Flavivirus.

La **protéine C** (ou p14) constitue la **capside**. Les trois protéines gp48 (ou E0), gp25(ou E1) et gp53 (ou E2) sont des **glycoprotéines d'enveloppe**. Les protéines gp25 et gp53 sont impliquées dans la reconnaissance de l'hôte (VILCEK et al., 1997).

La protéine **gp53** est présente à la surface des virions matures (WEILAND et al., 1999). Elle est très variable et participe donc à la **variabilité antigénique** des pestivirus. Cette protéine est, de plus, une protéine **immunodominante** dans les réactions de neutralisation et de liaison aux récepteurs cellulaires. La protéine gp48 contient aussi un épitope de neutralisation. La protéine gp53 induit une **forte réponse en anticorps** neutralisants lors d'infection naturelle ou suite à l'utilisation de vaccins (PANTE et al., 2005).

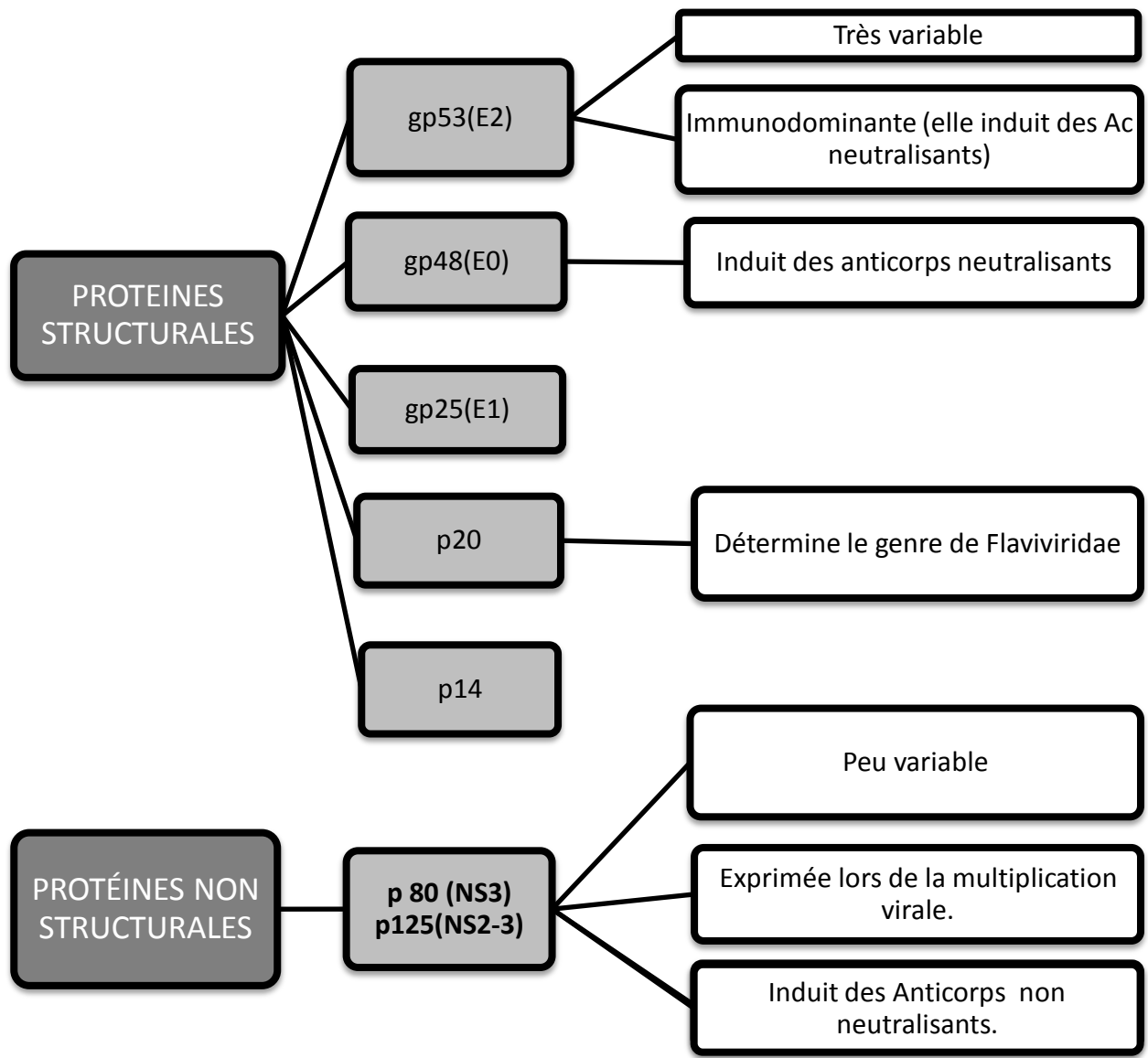
- **Protéines non structurales et biotype viral**

Les **pestivirus** ont la **particularité de présenter des souches cytopathogènes (cp) et non cytopathogènes (ncp)**. Cette différence est observée sur culture cellulaire seulement et définit le biotype viral : le biotype cytopathogène a la capacité de détruire les populations cellulaires *in vitro* au contraire du biotype non cytopathogène.

Cette **différenciation repose sur une modification de la structure virale**. C'est la protéine non structurale **NS2/3** (ou p125) qui détermine le biotype du pestivirus. En effet, **son clivage** en protéines NS2 (ou p54) et NS3 (ou p80) **n'a lieu que dans les biotypes cytopathogènes**. Ce sont des insertions dans le génome de la souche cp qui permettent l'expression de la protéine NS3 qui n'est, alors, plus fusionnée avec NS2 (MEYERS et al., 1992).

Le **biotype ncp prédomine** et s'avère être le **seul à passer la barrière placentaire**.

Les différentes protéines virales et leurs propriétés sont résumées dans la figure 6 :



**Figure 6 : Protéines constituant les pestivirus et leurs propriétés.**

Ainsi, la protéine gp 53 est utilisée pour la fabrication de vaccins alors que la protéine p80 est la clef du diagnostic d'une pestivirose par antigénémie ou par recherche d'anticorps anti-gp80. Elle permet de diagnostiquer la présence du virus en cours de répllication.

- **Tropisme cellulaire**

Chez un individu infecté, on retrouve préférentiellement des pestivirus dans **l'encéphale, le foie, la rate et les poumons** (LOKEN et al, 1991).

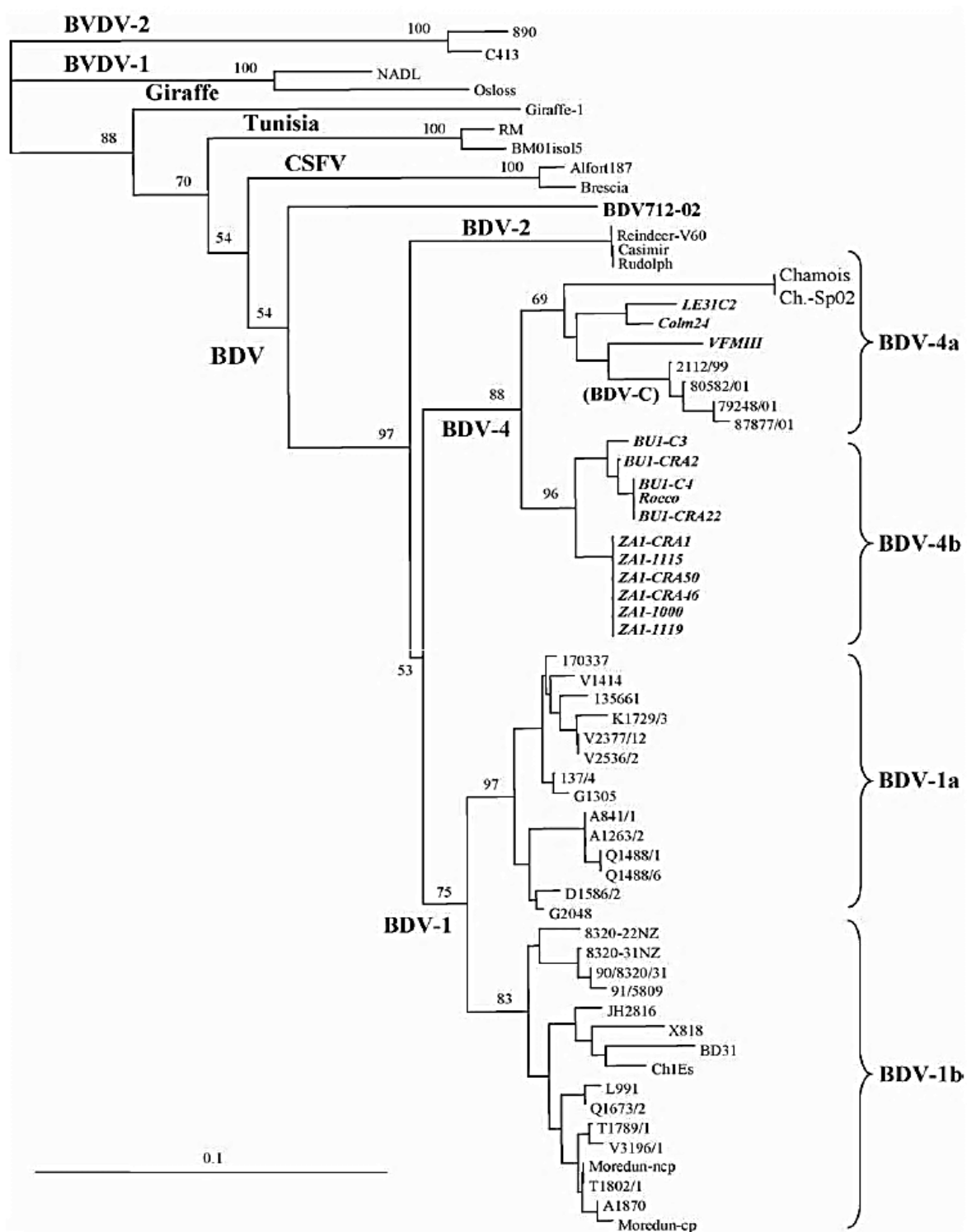
Il s'avère que les **cellules infectées** sont principalement **épithéliales** (kératinisées), **endothéliales** et **immunitaires (lymphocytes et monocytes)**. Les organes lymphoïdes constituent des organes de choix pour la recherche d'antigène.

- **Phylogénie**

La **détermination des séquences ARN** des pestivirus permet leur classification par comparaison des codons les plus stables (LIU et al, 2009; VILCEK et al, 2010). On différencie, ainsi, différentes espèces et notamment le BDV-4 isolé chez l'isard.

Dans la littérature, il existe de nombreux arbres phylogénétiques utilisant différentes parties du génome. Les arbres basés sur la séquence Npro sont différents de ceux réalisés à partir de la séquence 5'UTR. Par ailleurs, le génome complet d'une souche est très rarement séquencé.

L'arbre, présenté dans la figure 7, détaille la phylogénie des BDV retrouvés dans les troupeaux de moutons en Espagne, en 2006, grâce à la comparaison des séquences de la région 5'-UTR.



**Figure 7 : Arbre phylogénétique des BDV retrouvés dans les troupeaux de moutons espagnols en 2006 différenciés par les séquences de la région non traduite en 5'.**

Source : VALDAZO-GONZALEZ et al, 2006.

Nous pouvons constater que le **groupe BDV4** comprend des **souches ovines** et des **souches chamois** (et donc isard) phylogénétiquement très proches. L'hypothèse d'un ancêtre commun, aux souches ovins et isards est donc envisageable. Le virus ancêtre serait,

alors, relativement proche du groupe BDV-4. Il est possible que l'origine des virus impliqués chez l'isard soit ovine.

Enfin, les passages inter espèces sont d'autant plus probables que les virus sont proches. Cette problématique aura son importance par la suite.

- Les pestivirus peuvent être l'objet de **réactions immunitaires croisées** et certains pestivirus peuvent franchir la barrière d'espèce.
- Il s'agit de virus enveloppés à ARN, donc sujets à de nombreuses mutations mais peu résistants dans le milieu extérieur.
- Il existe des souches cytopathogènes et non cytopathogènes selon le clivage ou non de la protéine NS2/3.
- Le groupe BDV4 comprend des souches ovines et des souches isard phylogénétiquement très proches.

### **I-B-3) La pestivirose ovine: la Border disease**

#### **a) Historique**

La « **Border disease** » ou « **maladie des frontières** » doit son nom à la frontière entre l'Angleterre et le Pays de Galles où le virus a été décrit pour la première fois en 1959 (HUGUES et al., 1959). Elle est aussi dénommée "hairy shaker disease" c'est à dire maladie des "trembleurs hirsutes". Sa répartition est mondiale.

Les caractéristiques cliniques de la Border Disease des ovins sont voisines de celles induites par le BVDV chez les bovins. Les **conséquences sur l'appareil reproducteur** semblent, néanmoins, **plus importantes chez le mouton**.

L'introduction dans un troupeau sensible cause un **syndrome dévastateur caractérisé par des avortements, de l'infertilité** ainsi que des agneaux déformés et faibles durant la première année d'infection.

Les années suivantes, les pertes sont moins importantes dans la mesure où les **individus acquièrent une immunité**. Néanmoins, des pertes ont lieu lors d'introduction d'individus naïfs sensibles dans un troupeau infecté.

Les **moutons peuvent aisément être infectés par le pestivirus bovin (BVD-MD)**. Ainsi, des épisodes de Border disease peuvent être causés par la transmission d'un pestivirus bovin (Carlsson, 1991).

La dénomination de "Border disease" renvoie donc au syndrome causé soit par le BDV, soit par le BVD.



## b) Pathogénie

Le BDV infecte le mouton par **voie oro-nasale ou par voie verticale**. Pour rappel, ce virus a un **tropisme épithélial et leucocytaire**. L'infection de la brebis gravide est subclinique mais le virus atteint le placenta et infecte le fœtus en une semaine.

L'issue de cette infection est **fonction de la souche**, de la **dose de virus** et de **l'âge du fœtus**, donc surtout du moment de contamination. On peut distinguer **trois périodes de la gestation** pour lesquelles l'infection par un BDV aura des issues différentes :

### - Infection avant 60 à 80 jours

On observe de la **mort du fœtus dans 50% des cas** (PUGH, 2002).

Dans les autres cas, les fœtus résistent à l'infection aiguë mais développent une **infection persistante** dont la forme dépend de la virulence de la souche. La sévérité des signes cliniques varie aussi selon les individus car la **compétence du système immunitaire n'apparaît pas au même moment suivant les agneaux**. Les animaux concernés sont virémiques mais ne synthétisent pas d'anticorps, ce sont des **individus infectés permanents immunotolérants (IPI)**.

En **période préimplantatoire** (soit jusqu'à 16 jours de gestation), le virus peut entraîner **infécondité et retour en chaleur**.

Les souches très virulentes entraînent une **déficience en myéline** dans le système nerveux central, c'est cette dernière qui est responsable des tremblements, retrouvés dans la dénomination de maladie des "trembleurs hirsutes". Elle peut être expliquée par la **concomitance de trois facteurs** (ANDERSON et al, 1987 ; PUGH, 2002) :

- une attaque directe des oligodendrocytes par le virus entraînant une dysmyélogénèse.
- une diminution de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par inhibition virale de la thyroïde qui diminuerait la concentration d'un nucléotide spécifique au système nerveux central.
- une réaction d'hypersensibilité au virus retardée entraînant une inflammation du système nerveux central.

Une **augmentation du nombre de follicules pileux primaires** est aussi provoquée. Elle explique **l'aspect hirsute de ces agneaux**. On observe, en outre, une pigmentation excessive de la laine.

Enfin, le virus induit une **immunosuppression** favorisant l'apparition opportuniste de parasites, de diarrhée ou de problèmes respiratoires (GIAMMARIOLI et al, 2011).

Cette catégorie d'agneaux trembleurs et hirsutes meure dans leurs premières semaine de vie. Les souches peu virulentes peuvent être asymptomatiques. **Les agneaux infectés permanents immunotolérants (IPI) le restent toute leur vie** (LOKEN et al, 1991 ; NETTLETON, 1995 et NETTLETON, 1998). Ils **peuvent survivre jusqu'à l'âge adulte** (BERRIATUA et al, 2004).

**Après 50 jours de gestation, le pourcentage d'agneaux vivants est plus élevé** mais ils sont tous IPI.

**Selon les souches, les agneaux IPI présenteront ou non des signes cliniques** notamment des **retards de croissance**. Certains développent un syndrome de dépérissement chronique ou montrent un jetage occulo-nasal associé à de la détresse respiratoire.

Une dernière catégorie d'IPI meurt après deux à quatre semaines, victime d'une diarrhée profuse. Pour cette catégorie, on isole des virus de biotype cytopathogène. Ce syndrome **se rapproche de la maladie des muqueuses** chez les bovins.

- **Infection autour de 60 à 80 jours**

Les **conséquences sont moins prédictibles**. Les **mortalités fœtales sont plus rares** et **certains agneaux naissent IPI alors que d'autres sont séropositifs**. En revanche, il s'agit de la période où les **malformations cérébrales** sont maximales.

Les agneaux séropositifs présentent des anomalies congénitales comme l'**hypoplasie cérébelleuse** ou des **déviations et des déformations des membres**. Ils souffrent donc de graves troubles locomoteurs. De l'**arthrogrypose** (syndrome congénital caractérisé par des raideurs articulaires multiples plus ou moins symétriques, le plus souvent en flexion) peut, exceptionnellement, être présente. Ces animaux possèdent néanmoins des taux élevés d'anticorps spécifiques.

- **Infection après 80 jours**

L'**infection est contrôlée par la réponse immunitaire**. La mort fœtale et la mortinatalité sont peu fréquentes. **L'agneau naît avirémique et séropositif**. L'antigène viral peut, néanmoins, persister un an, dans des zones d'artérite nodulaire, au niveau de petites et moyennes artères du système nerveux central ou d'autres organes.

- **Infection postnatale**

Elle est **généralement subclinique**. Une **hyperthermie légère** et une **leucopénie** due à une diminution des lymphocytes B et T sont observées durant la **phase de virémie** à savoir **trois à quatorze jours après l'infection** (NETTLETON, 1998). Une **chute de la production** de lait par la brebis est alors constatée.

Cependant, le bassin de Roquefort a connu, de 1983 à 1986, une forme grave de pestivirus ovine dénommée **aveyronite** ou **petega ovina**. Des souches de virulence élevée avaient entraîné des cas d'entéocolites accompagnées de leucopénie. Une de ces souches était associée à des taux de mortalité de 50% chez les agneaux de trois à cinq mois lors d'infection postnatale expérimentale (CHAPPUIS et al, 1986).

Le **diagnostic différentiel** de la border disease doit tenir compte de l'**ataxie enzootique** (carence en cuivre provoquant des anomalies de la toison et des troubles nerveux), et des **autres maladies abortives** comme la brucellose, la chlamydie, la salmonellose ovine, la fièvre Q et la toxoplasmose.

### c) Excrétion virale et voies de transmission.

Le virus est **excrété dans les sécrétions nasales, la salive, l'urine et les matières fécales** (HUSSIN, 1994). La contamination est aussi possible via le placenta.

La **brebis IPI présente une fertilité réduite mais, si elle arrive à terme de la gestation, elle produit des agneaux IPI** qui excrètent des quantités très importantes de virus.

Une **transmission de pestivirus par des vecteurs mécaniques ou des insectes a été rapportée** par MEYLING (1990) et TARRY (1991).

De plus, la contamination peut avoir lieu par contact direct avec des troupeaux infectés, par la nourriture ou des **points d'abreuvement partagés**, ce qui n'est pas sans conséquences dans les alpages notamment.

### d) Aspects épidémiologiques

#### - Dynamique humorale et virémie

Les **anticorps neutralisants** apparaissent **deux à cinq semaines après une infection aigüe postnatale chez la brebis** (BERRIATUA et al.2004). Ces **anticorps protecteurs** sont considérés comme **persistants**. Par exemple, ils sont toujours détectables 4 ans après l'infection chez les caprins (LOKEN et al., 1991).

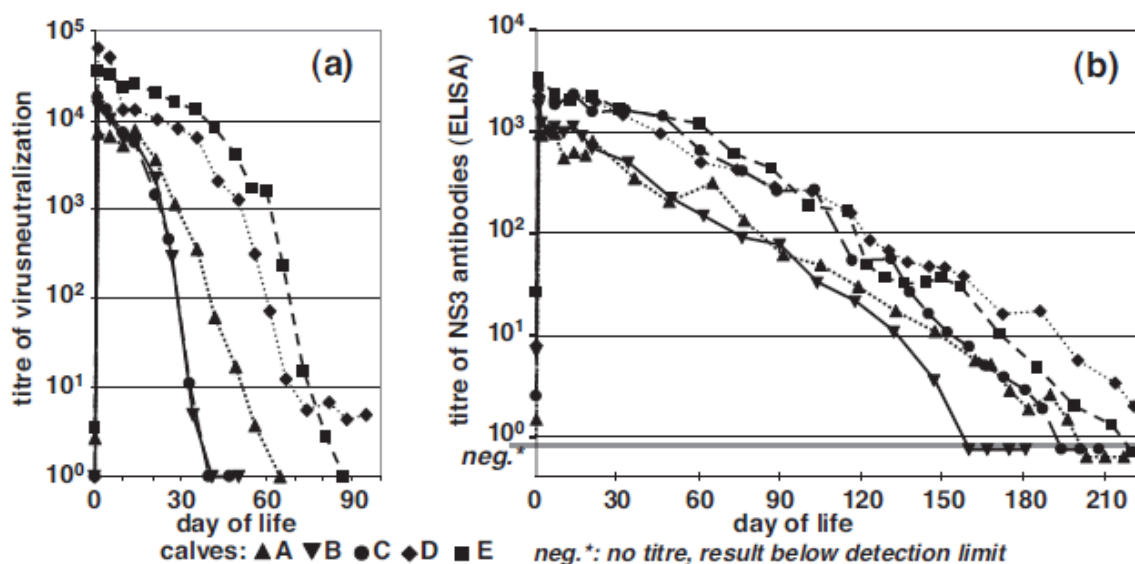
Des anticorps fixant le complément sont détectables 15 à 30 jours après l'inoculation et persistent au moins 3 mois.

Chez les espèces domestiques, les jeunes animaux bénéficient, après leur naissance, de la **protection des anticorps maternels qui restent détectables durant 6 à 8 mois** (HOUE, 1999 ; BERRIATUA et al., 2004 ; HOUE 1999). La protection maternelle n'est, néanmoins, **efficace** que jusqu'à **deux mois postpartum**.

FUX et al. (2012) étudient la cinétique des anticorps colostraux chez 5 génisses IPI qui ne synthétisent donc pas, elles-mêmes, d'anticorps. Ils remarquent alors que le taux d'anticorps colostraux, ainsi que les titres de neutralisation virale, sont les plus élevés dès 24 heures après la première prise colostrale.

Les titres de neutralisation virale chutent en dessous de la limite de détection, entre 40 et 87 jours après la première prise colostrale. Enfin, selon les animaux, les derniers sérums dans lesquels des anticorps sont détectables sont récoltés entre le 147<sup>ème</sup> et le 214<sup>ème</sup> jour.

Ces données sont représentées sur la figure 8 :



**Figure 8 : Anticorps neutralisant le virus (a) et anticorps anti BVD-NS3 (b) dans le sérum de 5 génisses IPI. Les tests de neutralisation virale ont été effectués avec des souches de BVDV homologues et les anticorps anti NS3 ont été détectés par un test ELISA**

Source : (FUX et WOLF, 2012)

La cinétique des anticorps colostraux globaux est aussi décrite **chez les chèvres** : elle se maintient à des **concentrations efficaces jusqu'à un mois après la naissance** (ARGUELLO, 2004). C'est à **un mois post-partum** que commence la **production d'anticorps par le cabri lui-même**.

- **Taille de la population**

Une **taille importante de la population** est un **élément du maintien du virus** puisque des individus naïfs sont susceptibles d'être présents en plus grand nombre. Ainsi, on constate de forts taux de séroprévalence, de l'ordre 60 à 70%, dans la population de Caribou *Rangifer tarandus* au Canada alors même que celle-ci n'avait pas été en contact avec des ruminants domestiques depuis 25 ans (ELAZHARY, 1981). On peut, en outre, souligner, grâce à cet exemple, la possibilité du **maintien d'une pestivirus dans une population sauvage sans contact connu avec des troupeaux domestiques**.

- **Degré de contact et statut physiologique**

Le degré de contact entre animaux joue, aussi, un rôle important. En effet, la **transmission est plus rapide dans un troupeau en contacts rapprochés que chez des ovins vivants en plein air** (NETTLETON et al., 1992 ;HOUE,1999).

La dissémination du BDV peut prendre jusqu'à 1 an dans un troupeau élevé de façon extensive (BONNIWELL et al, 1987). Cette dissémination dépend, en outre, de la souche virale impliquée (HOUE, 1999).

D'autre part, le **regroupement des brebis pendant le début de gestation** est un **facteur favorisant** et peut expliquer le caractère saisonnier de la Border disease. (NETTLETON et al, 1990).

Les **pâturages de montagne** peuvent donner un exemple d'amplification de la diffusion virale par contacts entre animaux qui ne se côtoient pas habituellement. En effet, ils favorisent de nombreux mélanges d'individus. BRAUN et al., en 1998, remarquent, dans les Alpes suisses, que le nombre d'animaux séropositifs augmente durant l'été et que l'incidence est nettement majorée sur les alpages avec IPI.

- **Impact de la présence d'IPI**

Les séroprévalences du BDV en fonction de l'âge et la présence d'IPI dans les troupeaux ovins ont été étudiées au Pays Basque (BERRIATUA et al., 2004).

L'étude montre que c'est la **présence ou non d'IPI qui possède le plus grand impact sur la séroprévalence** et ceci est valable dans chaque classe d'âge. La séroprévalence augmente, néanmoins, avec l'âge.

La séroprévalence des moutons en contact avec un IPI était de 29% et 33% dans deux groupes âgés de 5-6 mois. Elle s'élève à 67 et 88% chez les agneaux d'un an et atteint plus de 86% chez les moutons adultes.

Cette étude souligne, ainsi, que la transmission du BDV peut être relativement lente. On remarque que **plusieurs années sont nécessaires pour que tous les animaux du troupeau aient été en contact avec le virus.**

La présence de plusieurs IPI, dans le groupe des 5 mois-3 ans, atteste de la possibilité de survie des IPI jusqu'à l'âge adulte et de leur capacité à avoir une descendance infectée. (BARLOW et al., 1975 ; NETTLETON et al., 1992).

La présence d'ovins adultes IPI semble donc être une réalité. Il en est, d'ailleurs, de même chez les bovins : un individu IPI de 15 ans a même été détecté en Suisse (PRESSI et al., 2011).

La détection des IPI est difficile car ces derniers ne présentent pas nécessairement de signes cliniques (KRAMETTER et al., 2010).

- **Transmission inter-espèce des pestivirus :**

Nous avons déjà mentionné la description **d'épisodes de Border disease causés par la transmission d'un pestivirus bovin** (CARLSSON U., 1991).

Plusieurs études montrent, d'ailleurs, que les **ovins peuvent être porteurs de BVDV**. Par exemple, GIANSGASPERO et al., en 2004 remarquent que 41.5% des souches ovines qu'ils testent sont en fait du BVDV-1 ou du BVDV-2.

De plus, il semble que les **ovins** puissent jouer le rôle de **réservoir de BVDV**. En effet, en **Argentine**, des échantillons prélevés sur des moutons élevés dans des fermes sans bovins, se sont tous révélés positifs pour des BVDV (JULIA et al., 2009). De même, du BDV a été retrouvé par RT-PCR chez des bovins au **Royaume-Uni** (STRONG et al., 2010). Des cas de pestiviroses cliniques due à un BDV sont, même, rapportés chez des bovins en Grande-Bretagne (CRANWELL et al., 2007) : des symptômes de dépérissement et diarrhée sont décrits. Les virus sont identifiés par RT-PCR et séquençage de l'ARN viral. Une infection persistante est mise en évidence sur un cas (CRANWELL et al., 2007).

Des études réalisées **en Espagne** vont à l'encontre de ces conclusions. En effet, même **s'il n'est pas rare que des bovins et des ovins pâturent ensemble**, jusqu'à maintenant, il n'a **pas été mis en évidence de BVDV chez les ovins ou de BDV chez les bovins**. Le BDV n'est

retrouvé que chez le mouton (BERRIATUA et al., 2006 et HURTADO et al., 2003) et le BVDV que chez les bovins (HURTADO et al., 2003).

Enfin, **BDV et BVDV** peuvent même contaminer les **porcins** et interférer avec le diagnostic de la pestivirose porcine dont le CSFV est responsable (LOEFFEN et al., 2009).

Les stratégies de gestion d'une pestivirose ovine, qu'elles soient médicales ou sanitaires, seront détaillées dans la partie III. Nous allons, dès lors, mettre en perspective les connaissances sur les pestiviroses ovines avec celles concernant la chèvre. En effet, cet animal est, lui aussi, très proche phylogénétiquement de l'isard et présente des particularités par rapport au mouton.

#### **I-B-4) Pestivirose chez la chèvre**

Chez les caprins, **l'immunocompétence du fœtus est acquise plus tardivement** que chez les ovins. On considère que c'est **à partir de 80 à 100 jours de gestation, que le système immunitaire stoppe l'infection** (LOKEN, 2000). De plus, on remarque que **peu de chevreaux IPI sont observés naturellement**. Il semblerait que le taux de mortalité fœtale soit plus élevé que chez l'agneau, lorsque l'infection a lieu avant que le fœtus ait acquis son immunocompétence. Ce taux pourrait atteindre 100%.

##### **- Infections en cours de gestation :**

Ainsi, **avant 80 jours de gestation**, il y aura soit avortement, soit naissance éventuelle d'un IPI. Les cabris seront, alors, plus petits que la moyenne et présenteront une faiblesse générale. Les symptômes cliniques sont voisins de ceux du mouton mais on ne constate pas de modification du pelage (LOKEN, 1982).

Dès lors, les chevreaux qui naissent sont faibles et chétifs. La **mortinatalité est plus importante** que chez le mouton. De plus, il est rapporté des cas de cabris avec d'importants **tremblements** du corps (chevreaux Shaker), avec des difficultés de déplacement et de maintien de la station debout (FRASER, 1981; LOKEN, 1990 et LOKEN et KROGSRUD, 1991). Une évolution vers l'ataxie est aussi décrite.

Chez la femelle gestante, selon la souche virale, la quantité de virus et le stade de gestation, on observe des avortements (LOKEN&BJERKÄS, 1991) ou de la stérilité (LOKEN, 1990).

Expérimentalement, on observe des **avortements avant 90 jours de gestation** et plus particulièrement du 23<sup>ème</sup> au 75<sup>ème</sup> jour de gestation affectant, selon les études, **35 à 100% des chèvres**. L'**avortement** a lieu, dans la majeure partie des cas, vers le **milieu de gestation** (BARLOW et al., 1975 ; GARDINER et al., 1981 ; HUCK, 1973).

Des femelles peuvent mourir de **métrite** provoquée par l'avortement (LOKEN, 1990 ; KROGSRUD et al., 1991).

Des cas de mise bas de chevreaux prématurés, morts ou vivants, sont, de plus, rapportés **entre 130 ou 140 jours de gestation** (LOKEN et al., 1987 ; DEPNER et al., 1990).

Les cabris IPI ayant survécu peuvent être normaux même si leur mère a été infectée à partir du 27<sup>ème</sup> jour (HUCK, 1973). Les chevreaux atteints présentent un tableau clinique variable associant faiblesse, tremblements musculaires, et anomalies osseuses (tête étroite avec un stop prononcé et une région frontale convexe, ainsi que des os longs et fins).

- **Infection post-natale**

Dans la majeure partie des cas, l'adulte non gestant ne présente pas de symptômes (LAMONTAGNE, 1984 et TERPSTRA, 1985).

Comme chez le mouton, des **pathologies opportunistes** sont possibles ainsi que des morts subites (LOKEN, 1990 et LOKEN et KROGSRUD, 1991).

La séroprévalence chez les femelles reproductrices varie entre 0 à 47% selon les troupeaux mais la contamination accidentelle de cinq cheptels par un vaccin contre l'ecthyma a engendré une atteinte chez 82% des chèvres (LOKEN, 1990).

- **Transmission inter-espèces.**

Certains auteurs considèrent que les **moutons et les bovins peuvent être la première source de contamination en pestivirus pour les chèvres** (KRAMETTER et al., 2010; LOKEN, 1995). Nous pouvons, donc nous demander s'il en est de même pour les isards.

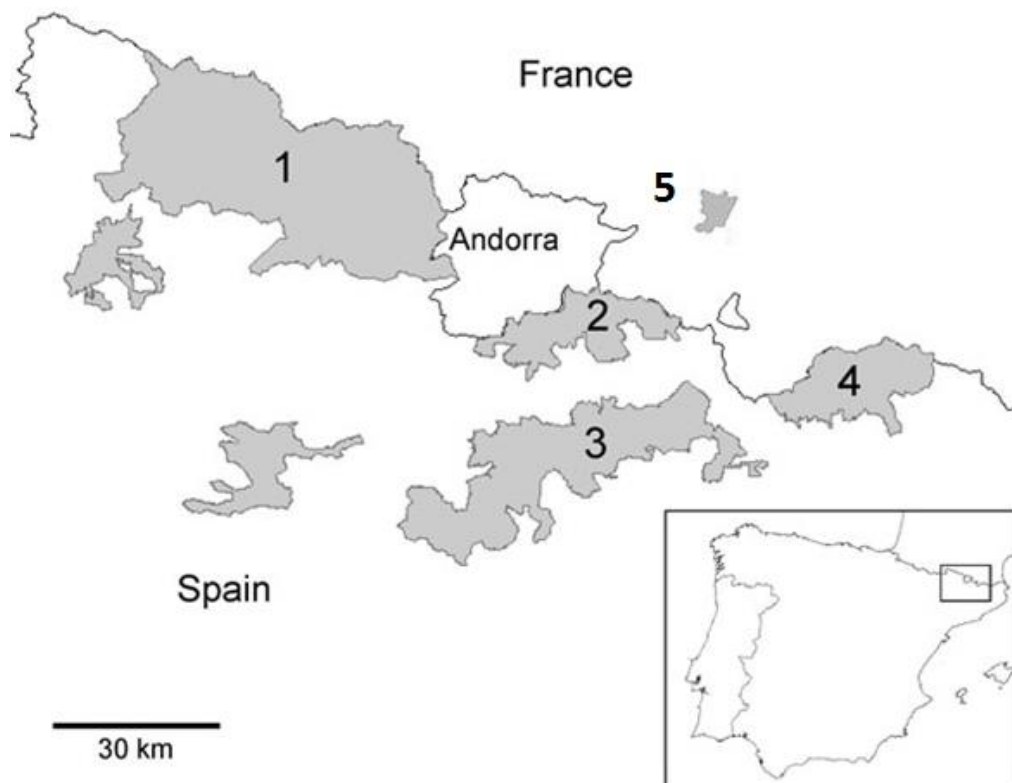
- Il existe des **différences entre les pestiviroses ovine et caprines.**
- L'immunocompétence fœtale est acquise plus tardivement chez la chèvre.  
La mortalité fœtale semble majorée lors de pestiviroses caprines.
- Des transmissions inter-espèces, qu'elles soient d'origine ovine ou bovine, sont possibles.
- L'implication de pathogènes opportunistes, dans les conséquences d'une infection par un pestivirus, est un point commun entre ovins et caprins. Elle est à relier à l'immunodéficience transitoire inhérente à une pestivirose.

## I-C] La pestivirus de l'isard.

### I-C-1) Episodes de border disease rapportés chez l'isard

#### a) Premier épisode en 2001-2002 : la réserve d'Alt Pallars-Aran .

La **première mention d'une association d'une infection par un BDV avec des signes cliniques observés lors d'un épisode de mortalité** de la faune sauvage concerne l'épidémie ayant touché l'isard, en **2000 et 2001**, dans la **réserve** catalane de chasse **d'Alt Pallars-Aran** (ARNAL et al, 2004; HURTADO et al, 2004 ; MARCO et al, 2003). Cette réserve du nord-est de l'Espagne est frontalière avec la France et l'Andorre, comme le montre la figure 9 :



1: Alt Pallars-Aran; 2: Cerdanya-Alt Urgell; 3: Cadí; 4:Freser-Setcases. 5: Orlu.

**Figure 9 : Carte des réserves nationales de chasse en Catalogne au nord-est de l'Espagne**

Source: Modifié d'après MARCO et al., 2009.

Pour les premières observations, l'évolution de la taille de la population n'a pu être mesurée que par des **comptages totaux de population**, méthode présentant une **forte incertitude** (LARGO et al., 2008). Ce procédé a révélé une **diminution de 42% de la population** lors des comptages bisannuels dans les deux vallées les plus affectées (MARCO et al., 2007). La population totale de la réserve est passée de 3 880 individus en novembre 2000, à 2678 en novembre 2002, après l'épidémie.



Un BDV a été isolé, par détection ELISA et tests RT-PCR, chez 12 des 13 isards sur lesquels les tests ont été réalisés par Marco et al.. L'analyse phylogénétique du virus l'a classé dans le génotype BDV-4 (ARNAL et al., 2004; HURTADO et al., 2004).

#### **b) Epidémie de 2005-2007 : expansion à partir de la réserve catalane de chasse de Cerdanya-Alt Urgell**

Approximativement 3 000 isards sont morts dans le nord-est de l'Espagne entre 2005 et 2007, dans les réserves catalanes précédemment décrites (MARCO et al., 2009a). Durant cet épisode, l'implication de l'infection par un BDV a pu être incriminée par RTPCR et analyse de séquence. Ce virus est considéré par les auteurs comme la cause primaire de la mort.

Début 2005, dans la réserve nationale de chasse de **Cerdanya-Alt Urgell** (localisée au nord-est de l'Espagne, en Catalogne, comme indiqué sur la figure 9), des **épisodes de morts soudaines** d'isards ont été observés.

Des douzaines de carcasses ont été trouvées en février et mars 2005 (MARCO et al., 2009a). A cette époque, trois isards cliniques capturés vivants présentaient des **signes sévères de maladie respiratoire**. Par ailleurs, deux autres isards malades, observés en mai et octobre de la même année, montraient un tableau de cachexie et d'alopécie comparable à celui observé en 2001 et 2002. La **population d'isards s'est alors effondrée de 85.6 %**. En effet, en juillet 2005, l'effectif des isards, évalué par des comptages totaux, se réduit à 81 individus, contre 563 un an plus tôt, avant l'épidémie.

En juin 2005, l'épidémie s'étendit à la **réserve voisine de Cadí** dont la localisation est représentée sur la figure 9 ainsi qu'aux réserves de chasse privées. Il s'en suivit un épisode de **mortalité massive durant 31 mois** (MARCO et al., 2009). Une aire de 125 000 hectares fut atteinte avec une chute de la population de **3 458 isards en 2004 à 1281** en juillet 2006, soit **63% de l'effectif**. La recherche par RT-PCR d'ADN de pestivirus, dans des homogénats de rate et de rein provenant de 68 isards des deux réserves précédentes, fut positive pour tous les échantillons étudiés sauf deux.

L'analyse de la séquence du fragment 243-bp de la région non traduite en 5' a, alors, été réalisée par MARCO et al. Elle révéla l'infection par un virus du **génotype BDV-4** qui formait, néanmoins, un groupe légèrement différent des virus isolés précédemment.

La recherche par ELISA d'anticorps anti protéine p80/125 (commune à tous les BVDV et BDV), dans les sérums de 60 chamois victimes de ces épisodes, fournit un résultat étonnant. En effet, seuls deux chamois positifs à la PCR avaient des anticorps. Les auteurs suggèrent alors que la plupart des isards étaient infectés permanents.

Les **tests de neutralisations virales comparatives** ont confirmé les résultats ELISA pour chacun des six individus séropositifs vérifiés. Les sérums testés contenaient bien des **anticorps spécifiques neutralisant des BDV**. Ils ont aussi montré une **meilleure neutralisation des souches de BDV d'origine ovine**.

Les épidémies dans les réserves de Cerdanya-Alt Urgell et Cadi furent d'une sévérité sans précédent. La **pneumonie** était le **facteur principal de mortalité**. Son impact a certainement été **amplifié par l'immunodépression inhérente à l'infection par le pestivirus**, ainsi que par la **naïveté immunologique de la population**. En effet, la recherche rétrospective par ELISA d'anticorps anti protéine p80/125 dans le sérum de 78 isards en bonne santé, capturés dans la réserve de Cadi entre 2000 et 2002, s'est révélée positive pour 4 animaux, soit 5.1 % de l'échantillon testé (MARCO et al, 2009).

c) **Situation de la réserve française d'Orlu et de la réserve catalane de Freser-Setcases : une endémie sans mortalité massive.**

Depuis 2000, on constate une **baisse de la population d'isards du côté français des Pyrénées**, mais sans étiologie mise en évidence (MARCO et al., 2007). Le premier cas d'une infection associée à un pestivirus en France a été objectivé en 2002, donc après l'épisode espagnol (ARNAL et al., 2004 ; FROLICH et al., 2005) . Jusqu'à ce jour, **aucun épisode de forte mortalité** n'a été observé.

Orlu est une réserve nationale de chasse et de faune sauvage située à l'est des Pyrénées françaises (42°35'N, 1°58'E), comme le montre la figure 10 :



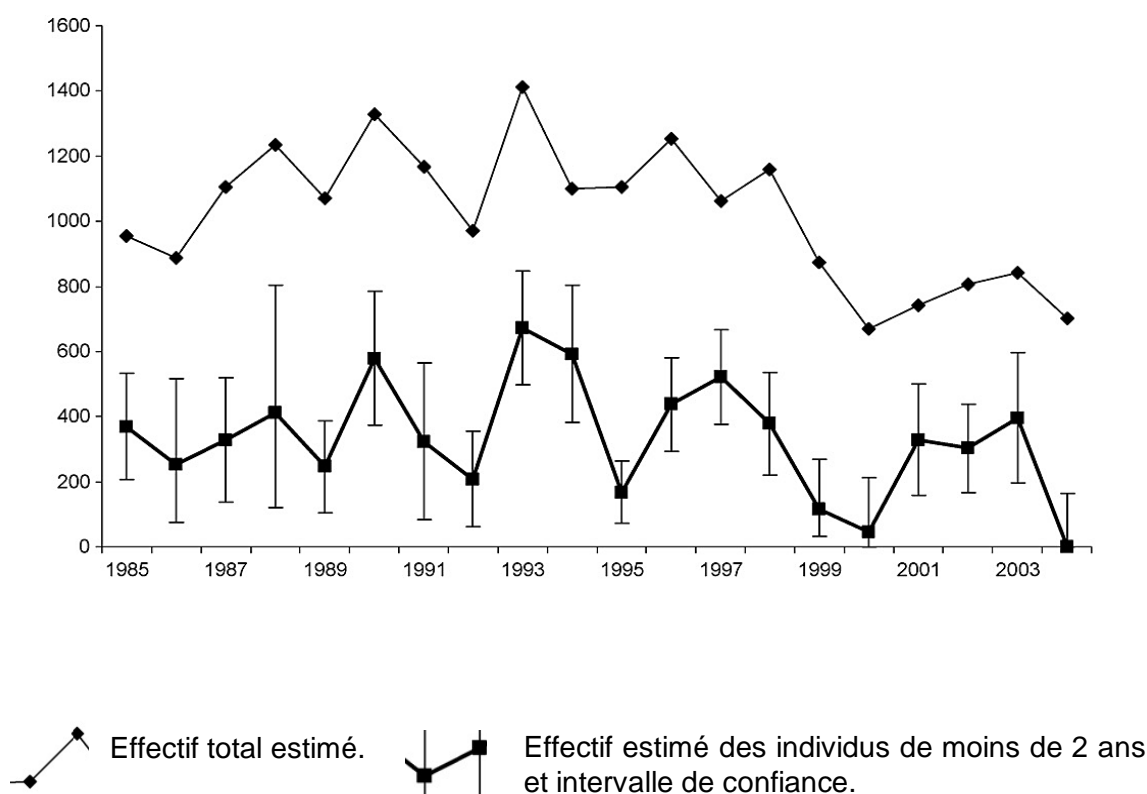
**Figure 10 : Localisation de la réserve d'Orlu (en rouge) à l'est des Pyrénées françaises.**

La réserve couvre 4150 hectares dont 50% se situent à une altitude supérieure à 2000 mètres. Elle se compose d'une large vallée entourée d'alpages. Elle servira **de base pour la mise en place de notre modèle**.

- Suivi démographique

Nous disposons d'un **suivi démographique et épidémiologique des isards d'Orlu**. En effet, à Orлу, l'ONCFS suit la démographie de la population d'isards depuis 1985. Ainsi, depuis 18 ans, l'effectif de la population a été estimé par comptage flash, comptage terrain ou comptage hélicoptère. Soulignons que, parmi toutes les réserves pyrénéennes suivies, seule Orлу a bénéficié d'un **suivi par capture-marquage-recapture** ; ce qui permet de comprendre les flux démographiques.

La figure 11 représente l'évolution des effectifs : on constate une variabilité saisonnière de la population et une diminution de la taille globale à partir de 1993.

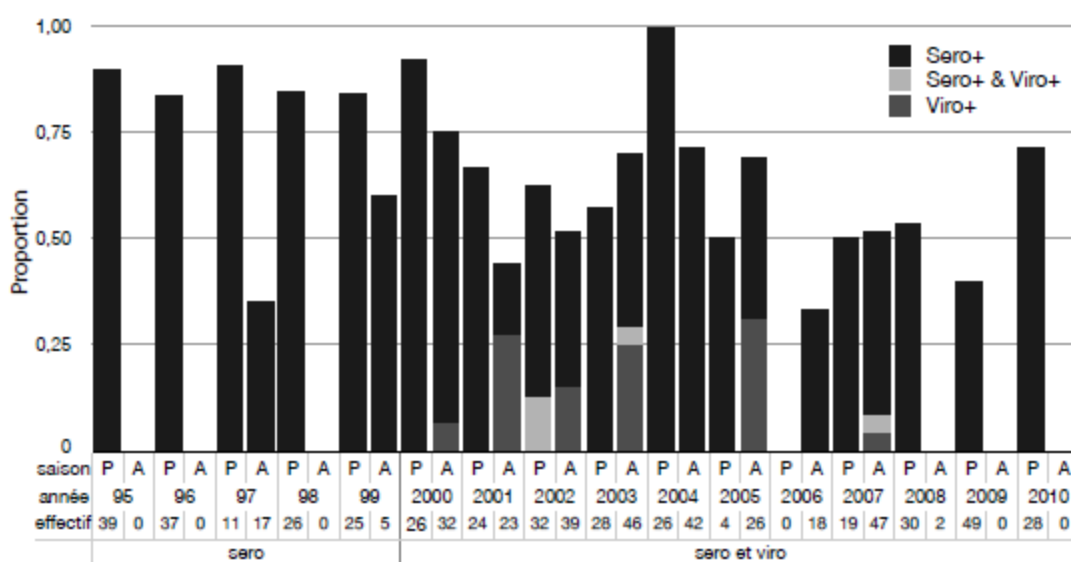


**Figure 11 : Evolution des effectifs d'isards estimés par comptage flash entre 1984 et 2008, dans la réserve de chasse d'Orлу.**

- **Suivi épidémiologique**

Un **suivi de la séroprévalence**, entre 1995 et 2010, ainsi qu'une étude de la **viroprévalence**, entre 2000 et 2010, (à l'exception de 2006) ont été réalisés. Ils permettent de recueillir, pour chaque individu capturé, des données concernant l'âge estimé et le sexe ainsi que l'année et la saison de capture. Les captures avaient lieu entre février et mai ou entre septembre et décembre.

La séroprévalence était évaluée par le test ELISA BVD/Mucosal Disease p80 kit (de l'institut Pourquier, Montpellier) détectant les anticorps dirigés contre la protéine p80/125. La viroprévalence était évaluée par détection d'antigènes viraux par ELISA (laboratoire Synbiotic, Lyon) puis RT-PCR de l'extrémité 5' non traduite. Les résultats sont représentés sur l'histogramme de la figure 12.



**Figure 12 : Histogramme des séroprévalences et viroprévalences par année chez les individus capturés à Orly.**

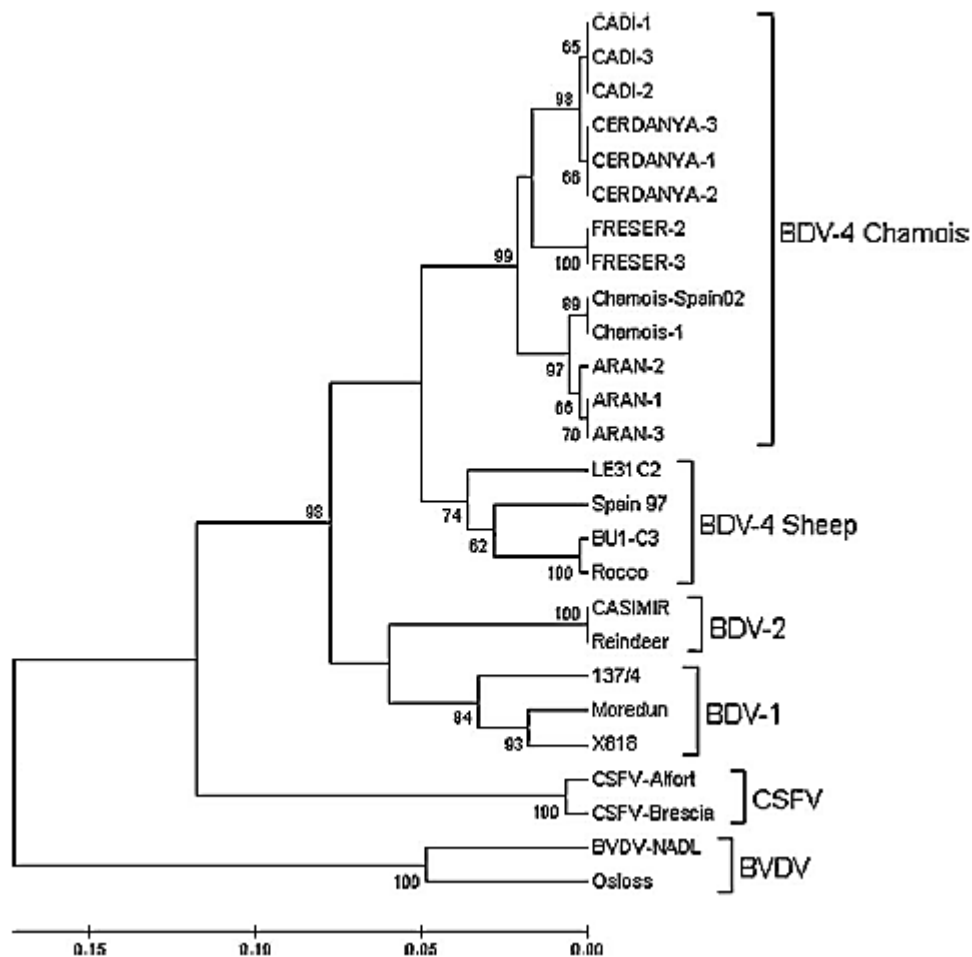
On constate une **forte variabilité des proportions de séro- et viroprévalence**. Cette variabilité est, très certainement, majorée par le **caractère aléatoire de la cohorte des individus capturés**.

Les données précédemment exposées vont servir de base à notre modélisation de la pestivirus de l'isard dans la réserve d'Orly.

Des tests ELISA sur sang ou rate de 323 isards, collectés entre 1995 et 2004, révèlent une **prévalence d'anticorps anti-pestivirus de 70.3%**. Une recherche de virus par RT-PCR ou ELISA sur 167 échantillons estime **une viroprévalence de 10.2%**.

Tous les virus détectés chez l'isard depuis 1997 appartiennent au groupe phylogénétique BDV-4. Il s'agit d'une souche proche des virus isolés chez des ovins en Espagne (VALDAZO-GONZALEZ et al., 2006, MARCO et al., 2011). La phylogénie des souches isards et moutons des BDV isolés jusqu'en 2011 est représentée sur la figure 13.

On remarque que le groupe BDV-4 présente à la fois des souches ovines et isards.



**Figure 13 : Arbre phylogénétique des BDV retrouvés chez l’isard et les moutons espagnols, différenciés par les séquences de la région non traduite en 5’.**

Source : MARCO et al., 2011.

Les tests de neutralisations virales comparatives montrent, eux aussi, que la spécificité des anticorps présents chez les isards est restée inchangée entre 1997 et 2005. Cette observation est étonnante : la **séroprévalence très élevée vis-à-vis des virus appartenant au groupe BDV-4** semble mettre en évidence une **circulation virale importante mais aucun épisode de mortalité massive n’est rapporté**. De plus, aucun signe clinique n’est véritablement observé sauf chez une femelle trouvée mourante en juin 2004. Le virus détecté est, pourtant, très proche des souches espagnoles.

On a, **dans la réserve d’Orlu**, une **endémie avec une immunisation importante des adultes**. Les jeunes isards pourraient être plus sensibles et expliquer une baisse à bas bruit de l’effectif. D’éventuels avortements, auxquels les pestivirus sont souvent associés, pourraient aussi être impliqués.

La situation de la **réserve de Freser-Setcases** en Catalogne est comparable à celle d'Orlu. Une étude rétrospective a mis en évidence un BDV-4 dans deux échantillons d'isards, prélevés en 1996, soit 5 ans avant la première épidémie dans les Pyrénées (MARCO et al, 2011). Une **prévalence d'anticorps anti-pestivirus de 66%** a été évaluée chez les isards chassés dans la réserve, dans les années 90 (MARCO et al, 2011).

Entre 2003 et 2010, chez 561 isards de cette réserve, la prévalence globale d'anticorps dirigés contre des pestivirus est évaluée à 43.98% (IC 95% : 39.82-48.14). La séroprévalence atteint même 81.29% pour les isards capturés en 2003-2004. Des tests ELISA et RT-PCR mirent en évidence la présence de virus apparentés au groupe BDV-4 (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2012b).

Cette réserve constitue donc un autre exemple de circulation virale importante (séroprévalence atteignant 81.29% et virémie objectivée) sur plusieurs années, sans mortalité majeure observée à ce jour. Cette **endémie sans mortalité importante** s'explique, peut-être, par des **facteurs virologiques** : les **virus isolés** sont, en effet, **légèrement différents de ceux impliqués dans les autres réserves**. Ils pourraient, alors, être moins virulents. L'exposition à ces virus possiblement moins virulents permettrait, éventuellement, une protection contre les souches plus meurtrières ayant frappé d'autres réserves catalanes.

Outre cette hypothèse virale, nous pouvons avancer une **autre explication** de la situation à Orlu et à Freser-Setcases : une **épidémie ancienne a pu se développer sans être remarquée et s'être poursuivie par le maintien à long terme du virus**. La présence d'anticorps à forte prévalence protège la population. Ce maintien à long terme du virus caractérise ces populations qui se distinguent des **autres sites où le virus s'est éteint**.

CABEZON et al. illustrent l'hypothèse d'immunisation croisée en 2011. Les auteurs inoculent, expérimentalement, un BDV isolé chez un isard malade à sept isards de la réserve de Freser-Setcases. Deux d'entre eux étaient préalablement séropositifs pour des pestivirus et les autres immunologiquement naïfs. Les cinq isards naïfs ont alors développé une forme classique de Border disease chez l'isard alors que les deux autres ne sont pas devenus virémiques et n'ont donc présenté aucun signe clinique. Il y a donc bien une **protection humorale croisée** contre le pestivirus impliqué dans d'autres réserves.

#### **d) Episodes récents**

Entre **octobre 2009 et mars 2010**, des quantités anormalement élevées de carcasses ont été retrouvées en **Andorre** et, plus particulièrement, dans la **réserve de chasse d'Enclar**, frontalière avec la réserve d'Alt Pallars-Aran. Un **BDV-4** fut mis en évidence par RT-PCR et typage génétique sur 2 cadavres (FERNÁNDEZ-SIRERA et al., 2012).

Le gouvernement d'Andorre souligne l'impact de cette épidémie : les comptages révèlent une baisse de 41 % de la population, estimée par les comptages (939 individus en 2009, contre 555 en 2010). Les pertes atteignent à 58% dans la réserve d'Enclar (FERNÁNDEZ-SIRERA et al, 2012).

Un épisode de pestivirose a été rapporté dans les réserves de chasse orientales des Pyrénées aragonaises, de Benasque et de Los Circos (FERNÁNDEZ-SIRERA, 2012). Les estimations indiqueraient un déclin de la population de 30% dans ces massifs.

## **I-C-2] Devenir des populations affectées au nord de l'Espagne**

### **a) L'endémie de la réserve d'Alt Pallars-Aran**

Après l'épisode de 2000-2001, dans la réserve d'Alt Pallars-Aran, la population d'isards est, d'après les estimations des comptages, restée stable en 2003 et 2004. En 2005 et 2006, elle décroît légèrement, passant de 2380 à 2280 (MARCO et al., 2008). La dernière estimation de 2011 fait état de 2441 isards (FERNANDEZ-SIRERA, 2012).

**Dix ans après le premier épisode viral, les effectifs ne sont toujours pas rétablis.** On dénombrait, à l'époque, 3880 animaux (MARCO et al., 2007). Néanmoins, **aucune épidémie ni épisode de mortalité significatif n'ont été rapportés depuis lors.**

Les sérums et des homogénats de rate d'isards de la réserve d'Alt Pallars-Aran, prélevés entre 2002 et 2006, ont été étudiés par MARCO et ses collaborateurs en 2008.

Ces auteurs mettent en évidence une **endémie du pestivirus** : on observe une forte séroprévalence et de la mortalité indiquant une circulation virale en cours. En effet, un test ELISA montre une séroprévalence du pestivirus de 73.7% chez les animaux en bonne santé, et de 22.6% chez les individus retrouvés morts. Aucun pestivirus n'est détecté, par RT-PCR, chez les individus en bonne santé. En revanche, chez 10 isards présentant des signes compatibles avec une infection par un BDV, un pestivirus est détecté. Les anticorps monoclonaux le caractérisent comme un BDV. L'analyse de séquence de la région 5'-UTR le classe dans le génotype BDV-4.

FERNANDEZ-SIRERA et al., en 2012, corroborent les résultats précédents. Chez 35 isards, prélevés entre 2007 et 2011, et dont l'âge a pu être déterminé, il n'y a pas de différence significative entre les animaux nés avant ou après l'épidémie. Ainsi, les animaux nés avant ou pendant l'épizootie avaient une séroprévalence de 77.04% (avec un intervalle de confiance à 95% de 56.12-89.77) alors que les isards nés après présentaient une séroprévalence de 61.14% (IC 95% : 34.87-82.11).

**La proportion de mâles et de femelles séropositifs n'est pas significativement différente.** Les séroprévalences observées laissent supposer que la **population a acquis un certain niveau d'immunité**. On peut, donc, évoquer l'existence d'une circulation virale importante dans la population de la réserve depuis l'épisode de 2000-2001.

Le non rétablissement des effectifs en l'absence d'épisodes importants de mortalité pourrait être expliqué par les **conséquences induites par l'exposition chronique à un pestivirus**. En effet, si l'on fait un parallèle avec les animaux domestiques, les isards pourraient subir des **avortements et des retards de croissance**. Les individus plus chétifs ne résisteraient, alors, pas à la saison hivernale.

## **b) Situation dans les réserves de Cadi et Cerdanya-Alt Urgell.**

C'est dans les réserves de Cadi et Cerdanya-Alt Urgell que les taux de mortalité les plus élevés ont été observés : respectivement 63% et 85.6% de baisse d'effectifs (MARCO et al, 2009).

Néanmoins, les résultats de comptages de la Direcció General de Medi Natural i Biodiversitat, Generalitat de Catalunya montrent que, depuis, les populations se sont rétablies. Ainsi, dans la réserve de Cerdanya-Alt Urgell, si 133 isards sont comptés en 2006, on en dénombre 384 en 2011. Dans la réserve de Cadi, la population a, quant à elle, augmenté de 1 224 individus en 2007, à 2 066 en 2011.

L'étude de FERNANDEZ-SIRERA et al. (2012) analyse cette situation. Quatre-vingt-quatre sérums ou homogénats de tissus spléniques provenant d'isards prélevés dans ces deux réserves entre 2007 et 2011 sont analysés.

La séroprévalence, concernant des anticorps spécifiques aux pestivirus chez les animaux nés avant ou pendant l'épidémie de 2005, est évaluée à 64.43% (intervalle de confiance à 95% : 52.70-74.62) dans ces réserves. Pour les animaux nés après l'épizootie, la séroprévalence chute à 14.52% (intervalle de confiance à 95% : 3.35-41.65).

Ainsi, alors que la séroprévalence semble être restée stable dans la réserve d'Alt Pallars-Aran, il semblerait qu'elle ait fortement chuté dans les deux réserves étudiées.

En outre, la recherche de pestivirus par RT-PCR dans les tissus spléniques ou, à défaut, dans le sérum des isards étudiés s'est révélée négative.

Le scénario des réserves de **Cadi et Cerdanya-Alt Urgell** s'avère donc différent de celui se déroulant à Alt Pallars-Aran. En effet, dans ce cas, on remarque un rétablissement assez rapide du nombre d'individus associé à une baisse de la séroprévalence. L'étude réalisée ne met pas en évidence de virus circulant et cela concorde avec la baisse de l'immunité spécifique pour les pestivirus. L'hypothèse d'une **extinction locale du virus** est donc envisageable dans ce cas.

Cependant, on peut supposer que la population d'isards des réserves de Cadi et Cerdanya-Alt Urgell est devenue **immulogiquement plus naïve** rendant, ainsi, **possible une nouvelle épizootie**.



## **I-C-3] Synthèse des aspects cliniques de la Border disease chez l'isard.**

### **a) Clinique des individus naturellement infectés**

L'imputabilité à un pestivirus des signes cliniques des épidémies observées est illustrée par l'inoculation d'un BDV-4 par CABEZON et al. (2011), chez 7 isards. Cette dernière engendrant une clinique comparable avec celle observée dans des conditions naturelles.

#### ➤ **Manifestations macroscopiquement visibles**

##### **- Un amaigrissement et un état de faiblesse marqués**

Les signes cliniques principaux décrits lors d'épisodes mortels de Border disease sont un **syndrome d'amyotrophie-amaigrissement**, de la faiblesse et des difficultés à se déplacer. De la diarrhée, hémorragique ou non, est aussi rapportée (MARCO et al., 2007).

##### **- Une atteinte respiratoire quasi constante**

L'atteinte respiratoire est fréquemment objectivée (MARCO et al., 2007). Un **jetage** bilatéral et d'intensité modérée, séreux ou séro-muqueux mais jamais purulent, ainsi qu'un léger **ptyalisme** peuvent aussi être observés (ALZIEU, 2004).

##### **- Des signes dermatologiques évocateurs**

Il est fréquent de constater une **alopécie**, à différents degrés, avec hyperpigmentation et ce en absence d'ectoparasites. Ainsi ALZIEU et al. (2004), décrivent de l'alopecie bilatérale, avec des zones cutanées glabres et fortement pigmentées sur le chanfrein, le pourtour des yeux et les marges auriculaires chez 7 isards dont la contamination par un pestivirus avait été objectivée.

##### **- Des troubles du comportement**

Des troubles du comportement sont, de plus, rapportés (ALZIEU, 2004 ; HURTADO et al., 2004 et MARCO, 2007). **L'absence de réaction de fuite** est mentionnée de façon récurrente. On remarque aussi une faible réactivité aux stimuli et l'absence de peur vis à vis des humains.

#### ➤ **Lésions nécropsiques**

A l'autopsie, la lésion la plus représentée est la **cachexie** (MARCO et al., 2007). L'autre lésion macroscopique la plus fréquente est la **bronchopneumonie**. Elle est considérée, en association avec la baisse d'immunité induite par les pestivirus, comme le principal facteur de mortalité. Il s'agit, vraisemblablement, d'une **infection concomitante**. On observe, en outre, souvent des abcès et du parasitisme.

MARTIN et al. (2013) rapportent une **adénomégalie généralisée** lors de l'inoculation de femelles en gestation. Des hémorragies pétéchiales disséminées dans le tractus digestif sont aussi remarquées.

Chez le fœtus des hémorragies cérébrales multifocales ainsi qu'une déplétion lymphocytaire splénique sont rapportées.

#### ➤ Lésions microscopiques

Les **anomalies les plus marquantes** se situent **au niveau cérébral**. On retrouve de l'œdème, de la gliose (ou prolifération du tissu de soutien entourant les éléments du système nerveux central), de la spongiose, de la caryorrhexie (ou fragmentation du noyau) et de la nécrose neuronale multifocale (MARCO et al., 2007). Une infiltration périvasculaire par des cellules mononuclées est parfois rapportée.

En ce qui concerne les lésions cutanées, on remarque une **atrophie folliculaire marquée**, une hyperplasie épidermique modérée avec hyperkératose orthokératosique et hyperkératose folliculaire ainsi qu'une hypermélanose.

Des dépôts spléniques d'hémossidérine sont rapportés et révèlent une hémolyse et ce, en absence de parasites sanguins.

#### ➤ Modifications hématologiques et biochimiques

Lorsque l'on compare les paramètres hématologiques et biochimiques d'isards malades avec ceux d'individus sains, on met fréquemment à jour les mêmes modifications (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2011 ; HURTADO et al., 2004).

Une **anémie modérée microcytaire et normochrome**, de même qu'une **lymphopénie**, sont les changements hématologiques les plus remarquables.

La lymphopénie est à associer avec une **baisse d'immunité caractéristique des pestivirus**. Cela occasionne une recrudescence des infections concomitantes. L'anémie peut, elle, trouver son origine dans un phénomène inflammatoire chronique ou une déficience nutritionnelle.

On observe aussi une chute de l'hématocrite, une baisse de la concentration en hémoglobine et une diminution du volume corpusculaire moyen. En revanche, une neutrophilie et une augmentation du nombre de plaquettes sont présentes (FERNANDEZ-SIRERA et al., 2011).

Au **point de vue biochimique**, les **variations principales sont le reflet d'une cachexie avec fonte musculaire**. En effet, on observe une baisse de la glycémie, de la lactatémie, de la triglycéridémie, de la créatininémie et de la concentration en protéines totales. L'activité des phosphatases alcalines est, de plus, diminuée. En revanche, la bilirubinémie, l'urémie et l'activité de l'aspartate aminotransférase sont majorées.

La faible teneur en protéines totales et l'hypoglycémie sont cohérentes avec un **état de dénutrition**. La chute de la triglycéridémie montre que le phénomène est chronique ; l'urémie augmentée pourrait être reliée à un catabolisme musculaire puisque la numération sanguine ne montre pas d'hémoconcentration.

L'ensemble des symptômes et des signes observés conforte l'effet majeur du virus sur les isards, et corrobore que **lorsque les ressources sont limitantes, en hiver notamment, l'infection est susceptible d'engendrer une forte mortalité**.

## ➤ Voies d'excrétion

Suite aux infections expérimentales, on retrouve du virus sur **des écouvillons nasaux, fécaux, buccaux et urinaires** (CABEZON et al., 2010) ainsi que **vaginaux**. Le niveau d'excrétion varie d'un individu à l'autre mais l'excrétion nasale dure au moins 40 jours (Martin et al., 2013).

### b) Virémie et dynamique humorale

MARTIN et al. (2013) inoculent, en 2009, trois femelles isards avec une souche BDV-4 dans le deuxième tiers de leur gestation. Aucune n'arrive à terme.

La **virémie fut détectable à partir du quatrième jour post-inoculation**. Tous les isards inoculés montraient une virémie au moins **jusqu'au 17<sup>ème</sup> voire au 51<sup>ème</sup> jour post-inoculation**. Une aussi longue virémie pour un pestivirus est spécifique à l'isard, elle n'est pas retrouvée chez les autres espèces.

Les **anticorps neutralisants** furent mis en évidence **après 12 jours post-inoculation**. **L'excrétion virale** a pu être objectivée **dès le 12<sup>ème</sup> jour** post-inoculation sur des écouvillons vaginaux, rectaux et nasaux.

De l'ARN viral a été détecté dans tous les organes testés chez les fœtus, ce qui pourrait signifier que **l'inoculation d'une femelle en gestation pourrait aboutir à la naissance d'un infecté permanent immunotolérant**.

Expérimentalement, l'apparition **d'anticorps neutralisants** est détectée **18 jours post-inoculation** (CABEZON et al., 2011) **ou entre 12 et 14 jours chez des femelles gestantes** (MARTIN et al., 2013) ; **l'excrétion virale est continue durant cinq jours post-inoculation** et on détecte du virus sur des écouvillons nasaux, oraux et anaux.

**L'immunité humorale acquise est protectrice** puisque des isards, même immunisés par un BDV de souche différente, ne développent pas la maladie (CABEZON et al., 2011). L'augmentation de la séroprévalence avec l'âge, à Orlu, est aussi en faveur de la pérennité de la protection humorale.

La virémie dura jusqu'à **34 jours post-infection**.

### c) Problématique des Infectés permanents immunotolérants.

VAUTRAIN inocule, en 2007, la souche isard 02-1517 de BDV-4 (isolée en 2002 chez un isard malade dans le département de l'Ariège) à une **femelle isard de 18 mois en gestation**. Cet individu étant immunologiquement naïf vis-à-vis des pestivirus. L'inoculation est réalisée par la voie intranasale et par voie sous cutanée, **entre le 90<sup>ème</sup> et le 100<sup>ème</sup> jour de gestation**.

La mère ne présente pas de signes cliniques mais l'inoculation aboutit à la naissance d'un cabri IPI dont la virémie est positive jusqu'à sa mort, 84 jours après la mise bas. Avant sa mort, le cabri présente des symptômes comparables à la maladie des muqueuses chez les animaux domestiques (état fébrile et diarrhée profuse). Par ailleurs, l'analyse de la rate à la mort de l'animal a révélé la présence de pestivirus.

Ainsi, la **période de la gestation durant laquelle il est possible d'induire un IPI** pourrait durer jusqu'au 90 – 100ème jour de gestation. Cette période est **prolongée par rapport à celle rapportée chez les ovins**, mais est **proche de celle observée chez les caprins**.

Nous avons, déjà, mentionné la très faible proportion d'individus infectés séropositifs lors des épisodes de Cerdanya-Alt Urgell et Cadi (deux isards avec anticorps sur les 60 positifs pour l'antigène p80/125 du pestivirus) (MARCO et al., 2009).

Les fœtus dont les mères sont infectées expérimentalement présentent du virus dans de très nombreux organes (MARTIN et al., 2013). Ce qui laisse envisager la possibilité de cabris IPI.

Cependant, **la proportion d'avortements et de naissance de cabris IPI ne peut être estimée ni par les inoculations expérimentales** (faute d'un nombre suffisant de femelles inoculées) **ni par les observations de terrain** (faute de connaître la date exacte d'infection des femelles observées). Ces proportions ne peuvent donc **qu'être extrapolées à partir des données issues des animaux domestiques**.

#### **d) Facteurs épidémiologiques.**

**L'incidence et la séroprévalence** de la pestivirose chez l'isard **varient de façon saisonnière**. Si l'on compare l'automne et le printemps (peu de données étant disponibles pour l'hiver notamment), la virémie est maximale en automne et la séroprévalence est la plus forte au printemps (PIOZ et al., 2007).

Ceci est à rapprocher du **caractère saisonnier de la reproduction** : c'est à l'automne que les mâles rejoignent les femelles pour le rut. L'automne correspondrait, de plus, à la disparition de l'immunité maternelle conférée aux jeunes de l'année. La proportion d'individus sensibles s'en trouve alors fortement augmentée. L'hiver est la saison la plus limitante pour les ressources, ce qui contribue probablement à la mortalité observée pendant cette saison, conjointement avec la forte incidence automnale. Ainsi, la majorité des cadavres a été retrouvée entre février et juin dans les premiers épisodes décrits dans les réserves catalanes (MARCO et al., 2007).

**L'incidence annuelle en automne a été analysée à Orlu**. Les deux variables qui expliquent le mieux les variations d'incidence automnale sont la séroprévalence, au printemps précédent, et la proportion d'individus de moins de 2 ans dans la population l'année en cours (PIOZ et al, 2007).

La **transmission virale** semble, donc, **influencée par la structure en classe d'âge de la population**. Plus il y a de jeunes, plus la séroprévalence globale diminue. Ce sont ces individus qui sont le plus souvent trouvés viropositifs. Par ailleurs, deux individus de 16 et 17 ans sont trouvés viropositifs, à Orlu, par PIOZ et al. laissant évoquer la **possibilité d'une perte d'immunité**.

Les mécanismes expliquant la mise en place d'une endémie ne sont pas encore complètement connus. Des travaux sur un virus proche, celui de la peste porcine classique des sangliers, suggèrent qu'une grande taille de population est un des facteurs en jeu (ROSSI et al., 2005) de même qu'une souche peu virulente de virus (KRAMER-SCHADT et al., 2009).

➤ **Transmissions inter-espèces :**

La connaissance des possibilités de transmission inter-espèce est fondamentale pour comprendre si les épidémies dans les populations naturelles circulent uniquement entre isards, ou si le contact avec des ovins en alpage joue un rôle important.

- **Apports des expérimentations :**

D'un **point de vue expérimental**, VAUTRAIN (2007) inocule cinq **brebis** Lacaune croisées Suffolk adultes en gestation. Ces brebis sont naïves vis-à-vis des pestivirus. **L'inoculation a lieu 65 jours** après la date de l'insémination artificielle : trois brebis reçoivent la **souche isard 02-1517 de BDV-4** évoquée en I-C-3]b) par voie nasale et les deux autres du sérum physiologique.

**Aucun signe clinique** n'est mis en évidence sur les brebis et elles mettent bas des agneaux ne présentant pas non plus de signes cliniques. Les agneaux ne sont pas virémiques à la naissance et les brebis témoins restent séronégatives. Ceci suggère une absence de diffusion de la souche de pestivirus isard, étudiée dans ces conditions, chez les ovins. Il subsiste, néanmoins une incertitude sur le fait que la dose inoculée était, ou non, suffisante pour contaminer les brebis : seules deux des trois brebis inoculées ont séroconverti tardivement.

DUBOIS et al (2008) inoculent la souche Orly de BDV-4 isard à 6 brebis, et la souche ovine Aveyronite à 5 autres brebis. L'inoculation a lieu par voie intra-trachéale à 60 jours de gestation. Un mois après la mise-bas, les brebis sont, à nouveau, inoculées mais avec le virus qu'elles n'avaient pas reçu :

- ➔ Entre 0 et 58 jours post-inoculation, aucune brebis ne présente de signes cliniques ; une **leucopénie** est, néanmoins, observée et elle est plus marquée pour la souche Aveyronite. Toutes les brebis sont virémiques à 7 jours et la réponse humorale est tardive.
- ➔ **Toutes les brebis ayant reçu la souche Orly avortent un mois avant la mise-bas**, 2 brebis du groupe Aveyronite aussi. Les avortons sont momifiés ou présentent une congestion généralisée et des déformations du squelette.
- ➔ Lors de la mise bas (90 jours post-inoculation), la virémie est négative pour tous les individus. Les brebis témoins donnent naissance à des agneaux normaux alors que les agneaux des mères inoculées avec la souche aveyronite sont faibles et poilus et ont le squelette allongé. Ils meurent dans leur première semaine de vie et du virus est détecté dans leur rate.
- ➔ Lors de la deuxième inoculation avec l'autre souche, les brebis ne présentent pas de leucopénie et la recherche d'une virémie par RT-PCR est négative. Elles ont développé des anticorps qui neutralisent in-vitro les deux souches étudiées.

Cette étude montre, donc, que la **souche isard Orлу est pathogène chez les ovins**. Néanmoins, elle ne **reproduit pas chez les ovins les signes cliniques observés chez l'isard**. Il est possible que l'immunodéficience transitoire soit plus délétère chez des animaux sauvages soumis à de plus importantes pressions infectieuses. La limite des ressources alimentaires en hiver doit, en outre, majorer l'impact clinique du pestivirus. L'étude met également en évidence **l'existence d'une immunité croisée entre une souche de pestivirus isard et une souche de pestivirus ovin**, chez les moutons. Elle souligne aussi la grande pathogénicité de la souche Orлу pour des individus naïfs, notamment dans son impact sur la reproduction.

- **Observations sur le terrain**

La problématique de **l'implication de troupeaux domestiques** dans la transmission des pestivirus touchant l'isard est soulevée par l'isolement d'une **souche de BDV-4 dans un troupeau d'ovins estivant** dans les Pyrénées (MATHEVET et al, 2005). Une mortalité de 37.5% des agneaux avait, alors, été rapportée pendant l'hiver 2004-2005.

D'autre part, trois chèvres présentaient des anticorps spécifiques pour la souche isard BDV-Aran-1 dans la réserve d'Alt Pallars-Aran (FERNANDEZ-SIRRERA et al., 2012a).

Sur le terrain, de nombreuses observations de cohabitations entre animaux domestiques et sauvages sont rapportées ; la figure 14 en donne une illustration dans le parc national des Ecrins, entre les départements de l'Isère et les Hautes-Alpes :



**Figure 14 : Cohabitation mouton-chamois dans le parc des Ecrins (Source : Photothèque du Parc National des Ecrins)**

Différentes études émettent l'hypothèse que les **moutons pourraient être une source de contamination pour les isards** (KRAMETTER et al., 2010; MARTIN et al., 2011). D'autre part, les taux d'anticorps anti-pestivirus des ruminants domestiques, entre 2007 et 2010, dans les réserves d'Alt Pallars-Aran et Cerdanya-Alt Urgell étaient bas. Cela laisse

envisager la circulation d'un pestivirus chez ces troupeaux. Néanmoins, la séroprévalence était, au même moment beaucoup plus élevée chez les isards.

Une autre hypothèse est que le **contact avec les moutons pourrait favoriser l'immunisation des isards**, leur permettant de se protéger (en raison de l'immunité croisée) contre l'infection par le virus des isards. Dans cette hypothèse, les populations d'isards en contact avec les moutons pourraient être moins sensibles au virus isard. Cette prédiction reste à tester.

De plus, il n'y a que très peu de données sur les souches des virus ovins dans les troupeaux en contact avec l'isard, ce qui rend très difficile l'estimation de la fréquence du passage possible.

Nous avons résumé les différentes caractéristiques des pestivirus ovins, caprins et isards sur le tableau I. Ce tableau met en évidence les différences entre ces virus et souligne qu'il subsiste des incertitudes concernant les souches isards.

**Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des pestivirus ovins, caprins et isards.**

	<b>OVINS</b>	<b>CAPRINS</b>	<b>ISARDS</b>
Immunocompétence	<b>60-80j</b>	<b>80-110j</b>	<b>90-100j*</b>
Mortalité fœtale	<b>50%</b>	<b>Jusqu'à 100%</b>	<b>?</b>
Signes dermatologiques	<b>oui</b>	<b>non</b>	<b>oui</b>
Signes orthopédiques	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
Signes nerveux	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
Forme suraiguë	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
Mortalité d'adultes	<b>rare</b>	<b>rare</b>	<b>oui</b>
Virémie	<b>4-14j</b>	<b>?</b>	<b>34-51j*</b>
Efficacité Ac colostraux	<b>2 mois</b>	<b>1 à 2 mois</b>	<b>?</b>
Immunité durable	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
Apparition Ac post-inoculation	<b>15j</b>	<b>?</b>	<b>12 à 18j*</b>
Transmission inter-espèce.	<b>Bovins Caprins Porcins Isards</b>	<b>?</b>	<b>Ovins Caprins</b>

**\*Données expérimentales.**

Les **pestiviroses des animaux domestiques et de l'isard**, bien qu'elles soient dues à des virus du même genre, présentent, donc, des **cliniques différentes**.

Le parallèle avec les pestivirus affectant les animaux domestiques, les expérimentations et les suivis de terrain n'apportent qu'une partie des éléments essentiels à la connaissance des pestiviroses de l'isard.

Par exemple, la **mortalité causée par les pestivirus** ainsi que les **coefficients de transmission** de la maladie demeurent **inconnus chez l'isard**.

De plus, la **démographie de l'isard est assez particulière** : elle est **saisonnaire** et les **contacts** entre individus sont **hétérogènes selon l'âge et le sexe**. Dès lors, **l'impact d'un pestivirus sur la dynamique d'une population d'isard** reste largement **méconnu**, et difficilement mesurable.

Une **modélisation** apparaît, alors, comme un **outil intéressant**. Elle permet d'**identifier les processus importants** qui ont généré les situations actuelles mais aussi d'**estimer des paramètres inconnus** (VALERON, 2000). Elle représente les connaissances actuelles et amène à une plus grande compréhension du système étudié.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de modélisation de la dynamique de propagation d'un pestivirus chez les isards. En revanche, d'autres **modèles ont été développés pour d'autres pestivirus domestiques et sauvages** (CHERRY et al, 1998 ; EZANNO et al, 2007). L'impact de la structure de la population sur la propagation du pestivirus a, d'ailleurs, été souligné (EZANNO et al, 2008).

Enfin, la modélisation va nous permettre **d'analyser des scénarios de gestion possibles** (SMITH, G. & CHEESEMAN, 2002 ; CHOISY & ROHANI, 2006). Il sera, alors possible, d'évaluer différentes mesures de gestion séparément ou de manière combinée. Il s'agira de comparer mais aussi **d'optimiser les mesures utiles**.



## II] MODELISATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PESTIVIROSE DE L'ISARD

Nous avons réalisé une **modélisation de la dynamique de propagation d'un pestivirus chez l'isard**. Ce modèle a été conçu en collaboration avec Gael BEAUNEE et Pauline EZANNO de l'école ONIRIS à Nantes ainsi que Mathieu GAREL de l'ONCFS. J'ai aidé à la conception initiale du modèle grâce à la bibliographie sur l'isard et les connaissances sur les espèces domestiques qui ont fait l'objet de la partie I. J'ai, par la suite, modifié des parties du script dans le but d'évaluer l'intérêt de certaines mesures de gestion.

Les **résultats obtenus** sont **comparés en particulier aux comptages flash de population issus du suivi de la réserve d'Orlu**. Les estimations de flux démographiques (de fécondité et de mortalité) issus du protocole de capture-marquage-recapture ont été utilisées comme paramètres, de même que les valeurs de séroprévalence et viroprévalence. Les valeurs de comptage flash n'ont pas été employées pour paramétrer les modèles ; c'est pourquoi elles seront utilisables pour valider les prédictions. Les **variations saisonnières de la démographie** ainsi que **l'hétérogénéité, suivant l'âge et le sexe, des contacts entre les individus** ont été prises en compte.

### II-A] Le modèle

Un **modèle en compartiments à temps discret** a été développé. Il consiste à diviser la population hôte en autant de compartiments que d'états cliniques et à connecter ces compartiments entre eux par des flux d'individus (KEELING&ROHANI, 2007). Les compartiments représentent aussi la structure en classe de la population.

Une fois la structure du modèle spécifiée, cette dernière est décrite de façon mathématique par des équations différentielles.

Les transitions entre classes d'âge sont considérées comme des **événements discrets**, c'est-à-dire que les **transitions d'un état à l'autre ont lieu à des intervalles fixes**. Ces dernières ne seront, donc, pas représentées dans les équations différentielles du modèle.

#### II-A-1) Conception du modèle, les compartiments.

##### a) Structuration de la population en classes

La structuration de la population, par classe d'âge et par sexe, telle que nous l'avons précédemment décrite a été respectée.

On distingue **quatre classes d'âges** :

- les **juvéniles** de moins d'un an, que l'on subdivise en deux classes correspondant aux **nouveaux nés** et **jeunes** : les nouveaux nés sont présents en mai-juin de l'année de naissance
- les **sub-adultes** de 1 à 2 ans.
- les **adultes** de plus de 2 ans.

Les juvéniles ne sont pas aptes à se reproduire. L'âge de premier accouplement possible est un an et demi avec une mise-bas à 2 ans. Les transitions entre les classes d'âges sont basées sur la maturité sexuelle.

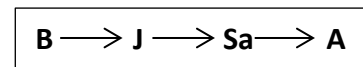
Ainsi, nous obtenons un cycle de vie de l'isard correspondant à : de 0 à 2 mois nouveau-né, suivi de 1 an juvénile, puis 1 an sub-adulte et, enfin, le reste de la durée de vie qu'adulte

Chaque classe d'âge correspond à un compartiment dénommé comme suit :

- **B** pour les **nouveau-nés**
- **J** pour les **jeunes**
- **Sa** pour les **sub-adultes**
- **A** pour les **adultes**

**Tableau II : Nomenclature des classes d'âge du modèle.**

CLASSES D'ÂGE	SIGNIFICATIONS
<b>B</b>	Nouveau-nés
<b>J</b>	Jeunes
<b>Sa</b>	Sub-adultes
<b>A</b>	Adultes



### **b) Etats de santé**

Cinq états de santé différents sont définis :

- Les individus **porteurs d'une immunité maternelle** sont nommés **S<sub>0</sub>**.
- Les individus **sensibles** à l'infection sont appelés **S**.
- Les individus **infectés de façon transitoire** correspondent à la classe **T**.
- Les individus **résistants**, c'est-à-dire immunisés, renvoient à **R**.
- Enfin, les individus infectés permanents immunotolérants (**IPI**) sont dénommés **P**.

Ainsi, en plus de la structure par classe d'âge et de sexe, un compartiment correspond à chaque état de santé.

Néanmoins, des exceptions s'imposent. En effet, le compartiment R est divisé en deux pour les femelles (sub-adultes et adultes) afin de prendre en compte la possibilité de naissance d'individus IPI.

- R contient les femelles immunisées non gestantes.
- R<sub>g</sub> correspond aux femelles qui se sont infectées pendant la première moitié de la gestation et sont donc susceptibles de donner naissance à des IPI.

Une femelle gestante restera dans le compartiment R<sub>g</sub> jusqu'à la fin de la période des naissances et retournera ensuite dans le compartiment R.

Seuls les juvéniles rentrent dans le compartiment S<sub>0</sub>.

Le tableau III résume les différents états de santé proposés.

**Tableau III : Nomenclature des états de santé utilisés dans le modèle.**

ETATS DE SANTE	SIGNIFICATIONS
S	Individus sensibles.
S <sub>0</sub>	Juveniles porteurs d'une immunité maternelle.
T	Individus infectés transitoires.
P	Individus infectés permanents immunotolérants.
R	Individus immunisés.
R <sub>g</sub>	Femelles gestantes à risque d'IPI

c) Transitions entre états de santé

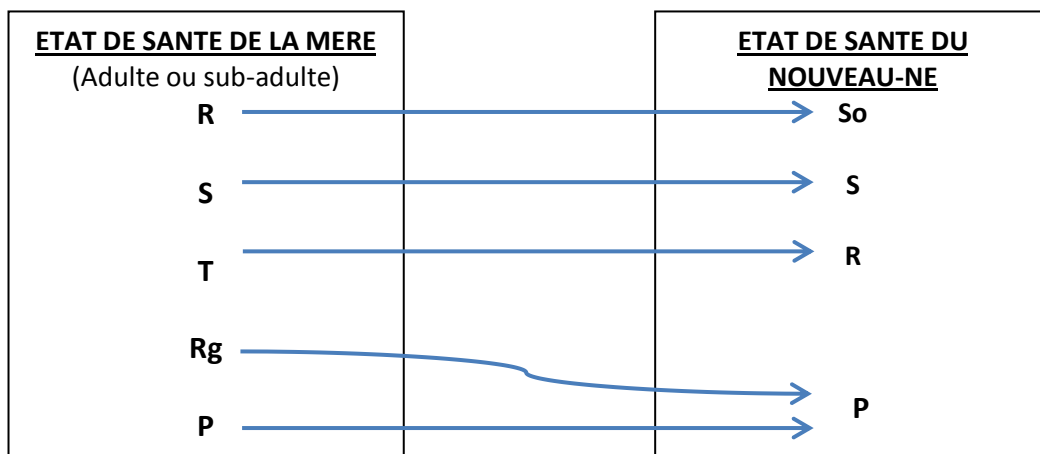
L'état de santé des nouveau-nés contenus dans le compartiment B est **déterminé par l'état de santé de la femelle, adulte ou sub-adulte, qui leur a donné naissance**. En effet, une **transmission verticale** est possible durant la gestation et cette possibilité joue un rôle clef dans la propagation virale.

Comme nous l'avons précédemment évoqué, le **devenir du fœtus est déterminé par le moment d'infection de la mère durant la gestation**.

Ainsi une femelle non immunisée et infectée lors de la première moitié de gestation avortera (avec une probabilité  $\rho$ ) ou donnera naissance à un individu IPI (avec une probabilité  $1 - \rho$ ). Une femelle infectée lors de la deuxième moitié de gestation donnera naissance à un individu résistant R, le fœtus étant, alors, considéré comme immunocompétent.

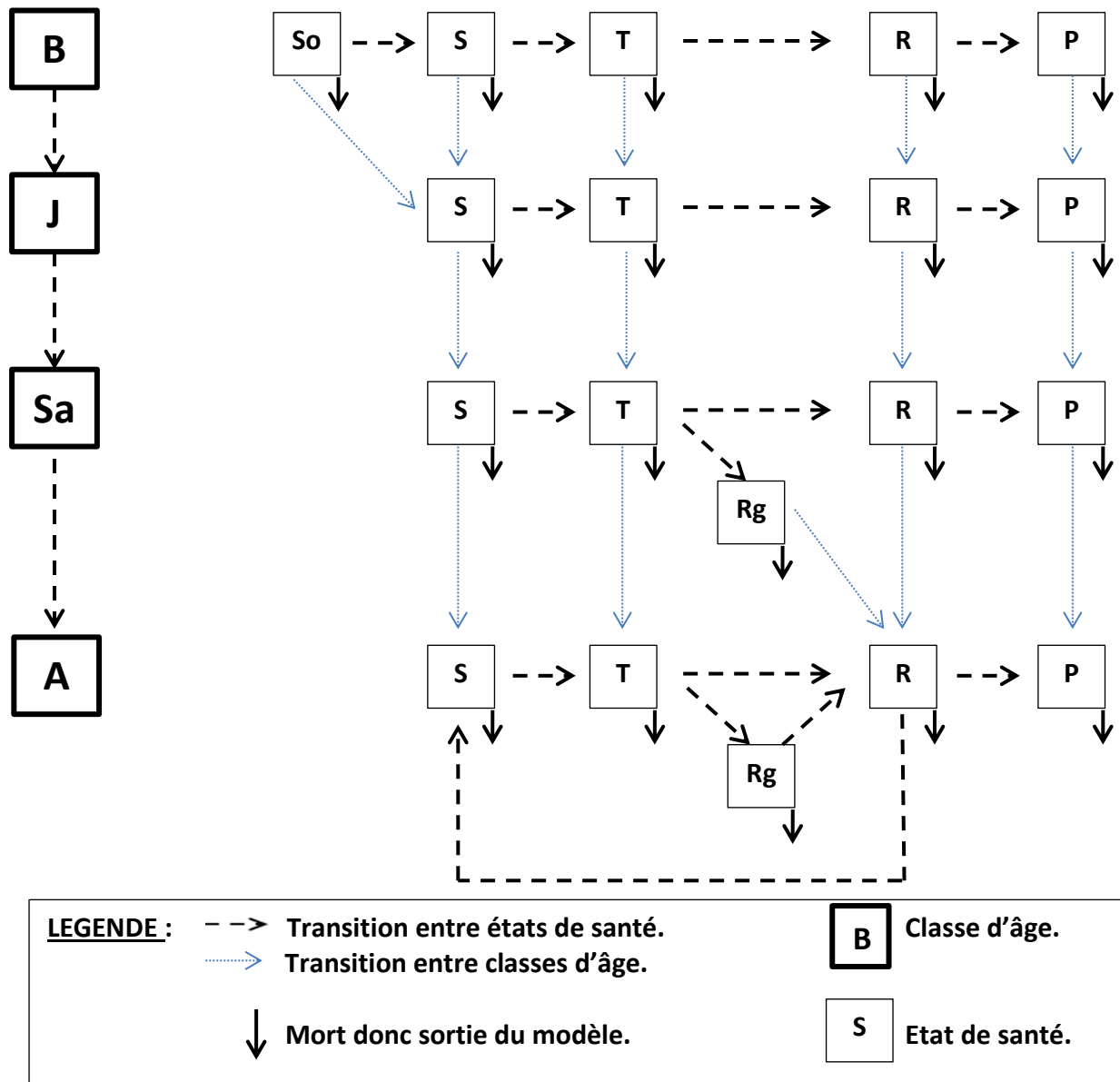
En outre, les femelles IPI donneront, dans tous les cas, naissance à des IPI.

La figure 15 représente le devenir des fœtus selon l'état de santé de la mère :



**Figure 15 : Schéma des compartiments de destination des nouveau-nés selon l'état de santé maternel.**

Nous pouvons, enfin, schématiser, sur la figure 16, les différentes transitions entre classes d'âge et états de santé dans notre modèle :



**Figure 16 : Schéma des transitions entre classes d'âge et états de santé, dans le modèle proposé.**

Rappelons que le compartiment Rg ne concerne que les femelles gestantes à risque de produire un IPI.

**d) Prise en compte des possibilités saisonnières de contacts entre isards.**

Le **rut** est la période de l'année durant laquelle on **observe le plus de possibilités de contacts entre isards**, les mâles rejoignant alors les femelles. En revanche, en dehors de cette période, les contacts mâles-femelles sont très réduits.

Nous avons donc créé un **indicateur de période de rut** nommé  $\tau$ . Ce dernier prend la valeur 0 pendant la période de rut et la valeur 1 en dehors de cette dernière. A Orly, on considère que cette période se déroule de mi-novembre à début janvier (LOISON, 1995).

Dès lors, les **possibilités de contact**, dans et en dehors de la période du rut, peuvent être **représentées par une matrice**. Cette matrice prend, alors, en compte le sexe, les classes d'âge et la saison. On considère que les sub-adultes restent en contact avec le groupe de femelles de leur mère.

Les possibilités de contacts sont représentées sur la figure suivante. Les mâles correspondent aux cases noires et les femelles aux blanches. Une croix est présente lorsque le contact est possible.

**Tableau IV : Représentation de la matrice des contacts en fonction du sexe, de l'âge et de la saison.**

	J	J	Sa	Sa	A	A
J	X	X	X	X	X	X
J	X	X	X	X	X	X
Sa	X	X	X	X	X	X
Sa	X	X	X	X	X	X
A	X	X	X	X	X	X
A	X	X	X	X	X	X

**En période de rut.**

	J	J	Sa	Sa	A	A
J	X	X	X	X		X
J	X	X	X	X		X
Sa	X	X	X	X	X	X
Sa	X	X	X	X		X
A			X		X	
A	X	X	X	X		X

**En dehors du rut.**

Un **modèle en temps discret** a été développé, le pas de temps est de 1 jour. En modélisation, le temps peut être modélisé par un entier, ce qui donne une suite récurrente, ou bien par un réel, ce qui donne une équation différentielle et qui correspond à un modèle en temps continu. Dans notre cas, le temps sera donc modélisé par un entier.

## II-A-2) Paramètres du modèle

La **valeur de certains paramètres** a pu être **fixée grâce aux publications** concernant l'isard ou des espèces proches. D'autres seront **estimés grâce à des simulations** permettant d'étudier la ressemblance entre les données observées et les données simulées. Nous détaillerons ces simulations par la suite.

### a) Paramètres épidémiologiques

Nous considérons, tout d'abord, la **durée de protection par l'immunité maternelle**. Elle est nommée  $1/\alpha$ . Dans ce cas,  $\alpha$  représente le taux de perte de l'immunité maternelle. La durée de protection est établie grâce aux connaissances acquises chez les autres ruminants phylogénétiquement proches de l'isard (Caprins, Ovins et Bovins). Elle est, ainsi, fixée à **60 jours**, en soulignant qu'après 30 jours, cette protection maternelle est combinée à la production d'anticorps par le cabri lui-même. Elle n'est, en effet, plus forcément efficace seule (ARGUELLO 2004 ; FUX ET WOLF, 2012).

La **durée moyenne de l'immunité acquise** correspond au paramètre  $1/\omega$ . On prend en compte une sénescence  $\omega$  de l'immunité pour les individus âgés. On considère donc une durée de 8 ans pour l'immunité acquise (CABEZON et al., 2011).

La **durée moyenne de la virémie** est nommée  $1/\gamma$ . La valeur est fixée grâce aux données expérimentales. On retient la valeur la plus longue observée soit **51 jours** (MARTIN et al., 2013).

Comme nous l'avons mentionné précédemment, une femelle non immunisée et infectée lors de la première moitié de gestation avortera (avec une probabilité  $\rho$ ) ou donnera naissance à un individu IPI (avec une probabilité  $1 - \rho$ ). Cette **probabilité d'avortement  $\rho$**  est fixée à **0.5**, c'est, en effet, ce qui est majoritairement rapporté chez les autres ruminants (PUGH, 2002 ; THIRY, 2002).

L'**indicateur de période de rut  $\tau$**  a déjà été présenté. Il s'agit d'un booléen qui prend la valeur 0 ou 1.

Un deuxième paramètre représentant la **possibilité d'être infecté pendant la période de gestation** est créé. Il s'agit de  $v$  qui est, lui aussi, un booléen.

Enfin, deux paramètres ont été estimés grâce à des simulations, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement:

- ➔ Le **coefficient  $\beta_T$  de transmission horizontale par contact avec des animaux infectés transitoirement** est estimé à  $0.009 \text{ jour}^{-1}$ .
- ➔ Le **coefficient  $\beta_P$  de transmission horizontale par contact avec des animaux infectés de manière persistante** est estimé à  $0.31 \text{ jour}^{-1}$ .

L'ensemble des paramètres épidémiologiques précédemment évoqués sont résumés dans le tableau V :

**Tableau V : Paramètres épidémiologiques du modèle, avec leur signification et leur valeur.**

PARAMETRES	SIGNIFICATION	VALEUR
$1/\alpha$	Durée moyenne de protection par l'immunité maternelle.	60 jours
$1/\omega$	Durée moyenne de l'immunité acquise.	8 ans
$1/\gamma$	Durée moyenne de la virémie	51 jours
$\rho$	Probabilité d'avortement d'une femelle non immunisée et infectée lors de la première moitié de gestation.	0.5
$\tau$	Indicateur de période de rut.	Booléen
$\nu$	Possibilité d'être infecté pendant la période de gestation	Booléen
$\beta_T$	Coefficient de transmission horizontale par contact avec des animaux infectés transitoirement.	0.009 jour <sup>-1</sup>
$\beta_P$	Coefficient de transmission horizontale par contact avec des animaux infectés de manière persistante.	0.31 jour <sup>-1</sup>

#### b) Paramètres démographiques

On nomme  $\delta$  la **proportion de femelles à la naissance**. On considère que cette dernière **vaut 0.5**.

Les différents taux de fécondité, bien que variables selon les années, sont fixés grâce aux données de la thèse d'Anne LOISON intitulée « Approches intra- et interspécifiques de la dynamique des populations: l'exemple du chamois » (LOISON, 1995).

Ainsi, le **taux de fécondité des femelles subadultes** est appelé  $\eta_{sa}^{max}$  et prend la valeur **0.65** jeunes par femelle et par an.

Le **taux de fécondité des femelles adultes** correspond au paramètre  $\eta_A$  et prend la valeur **0.90** (BAUER, 1985 ; LOISON, 1995).

On considère que le fait d'être IPI n'influence pas la fécondité et on obtient, dès lors, un taux de fécondité  $\eta_{saP}^{max}$  **des femelles IPI subadultes de 0.65 et un taux de fécondité  $\eta_{aP}$  des femelles IPI adultes de 0.9**. Ces hypothèses sont proposées faute de connaissances spécifiques sur la fécondité des IPI isards qui permettraient de proposer d'autres valeurs, et d'après ce que l'on connaît des IPI domestiques. Il faut cependant noter que compte-tenu de la faible survie des IPI, **la mise-bas d'une femelle IPI est attendue pour être un événement rare**.

En ce qui concerne les taux de mortalité, les paramètres sont fixés grâce à la littérature, basée soit sur des estimations réalisées dans la population d'isards Orly, soit chez le chamois:

On considère une **probabilité de mortalité annuelle minimum  $\mu_{juv}^{min}$  des juvéniles de 0.342** (LOISON, 1985) et une **probabilité de mortalité annuelle maximum  $\mu_{juv}^{max}$  des juvéniles de 0.85** que l'on calibre à partir des données. La valeur de  $\mu_{juv}^{max}$  est fixée pour que, sans épidémie, l'effectif de la population à l'équilibre soit égal à la capacité d'accueil K fixée à 3000 individus.

**La capacité d'accueil** correspond au nombre d'individus maximal qu'un milieu peut accueillir en terme de ressource ou d'espace. Ce paramètre entre dans la prise en compte de la densité dépendance présentée dans la partie II-A-2)c). **L'estimation de la capacité d'accueil sur le terrain est complexe** : la capacité d'accueil de la réserve d'Orlu n'est pas connue. D'après les comptages, elle semble comprise entre 1000 et 5000 individus. La valeur est fixée à 3000 individus car c'est la valeur qui aboutit à la dynamique de population la plus proche de celle constatée sur le terrain. Nous évaluerons l'impact d'une modification de la valeur prise par la capacité d'accueil dans la partie III-C-3-a.

La probabilité de mortalité annuelle  $\mu_{Sa\text{♀}}$  **des femelles subadultes est fixée à 0.1** (GAILLARD et al., 2000 ; LOISON et al., 1999).

La probabilité de mortalité annuelle  $\mu_{Sa\text{♂}}$  **des mâles subadultes est fixée à 0.171** (GAILLARD et al., 2000).

Enfin, les **probabilités de mortalité annuelles  $\mu_{A\text{♀}}$  et  $\mu_{A\text{♂}}$  des femelles et des mâles adultes** sont respectivement fixées à **0.1051 et 0.1428** (LOISON et al, 1999).

Les données ne permettant pas d'estimer la survie des IPI, la probabilité de mortalité annuelle des IPI est calculée pour correspondre à une durée de demi-vie de 6 mois. On obtient, alors, une probabilité  $\mu^P$  de 0.75.

La probabilité  $\mu^T$  de surmortalité liée à l'infection est estimée. Comme nous l'expliquerons dans la partie II-B] on considérera une probabilité  $\mu^T$  de surmortalité sur la période de virémie de 0.63.

L'ensemble des paramètres démographiques, avec leur signification et leur valeur est récapitulé dans le tableau VI :

**Tableau VI: Paramètres démographiques du modèle, avec leur signification et leur valeur (annuelle).**

PARAMETRES	SIGNIFICATIONS	VALEURS
$\eta_{Sa}^{\max}$	Taux de fécondité des femelles subadultes.	0.65
$\eta_A$	Taux de fécondité des femelles adultes.	0.90
$\eta_{SaP}^{\max}$	Taux de fécondité des femelles IPI subadultes.	0.65
$\eta_{AP}$	Taux de fécondité des femelles IPI adultes.	0.90
$\delta$	Proportion de femelles à la naissance.	0.50
$\mu_{Juv}^{\min}$	Probabilité de mortalité annuelle minimum des juvéniles.	0.342
$\mu_{Juv}^{\max}$	probabilité de mortalité annuelle maximum des juvéniles.	0.85
$\mu_{Sa\text{♀}}$	Probabilité de mortalité annuelle des femelles subadultes.	0.10
$\mu_{Sa\text{♂}}$	Probabilité de mortalité annuelle des mâles subadultes.	0.171
$\mu_{A\text{♀}}$	Probabilité de mortalité annuelle des femelles adultes.	0.1051
$\mu_{A\text{♂}}$	Probabilité de mortalité annuelle des mâles adultes.	0.1428
$\mu^P$	Probabilité de mortalité annuelle des IPI.	0.75
$\mu^T$	Probabilité de surmortalité annuelle liée à l'infection.	0.63
<b>K</b>	Capacité d'accueil de la réserve.	3000



### c) Prise en compte de la densité dépendance.

En dynamique des populations, on parle de **densité-dépendance** lorsque le **taux de croissance d'une population est affecté par l'abondance ou la densité de population**. Cette modification du taux de croissance repose sur la variation d'un des quatre taux démographiques primaires que sont le taux de natalité, le taux de mortalité, le taux d'émigration et le taux d'immigration.

Dans notre cas, la mortalité  $\mu_{Juv}$  des juvéniles ainsi que les taux de fécondité  $\eta_{Sa}$  et  $\eta_{SaP}$  (IPI) des sub-adultes sont les **paramètres les plus susceptibles d'être affectés par la densité** de population (BONENFANT et al., 2009 ; FESTA-BIANCHET et al., 2003).

Nous avons représenté la variation de ces paramètres selon la densité par une **fonction sigmoïde ou fonction logistique** selon de modèle de VERHULST (DELMAS, 2004) dont les fonctions sont classiquement utilisées en démographie pour représenter la densité-dépendance (TSOULARIS&WALLACE, 2002). Il s'agit d'un modèle d'évolution non exponentielle de population comportant un frein et une capacité d'accueil (nommée K dans notre cas) (DELMAS, 2004).

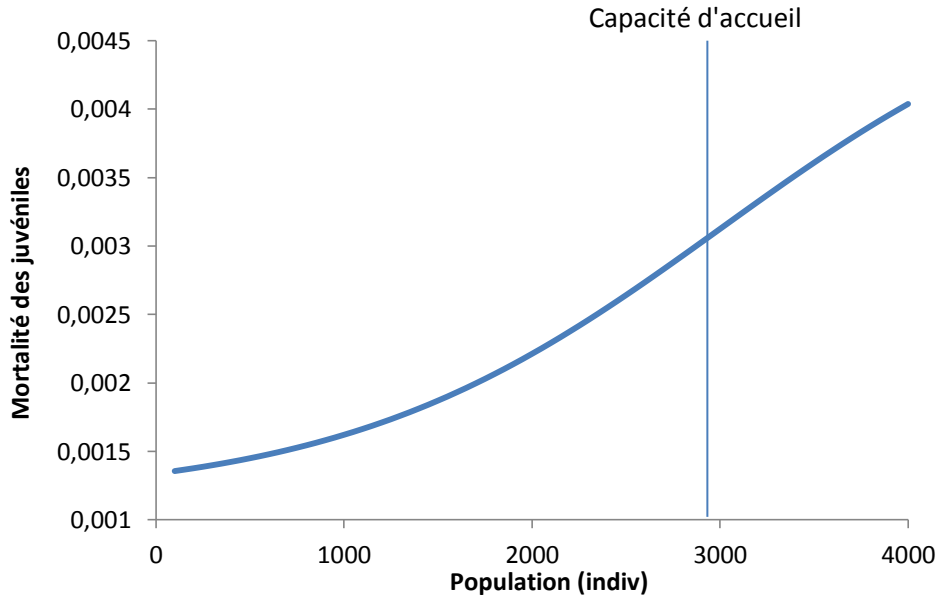
Cette variation s'effectue de manière continue et est représentée par des variables explicites qui sont les suivantes :

- la **force de densité dépendance d** qui est déterminée pour obtenir, en début de simulation, un taux de croissance en accord avec les données observées. On lui attribue la valeur  $10^{-3}$ .
- la variable  $N(t)$  représentant la taille totale de la population à l'instant t

On obtient, dès lors, la fonction présentée ci-dessous pour le taux de mortalité des juvéniles :

$$\mu_{Juv}(t) = \mu_{Juv}^{min} + \frac{\mu_{Juv}^{max} - \mu_{Juv}^{min}}{1 + \exp(K \times d - d \times N(t))}$$

La figure 17 donne une représentation de l'évolution de la mortalité des juvéniles d'après cette fonction et pour différentes valeurs de taille de population.



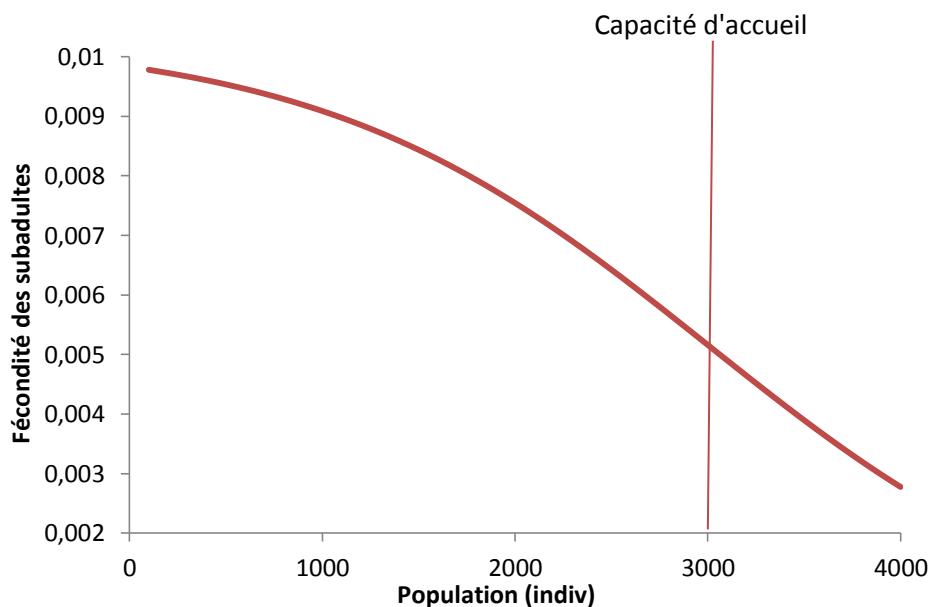
**Figure 17 : Mortalité des juvéniles en fonction de la taille de la population.**

On retrouve bien une courbe sigmoïde. De plus, on remarque que, tant que la population est loin de la capacité d'accueil  $K$  du milieu de vie, la mortalité des jeunes reste faible. Au contraire, plus la taille de la population se rapproche de  $K$  et plus la mortalité augmente.

Le raisonnement est le même pour le taux de fécondité des sub-adultes. Cependant ces **taux de fécondité** sont calculés avec un délai. Ce délai permet de prendre en compte la taille de la population au moment de la naissance des individus. En effet, c'est la densité de la population à leur naissance qui conditionne les performances reproductrices des sub-adultes.

On aboutit, ainsi, à la fonction suivante pour les taux de fécondité des sub-adultes :

$$\eta_{Sa}(t) = \frac{\eta_{Sa}^{max}}{1 + \exp(d \times N(t - 175) - K \times d)}$$



**Figure 18 : Fécondité des sub-adultes en fonction de la taille de la population.**

L'évolution est inverse par rapport à celle de la mortalité : plus la population s'approche de la capacité d'accueil, plus le taux de fécondité diminue.

### **II-A-3) Equations du modèle**

La dérivée par rapport au temps est notée par un point au-dessus de la variable tel que :

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt}$$

Lorsqu'il n'y a pas de différence entre les mâles et les femelles mise à part la valeur de paramètres, les équations sont regroupées grâce au sigle ♀.

$sr_{\text{♀}}$  désigne le sex-ratio à la naissance.

Les équations différentielles constituent l'outil mathématique idéal pour décrire des modèles en compartiments (CHOISY, 2010). Chacune des équations décrit les flux d'individus à travers chacun des compartiments du modèle.

Selon les classes d'âge, on obtient les équations suivantes :

### Nouveaux nés

$$\begin{aligned}
 (1a) \quad S_{B\varphi}^0 &= -(\mu_{Juv}(t) + \alpha) \cdot S_{B\varphi}^0 + sr_{\varphi} \cdot (\eta_{Sa}(t) \cdot R_{Sa\varphi} + \eta_A \cdot R_{A\varphi}) \\
 (1b) \quad S_{B\varphi}^1 &= -(\mu_{Juv}(t) + f_1) \cdot S_{B\varphi} + \alpha \cdot S_{B\varphi}^0 + sr_{\varphi} \cdot (\eta_{Sa}(t) \cdot S_{Sa\varphi} + \eta_A \cdot S_{A\varphi}) \\
 (1c) \quad T_{B\varphi}^1 &= -(\mu_{Juv}(t) + \mu^T + \gamma) \cdot T_{B\varphi} + f_1 \cdot S_{B\varphi} \\
 (1d) \quad R_{B\varphi}^1 &= -\mu_{Juv}(t) \cdot R_{B\varphi} + \gamma \cdot T_{B\varphi} + sr_{\varphi} \cdot (\eta_{Sa}(t) \cdot T_{Sa\varphi} + \eta_A \cdot T_{A\varphi} + \eta_{Sa}(t) \cdot (1 - p_{Sa\varphi}) \cdot R_{Sa\varphi}^g + \eta_A \cdot (1 - p_{A\varphi}) \cdot R_{A\varphi}^g) \\
 (1e) \quad P_{B\varphi}^1 &= -(\mu_{Juv}(t) + \mu^P) \cdot P_{B\varphi} + sr_{\varphi} \cdot (1 - \rho) \cdot (\eta_{SaP}(t) \cdot P_{Sa\varphi} + \eta_{AP} \cdot P_{A\varphi} + \eta_{Sa}(t) \cdot p_{Sa\varphi} \cdot R_{Sa\varphi}^g + \eta_A \cdot p_{A\varphi} \cdot R_{A\varphi}^g)
 \end{aligned}$$

### Jeunes

$$\begin{aligned}
 (2a) \quad S_{J\varphi}^0 &= -(\mu_{Juv}(t) + \alpha) \cdot S_{J\varphi}^0 & (2d) \quad R_{J\varphi}^1 &= -\mu_{Juv}(t) \cdot R_{J\varphi} + \gamma \cdot T_{J\varphi} \\
 (2b) \quad S_{J\varphi}^1 &= -(\mu_{Juv}(t) + f_1) \cdot S_{J\varphi} + \alpha \cdot S_{J\varphi}^0 & (2e) \quad P_{J\varphi}^1 &= -(\mu_{Juv}(t) + \mu^P) \cdot P_{J\varphi} \\
 (2c) \quad T_{J\varphi}^1 &= -(\mu_{Juv}(t) + \mu^T + \gamma) \cdot T_{J\varphi} + f_1 \cdot S_{J\varphi}
 \end{aligned}$$

### Sub-adultes

$$\begin{aligned}
 (3a) \quad S_{Sa\varphi}^1 &= -(\mu_{Sa\varphi} + f_i) \cdot S_{Sa\varphi} & (3d) \quad R_{Sa\varphi}^g &= -\mu_{Sa\varphi} \cdot R_{Sa\varphi}^g + \nu(t) \cdot \gamma \cdot T_{Sa\varphi} \\
 (3b) \quad T_{Sa\varphi}^1 &= -(\mu_{Sa\varphi} + \mu^T + \gamma) \cdot T_{Sa\varphi} + f_i \cdot S_{Sa\varphi} & (3e) \quad R_{Sa\varphi}^1 &= -\mu_{Sa\varphi} \cdot R_{Sa\varphi} + (1 - \nu(t)) \cdot \gamma \cdot T_{Sa\varphi} \\
 (3c) \quad R_{Sa\varphi}^1 &= -\mu_{Sa\varphi} \cdot R_{Sa\varphi} + \gamma \cdot T_{Sa\varphi} & (3f) \quad P_{Sa\varphi}^1 &= -(\mu_{Sa\varphi} + \mu^P) \cdot P_{Sa\varphi}
 \end{aligned}$$

### Adultes

$$\begin{aligned}
 (4a) \quad S_{A\varphi}^1 &= -(\mu_{A\varphi} + f_i) \cdot S_{A\varphi} + \omega \cdot R_{A\varphi} & (4d) \quad R_{A\varphi}^g &= -\mu_{A\varphi} \cdot R_{A\varphi}^g + \nu(t) \cdot \gamma \cdot T_{A\varphi} \\
 (4b) \quad T_{A\varphi}^1 &= -(\mu_{A\varphi} + \mu^T + \gamma) \cdot T_{A\varphi} + f_i \cdot S_{A\varphi} & (4e) \quad R_{A\varphi}^1 &= -(\mu_{A\varphi} + \omega) \cdot R_{A\varphi} + (1 - \nu(t)) \cdot \gamma \cdot T_{A\varphi} \\
 (4c) \quad R_{A\varphi}^1 &= -(\mu_{A\varphi} + \omega) \cdot R_{A\varphi} + \gamma \cdot T_{A\varphi} & (4f) \quad P_{A\varphi}^1 &= -(\mu_{A\varphi} + \mu^P) \cdot P_{A\varphi}
 \end{aligned}$$

Les **transitions entre les classes d'âge** sont prises en compte comme des **événements discrets** et n'ont lieu qu'après la période des naissances. Elles n'apparaissent donc pas dans les équations précédentes.

Dans les équations précédentes  $P_{X\varphi}$  désigne la proportion de femelles de la classe X infectées pendant la première partie de la gestation et  $T_{N,X\varphi}(t)$  correspond au nombre de nouveaux cas infectés transitoires au temps  $t$  chez les femelles de la classe X.

$$P_{X\varphi}(t) = \frac{\sum_{k=t-170}^{k=t-86} T_{N,X\varphi}(k)}{\sum_{k=t-170}^{k=t-51} T_{N,X\varphi}(k)}$$

Les paramètres clés de notre modèle épidémiologique sont les forces de transmission ou force d'infection  $f_i$ . Elles rendent compte du processus de contamination en exprimant la probabilité qu'un individu susceptible contracte la maladie.

La fonction de transmission horizontale nommée  $f_i$  est fonction du sexe et de l'âge des individus.

Ainsi, suivant la matrice de contacts vue dans la partie II-A-1-d), il est considéré trois forces d'infection :

- $f_1$  pour les juvéniles et les femelles sub-adultes et adultes.
- $f_2$  pour les sub-adultes mâles.
- $f_3$  pour les adultes mâles.

$N$  représente l'effectif total de la population,  $T$  et  $P$  contiennent respectivement l'ensemble des infectés transitoires et des infectés persistants.

Une fonction fréquence-dépendante est utilisée car on considère que la structure de contact est hétérogène, elles se traduisent donc, ainsi :

$$f_1 = \left( \beta_T \cdot \frac{T - \tau(t) \cdot T_{A\sigma}}{N - \tau(t) \cdot A\sigma} + \beta_P \cdot \frac{P - \tau(t) \cdot P_{A\sigma}}{N - \tau(t) \cdot A\sigma} \right)$$

$$f_2 = \left( \beta_T \cdot \frac{T}{N} + \beta_P \cdot \frac{P}{N} \right)$$

$$f_3 = \left( \beta_T \cdot \frac{T - \tau(t) \cdot (T_B + T_J + T_{Sa\varphi} + T_{A\varphi})}{N - \tau(t) \cdot (B + J + Sa\varphi + A\varphi)} + \beta_P \cdot \frac{P - \tau(t) \cdot (P_B + P_J + P_{Sa\varphi} + P_{A\varphi})}{N - \tau(t) \cdot (B + J + Sa\varphi + A\varphi)} \right)$$

## **II-B] Estimations de paramètres**

Les **coefficients de transmission horizontale  $\beta$**  ainsi que la **mortalité induite  $\mu^T$  par la maladie** ne sont pas connus pour les isards. Ces paramètres ne sont pas directement observables et pas directement estimables à partir des données.

### **II-B-1] Méthode ABC (Approximate Bayesian Computation)**

Les paramètres précédents ont été estimés grâce à la méthode ABC (Approximate Bayesian Computation). Cette méthode est souvent utilisée en épidémiologie (MCKINLEY et al., 2009 ; TANAKA et al., 2006)

Il s'agit d'estimer les paramètres d'un modèle par simulations, en comparant les données observées et les données simulées. Le principe est que plus les données simulées sont semblables aux données observées, plus les valeurs des paramètres utilisées pour les simulations sont probables.

L'estimation a lieu en deux étapes :

- Des scénarios sont, tout d'abord, créés en attribuant des valeurs aux paramètres par tirage aléatoire. On simule, alors, des jeux de données.
- Dans un second temps, les simulations sont comparées une à une aux observations.

On calcule, ainsi, des statistiques résumées pour chaque scénario qui permettent de rejeter les simulations trop éloignées des observations en fonction d'un seuil d'éloignement fixé.

## **II-B-2] Définition des scénarios et modalités de comparaison**

### **a) Ordre de grandeur et plage de valeurs des paramètres**

Les ordres de grandeur des paramètres utilisés pour l'estimation sont fixés grâce à l'étude d'EZANNO et al., réalisée en 2007, sur la pestivirose bovine.

Dans cette étude le coefficient  $\beta_T$  de transmission horizontale par **contact avec des animaux infectés transitoirement valait 0.03**. Le coefficient  $\beta_P$  de transmission horizontale par **contact avec des animaux infectés de manière persistante prenait la valeur 0.5**.

Chez les bovins, on peut supposer que le taux de contacts entre individus soit supérieur à celui des isards. Il est donc probable que les coefficients de transmission soient inférieurs chez les isards.

On considère, de plus, que  $\beta_T$  est aussi inférieur à  $\beta_P$  chez les isards.

On définit, dès lors, les plages de valeurs suivantes pour l'estimation des paramètres :

- [0.001 , 0.04] pour  $\beta_T$
- [0.05 , 0.6] pour  $\beta_P$ .
- [0 , 1] pour la surmortalité induite par la maladie pour laquelle nous n'avons pas de données.

Le **plan d'expériences** générées comprend 100 000 scénarios, qui sont définis par tirage aléatoire de valeurs dans une distribution uniforme selon les bornes citées ci-dessus.

### **b) Variables étudiées pour la comparaison**

Les scénarios sont comparés aux observations du terrain selon deux variables:

- **La séroprévalence dans les différentes classes durant les dernières années de simulation** qui correspondent à une endémie.
- **L'évolution de l'effectif de la population au cours du temps.**

On étudie donc, tout d’abord, la **séroprévalence** durant les dernières années de simulation. Pour chaque année et chaque saison, le nombre d’individus séropositifs est calculé selon les classes d’âge et de sexe. Le calcul est effectué suivant le nombre d’individus présents dans ces classes dans les données observées.

Les effectifs obtenus sont ensuite regroupés par classes d’âges et saisons pour que ces effectifs soient assez grands pour autoriser une comparaison fiable.

On évalue, ensuite, **l’évolution de l’effectif** de la population au cours du temps : pour chaque année présente dans les données observées, on fait correspondre une valeur simulée.

Les données simulées sont, enfin, comparées aux données observées par une **distance du chi2**, cumulée pour les deux paramètres précédents.

Les simulations sont rejetées en fonction d’un **seuil** que nous faisons varier.

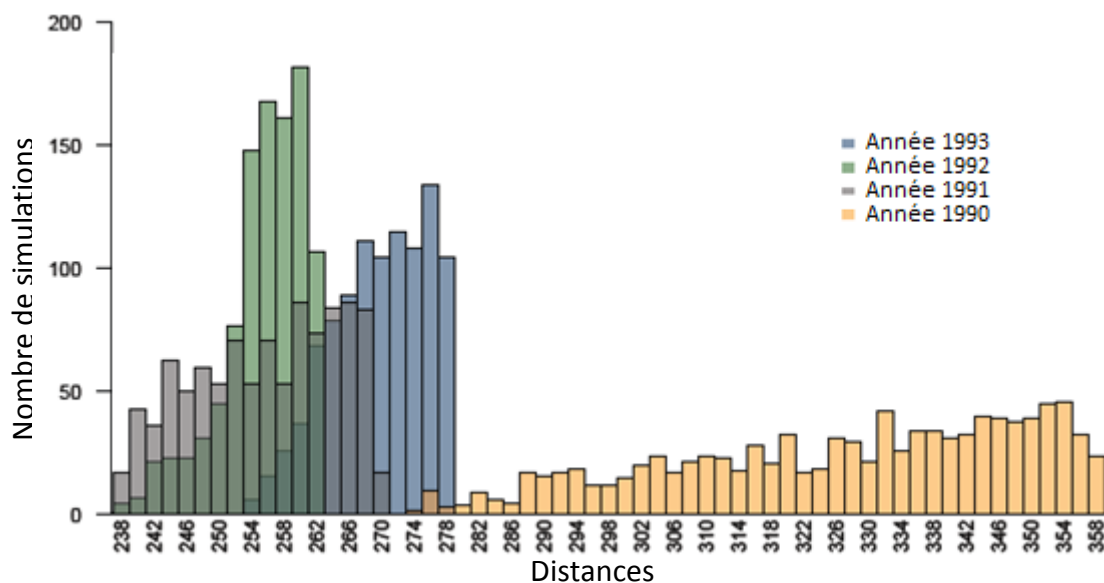
### c) Année d’introduction du virus

L’année d’introduction du virus dans la population d’isard n’est pas connue. Un pestivirus est, néanmoins présent depuis 1995, d’après les premières analyses sérologiques et l’étude de PIOZ et al. (2007) mentionnée dans la partie I-C-1-c).

En outre, après 1993, on note une diminution de l’effectif de la population; ce qui corrobore une introduction virale antérieure.

On teste plusieurs années d’introduction différentes et on compare les données simulées selon les années d’introduction aux données observées par une **distance du chi2**.

Les distances entre les simulations pour le seuil 1% des meilleures simulations en fonction de l’année d’introduction sont représentées dans la figure 19 :



**Figure 19 : Représentation des distances entre les simulations pour le seuil 1% des meilleures simulations en fonction de l’année d’introduction virale.**

La simulation commence en 1983 car il s'agit de la première année pour laquelle une estimation de l'effectif de la population est disponible.

L'année 1990 donne les distances les plus importantes, il est donc peu probable qu'elle corresponde à l'année d'introduction du virus. Pour les trois autres années, les distances observées sont plus faibles. Néanmoins, il apparaît que l'année 1993 donne des écarts par rapport aux données observées plus importants que les années 1991 et 1992. Il n'est, par contre, pas possible ici de déterminer entre 1991 et 1992, laquelle est la plus plausible.

**L'année 1991 donnant les distances les plus faibles a été choisie comme année d'introduction du virus.** Soulignons que, dans le modèle, cette introduction correspond au moment de la naissance du premier IPI (phénomène d'introduction simulé dans le modèle ; c'est en effet le seul cas qui donne systématiquement lieu à une épidémie).

Biologiquement, la naissance du premier IPI, en 1991, signifie que les premières infections d'isards étaient probablement des infections transitoires, durant l'été ou l'automne 1990 (elles-mêmes dues soit à l'arrivée d'un isard virémique, soit à un contact avec un ovin virémique). Ces infections auraient abouti à l'infection d'une femelle durant la première moitié de gestion au cours de l'hiver 1990-91.

### II-B-3) Résultats

Comme le résume le tableau VII, les différents seuils de tolérance utilisés (de 1 à 5%) donnent des résultats assez similaires pour une même année d'introduction du virus. Ceci indique que l'estimation est assez robuste (dans une limite de grandeur du seuil).

**Tableau VII : Valeurs de paramètres estimées par la méthode ABC pour différents seuils de tolérance et différentes années d'introduction virale.**

Année d'introduction	Tolérance	$\beta_T$	$\beta_P$	$\mu_T$
1990 (année 7)	1%	0.0068	0.27	0.66
	2%	0.0076	0.26	0.65
	3%	0.0079	0.25	0.63
	4%	0.0081	0.24	0.61
	5%	0.0083	0.24	0.60
1991 (année 8)	1%	0.0092	0.32	0.64
	2%	0.0092	0.32	0.63
	3%	0.0095	0.31	0.63
	4%	0.0094	0.31	0.62
	5%	0.0097	0.30	0.62
1992 (année 9)	1%	0.0317	0.32	0.66
	2%	0.0302	0.35	0.65
	3%	0.0296	0.36	0.63
	4%	0.0290	0.36	0.63
	5%	0.0295	0.36	0.62
1993 (année 10)	1%	0.0104	0.37	0.69
	2%	0.0110	0.35	0.68
	3%	0.0103	0.34	0.68
	4%	0.0113	0.34	0.67
	5%	0.0137	0.33	0.67



Pour des seuils supérieurs, il y a une perte de précision car on prend, alors, en considération des simulations présentant des écarts aux données observées de plus en plus importants.

Pour  $\beta_T$ , les valeurs sont faibles et généralement proches de 0.010. L'année 1992 fait, néanmoins, exception avec des valeurs élevées voisines de 0.03 qui s'approchent de l'ordre de grandeur bovin fixé au départ.

Pour  $\beta_P$ , les valeurs restent plus faibles que celle utilisée pour les bovins. Elles oscillent entre 0.24 et 0.37 selon l'année d'introduction.

Enfin, pour  $\beta_T$ , les valeurs sont élevées, quelle que soit l'année et sont comprises entre 0.60 et 0.69.

Les deux années d'introduction virale les plus plausibles sont 1991 et 1992 et les écarts aux données ne permettent pas d'en privilégier une. Néanmoins, les valeurs des paramètres précédemment estimées diffèrent pour ces deux années.

Ainsi, l'année 1992 présente des résultats d'estimations pour  $\beta_T$  voisins des valeurs rencontrés chez les bovins (0.03). Des valeurs aussi élevées semblent peu probables chez les isards dans la mesure où les fréquences de contacts et la proximité entre individus sont beaucoup plus faibles.

Les valeurs estimées pour l'année 1991 semblent plus plausibles. On obtient, en effet, les valeurs moyennes suivantes :

- 0.009 pour  $\beta_T$ .
- 0.31 pour  $\beta_P$ .
- 0.63 pour  $\mu^T$ .

De surcroît, la comparaison des dynamiques épidémiques résultant de simulations avec les valeurs de paramètres montrent que ce sont les **valeurs de 1991 qui représentent le mieux l'évolution de la séroprévalence.**

## **II-C] Approches stochastique ou déterministe du modèle et sorties du modèle**

### **II-C-1] Modèle stochastique et déterministe**

Le choix entre les approches stochastique et déterministe et leur transcription en langage informatique est qualifié d'implémentation du modèle.

#### **Modèle stochastique :**

Un modèle stochastique est, en premier lieu, privilégié car on étudie un **phénomène de persistance** et des **événements rares**. Les modèles stochastiques ne raisonnent pas sur des paramètres moyens et des valeurs numériques, qui ne sont que des estimations, mais sur des **probabilités de réalisation d'événements**, tel le changement de classe d'un individu, connaissant la situation aux pas de temps précédents.

Ils tiennent compte de la **nature aléatoire de tout événement** de transmission et de développement d'une infection. Les modèles stochastiques sont les seuls permettant d'estimer la probabilité de persistance d'un pathogène dans les populations hôtes au cours du temps (GRENFELL et HARWOOD, 1997 ; SAUVAGE et PONTIER, 2005). La **persistance** est la probabilité que l'infection soit encore présente à une date déterminée. Ainsi, le modèle stochastique permet d'étudier les phénomènes d'extinction du virus.

Les naissances d'individus IPI sont un exemple **d'événements rares**. En effet, le risque d'avortement et de mortinatalité est important et en conséquence, les **effectifs** du groupe P sont **faibles**. Dès lors, leur dynamique démographique est mieux représentée par des processus stochastiques.

La stochasticité choisie est intégrée en tirant la réalisation d'événements (naissance, décès, infection...) dans une loi binomiale de probabilités.

En l'occurrence, il s'agit d'une loi  $B(N, p)$  de paramètres :

- N, le nombre de tirages correspondant au nombre d'individus concernés.
- P, probabilité de réalisation de l'événement.

#### **Modèle déterministe :**

Une implémentation du modèle de façon déterministe a aussi été réalisée. Cette implémentation permet de modéliser le **comportement moyen du système dans le cas d'une persistance du pathogène**. Le modèle ne prend pas en compte la probabilité d'extinction. Par conséquent, les simulations déterministes représentent les **pires scénarios** : elles ne prennent pas en compte le fait qu'il existe à tout moment, une probabilité d'extinction du virus qui évidemment améliore la situation de la population.

L'implémentation déterministe permet de comprendre les mécanismes de transmission et de propagation à partir d'un ensemble de conditions initiales caractérisant un « système type ». Elle permet de s'affranchir de la variabilité des situations observées et notamment des phénomènes d'extinction virale et de mieux connaître un système pour lequel peu de paramètres sont disponibles (HETHCOTE, 2000 ; SAUVAGE et PONTIER, 2005)

La méthode utilisée de discrétisation des équations différentielles ordinaires en temps est un schéma d'Euler semi-implicite.

Si ce modèle donne les mêmes prédictions que le modèle stochastique, il permettra de réaliser les analyses avec un temps de calcul considérablement réduit mais les deux types de modèles sont complémentaires.

L'implémentation du modèle stochastique, comme celle du modèle déterministe est réalisée sous le **logiciel Scilab** (SCILAB, 2012).

### **II-C-2] Conditions initiales**

La composition de la population en classes d'âge et de sexe est déterminée sur la base de la structure d'âge stable observée lors de simulations sans circulation de l'agent pathogène, et pour l'effectif de la population étudié au départ.

Le virus est introduit, en 1991, après 8 ans de simulation, dans une population de 800 individus, par l'introduction d'un nouveau-né IPI au milieu de la période des naissances. L'introduction d'un IPI est la condition nécessaire pour le maintien d'une pestivirose.

### **II-C-3] Sorties du modèle**

Différentes sorties sont étudiées afin de caractériser la dynamique de l'infection.

La **séroprévalence**, la **viroprévalence** et **l'évolution de la taille de la population** (effectif total au cours du temps et taux de croissance annuel) sont, ainsi, représentées. Elles ont, en effet, l'intérêt de pouvoir être comparées aux données observées. Les pertes dues à l'infection sont évaluées par les valeurs cumulées au fil du temps de la mortalité induite par l'infection, de la mortalité des individus IPI et des avortements.

Ces sorties vont être la base de notre analyse de mesures de gestion, détaillée dans la partie qui suit.

Pour lutter contre une maladie transmissible dans une population sauvage, nous pouvons distinguer des **mesures sanitaires** et des **mesures médicales**. Pour diminuer les risques de transmission du virus, un des principaux objectifs visés consiste à **abaisser le nombre d'animaux sensibles**, soit en diminuant la taille globale de la population par la chasse, soit en vaccinant et en rendant réfractaire à l'infection un nombre suffisant d'individus. Notons qu'un autre mode de gestion, non envisageable dans notre cas, serait d'agir sur le recrutement de la population en limitant les naissances.

Les **mesures sanitaires** sont représentées par la **réduction raisonnée des effectifs par la chasse** et la **limitation des contacts avec toutes les sources du pathogène** qu'il s'agisse d'autres individus ou de zones de contamination. Une transmission de pestivirus est, en effet possible lors de succession spatiale des animaux dans un bref délai.

Les **mesures médicales** sont **plus complexes à mettre en œuvre** dans le domaine de la faune sauvage. Il est, ainsi, illusoire de vouloir traiter des individus sauvages ce qui aurait, en plus, un impact écologique injustifié. Néanmoins, la **vaccination reste une possibilité** qui a déjà fait ses preuves notamment dans l'exemple du CSFV (responsable de la peste porcine classique).

La gestion de la pestivirose doit aussi **prendre en compte les troupeaux domestiques**. La relative liberté de mouvement des animaux sauvages leur confère le potentiel d'évoluer comme des vecteurs géographiques de maladie et, ceci, même si le pathogène incriminé présente une faible capacité de survie dans le milieu extérieur, comme c'est le cas des pestivirus. Les isards pourraient, ainsi, contaminer les ovins ou se contaminer au contact des troupeaux (MATHEVET et al., 2005).

Dans le cadre de notre étude, nous évaluerons **une gestion sanitaire représentée par la chasse** et la possibilité d'une **gestion médicale qui consisterait en la vaccination d'une partie de la population par capture**. Nous mentionnerons, enfin l'intérêt de mesures sanitaires défensives (réduction des contacts physiques interspécifiques ou gestion raisonnée des cadavres par exemple) dont la mise en place est plus aisée.

### III] MESURES DE GESTION DE LA PESTIVIROSE DE L'ISARD ET EVALUATION

#### III-A] La chasse raisonnée, principale mesure de gestion sanitaire

##### III-A-1) La chasse à l'isard

L'un des principaux moyens de gestion d'une épidémie affectant une population sauvage est la modification, par la chasse, de la densité des animaux appartenant à l'espèce hôte, qu'ils soient infectés ou sensibles. On cherche alors une diminution de la prévalence et de l'incidence de la maladie, jusqu'à ce que le nombre d'animaux excréteurs soit inférieur à la densité critique permettant l'entretien de la maladie.

Cette solution peut paraître difficilement acceptable dans des espaces naturels protégés et du fait de la valeur patrimoniale représentée par l'isard. Elle apparaît, néanmoins, comme une alternative aisée à mettre en œuvre.

Cependant, dans une **population déjà infectée, l'effet de la chasse apparaît complexe et contradictoire**. Sur le plan théorique, la chasse devrait diminuer le nombre d'animaux sensibles et infectés, dont dépend la transmission du virus. Toutefois, dans certaines conditions de densité et de disponibilité alimentaire, la chasse pourrait augmenter le taux de renouvellement de la population et, avec lui, le risque de persistance de l'infection. Les interactions entre densité-dépendance et chasse peuvent aboutir à la fois à l'augmentation de la prévalence du pathogène mais aussi à l'augmentation du nombre absolu d'individus infectés (CHOISY et ROHANI, 2006 ; WOODROFFE et al, 2006). D'autre part, il est possible, qu'inversement, la chasse aggrave un déclin démographique en cours voire entraîne, *in fine*, une extinction (CHOISY et ROHANI, 2006).

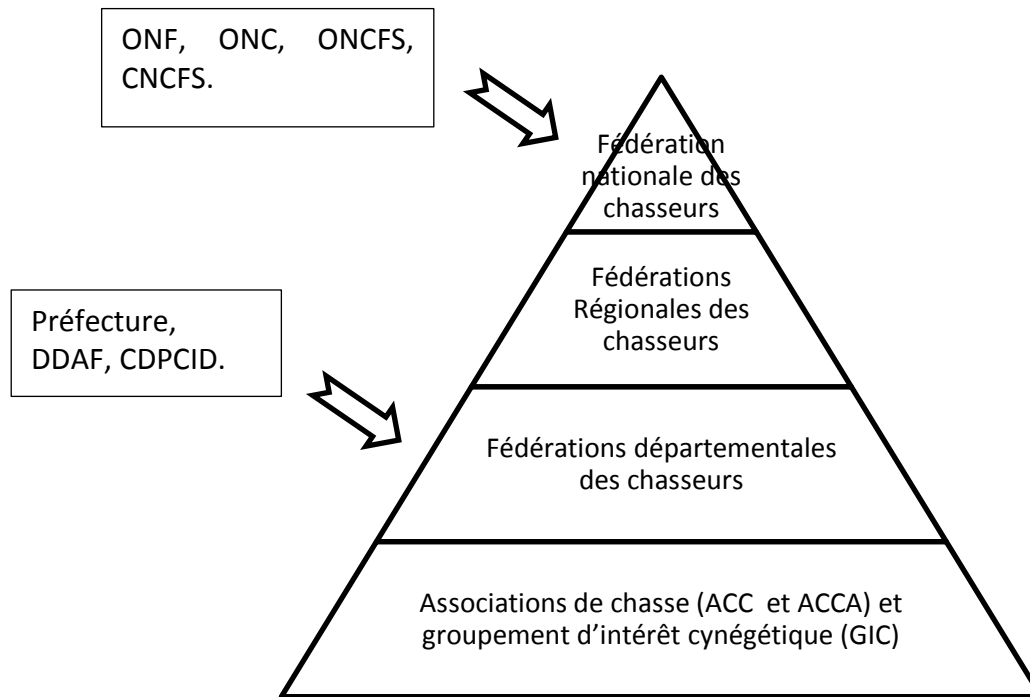
##### a) Réglementation

Les institutions régissant la chasse ont une organisation pyramidale qui se décline, aux échelons régionaux et départementaux, en fédérations et qui se traduit à l'échelle communale en associations (ACC pour Associations de Chasse Communales et ACCA pour Associations de Chasse Communales Agréée par la préfecture).

Les institutions cynégétiques encadrent les chasseurs et orientent leur pratique. Elles agissent en concertation avec plusieurs entités administratives :

- ONF (Office National des forêts), ONC (Office National de la Chasse), ONCFS (Office National de la Chasse et de la Faune sauvage) et Commission nationale de la chasse et de la faune sauvage à l'échelon national.
- Préfecture, DDAF (Direction Départementale de l'Agriculture et de la Forêt) ou encore la Commission Départementale du Plan de Chasse et d'Indemnisation des dégâts (CDPCID) au niveau départemental.

L'ensemble de ces institutions est représenté sur la figure 20 :



**Figure 20 : Schématisation des institutions administratives régissant la chasse en France.**

#### b) Plan de chasse

±

Les **fédérations départementales des chasseurs** élaborent des plans de chasse. Le **plan de chasse à l'isard a été rendu obligatoire** par l'arrêté ministériel du 31 Juillet 1989, paru au journal officiel du 8 Août 1989.

L'objectif d'un plan de chasse en général est **d'adapter la survie d'une espèce gibier à l'exploitation de l'espace rural**. Les paramètres démographiques, la dynamique de la population et la capacité d'accueil du milieu sont pris en compte. La capacité d'accueil est corrélée à la production végétale. Selon Corti et al. (1990), la capacité d'accueil d'un territoire correspond à la densité d'animaux dont les besoins alimentaires sont équivalents à la production végétale utilisable au cours de l'année.

L'isard est une espèce particulière en ce qui concerne son plan de chasse. En effet, le biotope des isards est recouvert par la neige une partie importante de l'année. La **capacité d'accueil** d'un massif sera donc variable selon les années et **dépendra de l'apparition de zones dégagées** où les isards pourront pâturer. Elle sera donc aussi **fonction de l'altitude et de la topographie des massifs**.

D'autre part, il n'y a **pas de problématique de limitation**, imposée par la compétition de l'isard sur l'exploitation d'autres ressources naturelles agricoles, sylvicoles ou pastorales contrairement aux sangliers ou cervidés.

Les institutions de gestion cynégétiques soumettent au chasseur les animaux qu'il doit être prélevés selon les **objectifs** suivants (CORTI et al., 1990 ; PESCE et al., 1992) :

- L'adaptation du prélèvement à l'effectif actuel de la population et à son accroissement annuel selon la volonté d'augmenter ou de stabiliser les effectifs selon la densité.
- La stabilisation de la structure de la population par la détermination, dans chaque classe de sexe et d'âge, du nombre d'animaux à tirer.
- L'élimination des animaux blessés, malades ou mal formés dont les chances de survie hivernales sont moindres voire peuvent mettre en péril le reste de la population.

Un **plan de chasse quantitatif** ne tient compte que du premier objectif de cette liste. Un dénombrement de la population d'isard est effectué chaque année et permet de fixer un taux de prélèvement adapté à la densité de population recherchée. On obtient, donc, un nombre d'individus à prélever sans discrimination de classe d'âge ou de sexe.

A l'inverse, un **plan de chasse qualitatif** intègre l'ensemble des critères précédemment listés et permet une adaptation aux événements annuels que ce soient le climat ou les éventuelles épidémies.

Généralement, les prélèvements concernent les jeunes classes d'âge ou les vieux individus et épargnent les classes d'âge moyen qui sont les reproducteurs. Les proportions de mâles et de femelles prélevés sont souvent équivalentes.

**L'application des plans de chasse est concrétisée par un bracelet** remis individuellement au chasseur par l'ACC ou l'ACCA dont il est membre. Le bracelet est, ainsi, codifié en fonction du lieu, du sexe et de la classe d'âge de l'isard à prélever. Après le tir, le chasseur soumet l'individu prélevé à un contrôle qui le légalise et autorise son transport. Il remet alors son bracelet.

Le chasseur est sanctionné si la prise et le bracelet ne concordent pas.

### c) Période de chasse

La **période de chasse** tient compte du **cycle de vie de l'isard** mais aussi du **type de plan de chasse** appliqué.

Ainsi, on évite la chasse pendant le rut car elle induit un dérangement et des risques de prélèvement abusif de mâles reproducteurs. La chasse d'individus susceptibles d'être en gestation, en janvier et février, est aussi proscrite, d'autant plus que les animaux sont alors soumis aux rigueurs climatiques.

D'autre part, la durée de la période de chasse dépend de l'aboutissement du plan de chasse. Il est, en effet plus difficile d'avoir l'opportunité de tirer un individu correspondant à un bracelet précis que de remplir un quota sans distinction selon les classes.

Nous pouvons, ainsi, donner les exemples suivants (CAZAJOUS, 2002) :

- ➔ massif n'appliquant que le plan de chasse quantitatif: durée de 3 à 4 semaines, à raison de trois jours par semaine.
- ➔ massif appliquant un plan de chasse quantitatif et qualitatif sommaire avec organisation de la chasse (secteur, tour de rôle, planning) : durée de 2 mois (fermeture avant le rut).
- ➔ massif appliquant un plan de chasse quantitatif et qualitatif rigoureux avec une organisation de la chasse et un contrôle local des tirs réalisés (par l'association, les agents assermentés) : chasse jusqu'à la fin de l'année.

Ainsi, pour la saison 2012, la période de chasse à Orлу, s'étendait du 23 septembre au 25 novembre par arrêté préfectoral comme le présente le tableau VIII :

**Tableau VIII : Arrêté préfectoral du 7 juin 2012 fixant les dates d'ouverture de la chasse dans le département de l'Ariège pour l'isard (Source : Préfecture de l'Ariège).**

Espèces de gibier	Dates d'ouverture		Dates de clôture		Conditions spécifiques de chasse
	Plaine	Montagne	Plaine	Montagne	
Grand gibier soumis à plan de chasse (suite)					
Isard		23/09/2012		14/10/2012	Dispositions communes à tous les territoires de chasse : La chasse est autorisée les mercredis, samedis, dimanches et jours fériés.
	Dispositions complémentaires à certains territoires de chasse.				
		23/09/2012		25/11/2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Réserve Nationale de Chasse d'Orлу</li> <li>◆ Commune d'Oust - Lot de Courbe,</li> <li>◆ Territoires domaniaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Lot - Les Hares n°2 (Réserve du Laurenti)</li> <li>▫ Lot - Montcalm n°2 (Tignalbu)</li> <li>▫ Lot - Seix n°2 ( Réserve du Mont Valier)</li> </ul> </li> </ul> Chasse autorisée tous les jours.
	01/09/2012		25/11/2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Lot - Mérens n°1 (Rive droite)</li> <li>◆ Lot - Mérens n°2 (Rive gauche)</li> <li>◆ Lot - Mérens n°3 (Esteille-Sisca)</li> </ul> Chasse autorisée tous les jours. Avant l'ouverture générale une autorisation préfectorale individuelle est obligatoire.	

#### d) Stratégie de test et élimination

Cette mesure repose sur la **possibilité de distinguer les individus atteints des individus réceptifs ou immunisés, pour n'éliminer que les virémiques**. Dans le cadre de la pestivirose de l'isard, elle consisterait à **marquer les individus capturés et à les abattre ultérieurement s'ils s'avèrent virémiques**.

Cette stratégie est **plus facile** à entreprendre lorsque la maladie provoque **des signes cliniques visibles à distance** (ARTOIS et al., 2010). Par exemple, ce type de mesure a été mis en œuvre pour lutter contre la kératoconjunctivite infectieuse du Chamois dans la Vanoise (HARS&GAUTHIER, 1984) ou encore la gale du chamois (WOBESER, 2002). Cette stratégie a, de plus, été couronnée de succès pour des populations captives d'oryx, (ARTOIS et al., 2010) ou de bisons (WOBESER, 2002).

Néanmoins, cette mesure repose sur la **fiabilité du test de dépistage préalable** : le statut des individus doit être déterminé valablement.



Un **mode de vie extensif** et une **grande taille de population libres** sont autant de **freins** au succès d'une stratégie de test et élimination (WOBESER, 2002 ; ARTOIS et al., 2010). Néanmoins, cette mesure est envisagée par l'ANSES dans le cadre de l'épidémie de brucellose des bouquetins du massif du Bary (ANSES, 2013).

Enfin, pour des espèces particulièrement menacées, il est possible de repérer les individus les moins probablement infectés pour les capturer et constituer une réserve d'animaux sains, à même de repeupler le site après l'éradication des animaux infectés comme ce fut le cas pour l'Oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*) par exemple (WOBESER, 2002).

### **III-A-2) Autres mesures de gestion sanitaire**

#### **a) Limiter les contacts physiques interspécifiques**

La **présence d'un berger** pour les troupeaux domestiques permet le contrôle des zones pâturées, et réduit les possibilités de cohabitation entre ongulés domestiques et sauvages. Des mesures de séparation peuvent, aussi, être mises en place : la pose de **clôtures** mobiles en est un exemple. Elles permettent d'éviter les divagations.

La présence de **chiens de troupeaux** peut aussi être un bon moyen d'éloignement de la faune sauvage. Les chiens **de gardiennage** type « Patou » semble plus efficace que le chien à visée de conduite du troupeau.

D'une manière plus générale, les barrières artificielles ont fait leurs preuves dans le but d'éviter le contact entre des populations sauvages et des troupeaux domestiques. La lutte contre le CSFV, en France, entre 1992 et 2002 en donne un exemple. En effet, l'autoroute A4, entre Metz et Strasbourg, a été considérée comme le principal obstacle à la propagation de la peste porcine classique (PPC) du sanglier lors de ces épizooties de 1992 puis de 2002. La zone de surveillance définie était, alors, limitée par cette autoroute (ARTOIS et al., 2010).

Des barrières ont, aussi, été construites autour de plusieurs parcs naturels d'Afrique du Sud, et permettent de limiter la propagation de la fièvre aphteuse, de la tuberculose bovine, de la trypanosomiase ou de la theilériose (JORI et al., 2011).

Néanmoins, une barrière n'est efficace que si toutes les espèces ayant un rôle épidémiologique sont arrêtées.

#### **b) Eviter les recouvrements des domaines vitaux**

Les pestivirus étant susceptibles de se transmettre de façon indirecte, les **zones d'abreuvement ou d'alimentation** peuvent devenir des zones à **risque de contamination** (BRAUN et al., 1998).

Les **dépôts de sel** en sont l'exemple le plus frappant. En effet, selon RICHOMME et al. (2006), 37 à 100 % du recouvrement spatial entre animaux sauvages et domestique se produit au niveau des salines dont la surface ne représente que 3 à 6 % des zones pâturées. Il pourrait être utile **de les placer à proximité de la présence humaine**, par exemple au niveau des cabanes de berger ou dans les parcs nocturnes.

La notion de **zones refuges** est, elle aussi, à prendre en compte. Les isards, ainsi que les autres ongulés de montagne, se réfugient, le plus souvent, dans des zones escarpées d'altitude durant les heures chaudes de la journée. De plus, ils s'isolent dans ces zones pour y mettre bas. En conséquence, ces lieux deviennent des localisations à forte densité d'ongulés sauvages. Si les troupeaux viennent à y divaguer, il y a, alors, un risque important de contaminations réciproques.

L'ensemble des mesures précédentes est à nuancer dans le cas d'une pestivirose. En effet, l'immunisation permet une protection efficace. Ainsi, la possibilité d'une immunisation croisée par contact avec des souches domestiques de BDV est envisageable.

### c) Gérer les cadavres ou avortons domestiques et sauvages

Les cadavres et avortons peuvent jouer le rôle de réservoirs d'agents pathogènes. Ils doivent, donc, faire l'objet d'une collecte ou d'un enfouissement. Ces cadavres sauvages ou domestiques devraient, dans l'idéal, faire l'objet d'une autopsie ou de prélèvements permettant de prendre les mesures qui s'imposeraient en cas de découverte de l'agent pathogène incriminé.

### III-B] La vaccination, seule alternative médicale

Dans le cadre de la pestivirose de l'isard, nous pouvons nous poser la question d'une **vaccination de l'isard lui-même** mais aussi de **la vaccination des troupeaux domestiques montés en alpage**. Il n'est pas certain que la vaccination des ovins protégera efficacement l'isard, mais elle aura au moins le mérite de protéger les ruminants domestiques.

La vaccination contre un pestivirus poursuit plusieurs **objectifs** :

- éviter l'apparition de signes cliniques.
- réduire l'excrétion virale des animaux infectés transitoires et des animaux IPI.
- limiter la naissance de nouveaux IPI.

La **protection fœtale** des mères vaccinées contre un pestivirus est **primordiale du fait du rôle épidémiologique majeur des IPI**.

### III-B-1] Problématique de la vaccination contre une pestivirose ovine

Il n'existe **pas de vaccins spécifiques contre les pestiviroses ovines** et les vaccins utilisés chez les bovins n'ont **pas d'AMM pour les ovins**. Des vaccins expérimentaux utilisant du BDV complet et inactivé ont, néanmoins, été produits en Europe (BRUN et al., 1992 ; VANTSIS et al., 1980). Seul le Mucobovin<sup>nd</sup> a été commercialisé : il contenait une souche Aveyronite de BDV (et la souche New-York du virus BVD-MD), mais, bien que toujours autorisé en France, il n'est plus disponible.

De plus, l'utilisation de vaccins bovins chez les moutons soulève la **question de la réalité d'une protection croisée entre pestivirus**. Ainsi, DECARO et al., en 2013, soulignent la **nécessité de vaccins spécifiques aux souches impliquées**. Ils comparent l'immunité croisée et non croisée apportée à des moutons en les inoculant avec un BVDV-1 ou un pestivirus Hobi-like (BVDV-3) inactivé. Il s'avère que la protection humorale hétérologue était significativement inférieure à la production virale homologue.

Des vaccins bovins sont, cependant, utilisés en pratique chez les moutons. Leur efficacité n'a jamais été prouvée et il n'y a aucune certitude sur les durées de protection vaccinale ou sur le protocole vaccinal en lui-même.

Actuellement, les vaccins contre les pestivirus disponibles en France sont des **vaccins vivants modifiés ou des vaccins inactivés**. Ils sont résumés dans le tableau IX :

**Tableau IX: Vaccins contre les pestiviroses actuellement autorisés en France et leurs caractéristiques.**

Nom commercial	Bovilis BVD <sup>nd</sup>	(Mucobovin <sup>nd</sup> )	Rispoval 3 <sup>nd</sup> RS/BVD/Pi3	Mucosiffa <sup>nd</sup>	Rispoval <sup>nd</sup> BVD et RS/BVD
<b>Date (AMM)</b>	1999	1994	2005	1982	1985
<b>Type</b>	Inactivé adjuvé	Inactivé adjuvé	Inactivé adjuvé	Vivant atténué	Vivant atténué
<b>Souches et biotypes</b>	C-86 Génotype 1 Biotype ncp	- BVDV: New-York génotype 1 biotype ncp -BDV: Aveyronite biotype ncp	5960 et 6309 génotype 1 biotype ncp	Oregon C24 V génotype 1 biotype ncp	RIT 4350 thermosensible génotype 1 biotype cp
<b>Contre-indication si gestation</b>	NON	OUI (dans les 2 premiers tiers)	OUI (toute la gestation)	OUI (dans les 6 premiers mois)	NON
<b>Primovaccination</b>	2 injections à 4 semaines d'intervalle au minimum 1 mois avant insémination	2 injections à 3-4 semaines d'intervalle au minimum 1 mois avant insémination ou mise bas	2 injections à 3- 4 semaines d'intervalle	1 injection au plus tard 1 mois avant insémination ou avant vêlage.	2 injections à 3- 4 semaines d'intervalle
<b>Rappels</b>	1 à 2 mois après vêlage ou tous les 6 mois.	1 mois avant vêlage pour gestantes ou 1 mois avant insémination	Tous les 6 mois	Annuel conseillé	Annuel
<b>Protection fœtale</b>	OUI (AMM)	NON	NON	NON	NON

Les vaccins vivants modifiés sont atténués par passages successifs sur des cultures cellulaires homologues (Mucosiffa<sup>nd</sup>) ou mutés par thermosensibilisation (Rispoval BVD<sup>nd</sup>).

Les **vaccins vivants** induisent une **réponse immunitaire efficace et rapide**. Une seule injection de primovaccination peut être suffisante et l'efficacité des anticorps neutralisants est supérieure à une année et peut atteindre 2 à 3 ans (PONCELET, 2001).

De plus, la **réponse immunitaire cellulaire semble plus importante et plus pérenne que pour les vaccins inactivés**. La réplication, après immunisation, des vaccins vivants modifiés peut présenter des risques pour les femelles gravides. Ils sont, en effet, susceptibles de passer la barrière placentaire et sont donc contre-indiqués lors des six premiers mois de gestation.

En revanche, pour ces vaccins, il y aura expression de la protéine P80 du virus et production d'anticorps anti P80, interférant avec le dépistage sérologique ELISA. Ce n'est pas le cas pour les vaccins inactivés.

Le vaccin Pregsure<sup>nd</sup> a vu son AMM suspendue, en 2010, du fait de sa probable implication dans le déclenchement de la Pancytopénie Néonatale Bovine (FOUCRAS et al., 2012).

Dans l'idéal, un vaccin contre le BDV devrait empêcher le passage transplacentaire du pestivirus mais le niveau de connaissance actuel ne permet pas de déterminer les titres d'anticorps nécessaires pour la protection foétale (NEWCOMER&GIVENS, 2013).

Le vaccin Mucosiffa<sup>nd</sup> est le **seul à avoir bénéficié d'une étude définissant la dose minimale efficace utilisable chez le mouton**. Il s'agissait de la moitié de la dose utilisée pour les bovins. En revanche, un plan d'assainissement d'un troupeau de race Lacaune atteint de pestivirose n'a pas été couronné de succès avec ce vaccin (PONCELET et al., 2007). En règle générale, les doses administrées sont divisées arbitrairement sans garantie sur la conservation de l'efficacité vaccinale.

ANNE (2012) étudie l'effet de différentes doses du vaccin inactivé Bovilis BVD nd. Une protection hétérologue de ce vaccin contre des BDV a été prouvée (PATEL et al., 2005). ANNE remarque que la vaccination avec la moitié de la dose préconisée pour les bovins entraîne une production, plus importante et plus longue dans le temps, d'anticorps neutralisants que la vaccination avec un quart de dose. Plusieurs souches sont testées (des souches BVDV NADL et des souches de BDV dont Aveyronite).

A plus long terme, les différences entre demi-dose et quart-de dose sont plus marquées. Ainsi, à partir de J56 après vaccination, le taux d'anticorps neutralisants présente une baisse plus significative au cours du temps pour le groupe quart-de-dose. Une disparition de la présence d'anticorps neutralisants chez les animaux ayant reçu un quart de dose est même rapporté six mois après la vaccination (ANNE, 2012).

Un essai d'assainissement d'une pestivirose, dans un troupeau de brebis lacaunes, a été entrepris avec succès avec le vaccin Bovilis nd (PATEL et al, 2007). La vaccination avait, alors, permis l'arrêt de la circulation virale au sein du troupeau ainsi qu'une amélioration de la fertilité.

Le tableau X donne deux exemples de protocoles de vaccination contre la Border disease chez les ovins :

**Tableau X : Protocoles d'une vaccination hétérologue contre la Border disease chez les ovins.**

VACCIN	Mucosiffa nd	Bovilis BVD nd
<b>PROTOCOLE</b>	<p><b>-Brebis</b> : 1/3 dose bovine (0.7mL)</p> <p><b>-Agnelles</b> : 1/4 dose bovine (0,5ml)</p> <p>-1 injection IM 1 mois avant la mise en lutte</p> <p>-Rappel annuel</p>	<p><b>-Brebis</b> : 1/2 dose bovine (1ml)</p> <p>2 injections de primovaccination à 4 semaines d'intervalle</p> <p>-rappel annuel 1 mois minimum avant la mise en reproduction.</p> <p>-vaccination dès 5 mois</p>

Source : (BRUN et al, 1992 ; PONCELET et al, 2007 ; SCHELCHER et al, 2007).

### III-B-2] Gestion d'une pestivirose en troupeau domestique

La gestion d'une pestivirose repose sur trois principes :

- Eviter la formation d'IPI, c'est-à-dire s'opposer à la transmission verticale.
- Eliminer les IPI existants.
- Limiter les nouvelles infections et en particulier l'introduction d'un IPI.

La **prophylaxie médicale par la vaccination agit de façon complémentaire à une prophylaxie sanitaire**. En effet, la **première étape** dans le contrôle d'une pestivirose est toujours **d'identifier et d'éliminer les infectés permanents immunotolérants (IPI)**.

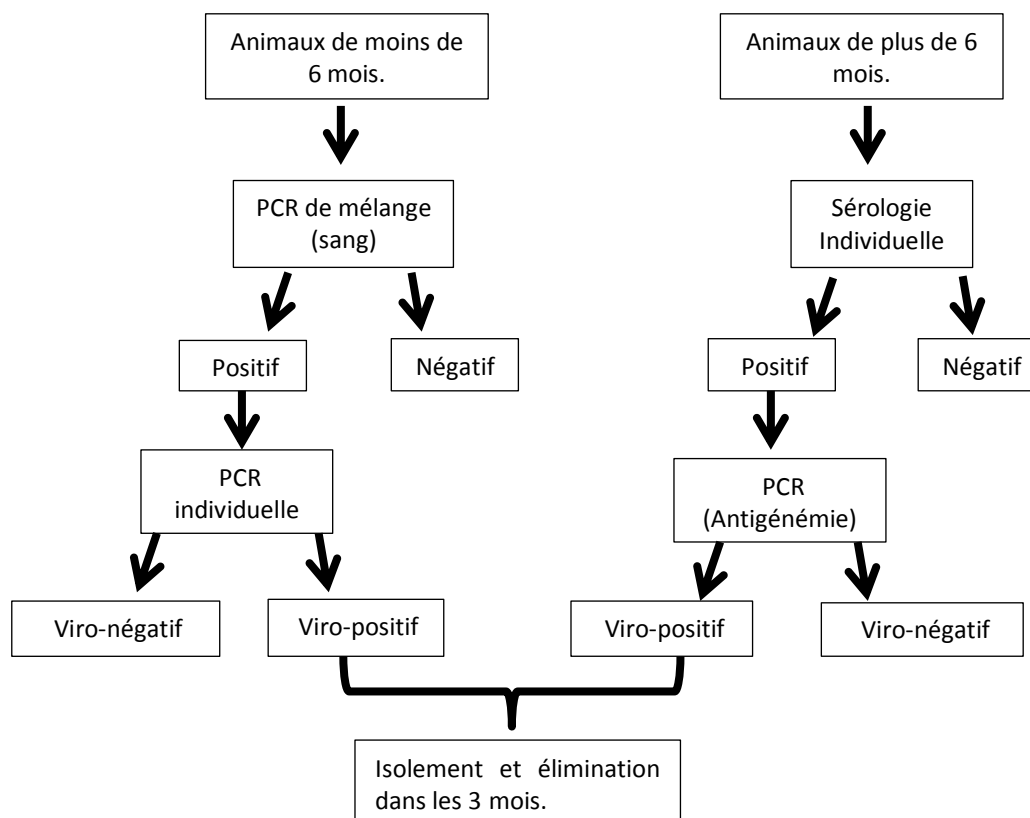
Cette stratégie ne s'applique qu'aux cheptels reproducteurs. Les cheptels destinés exclusivement à l'engraissement sont entièrement vaccinés, le plus précocement possible, sans prise en compte de la virémie. En effet, la durée de vie de ces animaux limite le schéma vaccinal à la seule primovaccination.

Les IPI sont, dans l'idéal, identifiés par une virologie positive confirmée 3 à 4 semaines plus tard par une sérologie négative. Cette confirmation est laissée à l'appréciation de l'éleveur et de son vétérinaire. L'identification d'un IPI est résumée par le tableau suivant.

**Tableau XI: Identification d'un individu IPI par virologie puis sérologie**

		Virologie (antigène ELISA ou méthode PCR)	
		+	-
Sérologie (anticorps)	+	Bovin infecté qui fabrique des anticorps : bovin "infecté transitoire"	Bovin protégé par des anticorps
	-	Bovin infecté mais ne fabriquant pas d'anticorps : <b>BOVIN IPI</b>	Bovin sain, non infecté, mais non protégé

La détection des IPI permet la mise en place d'un plan d'assainissement: pour les cheptels laitiers, une analyse PCR est réalisée sur le lait de tank composé de préférence d'une seule traite. Les animaux n'étant pas en lactation le jour du prélèvement doivent être testés individuellement.



**Figure 21 : Exemple de plan d'assainissement d'un BVDV en élevage bovin.**

Après élimination des IPI, il faut **vacciner toute la population sensible**. La **vaccination exhaustive du cheptel**, même si elle implique la vaccination d'individus séropositifs, donc *a priori* sortis de la population sensible au sens strict, est de mise. En effet, elle permet d'éviter les oublis et de pallier les éventuelles erreurs d'analyse sur quelques statuts d'animaux. Elle dispense des examens sérologiques systématiques trop coûteux et autre avantage, elle permet de synchroniser les statuts immunitaires sur une date fixe.

Un exemple de protocole serait :

- ➔ une vaccination de tous les jeunes animaux avant l'âge de 6 mois, et un mois avant la première saillie.
- ➔ des rappels annuels ou bisannuels, selon le vaccin utilisé à date fixe, de l'ensemble du troupeau.

Ainsi, la durée moyenne d'un plan vaccinal BVD est de 3 ans en pratique.

Dans le cadre de notre travail, nous étudierons la possibilité d'un plan d'assainissement partiel sous la forme d'une technique de test et élimination. Il s'agira, alors, de prélever les individus capturés afin de déterminer leur statut virologique. Dans un deuxième temps, les individus viropositifs seront tirés selon le marquage effectué lors de la capture.

### **III-B-3] Exemple du CSFV**

**Durant 20 ans, une vaccination préventive des sangliers (*Sus scrofa sp.*) par voie orale, par appât, à l'aide d'un vaccin vivant atténué contre le CSFV a été mise en œuvre en Europe (ROSSI et al., 2010). Elle a permis une augmentation de la protection humorale et une baisse de la viroprévalence à l'échelle de la population.** Une séroprévalence de 40 à 60 % (GUBERTI et al., 1998) était considérée comme efficace pour endiguer la progression de la pestivirose et en réduire l'impact sur la population atteinte.

Néanmoins, la **vaccination de populations avec une circulation virale préalable ne permettait pas toujours d'empêcher le maintien d'une circulation virale** comme ça a pu être le cas dans le Baden-Württemberg (KADEN et al., 2003). Parfois, des « phases silencieuses » durant lesquelles le virus n'était pas détectable alternaient avec des résurgences (VONRUDEN et al., 2008).

D'autre part, ce sont les **jeunes individus qui jouaient un rôle majeur dans le maintien de l'épidémie**. Ils sont peu immunisés donc plus sensibles. Ainsi, une **chasse intensive** des marcassins a été mise en œuvre durant les trois premières années après la découverte du virus dans la région de l'Eifel en Rhénanie-Palatinat (VONRUDEN et al., 2008).

Des essais ont, aussi, montré la possibilité de protection par vaccination parentérale de bisons américains contre la brucellose (OLSEN et al., 2003 et OLSEN et al., 2006) ou de mouflons américains contre la pasteurellose (KRAABEL et al., 1998). Les vaccins peuvent être injectés à la seringue ou contenus dans un projectile pouvant être tiré par un fusil à air comprimé, éventuellement par les airs.

**Les résultats des essais de vaccination par voie parentérale seraient généralement aussi bons chez les animaux domestiques que chez les animaux sauvages** (ARTOIS et al., 2010). Néanmoins, certaines espèces sauvages présentent une **sensibilité particulière** à des vaccins habituellement inoffensifs chez animaux domestiques.

Enfin, **il arrive que l'immunisation ne soit pas aussi efficace qu'attendue**. Par exemple, des bisons américains vaccinés contre la brucellose s'immunisèrent très mal avec la souche S19 et développèrent des infections génitales avec la souche RB51 (OLSEN et al., 2003 et OLSEN et al., 2006).

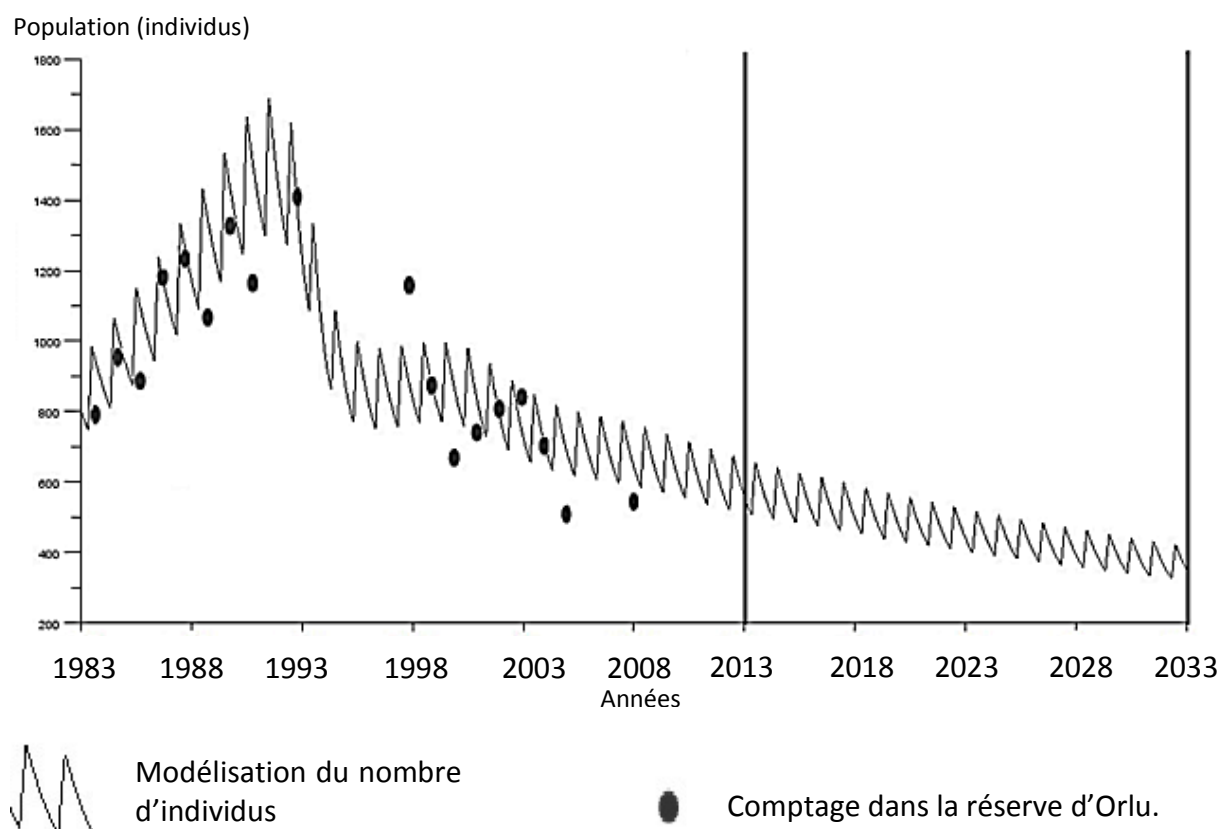
### I-C] Evaluation des mesures de gestion dans le cas d'Orlu.

Dans cette partie, nous allons analyser l'effet de différentes mesures de gestion à l'aide du **modèle déterministe**. Nous allons étudier l'intérêt de la vaccination, de la chasse (et du test et élimination) puis des combinaisons de ces mesures. Rappelons que ce modèle reproduit le **comportement moyen du système** dans le cas où l'infection persiste: il correspond, donc, au scénario "du pire".

**Dans les simulations, le virus est introduit, en 1991**, après 8 ans de simulation, dans une population de 800 individus, par l'introduction d'un nouveau-né IPI au milieu de la période des naissances, comme expliqué dans la partie II-C-2.

**Sans mesure de gestion**, l'évolution déterministe de la population d'isards montre une **augmentation importante du nombre d'individus jusqu'en 1993**, suivie d'une **décroissance progressive et continue jusqu'en 2033**, date de fin des simulations.

Le graphique de la figure 22 représente l'évolution de la population selon le modèle déterministe et, sous forme de points, les comptages effectués à Orlu entre 1983 et 2008.



**Figure 22 : Evolution de la taille de la population au cours du temps selon le modèle déterministe et comptages effectués à Orlu entre 1983 et 2008.**

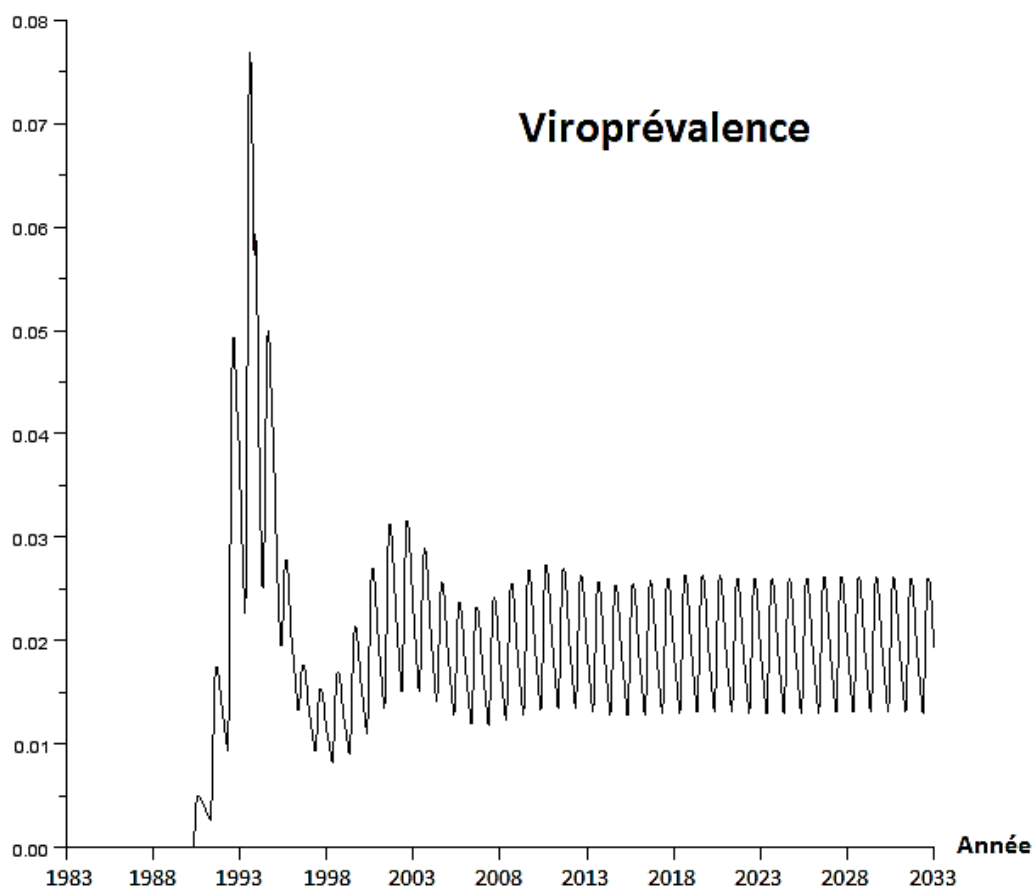


Le modèle permet de s'**affranchir des variations aléatoires dues aux faibles effectifs des échantillons lors des comptages.**

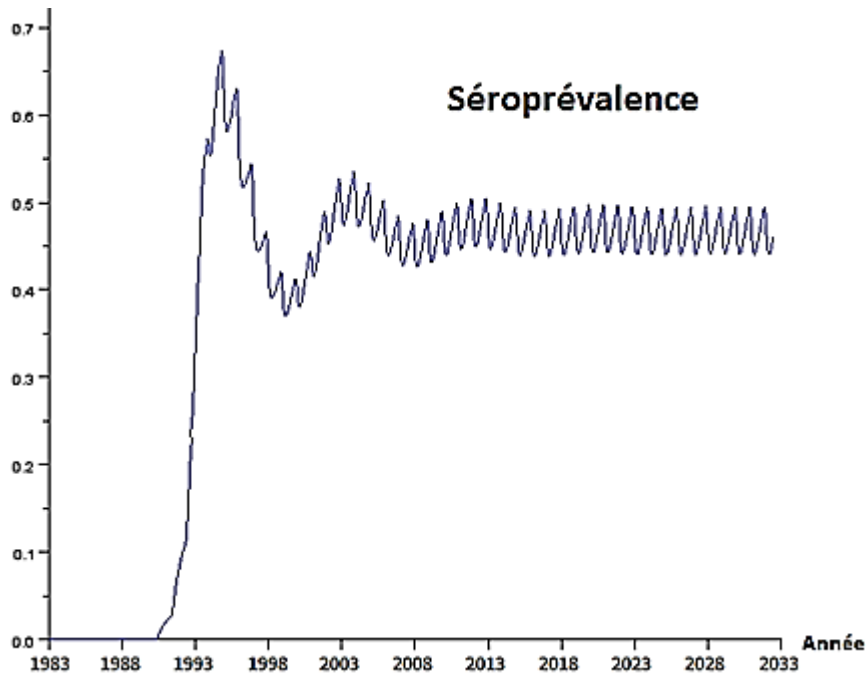
Entre 1983 et 2008, on remarque une certaine **correspondance entre l'évolution de la population du modèle et les comptages.** Ceci est, en partie, expliqué par le fait que les **données de la réserve d'Orlu ont été utilisées pour estimer certains paramètres.**

La **saisonnalité de la mortalité** est, en outre représentée : on constate une oscillation de la population ; les chutes annuelles de cette dernière correspondant aux mortalités hivernales. Cette mortalité hivernale semble, en réalité, **encore plus marquée sur le terrain** et, de plus, **très variable d'une année sur l'autre** (PIOZ et al, 2008).

Les **évolutions de la viroprévalence et de la séroprévalence** sont données sur les figures 23 et 24 :



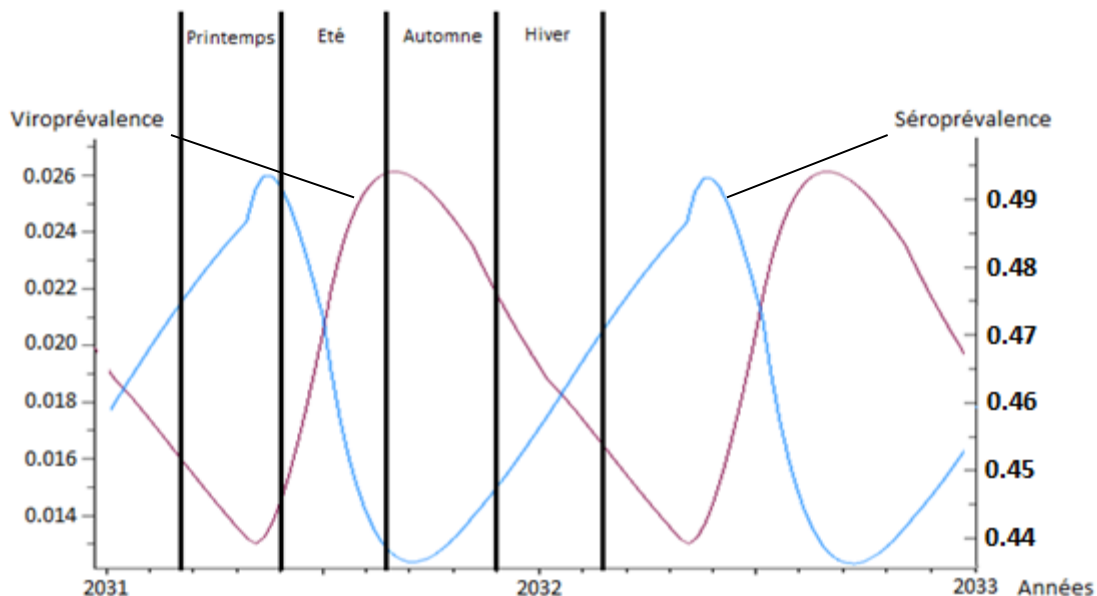
**Figure 23 : Evolution de la viroprévalence sans mesure de gestion entre 1983 et 2033.**



**Figure 24 : Evolution de la séroprévalence sans mesure de gestion entre 1983 et 2033.**

On remarque une **forte majoration jusqu'en 1993** (année où la population semble maximale) suivie d'une chute brutale des deux paramètres, à l'image de celle de la population. La population semble subir un nouvel épisode viral entre 2000 et 2003 puisque la viroprévalence augmente à cette période. L'évolution de la séroprévalence est alors similaire mais, logiquement, légèrement décalée par rapport à celle de la viroprévalence : elle est maximale en 2006. Enfin, **l'immunisation de la population présente une certaine stabilisation, dans les deux cas à partir de 2013**. La séroprévalence étant, alors, voisine de 47%.

Si l'on se focalise sur deux ans d'évolution, lorsque l'épidémie semble se stabiliser, on constate une **évolution saisonnière de la séroprévalence et de la viroprévalence** comme l'illustre la figure 25.



**Figure 25 : Dynamique saisonnière de la viroprévalence et de la séroprévalence entre 2031 et 2033.**

En **été**, la **séroprévalence chute**, les chevreaux perdent les anticorps maternels. Le **maximum de séroprévalence** est, quant à lui, constaté **au printemps**.

L'**automne** correspond aux **viroprévalences maximales**. Durant l'**hiver**, la **viroprévalence décroît** du fait de la hausse de la mortalité ou des guérisons éventuelles des infectés ; la séroprévalence augmentant en conséquence.

Les **méthodes de gestion ont d'abord été évaluées séparément**. Dans un premier temps, les mesures ont été débutées en 2013, ce qui correspondrait à une mise en œuvre au moment de notre étude. Pour chaque mesure, **l'effet du quota à partir de 2013 a été, en premier lieu testé**. Les effets sur la taille de la population, la viroprévalence et la séroprévalence globale en 2033 ont, alors, été analysés.

Dans un deuxième temps, **l'impact de la durée de mise en œuvre des mesures de même que l'influence de la date de début** de ces dernières sont évalués.

Enfin, des combinaisons de mesures ayant montré un intérêt seront envisagées.

Nous allons, dans un premier temps, évaluer l'intérêt d'une vaccination des isards dans le cadre de la gestion d'une pestivirus.

### III-C-1] Vaccination

#### a) Influence du quota de vaccination à partir de 2013 sur la situation en 2033

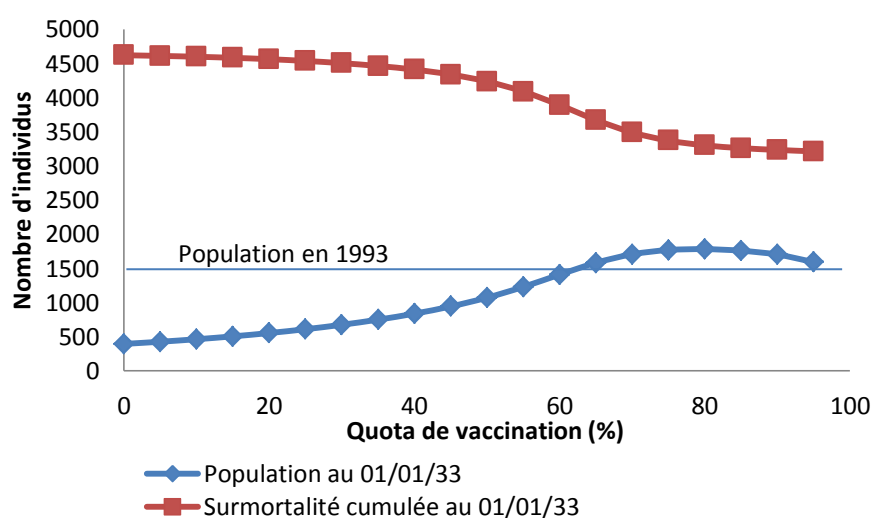
Dans un premier temps, on fait l'hypothèse que la **vaccination est commencée en 2013 et se poursuit, les années suivantes, avec un taux constant**. La **durée d'efficacité** de la vaccination est fixée à **2 ans**.

On étudie, tout d'abord, une stratégie correspondant à une **vaccination durant 20 ans** soit jusqu'à la fin des simulations. **Tous les animaux capturés seraient vaccinés** quels que soient leur classe d'âge ou leur statut et on **étudie, alors, les effets, en 2033, du quota** de ces individus vaccinés. Même les valeurs élevées sont testées : on fait varier les quotas entre 0 et 95%. Un tel scénario semble **peu réaliste à mettre en œuvre** (20 ans de vaccination seraient très onéreux et de forts quotas difficiles à mettre en œuvre) mais permet l'évaluation théorique de l'intérêt de la vaccination.

Rappelons, tout d'abord, que la **séroprévalence globale** avoisine, **en 2013 et sans vaccination** les **47.5%**. La population est donc, partiellement immunisée. La situation de l'épidémie semble stabilisée comme en attestent les figures 23 et 24 précédentes. Il est donc intéressant de **déterminer si la vaccination augmente ce niveau de protection ou augmente la taille de la population**.

La figure 26 nous donne l'évolution de la taille de la population et de la surmortalité cumulée en 2033 selon le quota de vaccination.

Mesure testée	Protection vaccinale	Quota	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination	2 ans	0 à 95 %	2013	20 ans	2033



**Figure 26 : Evolution de la population et de la surmortalité liée à l'infection au 01/01/2033 en fonction du quota de vaccination.**

On remarque, alors, que la vaccination, pendant 20 ans, permet, quelque-soit son quota d'augmenter, à long terme, la taille de la population. L'évolution de la surmortalité cumulée, c'est-à-dire l'ensemble des individus morts à cause de l'infection durant les 50 ans de simulations est aussi représentée : on constate que la vaccination diminue cette surmortalité. L'évolution est assez symétrique de celle constatée pour la population.

Il faut, néanmoins, une vaccination d'une proportion conséquente (plus de 60%) de la population pour que la cette dernière retrouve son niveau maximal de 1993. Cependant, dans tous les cas, la vaccination augmente la taille de la population par rapport à la situation qui serait observée sans mesure de gestion.

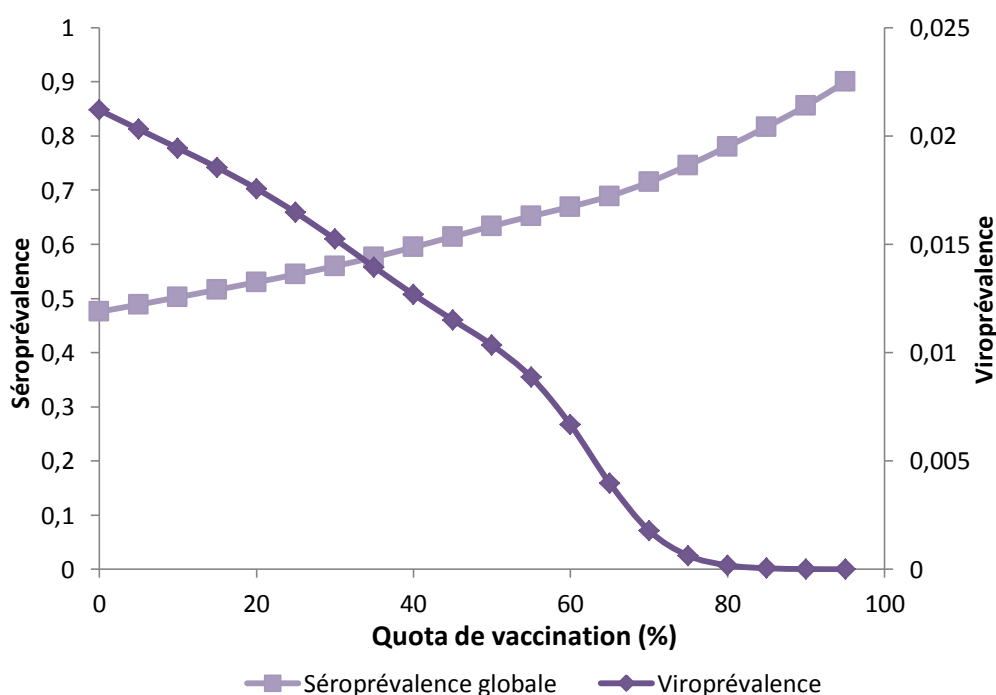
Le tableau XII donne un aperçu chiffré de cette augmentation. Ainsi, un quota de 20% de vaccination durant 20 ans à partir de 2013 aboutit à une majoration de 40 % de la taille de la population par rapport à celle observée sans vaccination.

**Tableau XII : Pourcentage d'augmentation, en 2033, de la taille de la population par rapport à la situation sans vaccination.**

Quota de vaccination (%)	0	20	40	60	80
Augmentation de la taille de la population (%)	0	40	112	256	350

La vaccination permet, de plus, une **augmentation de la séroprévalence globale** de la population et augmente donc la protection humorale contre les pestivirus.

La figure 27 en atteste, elle présente l'évolution de la séroprévalence globale ainsi que de la viroprévalence en 2033 selon le quota de vaccination durant 20 ans :



**Figure 27 : Evolution de la séroprévalence globale ainsi que de la viroprévalence au 01/01/2033 en fonction du quota de vaccination.**

Rappelons que, dans le cas du CSFV, une séroprévalence de 40 à 60% est considérée comme nécessaire pour assurer une protection efficace (GUBERTI et al, 1998).

La séroprévalence semble augmenter **de façon régulière avec le quota de vaccination**. Des valeurs chiffrées de cette augmentation par rapport à la situation sans vaccination sont données dans le tableau XIII.

**Tableau XIII : Augmentation de la séroprévalence en fonction du quota de vaccination à partir de 2013.**

<b>Quota de vaccination (%)</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>60</b>	<b>80</b>
<b>Augmentation de la séroprévalence (%)</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>40</b>	<b>64</b>

On constate que la séroprévalence augmente dans des proportions moindres que la taille de la population. 20% de vaccination durant 20 ans majorent, par exemple, la séroprévalence de 12% par rapport à la situation qui serait observée sans mesure de gestion.

Notons que pour des quotas importants la viroprévalence est très faible. La vaccination pourrait donc aboutir à une extinction virale. Il est possible que cela se vérifie dans un cadre stochastique.

- Au début des simulations, en 2013, la population semble dans une situation d'équilibre avec une immunité partielle.
- Une vaccination, constante durant 20 ans, de tous les individus capturés quelque soit son quota permet **d'augmenter à long terme la taille de la population par rapport à la situation sans mesure de gestion.**
- **Il faut néanmoins des quotas importants donc peu réalisables en pratique pour rétablir la population à son niveau maximal, dans tous les cas la pestivirose cause de la mortalité.**
- **La vaccination telle qu'elle est mise en œuvre ici, permet un renforcement de l'immunité globale de la population. La séroprévalence augmente de façon régulière avec le quota de vaccination mais dans des proportions plus faibles que la taille de la population.**

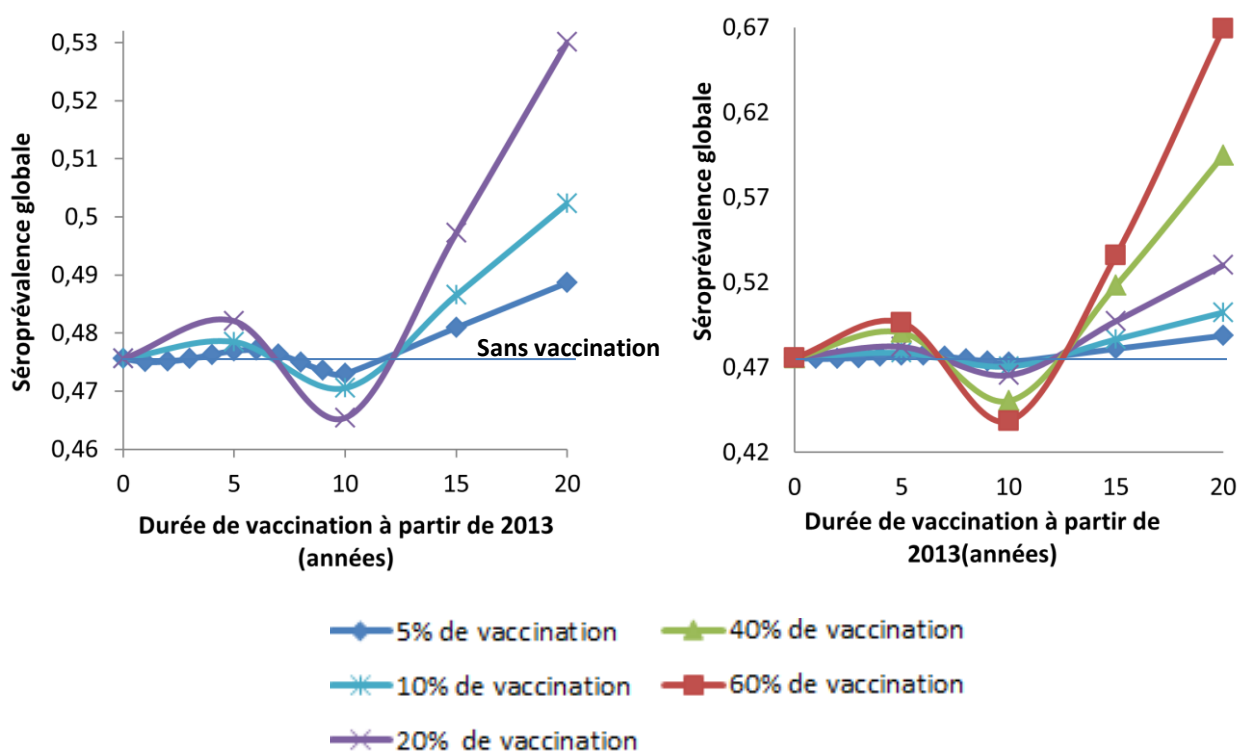
Une durée de **20 ans de vaccination** peut, néanmoins, sembler **assez longue** et difficilement réalisable. Nous allons, dès lors, étudier l'intérêt de durées de vaccination plus courte à partir de 2013.

## b) Intérêt de durées de vaccination plus courtes à partir de 2013

Dans cette partie, nous étudions l'effet des durées de vaccination, à partir de 2013, pour des quotas allant de 5 à 60% des individus capturés sans discrimination de classe ou d'âge.

Comme le montre la figure 28, il **apparaît que l'effet de la vaccination est qualitativement différent suivant la durée** de vaccination pratiquée :

Mesure testée	Protection vaccinale	Quota	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination	2 ans	5 à 60 %	2013	0 à 20 ans	2033



**Figure 28 : Evolution de la séroprévalence au 01/01/2033 en fonction de la durée de la période de vaccination à partir de 2013.**

Ainsi, pour des **durées courtes** (moins de 5 ans environ, soit de 2013 à 2017 inclus) la **séroprévalence finale est supérieure à celle observée sans vaccination**. Au contraire, **lorsqu'on vaccine entre 5 et 12 ans environ** (jusqu'en 2018 à 2025), la **séroprévalence finale est plus faible que sans vaccination**.

**Au-delà de 12 ans** (jusqu'en 2026 et au-delà) la **séroprévalence finale est forte**, car les animaux sont protégés par le vaccin jusqu'en fin de simulation.

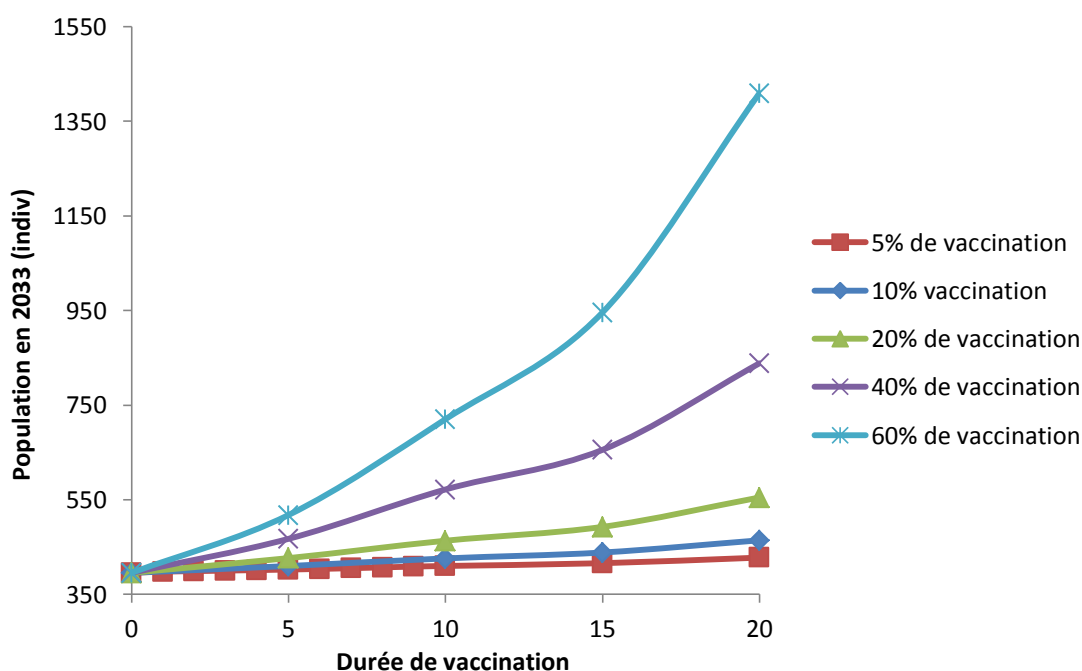
Nous pouvons illustrer cette constatation à l'aide des valeurs chiffrées du quota de 20 % de vaccination résumées dans le tableau XIV.

**Tableau XIV : Evolution de la séroprévalence (par rapport à la situation sans vaccination) selon la durée d'une vaccination de 20 % des individus à partir de 2013.**

Durée de vaccination (années)	0	5	10	15	20
Evolution de la séroprévalence (%)	0	+1,3	-2.1	+2.2	+11.5

Cinq ans de vaccination dans ces conditions augmentent la séroprévalence de 1.3 % alors que 10 ans de vaccination la diminuent de 2.1%. Pour des durées plus longues, la séroprévalence se voit, à nouveau, majorée respectivement de 2.2 et 11.5% pour 15 et 20 ans de vaccination.

Néanmoins, **pour tous les quotas et quelle qu'en soit la durée**, la vaccination permet une **augmentation du nombre d'individus espérés en 2033**. Plus le quota et la durée sont importants, plus la population en 2033 est grande, comme l'illustre la figure 29.



**Figure 29 : Evolution de la population totale au 01/01/2033 en fonction de la durée de la période de vaccination à partir de 2013 pour différents quotas.**

L'augmentation de la taille de la population en 2033 évolue de façon régulière avec l'augmentation de la durée de vaccination et semble plus marquée pour des quotas de vaccination plus importants.

Le tableau XV complète cette observation par les valeurs chiffrées de l'augmentation de la taille de la population en pourcentage par rapport à celle qui serait obtenue sans vaccination.



**Tableau XV : Evolution de la taille de la population (par rapport à la situation sans vaccination) selon la durée d'une vaccination de 20 % des individus à partir de 2013**

Durée de vaccination (années)	0	5	10	15	20
Augmentation de la taille de la population (%)	0	30	44.5	74	112

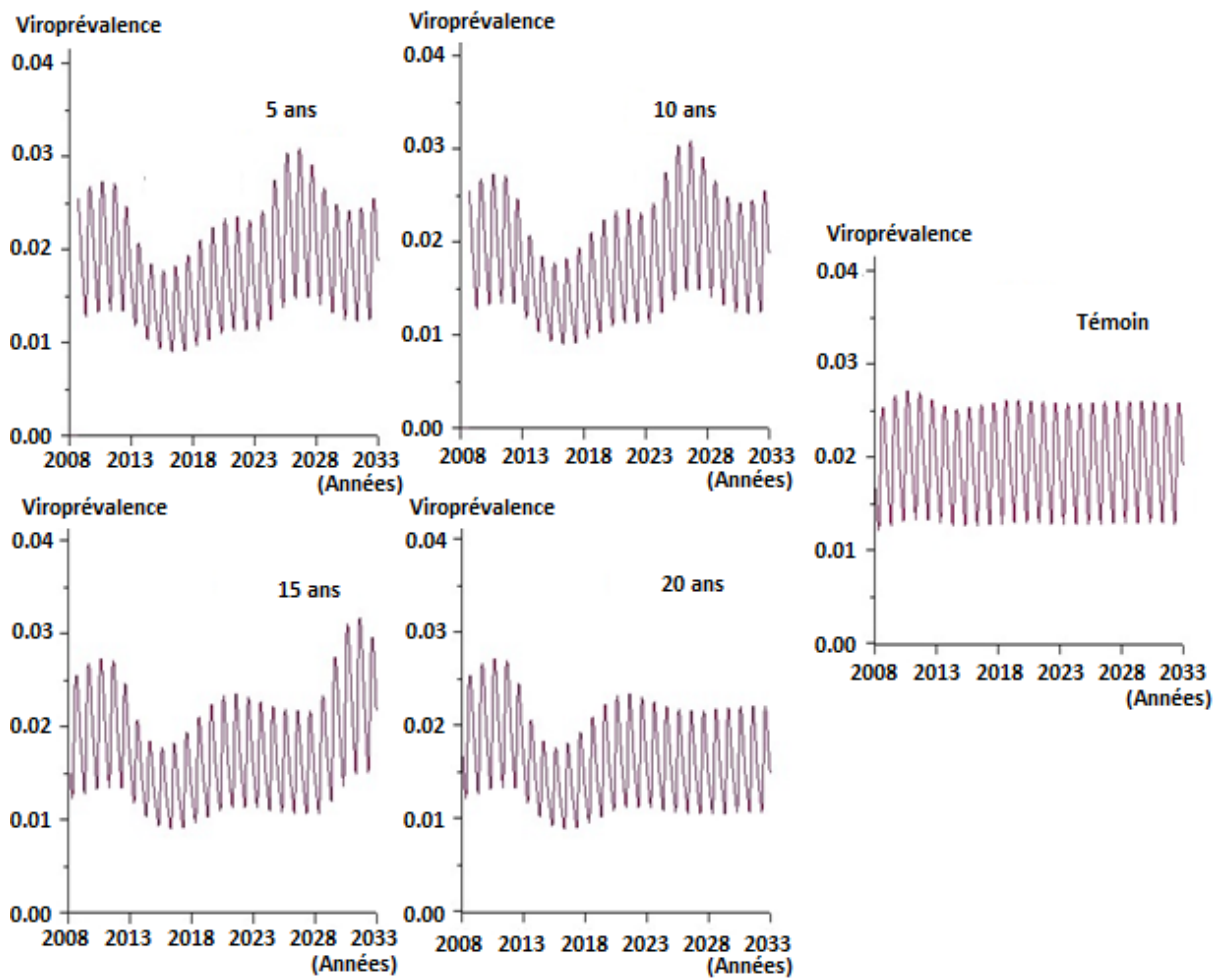
On constate que l'augmentation de la taille de la population est retrouvée pour toutes les durées de vaccination et que ses proportions sont beaucoup plus importantes que celles retrouvées pour la séroprévalence. Ainsi, dès 5 ans de vaccination à un quota de 20%, la taille de la population est majorée de 30%. Plus la durée de vaccination est grande, plus l'augmentation est importante : 15 ans de vaccination majorent la population de 74%.

- **L'effet d'une vaccination, commencée en 2013, sur la séroprévalence globale est qualitativement et quantitativement différent suivant la durée de vaccination pratiquée.**
- **Pour tous les quotas et quelle qu'en soit la durée, la vaccination à partir de 2013 permet une augmentation de la taille de la population en 2033 dans des proportions beaucoup plus importantes que pour la séroprévalence.**
- Plus le quota et la durée de la vaccination sont importants, plus la taille de la population en 2033 est grande.

**L'effet de la vaccination sur la situation épidémiologique n'est, donc, pas le même selon la durée d'application.** Il est probable que, lorsque la vaccination s'arrête, une épidémie se produise pendant plusieurs années.

Dans le but de comprendre ce phénomène, nous allons étudier **l'effet, au cours du temps,** sur la séroprévalence et la viroprévalence globales ainsi que sur la taille de la population de différentes durées de vaccination à partir de 2013.

L'évolution de la viroprévalence, pour des durées de vaccinations de 0 à 20 ans, à partir de 2013 est données dans la figure 30 :

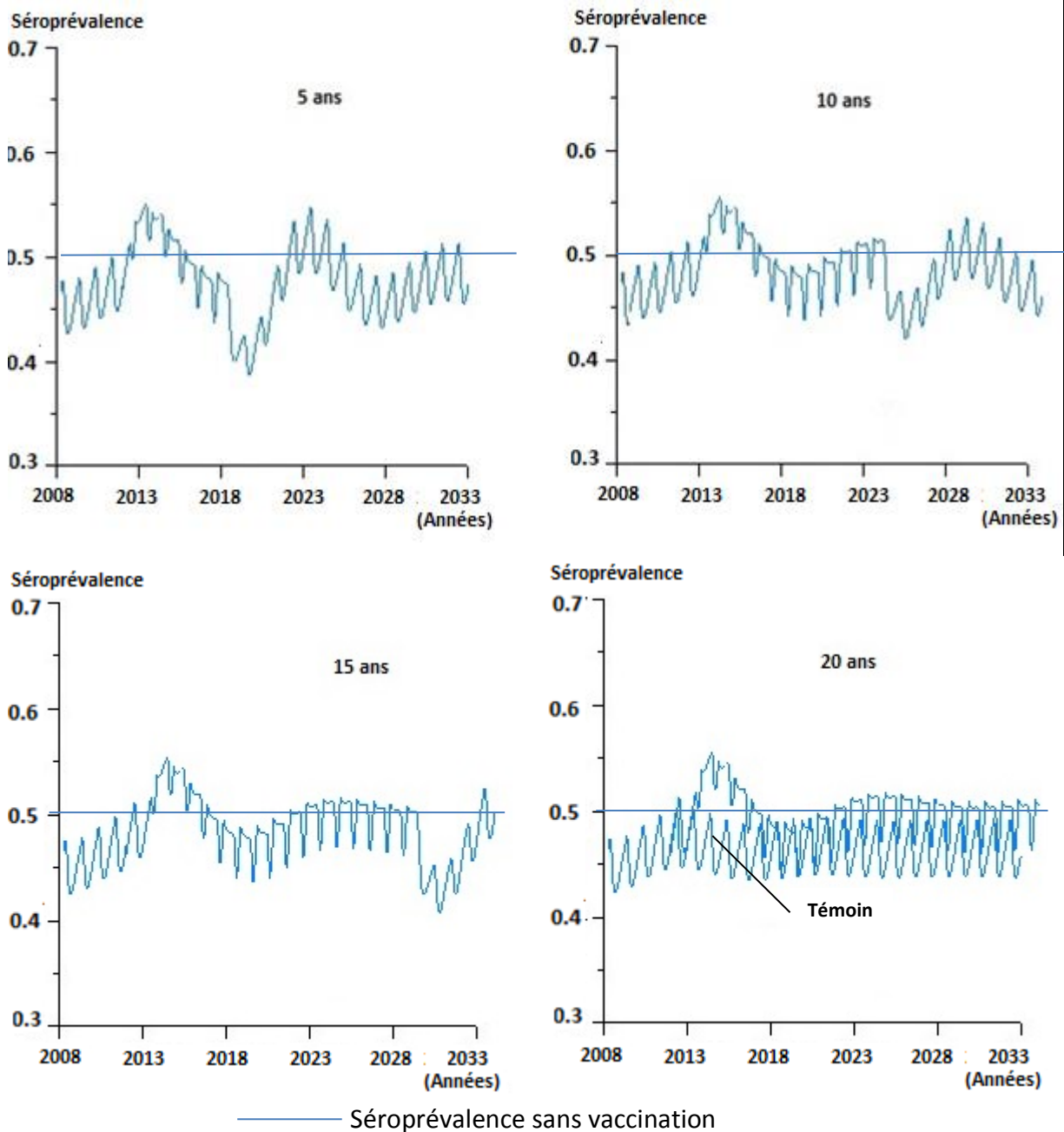


**Figure 30 : Evolution de la viroprévalence au cours du temps, pour des durées de vaccination de 0 à 20 ans, à partir de 2013.**

On constate que, **sans vaccination**, il n’y a **pas de nouvelle épidémie**. En revanche **pour des durées de vaccinations entre 5 et 15 ans**, on remarque une **nouvelle épidémie après 2013** ; cette augmentation de la viroprévalence est, bien sûr, décalée en fonction de la date de début de vaccination.

Peut-être que la vaccination diminue la circulation virale et que cette dernière reprend en suite dans une population plus naïve qu’elle ne l’était avant la vaccination. En effet, la circulation virale est, elle aussi, responsable d’une immunisation des individus qui survivent. Nous pouvons, alors, nous demander comment évolue la séroprévalence au cours du temps.

La figure 31 nous en donne un aperçu :

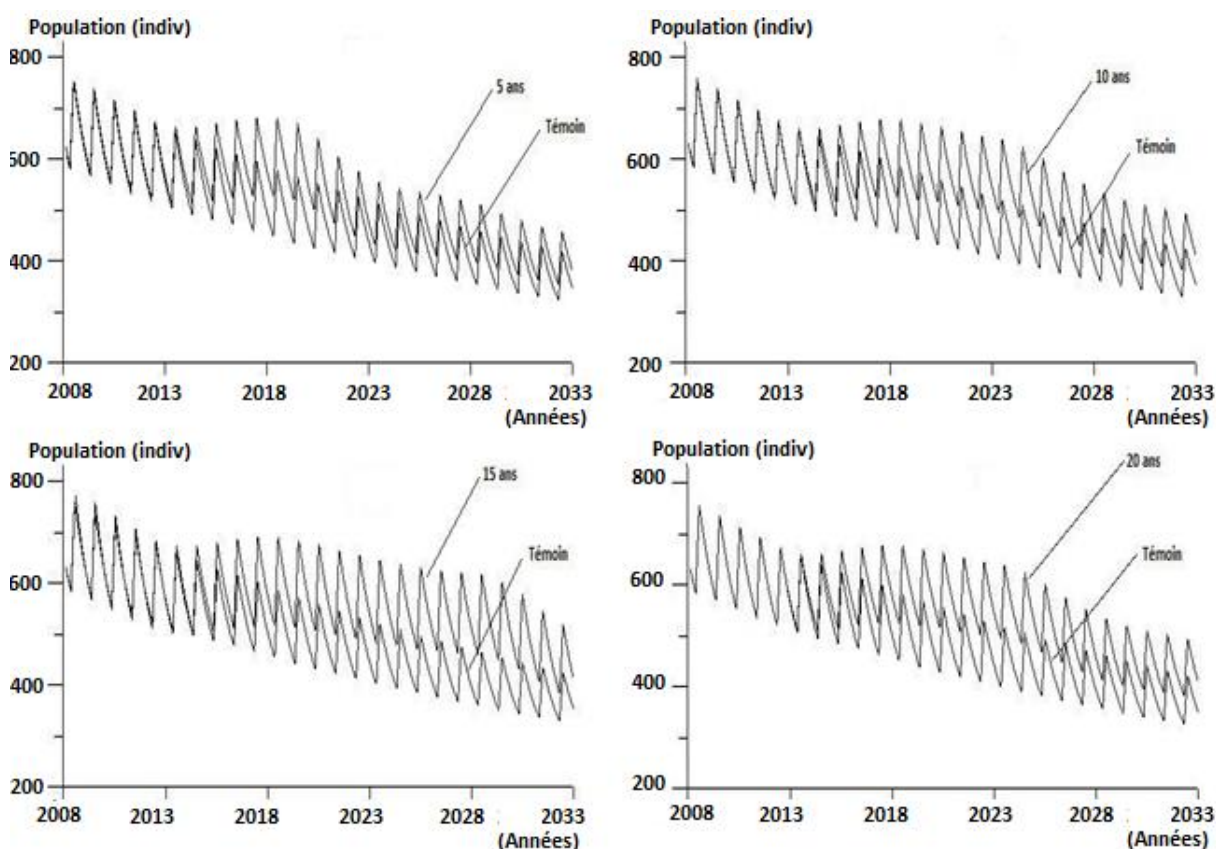


**Figure 31 : Séroprévalence globale au cours du temps en fonction de la durée de vaccination.**

Il apparaît qu'après la fin d'un épisode de vaccination, une chute de la protection immunitaire globale se produit. La séroprévalence descend, alors, en dessous de celle observée sans vaccination. Cette chute semble plus importante pour de petites durées de vaccination. On n'observe pas de chute de la séroprévalence pour 20 ans de vaccination après 2013 puisque les simulations prennent fin en 2033 alors que la vaccination est toujours en cours.

Cette chute de la séroprévalence coïncide avec les pics viraux précédemment décrits sur la figure 30. Ces pics viraux augmentent, alors, la séroprévalence puis cette dernière retrouve des valeurs proches de celles observées à l'équilibre sans vaccination. Un petit infléchissement de la séroprévalence est constaté juste après le pic. On comprend, ainsi, pourquoi une vaccination de 10 ans semblait moins favorable : après 10 ans de vaccination à partir de 2013, on se retrouve, en 2033 juste après le pic de séroprévalence consécutif à la flambée virale. Comme expliqué précédemment, dans un premier temps, l'épisode viral majore les taux d'anticorps mais on observe, ensuite, une diminution transitoire de la séroprévalence.

Néanmoins, **quelle que soit sa durée, la vaccination permet une augmentation de la taille de la population.** Cette majoration semble maximale pour une durée de 15 ans. La figure 32 permet de visualiser l'augmentation, par la vaccination, de la taille de la population au cours du temps par rapport à l'évolution spontanée de cette dernière.



**Figure 32 : Taille de la population au cours du temps en fonction de la durée de vaccination par rapport au témoin.**

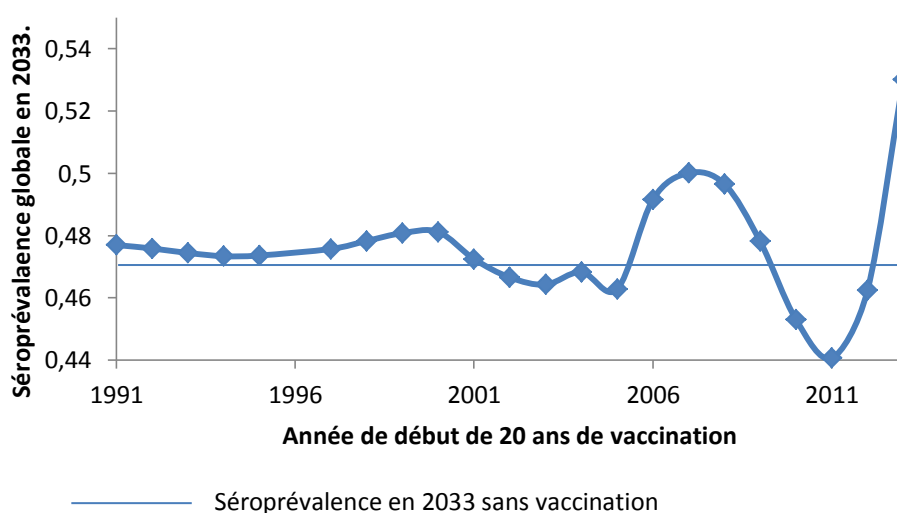
Quelle que soit sa durée, la vaccination augmente le nombre d'individus et cette augmentation est conservée jusqu'à la fin des simulations.

**c) Impact de l'année de début de vaccination sur la situation en 2033**

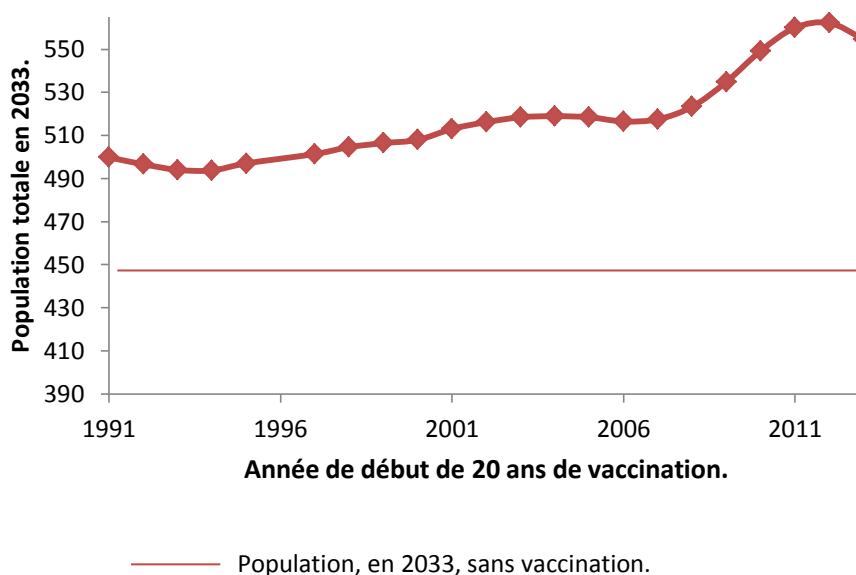
On étudie, désormais, les **intérêts de vaccination débutant à différentes dates, chaque année à partir de 1991, date d'introduction du virus, jusqu'à 2013**. Après 2013, les individus seraient vaccinés jusqu'à la fin des simulations. En effet, on conserve une durée de vaccination de 20 ans et on choisit un **quota de 20%** qui, **sans être trop élevé représente les évolutions constatées** dans la partie précédente.

Les figures 33 et 34 donnent l'évolution de la séroprévalence et de la taille de la population, en 2033, en fonction de la date de début de vaccination.

Mesure testée	Protection vaccinale	Quota	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination	2 ans	20 %	1991 à 2013	20 ans	2033



**Figure 33 : Evolution de la séroprévalence globale en 2033 en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination.**



**Figure 34 : Evolution de la taille de la population totale en 2033 en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination à un quota de 20%.**

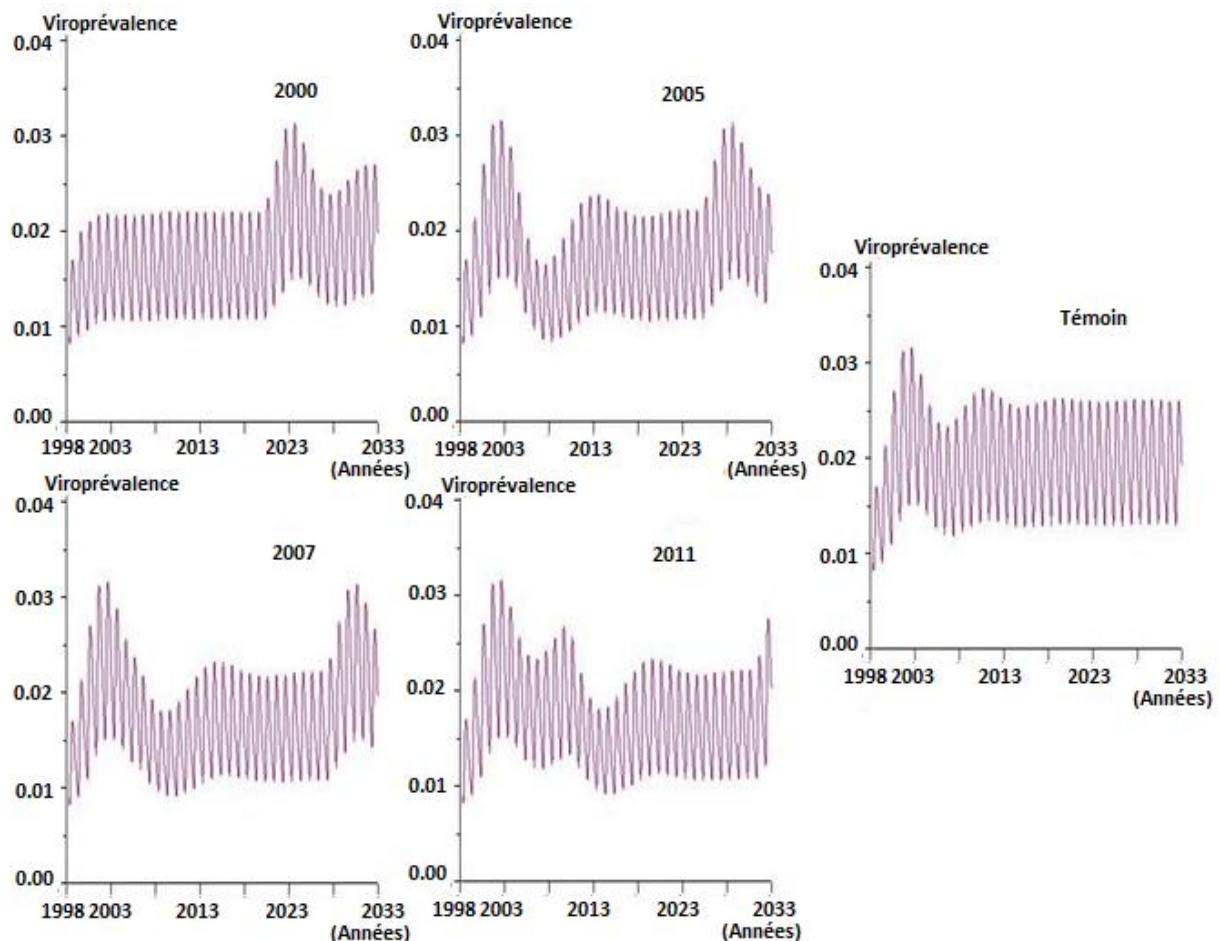
On constate, alors, selon la date de début de vaccination, une **évolution non monotone** de la séroprévalence globale en 2033. Il semble qu'il existe **de périodes plus propices pour débuter la vaccination**. Ainsi, un début de vaccination entre 2001 et 2006 semble moins favorable que deux ans avant ou deux ans après. Par exemple, débuter la vaccination en 2006 diminue la séroprévalence (espérée en 2033) de 3.8% par rapport à la vaccination commencée en 2000. La baisse est de 7.44% par rapport à un début de vaccination en 2007.

**Quelle que soit sa date de début, la vaccination permet d'augmenter sensiblement la taille de la population** : de 24.8% pour un début en 1994 à 42.1% pour une vaccination à partir de 2012. Plus la date de début est proche de 2013, plus la taille de la population attendue en 2033 est importante.

Cette observation est probablement **liée à la situation épidémiologique spontanée** au moment où la vaccination est débutée. En effet, dans l'introduction de cette partie III, nous constatons qu'entre 2001 et 2006 la population s'immunisait partiellement sans mesure de gestion (il y avait alors une majoration spontanée de la séroprévalence en décalé par rapport à celle de la viroprévalence).

**Pour approfondir l'effet de la date de début de 20 ans de vaccination, nous allons analyser l'évolution de la séroprévalence globale, de la viroprévalence et de la taille de la population au cours du temps.**

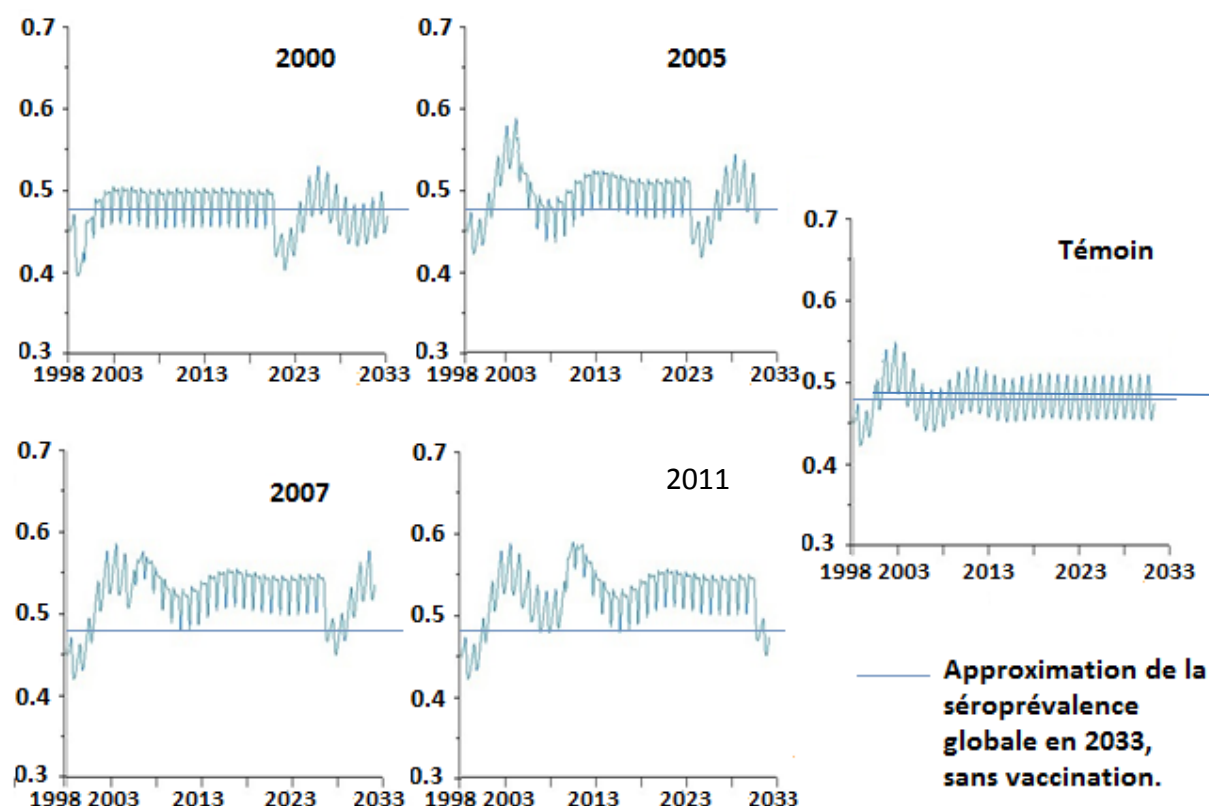
Comme nous pouvons le constater sur la figure 35, sans vaccination, la viroprévalence présente un pic en 2003 puis se stabilise après 2013 :



**Figure 35 : Evolution de la viroprévalence au cours du temps en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination.**

Si l'on débute la vaccination en 2000, on évite le pic viral précédemment décrit mais dès la fin de la période de vaccination un nouvel épisode viral survient. Pour toutes les autres dates de début de vaccination représentées, le pic de 2000 n'est pas évité et à chaque fin de période de vaccination, on constate une reprise de l'augmentation de la viroprévalence.

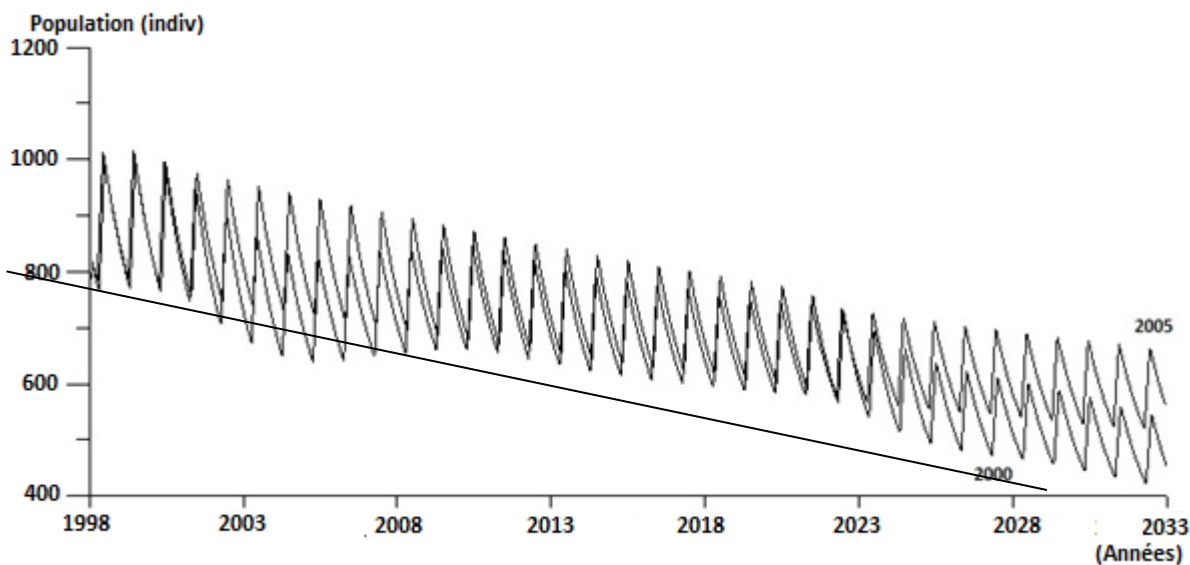
La figure 36 donne une représentation de **l'effet de la date de début de vaccination sur la séroprévalence globale** au cours du temps.



**Figure 36 : Evolution de la séroprévalence au cours du temps en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination.**

Il apparaît que commencer la vaccination en 2000 (soit avant le pic viral) entraîne une diminution de la séroprévalence, entre 2000 et 2033, par rapport à celle observée sans vaccination. Le pic viral de 2000, même s'il cause de la mortalité, semble immuniser durablement la population. Si la vaccination est débutée après le pic de 2000, elle aboutit à une majoration de la séroprévalence globale au cours du temps. Dans tous les cas, une chute de la séroprévalence est observée en fin de période vaccinale ; elle est très certainement à relier aux pics viraux constatés précédemment. Ces pics viraux entraînent, alors, un rétablissement de la séroprévalence à des valeurs proches de celles obtenues durant la période vaccinale.

Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'intérêt principal de la vaccination est le renforcement de la taille de la population. Il est donc important d'étudier l'effet de la date de début de vaccination sur la **taille de la population** au cours du temps, représenté sur la figure 37.



Approximation de l'évolution moyenne de la population sans vaccination.

**Figure 37 : Evolution de la taille de la population au cours du temps en fonction de la date de début de 20 ans de vaccination.**

Par rapport à une vaccination débutant en 2005, on constate qu'une vaccination à partir de 2000 diminue l'ampleur de l'augmentation de la taille de la population sur l'ensemble de la période entre 2000 et 2033. Plus la vaccination est commencée tardivement, plus la population en fin de simulation est importante : le laps de temps entre la fin de la vaccination et 2033 étant de plus en plus court.

On peut, donc, supposer que la vaccination a surtout un intérêt si elle est mise en place après le pic viral. Ce dernier ayant une influence majeure sur l'immunisation à long terme de la population. Si l'on évite ce pic par la vaccination, une importante mortalité en fin de période vaccinale pénalisera l'augmentation de la population. La **présence continue de l'infection** permet donc une protection de la population et **évite les épidémies qui ont un effet secondaire important.**

Néanmoins, il est important de souligner que **toutes les simulations précédentes sont réalisées grâce à un modèle déterministe.** Comme expliqué dans la partie II-C-I], cette modélisation correspond au **scénario du pire.** Il est fort probable qu'un modèle stochastique montrerait qu'en plus de faire baisser la pression virale, la **vaccination augmenterait la probabilité d'extinction du pestivirus.** L'intérêt de cette mesure serait alors possiblement plus important et peut-être différent notamment en ce qui concerne les conséquences de la suppression du pic viral que nous venons de décrire.



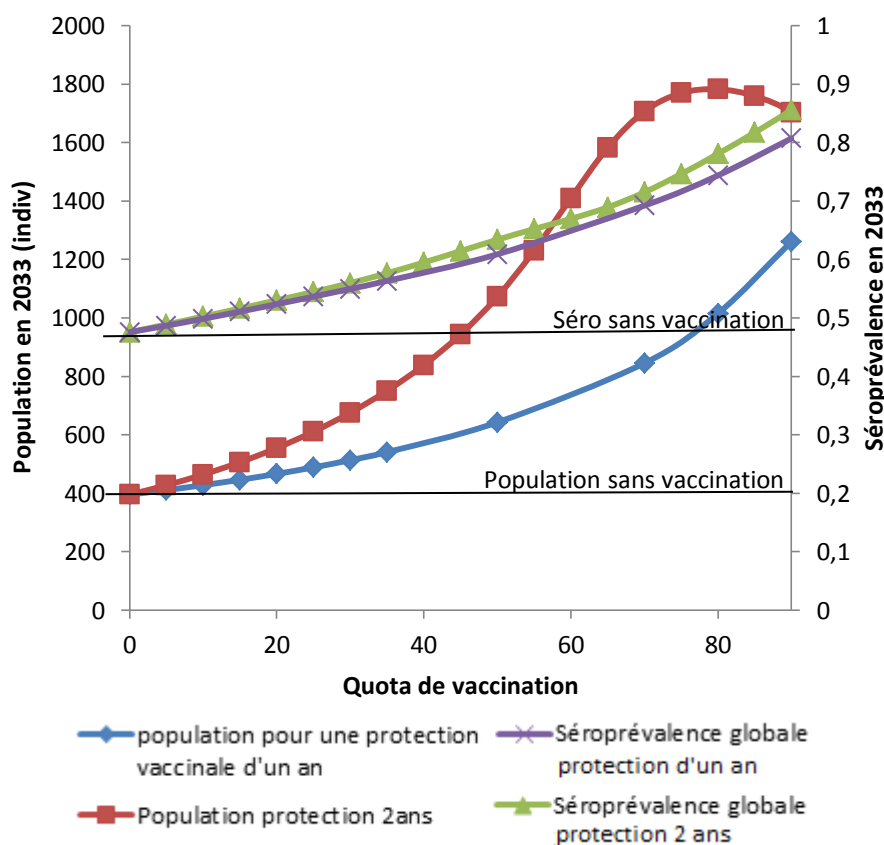
#### d) Effet de la durée de protection vaccinale

Nous allons évaluer **l'impact d'une baisse de la durée de protection** effective conférée **par la vaccination**. L'efficacité avait été fixée à deux ans mais il n'y a aucune étude à ce sujet chez l'isard. Or, un rappel est préconisé tous les ans, chez les ovins, pour la majeure partie des vaccins comme il est indiqué dans la partie III-B]-1). Une durée de deux ans avait été choisie en considérant, d'après la littérature, que la protection restait efficace même si elle n'était pas au niveau de celle apportée par un rappel annuel.

On considère une vaccination durant 20 ans à partir de 2013. On abaisse la durée de protection vaccinale à un an et on teste des quotas de vaccination s'étalant de 0 à 95%.

Comme le représente la figure 38, on remarque qu'une **protection vaccinale efficace d'un an seulement**, entraîne une **importante diminution de la taille de la population totale attendue en 2033**.

Mesure testée	Protection vaccinale	Quota	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination	1 ou 2 ans	0 à 95 %	2013	20 ans	2033



**Figure 38 : Comparaison d'une protection vaccinale d'un an par rapport à une protection de deux ans**

Cette **diminution** est retrouvée **pour tous les quotas de vaccination** même les plus importants. La diminution, en pourcentage de la taille de population attendue en 2033 par rapport à celle obtenue avec une durée de protection de deux ans est représentée dans le tableau XVI pour différents quotas de vaccination.

**Tableau XVI : Baisse de la taille de la population en 2033 pour une protection vaccinale de 1 an par rapport à celle obtenue avec une protection de 2 ans pour différents quotas de vaccination.**

Quota de vaccination (%)	0	20	35	70	80
Baisse de la taille de la population par rapport à une protection de 2ans (%)	0	15.1	27.9	50.4	43

On remarque que plus le quota de vaccination est important, plus la différence de taille de population est accentuée : une baisse de 15.1% est constatée pour un quota de 20% contre 50.4% pour un quota de 70%.

En revanche, **l'impact sur la séroprévalence** globale en 2033 est moindre. Comme l'indique le tableau XVII, la différence maximale de séroprévalence en 2033, observée entre les protections de 1 et 2 ans, est de 4.7%.

**Tableau XVII : Influence d'une diminution de 2 à 1 an de la protection vaccinale sur la séroprévalence globale en 2033 pour différents quotas de vaccination.**

Quota de vaccination (%)	0	20	35	70	80
Baisse de la séroprévalence par rapport à une protection de 2ans (%)	0	1.2	2.3	3.2	4.7

D'une manière général, la vaccination a, de toute façon, un effet plus faible sur la séroprévalence globale que sur la taille de la population. Ceci pourrait, peut-être, expliquer les écarts moins importants précédemment décrits.

Les **conséquences de l'hypothèse faite sur la durée de protection ont un effet majeur sur l'évolution de la taille de population**. Ceci est d'autant plus important que l'augmentation de la population constitue l'intérêt principal de la vaccination. Ainsi, si une vaccination devait être envisagée, la **durée de protection mériterait d'être mesurée expérimentalement**.

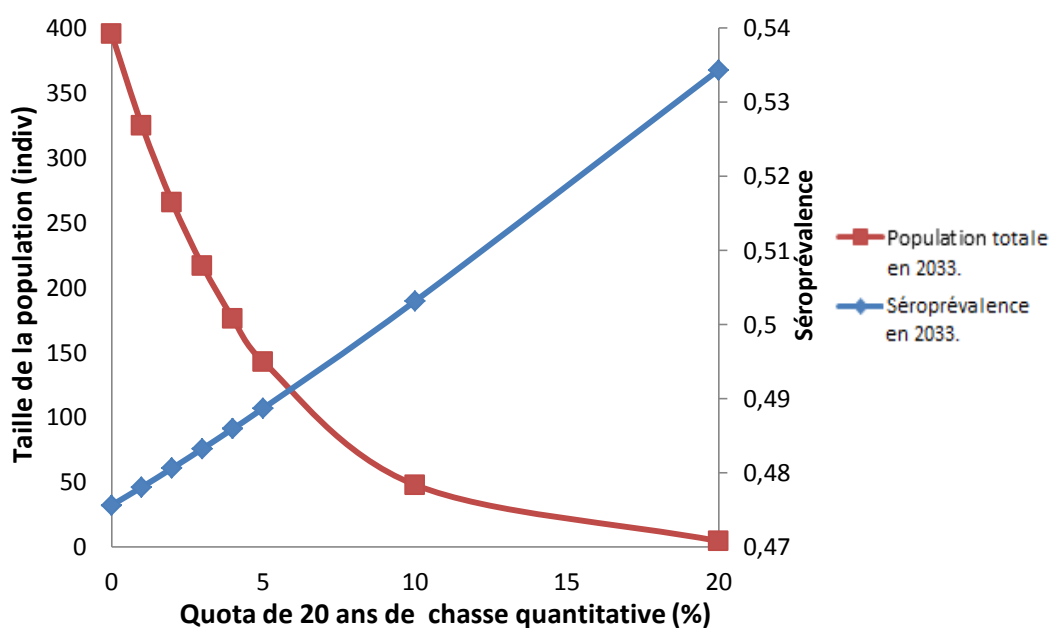
### III-C-2] Chasse quantitative, qualitative et test et élimination

#### a) Plan de chasse quantitatif

Comme nous l'avons expliqué dans la partie III-A-1-b, le **plan de chasse quantitatif** correspond à un **quota d'individus à prélever sans discrimination de classe d'âge ou de sexe**. On teste des quotas de chasse de 0 à 20% durant 20 ans à partir de 2013.

La figure 39 représente l'effet d'un tel type de chasse selon son quota sur la taille de la population et la séroprévalence en 2033 :

Mesure étudiée	Quota Mâles		Quota Femelles		Quota Moins 2 ans		Date De début	Durée	Situation dans l'année
	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -			
Chasse	0 à 20 %						2013	20 ans	Septembre à Février



**Figure 39 : Evolution de la taille de la population et de la séroprévalence globale selon le quota de chasse quantitative durant 20 ans à partir de 2013.**

On constate que **quel que soit le quota**, une **chasse quantitative**, durant 20 ans à partir de 2013, **fait s'effondrer la taille de la population** en 2033. Par exemple, une chasse quantitative à un quota de 2% durant 20 ans fait chuter la population, en 2033, de 32.8%. Un quota de 10% entraîne, quant à lui, une baisse de 87.9% de cette population.

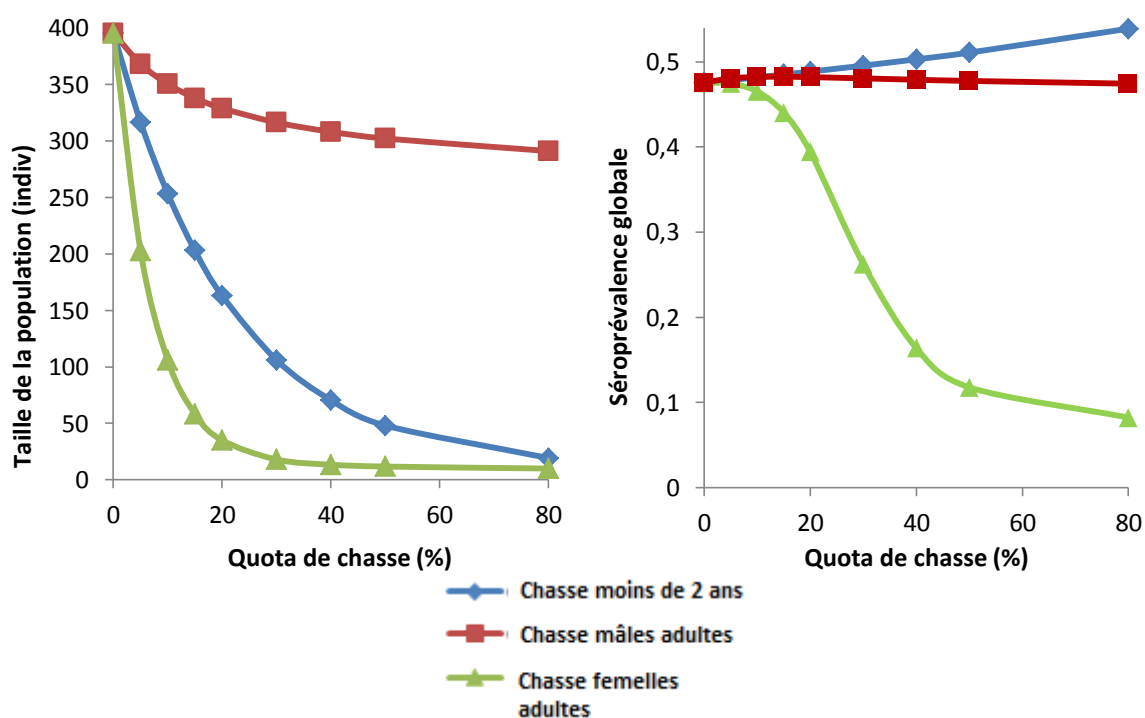
Dès lors, **l'augmentation de la séroprévalence globale** qui est constatée en 2033 (1% pour un quota de 2% et 5.8% pour un quota de 10%) **ne présente que peu d'intérêt si la baisse de population associée n'est pas contrebalancée**. La taille de la population devenant faible, il y a moins de femelles donc moins de petits qui sont la catégorie d'individus les plus naïfs. De plus les individus non immunisés, s'ils échappent à la chasse sont ceux les plus susceptibles de mourir de pestivirus.

## b) Plan de chasse qualitatif

Un **plan de chasse qualitatif** correspond à la **détermination, dans chaque classe d'âge et de sexe, du nombre d'animaux à tirer**. On étudie l'intérêt de la chasse des individus de moins de deux ans ainsi que celui de la chasse des mâles ou des femelles adultes. La durée de chasse est de 20 ans à partir de 2013 et différents quotas sont testés.

Les **trois plans de chasse qualitatifs** précédemment évoqués aboutissent, eux aussi, tous à une **importante chute de la population**. La figure 40 en donne une illustration :

Mesure étudiée	Quota Mâles		Quota Femelles		Quota Moins 2 ans		Date De début	Durée	Situation dans l'année
	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -			
Chasse	0 à 20 %		0 à 20 %		0 à 20 %		2013	20 ans	Sept à Fev



**Figure 40 : Taille de la population et séroprévalence globale, en 2033, selon la classe d'âge chassée (durant 20 ans à partir de 2013) et son quota.**

On remarque que c'est la **chasse des mâles adultes** qui a l'**impact démographique le plus faible**. Le tableau XVIII corrobore ce fait par des valeurs chiffrées :

**Tableau XVIII : Baisse de la taille de la population totale, en 2033, selon les catégories d'animaux chassés pour différents quotas.**

Quota de chasse (%)		20	40	50	80
Baisse de la population totale en 2033 (%)	Chasse mâles adultes	16.9	22.1	23.6	26.4
	Chasse femelles adultes	91.1	96.6	97	97.5
	Chasse moins de 2 ans	58.5	82.2	87.8	95.1

La **chasse des femelles adultes**, même à des quotas raisonnables entraîne un **effondrement de la taille de la population totale** (48.7% pour un quota de chasse de 5% par exemple). La **chasse des individus de moins de 2 ans** aboutit à une **chute moins brutale** mais implique, en plus, un **vieillissement de la population**.

La **chasse des mâles** résulte en une **baisse plus modérée** (26.4% pour un quota de chasse de 80% durant 20 ans). En effet, même si moins de mâles sont présents, la fécondation reste assurée par les mâles qui restent. En revanche, tuer une femelle implique la perte de tous les chevreaux qu'elle aurait pu mettre au monde.

En ce qui concerne la **séroprévalence globale en 2033**, on note, sur la figure 40, que la chasse des adultes mâles entraîne une légère augmentation de la séroprévalence. La chasse des femelles semble faire baisser la séroprévalence en 2033. En revanche, plus les individus de moins de deux ans sont chassés, plus la séroprévalence globale en 2033 augmente. Le tableau XIX donne des valeurs chiffrées pour différents quotas de chasse.

**Tableau XIX : Evolution de la séroprévalence globale, en 2033, selon les catégories d'animaux chassés pour différents quotas.**

Quota de chasse (%)		5	10	15	20	30	40	50	80
Evolution de la séroprévalence globale en 2033 (%)	Chasse mâles adultes	+1	+1.4	+1.5	+1.5	+1.1	+0.7	+0.4	-0.2
	Chasse femelles adultes	0	-2.1	-7.4	-17	-44.7	-65.5	-75.1	-82.7
	Chasse moins de 2 ans	+0.67	+1.35	+2.1	+2.8	+4.2	+5.8	+7.4	+13.4

On constate que, pour des quotas supérieurs à 15%, c'est la chasse des moins de deux ans qui permet la plus grande augmentation de la séroprévalence. Ces individus sont ceux qui sont les moins immunisés.

C'est une situation classique pour une pestivirus : l'immunité est durable donc les adultes s'immunisent alors que les jeunes redeviennent naïfs à la fin de la protection colostrale.

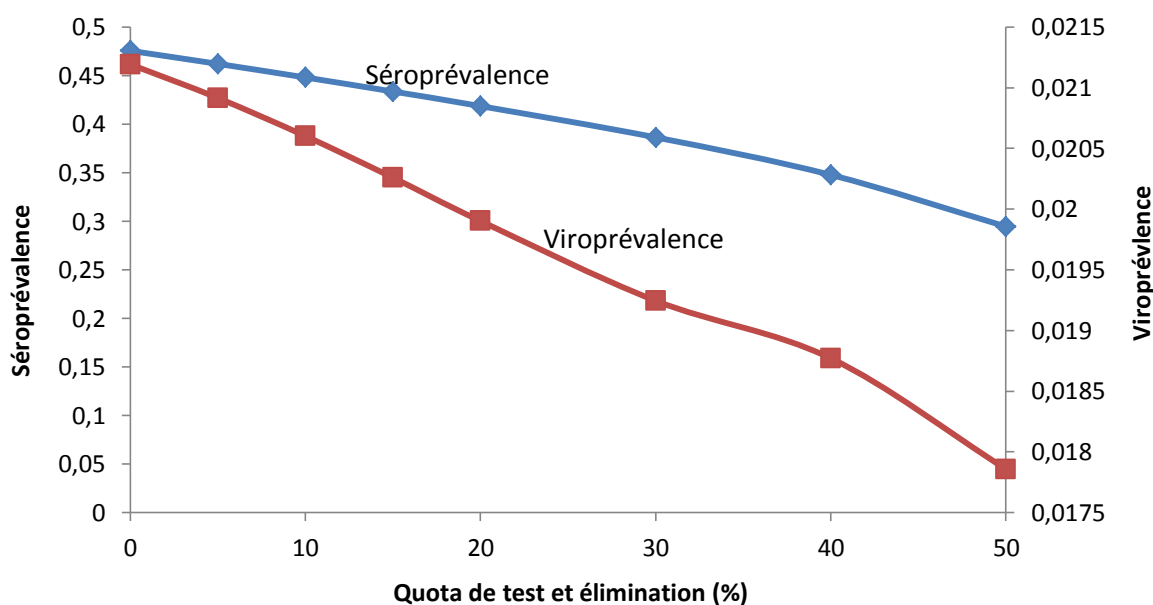
Une courte chasse de ces individus permettra donc, éventuellement, d'éliminer un maximum d'individus virémiques si elle est associée à une mesure contrebalançant la baisse de population occasionnée.

### c) Test et élimination

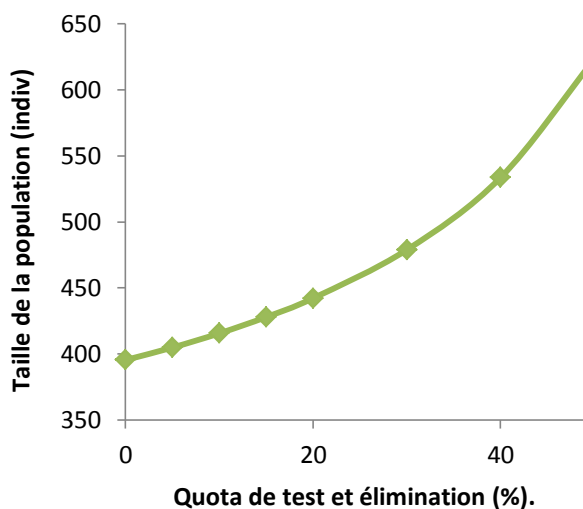
Nous allons désormais étudier l'impact de la **stratégie de test et élimination**, qui consiste à **marquer les individus capturés et à les abattre ultérieurement s'ils s'avèrent virémiques**. Différents quotas, entre 0 et 50%, sont appliqués sur une durée de 20 ans à partir de 2013.

Comme le représente la figure 41, il semble que la **stratégie de test et élimination entraîne une baisse de la séroprévalence mais une augmentation de la taille de la population** :

Mesure étudiée	Quota Mâles		Quota Femelles		Quota Moins 2 ans		Date De début	Durée	Situation dans l'année
	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -			
Chasse	0 à 50 %	0 %	0 à 50 %	0 %	0 à 50 %	0 %	2013	20 ans	Sept à Fev



**Figure 41 : Evolution de la séroprévalence, de la viroprévalence et de la taille de la population en 2033 selon le quota de 20 ans de test et élimination**



Plus le quota de test et élimination est important, plus la baisse de la séroprévalence et l'augmentation de la taille de la population en 2033 sont grandes.

Le tableau XX précise l'effet du quota de test et élimination :

**Tableau XX : Evolution de la taille de la population, de la séroprévalence et de la viroprévalence globale en 2033 selon le quota de test et élimination par rapport à la situation sans mesure de gestion.**

Quota de test et élimination (%)	0	5	10	20	30	50
Taille de la population (%)	0	+2.4	+5.1	+11.8	+21.1	+57.5
Séroprévalence globale (%)	0	-1.3	-5.8	-12	-18.7	-38
Viroprévalence (%)	0	-1.4	-2.8	-6.1	-9.2	-15.8

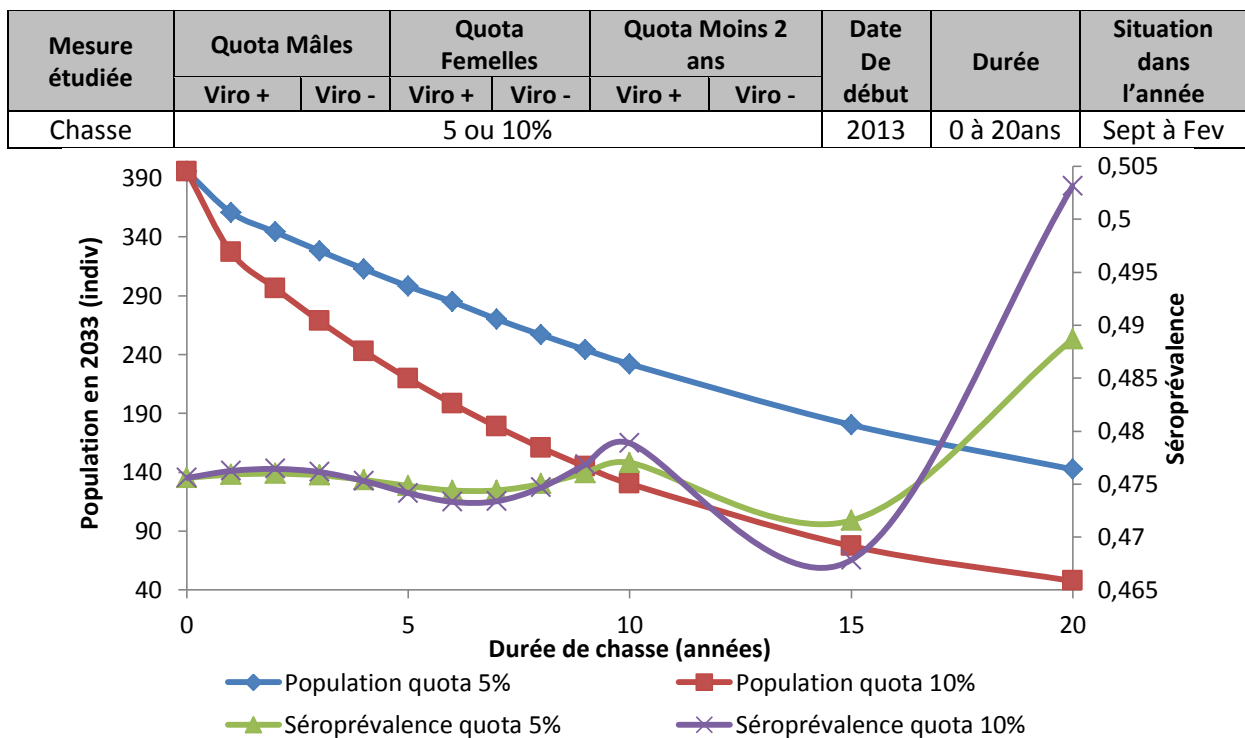
On constate une augmentation assez marquée de la taille de la population, entre 2.4% pour un quota de 5% et 57.5% pour un quota de 50%. L'augmentation est d'autant plus grande que le quota de test et élimination est important.

De plus, cette stratégie aboutit, logiquement, à une baisse de la viroprévalence d'autant plus forte que le quota est grand. Cependant, le test et élimination entraîne une chute de la séroprévalence de 1.3% à 38% pour les deux quotas extrêmes.

**d) Influence de la durée de la chasse**

Nous venons de remarquer que 20 ans de chasse ne revêtaient pas vraiment d'intérêt dans la gestion d'une pestivirose. Nous allons, désormais, étudier l'impact de la durée de la période de chasse quantitative, à partir de 2013 et à des quotas de 5 et 10 % qui sont plus proches des valeurs réalistes que les quotas précédemment étudiés.

Comme l'illustre la figure 42, quelle que soit la durée de la période de chasse quantitative, la taille de la population en 2033 chute.



**Figure 42 : Evolution de la population totale et de la séroprévalence au 01/01/2033 en fonction de la durée de chasse à partir de 2013 à des quotas de 5 et 10%.**

La taille de la population diminue progressivement, avec la durée de la chasse. De plus, la séroprévalence en 2033 ne semble pas majorée de façon significative quelle que soit la durée de chasse. Le tableau XXI chiffre les variations de la population et de la séroprévalence selon la durée de chasse pour les deux quotas.

**Tableau XXI : Evolution de la population totale, de la séroprévalence et de la viroprévalence en 2033 en fonction de la durée de chasse par rapport à la situation sans mesure de gestion**

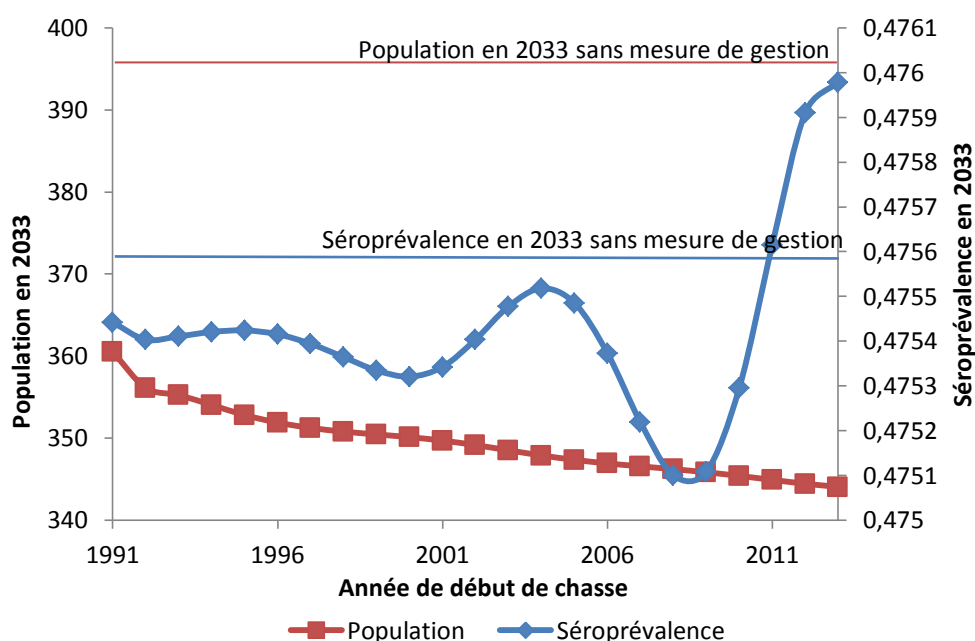
Durée de chasse		1	2	3	4	5	10	15	20
Population en 2033 (%)	Quota 5%	-8.8	-13	-17.3	-20.9	-24.6	-41.3	-54.4	-63.9
	Quota 10%	-17.3	-25	-32.1	-38.6	-44.5	-67	-80.4	-87.9
Séroprévalence en 2033 (%)	Quota 5%	+0.07	+0.08	+0.05	+0.04	-0.16	+0.3	-0.86	+2.7
	Quota 10%	+0.13	+0.18	+0.12	-0.06	-0.30	+0.68	-1.6	+5.8

On note que la chute de population est conséquente alors que la séroprévalence est peu augmentée. En effet, on ne constate qu'une légère augmentation (5.8% maximum) de la séroprévalence pour des durées de chasse supérieures à 15 ans impliquant une trop grande perte de taille de la population (supérieure à 60%).

#### e) Influence de la date de début de chasse

On considère une **chasse d'une durée de 2 ans à un quota de 5%** que l'on teste en la démarrant à chaque année comprise entre 1990 et 2013. L'évolution de la taille de la population et de séroprévalence en 2033 sont données sur la figure 43 :

Mesure étudiée	Quota Mâles		Quota Femelles		Quota Moins 2 ans		Date De début	Durée	Situation dans l'année
	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -			
Chasse	5%						Entre 1990 et 2013	2 ans	Sept à Fev



**Figure 43 : Evolution de la population totale et de la séroprévalence au 01/01/2033 en fonction de la date de début d'une chasse de 2 ans à un quota de 5%.**



On remarque que, plus la date de début de la période de chasse est éloignée de la fin des simulations, plus la population en 2033 est importante. Par rapport à la situation sans mesures de gestion, on constate une baisse de 8.8% avec une chasse débutée en 1991 contre une baisse de 13 % pour un début de chasse en 2013.

Cela signifierait que la population bénéficie, dans ce cas, de plus de temps pour se reconstituer après les pertes causées par la chasse.

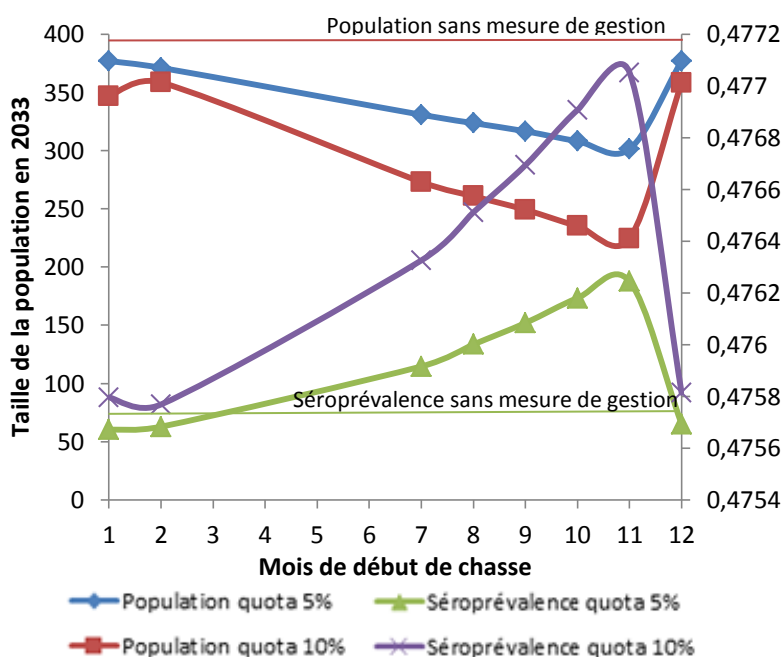
En ce qui concerne la séroprévalence, elle ne semble pas être influencée par la situation chronologique de 2 ans de chasse à un quota de 5 %. En effet, l'écart entre les deux valeurs extrêmes observées pour des débuts entre 1991 et 2013 n'est que de 0.18% (valeurs de 2008 et 2013). L'écart par rapport à la valeur de référence représentant la situation sans mesure est de 0.10% pour la valeur de 2008 et de 0.08% pour la valeur de 2013 qui sont les deux valeurs extrêmes.

**f) Influence de la situation dans l'année de la période de chasse**

On étudie, enfin, l'impact de la situation de la période de chasse dans l'année. On choisit, alors, une période de deux mois de chasse quantitative à 5 et 10% que l'on fait démarrer à chaque mois compris entre octobre et février soit en dehors des mises bas. La chasse est évaluée au cours des mois de l'année 2013 et sa durée est de deux ans. On étudie l'impact en 2033.

La figure 44 représente l'évolution de la population totale et de la séroprévalence en 2033 dans ce cadre :

Mesure étudiée	Quota Mâles		Quota Femelles		Quota Moins 2 ans		Date De début	Durée	Situation dans l'année
	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -	Viro +	Viro -			
Chasse	5% et 10%						2013	2 ans	2 mois entre juillet et avril



**Figure 44 : Evolution de la population totale et de la séroprévalence en 2033 en fonction du mois de début de deux mois de chasse quantitative à des quotas de 5 ou 10 %.**

On remarque, alors, qu'un **début de chasse en octobre ou novembre** (mois 10 et 11) **permet une plus grande augmentation de la séroprévalence** (0.12% de plus que le mois de janvier pour un quota de 5 % et 0.27% de plus pour un quota de 10%).

Néanmoins, ce sont aussi les mois durant lesquels la **baisse occasionnée de la taille de la population est la plus importante** (respectivement 20 % et 37.4% pour les quotas de 5 et 10% entre novembre et janvier).

Le tableau XXII donne l'évolution, par rapport à la situation en 2033 sans mesure de gestion, de la taille de la population et de la séroprévalence selon le mois de début de chasse et pour les quotas de 5 et 10% :

**Tableau XXII : Evolution de la séroprévalence et de la taille de la population en 2033 en fonction du mois de début de deux mois de chasse quantitative à des quotas de 5 ou 10 %.**

Mois de début		Juillet	Aout	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Fev
Population en 2033 (%)	Quota 5%	-16.3	-18.1	-19.9	-22.1	-23.8	-4.7	-4.7	-6.14
	Quota 10%	-30.9	-34	-37	-40.5	-43.2	-9.4	-12.2	-9.3
Séroprévalence en 2033 (%)	Quota 5%	+0.07	+0.08	+0.11	+0.12	+0.13	-0.02	-0.02	-0.02
	Quota 10%	+0.15	+0.19	+0.23	+0.28	+0.31	+0.05	+0.04	+0.04

On constate que **l'impact de 2 ans de chasse en 2013 sur la taille de la population attendue en 2033 est important** (entre 4.7 et 40% de perte selon le mois et les quotas). Une chasse de deux mois, en hiver, entre décembre et mars est celle qui occasionne le moins de pertes en termes de population. Il est possible que ce constat soit à relier au fait que c'est en hiver que survient, naturellement, la mortalité à cause de la limitation en ressources et des aléas climatiques. Aussi, chasser des individus en plus, en dehors de cette période, ajoute une mortalité supplémentaire à la mortalité hivernale. Les individus qui seraient chassés en hiver laisseraient en quelque sorte plus de ressources pour le reste de la population.

La séroprévalence en 2033 n'est que légèrement améliorée par la chasse précédemment décrite. Les mois d'octobre et novembre semblent les plus propices pour augmenter la séroprévalence : nous avons remarqué, en introduction de la partie III-C] que l'automne était la saison durant laquelle la séroprévalence était maximale.

→ La **chasse**, qu'elle soit **qualitative ou quantitative**, provoque une **diminution majeure de la taille de la population**. Elle présente, néanmoins, **l'intérêt de diminuer la viroprévalence et d'augmenter légèrement la séroprévalence**. Une chasse réduite des individus de moins de deux ans, en octobre et novembre, pourraient être intéressante en association avec d'autre mesures de gestion notamment la vaccination.

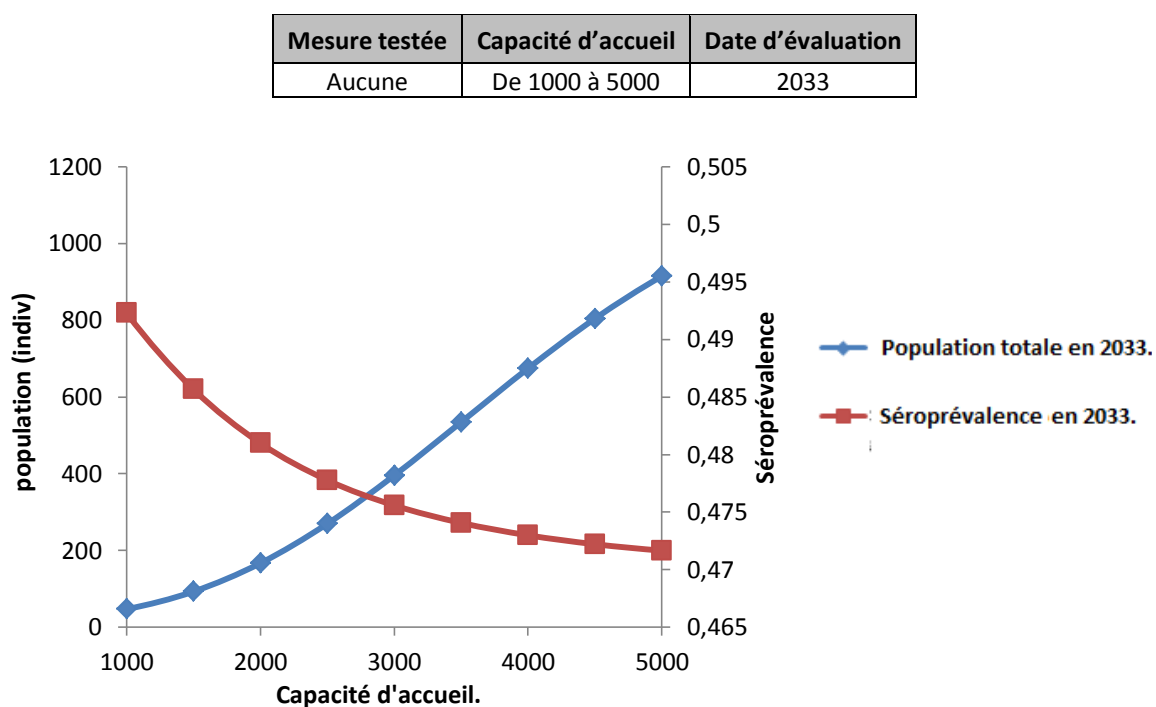
→ La **stratégie de test et élimination** permet **d'augmenter la taille de la population** mais entraîne une **diminution de la séroprévalence**. Une combinaison avec de la vaccination voire de la chasse des jeunes pourrait donner des résultats.

### III-C-3] Facteurs influençant l'efficacité des mesures de gestion

#### a) Effet de l'hypothèse émise sur la capacité d'accueil

Nous avons mentionné dans la partie II-A-2-b) que **l'estimation de la capacité d'accueil K sur le terrain était difficile**. La valeur de la capacité d'accueil de la réserve d'Orlu n'est pas connue mais semble être comprise entre 1000 et 5000 individus d'après les comptages.

Nous allons, dans cette partie, **évaluer l'effet d'une modification de cette capacité d'accueil** sur la population totale et la séroprévalence en 2033 **sans mesure de gestion**. La figure 45 révèle que la taille de la population, en 2033, sans mesure de gestion, varie fortement selon la valeur donnée à la capacité d'accueil :



**Figure 45 : Evolution de la population et de la séroprévalence, en 2033, sans mesure de gestion en fonction de la capacité d'accueil.**

Plus la capacité d'accueil est grande, plus la population, en 2033, est importante. La séroprévalence présente une évolution inverse (elle diminue avec l'augmentation de la capacité d'accueil).

Le tableau XXIII corrobore cette observation en chiffrant l'évolution de la population et de la séroprévalence en fonction de la capacité d'accueil et par rapport aux valeurs observées pour une capacité de 3000 individus :

**Tableau XXIII : Evolution de la population et de la séroprévalence en 2033 en fonction de la capacité d'accueil.**

Capacité d'accueil (individus)	1000	2000	3000	4000	5000
Evolution de la population en 2033 (%)	-88.1	-57.8	0	+70.5	+131.3
Evolution de la séroprévalence en 2033 (%)	+3.5	+1.1	0	-0.55	-0.82

On constate qu'une diminution ou une augmentation de la capacité d'accueil de 1000 individus aboutit respectivement à une diminution de 57.8% et à une augmentation de 70.5% de la population par rapport à celle observée pour une capacité de 3000 isards. Les **conséquences de l'hypothèse faite sur la capacité d'accueil de la population** sont importantes en termes d'**évolution de la taille de population**.

L'impact sur la séroprévalence est plus réduit et semble montrer que l'équilibre de la population étudiée (avec circulation virale) est atteint à des séroprévalence voisine de 0.47.

### **b) Intérêts de combinaisons de mesures de gestion**

Dans la partie précédente, nous avons constaté que les **différentes mesures de gestion** avaient des **effets différents et susceptibles d'être complémentaires**.

Le tableau XXIV résume les effets de ces mesures :

**Tableau XXIV: Résumé des effets de trois mesures de gestion intéressantes.**

	TAILLE DE LA POPULATION	SEROPREVALENCE	VIOPREVALENCE
VACCINATION	↗↗	↗	→
CHASSE < 2 ans	↘	↗	↘
TEST&ELIMINATION	↗↗	↘	↘

En tenant compte des observations précédentes, mais aussi de l'aspect réaliste des stratégies possibles, nous allons étudier **l'impact, en 2033, de combinaisons de mesures mises en œuvre à partir de 2013**.

La **vaccination** dont le principal intérêt est l'augmentation de la taille de la population semble **incontournable**. Elle permet, aussi, d'augmenter plus modérément la séroprévalence globale. On choisit des **quotas réalistes entre 5 et 20%**. Les **durées** de vaccination seront **5 ou 15 ans**, puisque ce sont ces valeurs qui donnaient les meilleurs résultats, à partir de 2013, dans la partie II-C-1-b). Une durée de 15 ans permettait une meilleure augmentation de la taille de la population par rapport aux durées plus courtes.

La **stratégie du test et élimination** était aussi intéressante pour sa majoration de la taille de la population et la baisse de la viroprévalence. Nous l'associerons, alors à la vaccination. Les quotas varieront entre 5 et 20% pour rester réalistes.

Enfin nous étudierons l'intérêt éventuel de la **chasse limitée des individus de moins de 2 ans en octobre et novembre en association** avec la vaccination et le test et élimination qui contrebalanceraient, alors, la baisse de population.

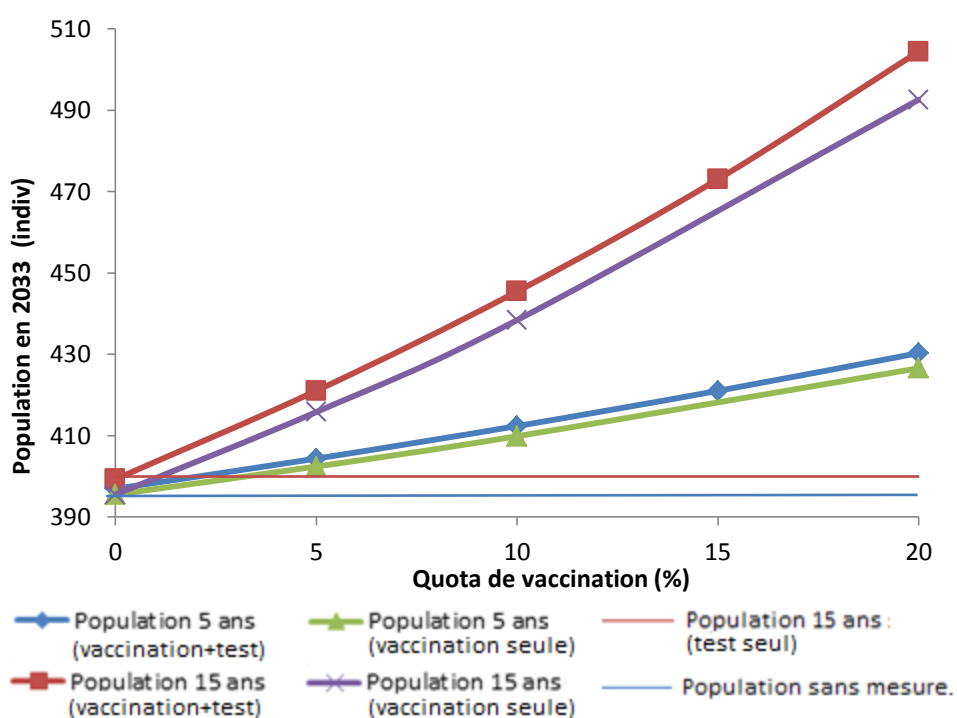
Une **autre raison du choix d'associer les mesures précédentes** est la **possibilité de les associer en même temps sur le terrain** : les animaux capturés sont marqués, prélevés et vaccinés au cours de la même capture.

→ **Combinaison vaccination et test et élimination**

On étudie, tout d'abord, l'effet d'une vaccination de durée 5 ou 15 ans associée à 5 ou 15 ans de test et élimination de 5% des virémiques (selon la durée de vaccination). On teste des quotas de vaccination compris entre 0 et 20%.

La figure 46 représente l'évolution de la taille de la population en 2033 dans ce cadre :

Mesure testée	Protection vaccinale	Quota de Vaccination.	Quota de test et élimination	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination +test et élimination	2 ans	0 à 20%	5 %	2013	5 et 15 ans	2033



**Figure 46 : Evolution de la taille de la population en 2033 selon le quota de vaccination pour des durées de 5 et 15 ans de combinaison vaccination et test et élimination.**

On remarque, alors, que la **taille de la population en 2033 augmente légèrement lorsqu'on rajoute le test et élimination à la vaccination**. Ce constat est retrouvé **pour les deux durées de mise en œuvre**. On retrouve l'effet de l'augmentation du quota de vaccination qui permet d'augmenter la taille de la population.

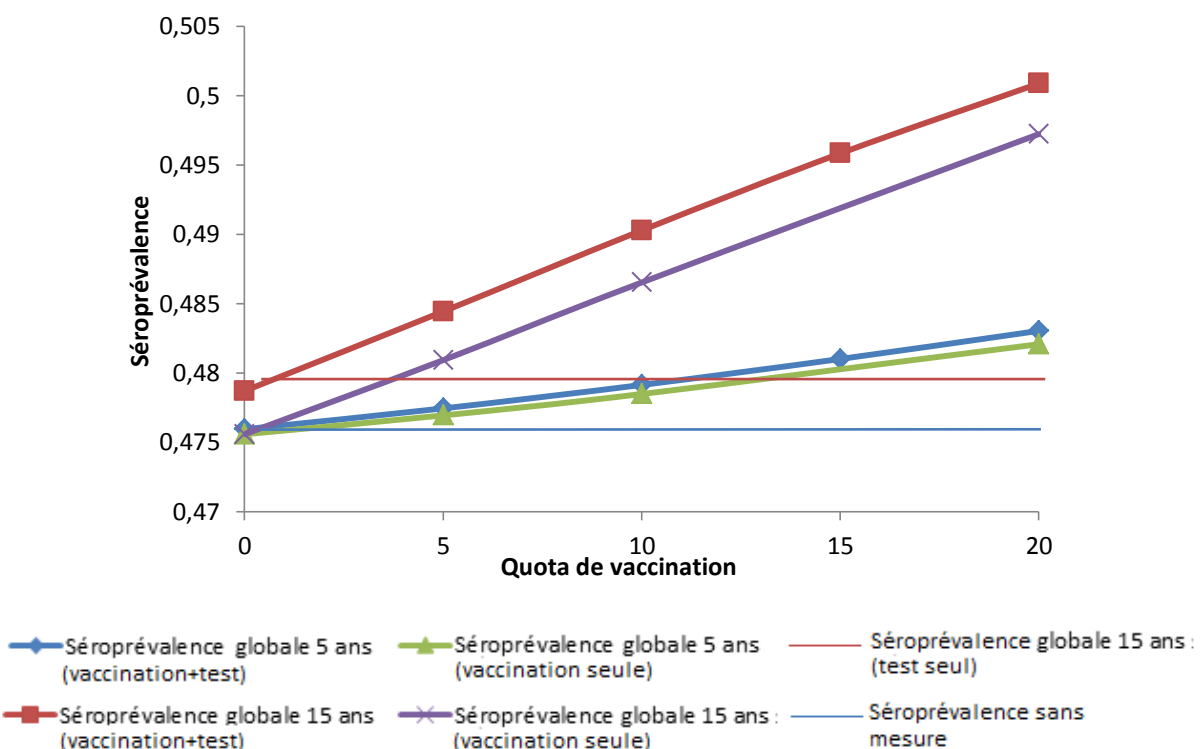
Le tableau XXV chiffre l'augmentation de la population obtenue grâce à ces différentes méthodes par rapport à la taille de la population qui serait observée sans mesure de gestion.

**Tableau XXV : Evolution, par rapport à celle observée sans mesure de gestion, de la taille de la population en 2033 selon le quota de vaccination pour des durées de 5 et 15 ans de combinaison vaccination et test et élimination.**

Quota de vaccination (%)	0	5	10	15	20
Augmentation de la population pour une vaccination de 5 ans sans test (%)	0	1.7	3.6	5.2	7.8
Augmentation de la population pour une vaccination de 5 ans avec test (%)	0.36	2.2	4.2	6.4	8.8
Augmentation de la population pour une vaccination de 15 ans sans test (%)	0	5.1	10.8	17.3	24.5
Augmentation de la population pour une vaccination de 15 ans avec test (%)	0.95	6.4	12.6	20.6	27.5

Il apparait que **l'ajout de test et élimination à la vaccination seule** permet de **majorer légèrement la taille de la population en 2033**. Plus la combinaison est mise en œuvre longtemps, plus cette majoration semble importante. Ainsi, le bénéfice de la combinaison sur une durée de 5 ans est au maximum d'un pourcent (toujours par rapport à la vaccination seule) alors qu'il atteint 2.4 % pour une durée de mise en œuvre de 15 ans. Néanmoins, **c'est bien le quota de vaccination qui influe le plus sur l'augmentation de la taille de la population** (5 années de test et élimination majorent la taille de la population de 0.36 % et 15 années n'apportent une augmentation de 0.95%).

**L'évolution de la séroprévalence** avec la combinaison vaccination et test et élimination est **semblable à celle de la taille de la population**. Elle est représentée sur la figure 47 :



**Figure 47 : Evolution de la séroprévalence, en 2033, selon le quota de vaccination pour des durées de 5 et 15 ans.**

L'effet des mesures de gestion sur la séroprévalence reste moindre par rapport à celui observé sur la population. Par exemple, vingt ans de combinaison de vaccination et test et élimination n'augmentent la séroprévalence que de 0.72% par rapport à la vaccination seule et de 5.3% par rapport à la valeur observée sans mesure de gestion.

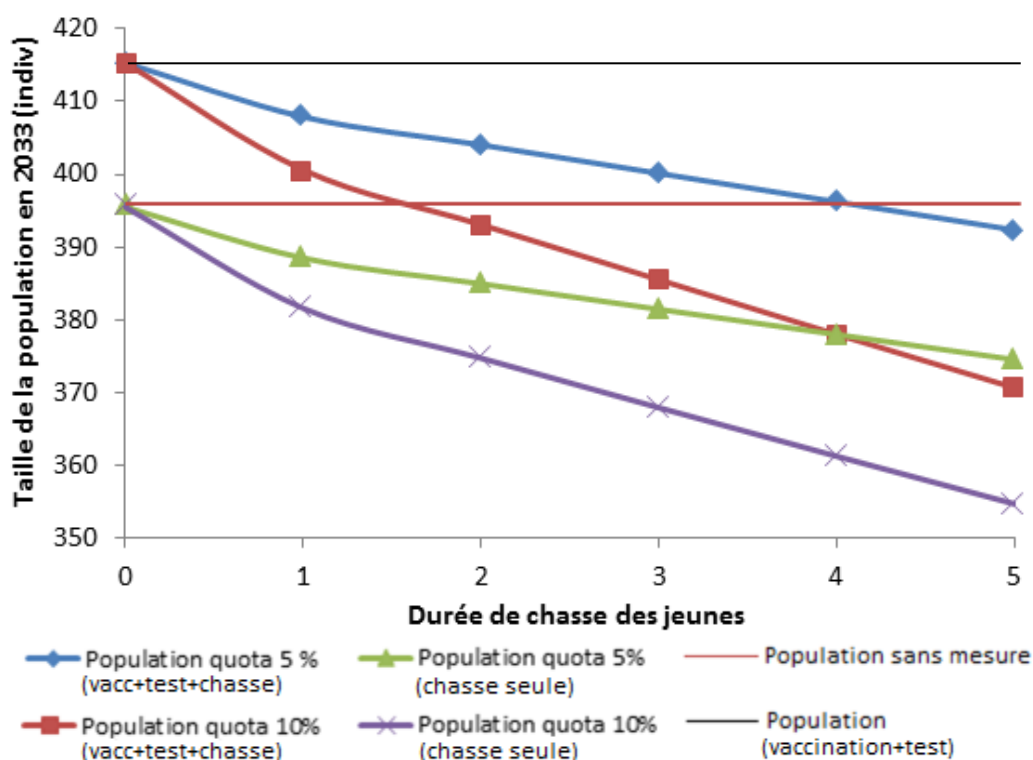
→ **Combinaison vaccination, test et élimination et chasse des jeunes**

On choisit de tester une chasse des individus de moins de deux ans seulement et ce durant les mois d'octobre et novembre qui se sont révélés être les mois les plus efficaces pour éliminer les virémiques. Des quotas de chasse de 5 ou 10 % sont étudiés pour des durées s'échelonnant entre 0 et 5 ans à partir de 2013.

Cette chasse est étudiée en association avec 5 ans de vaccination de 10% des individus à partir de 2013 et un quota de test et élimination de 10 % également sur 5 ans.

La figure 48 représente l'évolution de la taille de la population en 2033 selon le quota de chasse dans le cadre de cette combinaison de trois mesures.

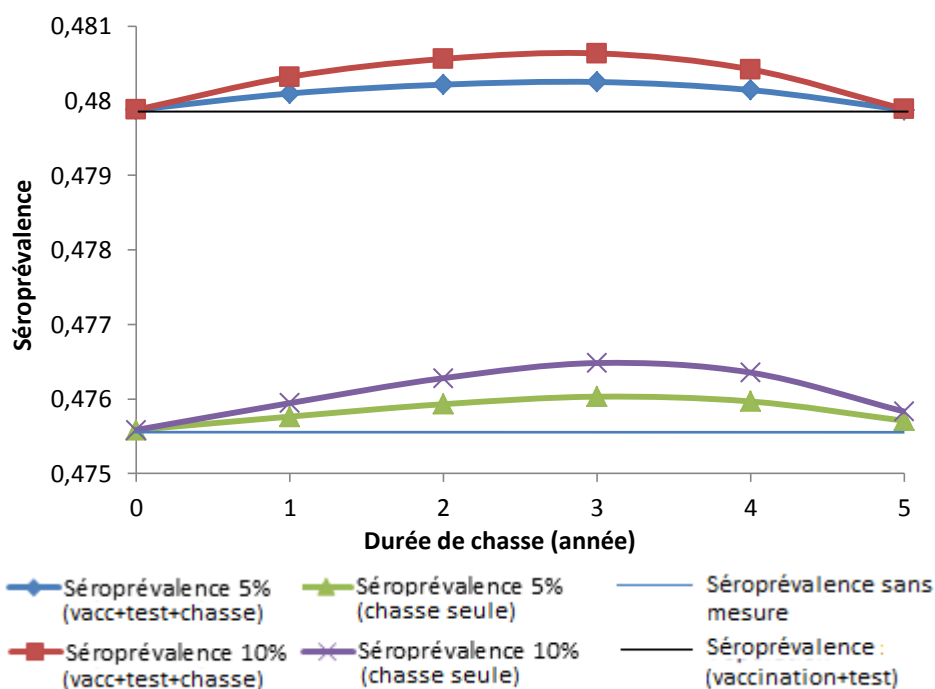
Mesure testée	Protection vaccinale	Quota de vaccination	Quota de test et élimination	Quota de chasse des jeunes.	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination + test et élimination + chasse des moins de 2 ans	2 ans	10%	10 %	5 ou 10 %	2013	5 ans de vaccination et de test 0 à 5 ans de chasse	2033



**Figure 48 : Evolution de la taille de la population en 2033 selon le quota de chasse dans le cadre de la combinaison de trois mesures de gestion.**

On constate que la chasse, même combinée à la vaccination et au test et élimination précédemment décrits, engendre une baisse importante de la population. Un quota de 10% fait baisser la taille de la population en 2033 en dessous de celle qui est observée sans mesure de gestion dès deux ans de durée de chasse.

L'effet sur la séroprévalence, dans cette situation, est illustré par la figure 49 :



**Figure 49 : Evolution de la séroprévalence en fonction de la durée d'une chasse des individus de moins de deux ans en octobre et novembre pour des quotas de 5 et 10%.**

On remarque que la chasse dans les conditions précédemment décrites n'apporte qu'une **très faible augmentation de la séroprévalence**. Nous allons, dans le tableau XXVI, prendre l'exemple du quota de 5 % pour étudier en détail l'effet de combinaison de la chasse des jeunes selon la durée de mise en œuvre :

**Tableau XXVI : Variations de la taille de la population et de la séroprévalence en 2033 par rapport à celle observée sans mesure de gestion pour différentes durée de chasse combinée ou non.**

Durée de chasse (années)		1	2	3	4	5
Variation de la taille de la population par rapport à celle observée sans mesure de gestion (%)	Chasse seule	-1.8	-2.7	-3.5	-4.4	-5.2
	Combinaison chasse +vaccination+test	+3.1	+2.2	+1.2	+0.18	-0.8
Variation de la séroprévalence par rapport à celle observée sans mesure de gestion (%)	Chasse seule	+0.04	+0.07	+0.09	+0.08	+0.03
	Combinaison chasse +vaccination+test	+0.90	+0.97	+0.98	+0.96	+0.90



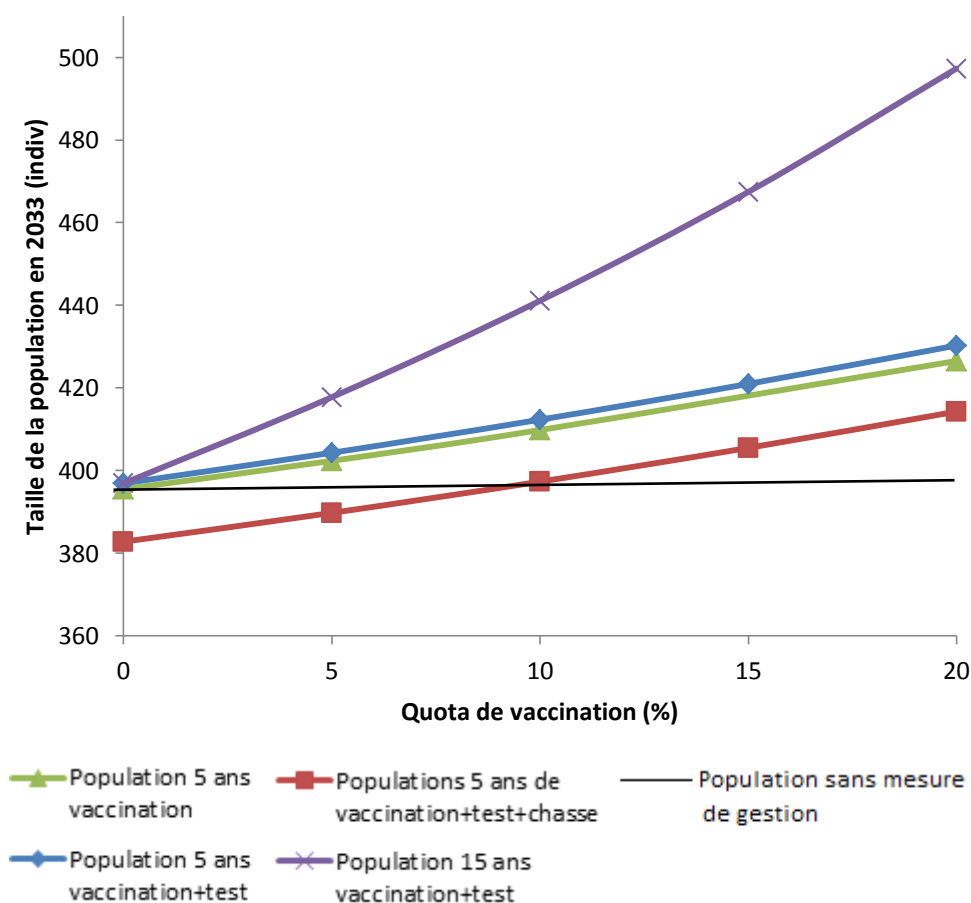
L'ajout de la chasse des jeunes à la combinaison vaccination et test et élimination n'apporte qu'une **majoration maximale de la séroprévalence de 0.08%**. Elle est atteinte pour une durée de chasse de 3 ans pour le quota de 5%. Cependant, la **baisse de population occasionnée dans le même temps est de 3.65%**. L'ajout de la chasse à l'association test et vaccination ne semble donc pas être intéressant.

Dans l'optique d'une **comparaison des différentes combinaisons de mesures évoquées**, nous avons représenté l'évolution de la taille de la population et de la séroprévalence en 2033 pour différents quotas de vaccinations avec ou sans test et élimination et ce avec ou sans chasse.

La chasse est alors réalisée sur trois ans à un quota de 5%. Le test et élimination est mis en œuvre à un quota de 5% durant 5 ans.

La figure 50 nous donne l'évolution de la population en 2033 dans ces conditions :

Mesure testée	Protection vaccinale	Quota de vaccination	Quota de test et élimination	Quota de chasse des jeunes.	Date de début	Durée	Date d'évaluation
Vaccination + test et élimination + chasse des moins de 2 ans	2 ans	0 à 20%	5 %	5 %	2013	5 ou 15 ans de vaccination 5 ou 15 ans de test 3 ans de chasse	2033



**Figure 50 : Evolution de la taille de la population, en 2033, pour différents quotas de vaccinations, à partir de 2013, avec ou sans test&élimination et avec ou sans chasse.**

On remarque que c'est la **combinaison vaccination et test et élimination** qui permet **l'augmentation la plus importante de la taille de la population en 2033**. Pour une durée de mise en œuvre de 15 ans de cette combinaison de mesures, la majoration observée est nettement supérieure à celle constatée pour une durée de 5 ans. C'est la durée et le quota de vaccination qui ont le plus d'influence sur le bénéfice des mesures employées.

Combinée à la vaccination et au test et élimination, la chasse diminue fortement la population attendue en 2033. Elle l'abaisse même en dessous de la valeur observée sans mesure de gestion pour des quotas de vaccination inférieurs à 10%.

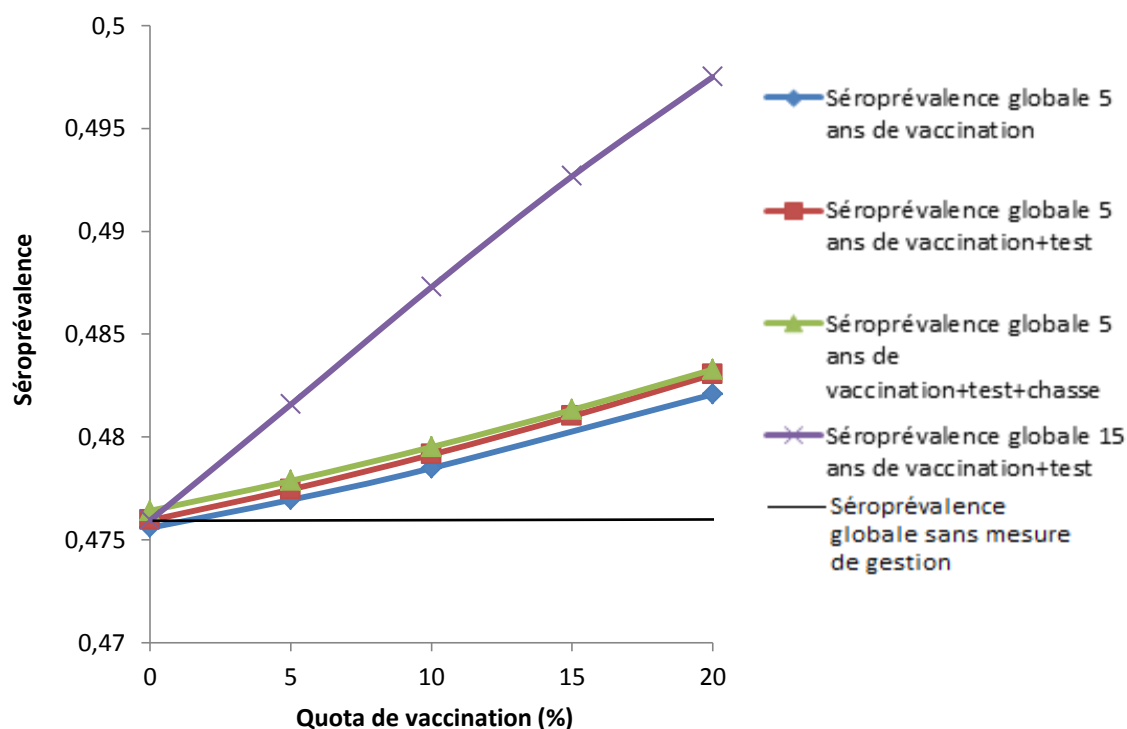
Le tableau XXVII chiffre les variations de la population en 2033 selon les mesures employées :

**Tableau XXVII : Variations de la taille de la population en 2033 par rapport à celle obtenue sans mesure de gestion pour différentes combinaisons de mesures.**

Quota de vaccination (%)		0	5	10	15	20
Variations de la taille de la population par rapport à celle obtenue sans mesure de gestion (%)	5 ans de vaccination seule	0	2.2	4.2	5.4	7.8
	5 ans vaccination +test	0.36	2.4	4.5	6.4	8.8
	5 ans vaccination + test + chasse	-3.2	-1.4	+0.46	+2.5	+4.7
	15 ans vaccination + test	0.95	6.4	12.6	20.6	27.5

La combinaison de mesures qui semble la plus intéressante est l'association de la vaccination et du test et élimination. L'intérêt est d'autant plus grand que la durée de mise en œuvre est longue ; l'augmentation du quota de vaccination permet, aussi, de fortement améliorer l'augmentation de la population.

Comme l'indique la figure 51, l'augmentation de la séroprévalence en 2033 est, elle-aussi, fortement déterminée par la durée et le quota de vaccination :



**Figure 51: Evolution de la séroprévalence, en 2033, pour différents quotas de vaccinations, à partir de 2013, avec ou sans test et élimination et avec ou sans chasse.**

**Par rapport à cinq années de vaccination seules, l'ajout de test et élimination avec ou sans période de trois ans de chasse des jeunes ne permet qu'une faible augmentation de la séroprévalence.** Par exemple pour un quota de 10%, cette augmentation est de **0.2% pour l'ajout de test et élimination et de chasse** et de **0.14% pour l'ajout de test et élimination seulement.**

La vaccination est donc la mesure qui présente le plus d'influence sur les résultats des mesures de gestion d'une pestivirose chez l'isard. **L'effet principal de ces mesures concerne, en premier lieu, la taille de la population : l'impact sur la séroprévalence est plus modéré.**

D'après nos simulations ; la **mesure de gestion** qui se révèle **la plus efficace** est la **combinaison de la vaccination et du test et élimination.** La **durée et le quota de la vaccination déterminent l'ampleur de l'augmentation de la taille population.** Dans un cadre déterministe, le test et élimination n'apporte qu'un bénéfice quantitativement limité.



## DISCUSSION

### ➤ Hypothèses et méthodes choisies

Plusieurs hypothèses fortes ont été émises et ces dernières conditionnent les résultats obtenus. En termes de structure du modèle, la **structure démographique** est **relativement simple**, et le modèle ne prend pas en compte la **répartition spatiale des groupes sociaux**. La **mortalité** est répartie tout au long de l'année et n'est donc **pas spécifiquement hivernale**, alors que les observations de terrain montrent que les animaux meurent essentiellement en hiver, et d'autant plus que l'enneigement hivernal est important. Ce point sera modifié dans le modèle prochainement.

Par ailleurs, plusieurs valeurs de paramètres impliqués dans la propagation d'un pestivirus chez l'isard étaient inconnues. Le modèle a permis d'en estimer une partie, dans certaines conditions. Des paramètres tels que la **capacité d'accueil K** restent **difficiles à estimer**, or elle **ne conditionne pas les résultats au plan qualitatif**, mais **affecte les prédictions quantitatives**. L'accumulation de données de terrain permettrait d'obtenir davantage de précisions sur les valeurs de certains paramètres. En revanche, d'autres paramètres restent totalement impossibles à estimer sur le terrain. La mortalité liée au virus en est un exemple.

Enfin, un **modèle déterministe** a été utilisé, les phénomènes d'extinction virale n'étaient donc pas pris en compte dans notre étude. L'intérêt de la combinaison vaccination et test et élimination, aurait, peut-être, été qualitativement plus important avec une implémentation stochastique prenant en compte **cette possibilité d'extinction**.

### ➤ Résultats

Dans notre étude, **l'effet principal des mesures de gestion envisagées concerne la taille de la population**. L'impact sur la séroprévalence ou la viroprévalence est, en effet, plus réduit. Ce résultat confirme que l'éradication du pestivirus ne semble pas envisageable avec des mesures réalistes. De plus, nous avons souligné le **rôle de l'infection virale en elle-même dans le phénomène d'immunisation de la population**. Par exemple, dans un cadre déterministe et dans certaines conditions, lorsque la vaccination évite le pic viral observé sans mesures de gestion, l'augmentation à long terme de la population est moindre que lorsque le pic a lieu et que la vaccination prend place ensuite. La **présence continue de l'infection** permet une protection de la population et **évite les épidémies qui ont un effet secondaire important**.

Dès lors, **l'objectif des scénarios de gestion** d'une pestivirose de l'isard consiste à **maintenir la taille de la population à un niveau maximal avec le virus**. En effet, les simulations jusqu'en 2033 montrent que la taille de la population décroît au fil du temps et ce dans toutes les situations modélisées (sauf dans le cas où on augmente la capacité d'accueil de la réserve). Dans cette optique, la **mesure de gestion** qui se révèle **la plus efficace** est la **combinaison de la vaccination et du test et élimination**.

On remarque alors que c'est la **durée et le quota de la vaccination** qui **déterminent l'ampleur de l'augmentation de la taille population**.

Appliquer des mesures de gestion à des isards n'est pas sans contraintes : difficulté de localisation, de capture individuelle, difficultés à trouver des vaccins adéquats par manque de connaissance ou de financement. La **combinaison vaccination et test et élimination** est intéressante car **ces deux mesures peuvent être réalisées en une seule capture**. Néanmoins, l'emploi d'un vaccin chez l'isard ne pourra être mis en œuvre qu'à des quotas réduits. Il nécessiterait, en outre, une **étude expérimentale** concernant son **innocuité** et la **durée de protection** qu'il confère.

Dans le cadre de la pestivirose de l'isard et selon nos simulations, une **modification des plans de chasse** ne s'avère pas judicieuse : la séroprévalence n'est que très peu augmentée et les pertes en termes de population sont importantes. Des travaux de modélisation concernant d'autres systèmes hôtes-pathogènes aboutissent à des résultats différents. Ainsi, en utilisant plusieurs modèles épidémiologiques concernant la **rage du renard** et la **tuberculose du blaireau**, SMITH et CHEESEMAN considèrent qu'un **contrôle légal** a des **chances de succès supérieures** aux autres méthodes de gestion (SMITH & CHEESEMAN, 2002). Ceci s'explique peut-être le fait que **ces espèces se reproduisent plus vite que l'isard** et compense donc mieux les pertes. De plus, le **pestivirus** présente une **épidémiologie différente** de celle des pathogènes précédemment cités, avec notamment le **rôle clef joué par les IPI**.

Au contraire, des modèles de **propagation du virus leucémogène félin** dans les populations de chats domestiques en liberté soulignent que la **vaccination reste, quelle que soit l'organisation sociale, plus efficace** que l'élimination des individus infectés pour en contrôler la propagation (FROMONT et al., 1997). Ces résultats divergents nous rappellent que **chaque pathogène présente une dynamique de propagation propre et ce pour chaque hôte infecté**. Il n'est donc pas facile d'extrapoler des mesures de gestion existantes à d'autres populations.

En cela, la **modélisation** apparaît comme une méthode d'analyse **utile**. Elle permet de mieux comprendre la **dynamique du pathogène** et évite quelques biais. Le **biais de la fausse efficacité apparente** d'une mesure de gestion en donne un exemple : une épizootie peut avoir tendance à décroître spontanément du fait de la diminution de la population d'individus réceptifs. Si des mesures de gestion ont été mises en œuvre, on peut, alors, croire qu'elles se sont avérées efficaces, sans que cela soit vraiment le cas.

La **gestion des agents pathogènes en milieu naturel** reste donc une **problématique complexe**. L'enjeu serait de dépasser la gestion d'urgence et de mettre en place des **stratégies globales de prévention**. Il s'agirait d'anticiper les facteurs de risques d'introduction d'un agent pathogène par des **mesures sanitaires concernant à la fois les cheptels domestiques et la faune sauvage**. Par exemple, le parc national des Ecrins a entrepris une campagne de sensibilisation à ce sujet. Pour chaque pathogène possiblement transmissible entre troupeau domestique et sauvages des fiches ont été réalisées. Ces fiches décrivent les manifestations et conséquences cliniques de ces virus, bactéries ou parasites sur les animaux et en détaillent les mesures de prévention spécifiques. Le renforcement de la veille sanitaire, la limitation des contacts physiques interspécifiques ou encore la gestion des cadavres ou des avortons sont des pistes pour cette prévention plus globale.

## CONCLUSION

La présence d'agents pathogènes dans les populations animales sauvages soulève plusieurs enjeux : gestion de ces populations ou risques sanitaires pour l'homme et les animaux domestiques par exemple. Depuis les années 1990, l'émergence d'un pestivirus dans les populations d'isards pyrénéennes a suscité des inquiétudes tant sur le plan de la dynamique des hôtes que sur le risque de transmission interspécifique ; des recherches ont été entamées depuis cette émergence.

**Divers scénarios épidémiologiques** de pestivirose ont été constatés en France et en Espagne : une endémie, une reprise de l'augmentation de la taille de population, ou encore une diminution de la taille de population sans épidémie observée. Des **souches virales spécifiques** sont impliquées. Les populations d'isards présentent une **démographie saisonnière** ainsi que des contacts hétérogènes entre individus selon l'âge et le sexe. La connaissance de la pestivirose chez l'isard reste, ainsi, parcellaire.

Dans cette thèse, un **modèle de la dynamique de propagation d'un pestivirus chez l'isard** a permis de cerner les processus à l'origine des différents scénarios précédents, mais aussi d'analyser des stratégies de gestion éventuelles. Des paramètres ont été estimés grâce aux simulations. Un modèle en compartiments à temps discret a été utilisé.

Les **mesures sanitaires et médicales envisageables** ont été décrites en supposant une mise en œuvre de 2013 à 2033. La **vaccination** permet une **augmentation de la taille de la population en 2033 et ce, quels que soient son quota ou sa durée**. Néanmoins, les **conséquences de l'hypothèse faite sur la durée de protection vaccinale** sont **très importantes** en termes d'évolution de la taille de cette population. La **chasse**, qu'elle soit **qualitative ou quantitative, fait chuter la taille de la population sans augmenter la séroprévalence**. La stratégie de « test et élimination » des virémiques offre, quant à elle, la possibilité d'augmenter la taille de la population mais diminue la séroprévalence. La **combinaison** d'une vaccination modérée et de « test et élimination » semble améliorer les résultats obtenus avec la vaccination seule.

Le **modèle déterministe** utilisé montre que la combinaison la plus efficace consiste à vacciner et à tester les animaux simultanément, même si ces mesures n'ont qu'un intérêt quantitativement limité si elles sont entreprises dans des proportions réalisables. Cependant, notre modèle (déterministe) rend compte du **pire scénario** et ne **prend pas en compte les phénomènes d'extinction virale**, très certainement favorisés par ces mesures. Ce travail illustre la complexité de la gestion des agents pathogènes en milieu naturel.

Le Professeur responsable  
VetAgro Sup campus vétérinaire



Le Directeur général  
VetAgro Sup campus vétérinaire

Par délégation  
Pr F. Grain - DEVE  
VetAgro Sup  
Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse



Service de Biostatistique  
Hospices Civils de Lyon  
Site Lacassagne  
162, Avenue Lacassagne  
69424 LYON CEDEX 03

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 24 SEP. 2013

Pour le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Études Médicales,  
Professeur F.N GILLY



Thèse de Léonilde FOCQUENOY





## BIBLIOGRAPHIE

- **AGNARSSON I., MAY-COLLADO L. (2008)** The phylogeny of Cetartiodactyla: The importance of dense taxon sampling, missing data, and the remarkable promise of cytochrome b to provide reliable species-level phylogenies. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 48, 964–985.
- **ALLAINE D., MENAUT P., CATUSSE M., GAILLARD J.M, PEPIN D. (1991)** Estimation des taux de survie par sexe chez l'isard adulte (*Rupicapra rupicapra*). *Gibier Faune Sauvage* 8, 55-64.
- **ANDERSON C., SAWYER M, HIGGINS .J, EAST N., OSBURN B. (1987)** Experimentally induced ovine border disease: extensive hypomyelination with minimal viral antigen in neonatal spinal cord. *American Journal of Veterinary Research* 48 :499-503.
- **ANNE S. (2012)** Vaccination contre la maladie des frontières (Border disease) chez le mouton : premiers essais d'efficacité du vaccin inactivé Bovilis-BVD. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 94 pp.
- **ANSES (2013)** Avis relatif aux mesures à prendre sur les bouquetins pour lutter contre la brucellose sur le massif du Bargy, Haute Savoie. Saisine n° « 2013-SA-0129». 4 septembre 2013.  
<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SANT2013sa0129.pdf>
- **ARGÜELLO A., CASTRO N., ZAMORANO M.J., CASTROALONSO A., CAPOTE J. (2004)** Passive transfer of immunity in kid goats fed refrigerated and frozen goat colostrum and commercial sheep colostrum. *Small Ruminant Research* 54 237–241.
- **ARNAL M.C., FERNANDEZ-DE-LUCO D., RIBA L., MALEY M., GILRAY J., WILLOUGHBY K., VILCEK S., NETTLETON P.F. (2004)** A novel pestivirus associated with deaths in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*). *Journal of General Virology*, 85: 3653-3657.
- **ARTOIS M., BLANCOU J., DUPEYROUX O., GILOT-FROMONT E. (2010)** Gestion des maladies infectieuses dans la faune sauvage in GAUTHIER-CLERC M. & THOMAS F. *Ecologie de la santé et biodiversité. DE BOECK Partie 3 Chapitre 3 p.325-345.*
- **ALZIEU J.P., MOULIGNIE M., DEPLANCHE M., LACROUX C., MEYER G., LETELLIER C., EKHOFS P., SCHELCHER F. (2004)** Première description d'une pestivirose de l'isard (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*). *Bulletin de l'Académie Vétérinaire*, 157, 49-54.
- **BARLOW R.M, RENNIE J.C, KEIR W.A., GARDINER A.AC, VANTSIS J.T (1975)** Experiments in Border disease: 7. the disease in goats. *Journal of Comparative Pathology*. 85. 291-297.
- **BAUER J.J (1985)** Fecundity patterns of stable and colonizing chamois populations of New-Zealand and Europe. *The biology and management of mountains ungulates*, LOVAR S., ed, Londres: Croomhelm, 154-165.

- **BERRIATUA E., BARANDIKA J., ADURIZ G., ATXAERANDIO R., GARRIDO J., GARCIA-PEREZ A.L. (2004)** Age-specific seroprevalence of Border disease virus and presence of persistently infected sheep in Basque dairy-sheep flocks. (2004) *Vet J* 168: 336-342.
- **BECHER P., AVALOS RAMIREZ R., ORLICH M., CEDILLO ROSALES S., K.NIG M., SCHWEIZER M., STALDER H., SCHIRRMER H., THIEL H.J. (2003)** Genetic and antigenic characterization of novel pestivirus genotypes : implications for classification. *Virology*, 311: 96-104.
- **BONENFANT C., GAILLARD J.M, COULSON T., FESTA-BIANCHET M., LOISON A., GAREL M., (2009)** Empirical Evidence of Density-Dependence in Populations of Large Herbivores. , *Advances in Ecological Research*. 41, 313–357.
- **BONNIWELL M.A., NETTLETON P.F., GARDINER A.C., BARLOW R.M., GILMOUR J.S. (1987)** Border disease without nervous signs or fleece changes, *Vet Rec* 120: 246-249.
- **BRADFORD P.SMITH (2009)** Large animal internal medicine Mosby Elsevier 4th edition.
- **BRAUN U., SCHONMANN M., EHRENSPERGER F., HILBE M., BRUNNER D., STARKK.D.C. et al. (1998)** Epidemiology of Bovine Virus Diarrhoea in Cattle on Communal Alpine Pastures in Switzerland. *J Vet Med A* 45: 445-452.
- **BRUN A., LACOSTE F., REYNAUD G., KATO F. & SAINT-MARC B. (1993)** Evaluation of the potency of an inactivated vaccine against border disease pestivirus infection in sheep. *Proceedings of the Second Symposium on Pestiviruses*, Edwards S., ed. Fondation Marcel Merieux, Annecy, France, 257–259.
- **BRUSCHKE CHRISTIANNE J.M\*, PIET A. VAN RIJN, ROB J.M. MOORMANN, JAN T. VAN OIRSCHOT (1996)** Antigenically different pestivirus strains induce congenital infection in sheep: a model for bovine virus diarrhea virus vaccine efficacy studies *Veterinary Microbiology* 50 33-43.
- **CABEZON O., ROSELL R., VELARDE R., MENTABERRE G., CASAS-DIAZ E., LAVIN S., MARCO I. (2010).**Border disease virus shedding and detection in naturally infected Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) *J Vet Diagn Invest* 22:744–747.
- **CABEZON, O., VELARDE, R., MENTABERRE, G., FERNANDEZ-SIRERA, L., CASAS-DIAZ, E., LOPEZ-OLVERA, J., SERRANO, E., ROSELL, R., RIQUELME, C., LAVIN, S., SEGALÉS, J., MARCO, I. (2011).** Experimental infection with chamois border disease virus causes long-lasting viraemia and disease in Pyrenean chamois (*Rupicapra Pyrenaica*). *Journal of General Virology.*, 92, 2494-2501.
- **CARLSSON U. (1991)** Border disease in sheep caused by transmission of virus from cattle persistently infected with bovine viral diarrhea. *Vet. Rec*; 128:145-1477.
- **CAZAJOUS T. (2002)** Etude socio-spatiale de l'isard et application à sa chasse. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 123pp. p.79.
- **CHAPPUIS G., BRUN A., KATO F., DAUVERGNE M., REYNAUD G., DURET C. (1986)** Serological and immunological studies following the isolation of a pestivirus during an

outbreak of petega ovina on sheep (Aveyron, France). *Pestiviroses of sheep and cattle: new knowledge, use for a control strategy*, Paris, 6-7 Novembre 1986, Maisons-Alfort.

- **CHERRY, B., REEVES, M. & SMITH, G. (1998)** Evaluation of bovine viral diarrhoea virus control using a mathematical model of infection dynamics. *Preventive Veterinary Medicine* 33, 91–108.
- **CHOISY M. (2010)** Modélisation mathématique en épidémiologie. in GAUTHIER-CLERC M. & THOMAS F. *Ecologie de la santé et biodiversité*. DE BOECK Partie 1 Chapitre 3 p.325-345.
- **CHOISY M., ROHANI P. (2006)** Harvesting can increase severity of wildlife disease epidemics *Proc. R. Soc. B*, 273.
- **COLLETT M. S., MOENNIG V., HORZINEK M. C. (1989)** Review article: Recent advances in pestivirus research. *J. Gen. Virol.*, 70, 253-266.
- **COLLETT M. S. (1992)** Molecular genetics of pestiviruses. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 15, 145-154.
- **CORLATTI L., LEBL K., FILLI F., RUF D. T. (2012)** Unbiased sex-specific survival in Alpine chamois. *Mammalian Biology* 77 135–139.
- **CORTI R. (2002)** *Le chamois et l'isard*. Brochure technique de l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage, Centre National d'Etude et de Recherche Appliquée sur la faune de montagne.36 p.
- **CORTI R., MAISTRE du CHAMBON, H. (1990)** Le plan de chasse au chamois et à l'isard. *Supplément au Bull. Mens. ONC*, 145, 8 p.
- **COUTURIER M. (1964)** *Le gibier des montagnes françaises*. Ed. Arthaud, Grenoble.; 472 pp ; 81-134.
- **CRAMPE, J. P. (1997)** Caractéristiques biodémographiques d'une population d'isards (*Rupicapra p. pyrenaïca*) dans le Parc National des Pyrénées, en vallée de Cauterets. - *Documents scientifiques du Parc National des Pyrénées*, 31, - 169 p.
- **CRANWELL M.P., OTTER A., ERRIGTON J., HOGG R.A., WAKELEY P., SANDVIK T. (2007)** Detection of Border Disease virus in cattle. *Vet Rec* 161 : 211-212.
- **DECARO N., MARI V., SCIARRETTA R. et al. (2013)** Comparison of the cross-antibody response induced in sheep by inactivated bovine viral diarrhoea virus 1 and Hobi-like pestivirus. *Research in Veterinary Science*. 94 806–808.
- **DELMAS P. (2004)** Pierre-françois Verhulst et la loi logistique de la population *Mathématiques et science humaines*, 167, 51-81.
- **DEPNER K.R., HUBSCHLE O.J.B, LIESS B. (1990)** Transplacental transmission of B.V.D virus following experimental inoculation of goats at different stages of gestation. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 97. 421-423.

- **ECKERT, R. (1989)** La reproduction de l'isard, *Rupicapra rupicapra*. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 60 p.
- **ELAZHARY M., FRECHETTE J.L, SILIM A., ROY R.S (1981)** Serological evidence of some bovine virus in the caribou *Caribou Rangifer tarandu caribou* in Quebec. *Journal of wildlife disease* 17:609-612.
- **EZANNO P., FOURICHON C., SEEGER H. (2008)** Influence of herd structure and type of virus introduction on the spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) within a dairy herd. *Vet Res* 39:39.
- **EZANNO P., FOURICHON C., VIET A., SEEGER H. (2007)** Sensitivity analysis to identify key-parameters in modelling the spread of bovine viral diarrhoea virus in a dairy herd. *Preventive Veterinary Medicine* 80, 49–64 .
- **FERNÁNDEZ SIRERA L. (2012)** Epidemiology of pestivirus infection in pyrenean chamois (*rupicapra pyrenaica pyrenaica*) and other wild and domestic ruminants. Tesi doctoral Departament de Medicina i Cirurgia Animals Facultat de Veterinària Universitat Autònoma de Barcelona.
- **FERNÁNDEZ-SIRERA L., CABEZON O., ALLEPUZ A., ROSELL R., RIQUELME C., SERRANO E., LAVIN L., MARCO I (2012a)** New scenarios of border disease virus infection in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*), non publié.
- **FERNÁNDEZ-SIRERA L., CABEZON,O., ROSELL R.,LOPEZ-OLVER J-R, SERRANO E., MENTABERRE G., CASAS E., NAVARRO N., FERNANDEZ-AGUILAR X., LAVIN S. MARCO I. (2012b)**. Border disease virus in a pyrenean chamois (*rupicapra pyrenaica Pyrenaica*) population in the eastern pyrenees is self-maintained without Demographic effects, non publié.
- **FERNÁNDEZ -SIRERA L., MENTABERRE, G., LOPEZ-OLVERA, J.R., CUENCA, R., LAVIN, S., MARCO, I. (2011)** Haematology and serum chemistry of Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) naturally infected with a border disease virus. *Research in Veterinary Science.* 90, 463-467.
- **FERNÁNDEZ-SIRERA L., RIBA L., CABEZÓN O., ROSELL R., SERRANO E., LAVÍN S., MARCO I. (2012c)** Surveillance of border disease in wild ungulates and the first outbreak of disease in pyrenean chamois (*rupicapra pyrenaica pyrenaica*) in Andorra, non publié.
- **FESTA-BIANCHET M., GAILLARD J.M, D. CÔTÉ S. (2003)** Variable age structure and apparent density dependence in survival of adult ungulates. *Journal of Animal Ecology.* 72, 640–649.
- **FOUCRAS G., CORBIERE F., TASCA C., PICHEREAUX C., CAUBET C., TRUMEL C., LACROUX C., FRANCHI C., BURLET-SCHILTZ O., SCHELCHER F. (2011)** Alloantibodies against MHC class I: a novel mechanism of neonatal pancytopenia linked to vaccination. *. J Immunol.* 187(12):6564-70.

- **FRASER G.C.J.R, LITTLEJOHNS I.R., MOYLE A. (1981)** The isolation of a probable pestivirus from a goat. *Aust Vet J.* 57. 197-198.
- **FROLICH K., JUNG S., LUDWIG A., LIECKFELDT D., GIBERT P., GAUTHIER D., HARS J. (2005)** Detection of a newly described pestivirus of pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*) in France. *Journal of Wildlife Diseases*, 41(3): 606-610.
- **FROMONT E., ARTOIS M., LANGLAIS M., COURCHAMP F., PONTIER D. (1997)** Modelling the Feline Leukemia Virus (FeLV) in Natural Populations of Cats (*Felis catus*) *Theoretical Population Biology* (52), 60–70.
- **FUX R., WOLF G. (2012)** Transient elimination of circulating bovine viral diarrhoea virus by colostral antibodies in persistently infected calves: a pitfall for BVDV-eradication programs? *Veterinary Microbiology* 161 13–19.
- **GAILLARD, J. M., FESTA-BIANCHET, M., YOCCOZ, N., LOISON, A., TOIGO, C. (2000)** Temporal variation in fitness components and population dynamics of large herbivores. *Annual Review of Ecology and Systematics* 367–393.
- **GARDINER A.C., BARLOW R.M (1981)** Vertical transmission of border disease infection. *J. Comp. Path.* 91. 467-470.
- **GARDINER A.C., BARLOW R.M., RENNIE J.C., KEIR W.A. (1972)** Experiments in Border disease. 5 preliminary investigations on the nature of the agent. *Journ. Comp. Path.*, 82, 159-161.
- **GIANGASPERO M. & HARASAWA R. (2004)** Genetic Variety of Bovine viral diarrhea virus 2 Strains Isolated from sheep. *J Vet Med Sci* 66 (3) : 323-326.
- **GIANGASPERO M., HARASAWA R. (2011)** Species characterization in the genus Pestivirus according to palindromic nucleotide substitutions in the 5'-untranslated region. *Journal of Virological Methods* 174 166–172.
- **GIAMMARIOLI M., LA ROCCA S.A., STEINBACH F., CASCIARI C., DE MIA G.M. (2011)** Genetic and antigenic typing of border disease virus (BDV) isolates from Italy reveals existence of a novel BDV group. *Vet Microbiol.* 147: 231-236.
- **GRENFELL B. T.&HARWOOD J. (1997)** *Metapopulation dynamics of infectious diseases.* TREE, 12, 395-399.
- **GUBERTI, V., RUTILI, D., FERRARI, G., PATTÀ, C., OGGIANO, A. (1998)** Estimate the threshold abundance for the persistence of classical swine fever in the wild boar population of the eastern Sardinia in Measures to Control Classical Swine Fever in European Wild Boar, European Commission, Perugia, Italy, 6–7 April 1998, doc. IV/7196/98, pp. 54–61.
- **HARS J., GAUTHIER D. (1984)** Suivi de l'évolution de la kérato-conjonctivite sur le peuplement d'ongulés sauvages du Parc National de la Vanoise en 1983. *Travaux Scientifiques du Parc National de la Vanoise* 14:157–210.

- **HETHCOTE H.W.(2000)** The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 42, 599-653.
- **HOUE H. (1999)** Epidemiologic features and economical importance of bovine viral diarrhoea virus infections. *Vet Microbiol* 64: 89-107.
- **HUCK R.A (1973)** Transmisson of Border disease in goats. *Vet Rec.* 92. 151.
- **HUGUES L.E., KERSHAW G.F., SHAW I.G. (1959)** “B” or Border disease. An undescribed disease of sheep. *Vet Rec* 71: 313-317.
- **HURTADO A., ADURIZ G., GOMEZ N., OPORTO B., JUSTE R.A. , LAVIN S., LOPEZ-OLVERA J.R., MARCO I. (2004)** Molecular identificaion of a new pestivirus associated with increased mortality in the pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*) in Spain. *Journal of Wild Diseases*, 40(4): 796- 800.
- **HURTADO A., GARCIA-PÉREZ A.L., ADURIZ G., JUSTE R.A. (2003)** Genetic diversity of ruminant pestiviruses from Spain. *Virus Res* 92 (1) : 67-73.
- **HUSSIN AA, WOLDEHIVET Z. (1994)** Border disease virus: a review, *Vet Bull*, 64:1131-1151.
- **JORI F., BRAHMBHATT D., FOSGATE G., THOMPSON P., BUDKE C., WARD M., FERGUSONE K., GUMMOW B. (2011)** A questionnaire-based evaluation of the veterinary cordon fence separating wildlife and livestock along the boundary of the Kruger National Park, *South Africa Preventive Veterinary Medicine* 100, 210– 220.
- **JULIA S., CRAIG M.I., JIMENEZ L.S., PINTO G.B., WEBER E.L (2009)** First report of BVDV circulation in sheep in Argentina. *Prev Vet Med*, 90 : 274-277.
- **KADEN, V., RENNER, C., ROTHER, A., LANGE, A., HANELA GOSSGER, K. (2003)** Evaluation of the oral immunisation of wild boar against classical swine fever in Baden–Wurttemberg. *Berl. Munch. Tierarztl.Wochenschr.* 116, 362–367.
- **KEELING M.J & ROHANI P. (2007)** *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* Princeton University Press. 408 pp.
- **KRAABEL B.J., MILLER M.W., CONLON J.A., MCNEIL H.J.(1998)** Evaluation of a multivalent *Pasteurella haemolytica* vaccine in bighorn sheep: protection from experimental challenge. *Journal of Wildlife Diseases*;34, 325-33.
- **KRAMER-SCHADT S., FERNÁNDEZ N., EISINGER D., GRIMM V., THULKE H.-H. (2009)** Individual variations in infectiousness explain long-term disease persistence in wildlife populations. *Oikos* 118, 199–208.
- **KRAMETTER R., NIELSEN, S.S., LOITSCH, A., FROETSCHER, W., BENETKA, V., MOESTL, K.,DUENSER, M., PREYLER, B., THEINER, A., BENETKA, V., MOESTL, K., BAUMGARTNER, W. (2010)** Pestivirus infection in sheep and goats in West Austria. *Veterinary Journal.* 186, 342-346.

- **LAMONTAGNE L., ROY R. (1984)** Presence of antibodies to viral diarrhea-mucosal disease virus in sheep and goat flocks in Quebec. *Can. J. Comp Med.* 48. 225-227.
- **LANGE M., KRAMER-SCHADT S., BLOMEC S., BEERC M., THULKEA H. (2012)** Disease severity declines over time after a wild boar population has been affected by classical swine fever—Legend or actual epidemiological process? *Preventive Veterinary Medicine.* 106 p.185– 195.
- **LARGO, E., GAILLARD, J-M., FESTA-BIANCHET, M., TOIGO, C., BASSANO, B., CORTOT, H., FARNY, G., LEQUETTE, B., GAUTHIER, D. & MARTINOT, J-P. (2008)** Can ground counts reliably monitor ibex *Capra ibex* populations? *Wildl.Biol.* 14: 489-499.
- **LOEFFEN W., VAN BEUNINGEN A., QUAK S., ELBERS W. (2009)** Seroprevalence and risk factors for the presence of ruminant pestiviruses in the Dutch swine population. *Veterinary Microbiology.* 136 240–245.
- **LOISON A. (1995)** Approches intra- et interspécifiques de la dynamique des populations: l'exemple du chamois. Thèse d'université. Lyon 1, France. 311 p.
- **LOISON A. (2003).** Démographie comparée de l'isard et du chamois. Premières journées Pyrénéennes sur l'Isard. Communication. Jaca (Espagne), mars 2003, non publié.
- **LOISON A., FESTA-BIANCHET, M., GAILLARD, J. M., JORGENSEN, J. & JULLIEN, J. M. (1999)** Age-specific survival in five populations of ungulates: evidence of senescence. *Ecology* 80, 2539–2554
- **LOKEN T. (1987)** Experimentally-induced Border disease in goats. *J. Comp. Path.* 97. 85-89 .
- **LOKEN T. (1990)** pestivirus infection in Norway. Epidemiological studies in goats. *Journal of Comparative Pathology*, Volume 103, Issue 1, Pages 1-10
- **LOKEN, T. (1995)** Ruminant pestivirus infections in animals other than cattle and sheep. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.* 11, 597-614.
- **LOKEN T., BJERKÄS I. (1991)** Experimental pestivirus infection in pregnant goats *J.Comp.Path.* 105. 123-140.
- **LOKEN T., BJERKÄS I., HYLLSETH B. (1982)** Border disease in goats in Norway. *Res. Vet. Sci.* 33. 130-131.
- **LOKEN T. KROGSRUD J. BJERKAS I. (1991)** Outbreak of Border disease in goats induced by a pestivirus-contaminated orf vaccine, with virus transmission to sheep and cattle. *J. Comp. Path.* 104. 195-209.
- **MARCO I., CABEZON O., ROSELL R., FERNANDEZ-SIRERA L., ALLEPUZ A, LAVIN S. (2011)** Retrospective study of pestivirus infection in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) and other ungulates in the Pyrenees (NE Spain) *Veterinary Microbiology* 149 17–22.

- **MARCO I., LOPEZ-OLVERA J.R., ROSELL R., VIDAL E., HURTADO A., JUSTE R., PUMAROLA M., LAVIN S. (2007)** Severe outbreak of disease in the southern chamois (*Rupicapra pyrenaica*) associated with border disease virus infection. *Vet. Microbiol.*, 120 :33-4.
- **MARCO I., ROSELL R., CABEZON O., MENTABERRE G., CASAS E., VELARDE R., LAVIN S. (2009)** Border Disease virus among Chamois, Spain. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 15, No. 3.
- **MARCO I., ROSELL R., CABEZON O., MENTABERRE G., CASAS E., VELARDE R., LOPEZ-OLVERA J.R., HURTADO A., LAVIN S. (2008)** Epidemiological study of border disease virus infection in Southern chamois after an outbreak of disease in the Pyrenees (NE Spain). *Vet. Microbiol.*, 127 : 29-38.
- **MARCO I., LAVIN S. (2003)** Pestivirus in Chamois from the Catalan Pyrenees (NE Spain) in 2001 and 2002 JANUARY, *Wildlife Diseases Newsletter JWD* Vol. 39: No. 1 15.
- **MARTIN C, DUQUESNE V, GUIBERT JM, PULIDO C, GILOT-FROMONT E, GIBERT P, VELARDE R, THIÉRY R, MARCO I, DUBOIS E. (2013)** Experimental infection of pregnant Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) with border disease virus subtype 4. 2013 J Wildl Dis. Jan;49(1):55-68.
- **MARTIN, C., LETELLIER, C., CAIJ, B., GAUTHIER, D., JEAN, N., SHAFFII, A., SAEGERMAN, C. (2011)** Epidemiology of Pestivirus infection in wild ungulates of the French South Alps. *Veterinary Microbiology*. 147, 320-328.
- **MATHEVET P., PETILLON Y., ARVEUX E. & SELLAL E. (2005)** Isolement d'une souche originale de virus Border Disease (BDV4) sur des ovins malades. Rapport interne Merial, 6 pp.
- **MCKINLEY, T., COOK, A. & DEARDON, R. (2009)** Inference in epidemic models without likelihoods. *The International Journal of Biostatistics*.
- **MEYERS G., TAUTZ N., STARK R. (1992)** Rearrangement of viral sequences in cytopathogenic pestiviruses. *Virology* 191 : 368-386.
- **MEYLING , A. AND A.M JENSEN (1990)** Epidemiology of bovine virus diarrhoea virus *Revue scientifique et technique OIE* 9 75-93 et Tarry, DW, L Bernal and S.Edwards. 1991. Transmissions of bovine virus diarrhea virus by blood feeding flies. *Veterinary records* 128:32-84;
- **MOENNIG V. (1990)** Pestiviruses: a review. *Vet. Microbiol*, 23 : 35-54.
- **MONAGHAN P., CHARMANTIER, A., NUSSEY,D.H. & RICKLEFS,R.E. (2008)** The evolutionary ecology of senescence. *Functional Ecology*, 22, 371-378.
- **NASCETTI G., LOVARI S., LANFRANCHI P., BERDUCOU C., MATTIUCCI S., ROSSI L., BULLINI L. (1985)** Revision of *Rupicapra* genus III Electrophoretic studies demonstrating species distinction of chamois population of the Alps from those of the Apennine and



Pyrenees. The *Biology and management of mountain ungulates*. Lovari S., Ed. Londres : Croom Helm, Beckenham. 56-61.

- **NETTLETON P.F. (1990)** Pestivirus infections in ruminants other than cattle. *Rev Sci Tech.* 9 (1) : 131-50
- **NETTLETON PF, ENTRICAN G. (1995)** Ruminant pestiviruses *Br. vet J.*, 1995;151:615.
- **NETTLETON P.F., GILMOUR J.S., HERRING J.A., SINCLAIR J.A. (1992)** The production and survival of lambs persistently infected with border disease virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Disease.* 15 : 179-188
- **NETTLETON PF, GILRAY JA, RUSSO P, DLISSI E (1998)** Border disease of sheep and goats *Vet research.*29:327-340.
- **NEWCOMER B., GIVENS D. (2013)** Approved and experimental countermeasures against pestiviral diseases: Bovine viral diarrhea, classical swine fever and border disease. *Antiviral Research* 100. 133–150.
- **OLAFSON, P., A. D. MAC CALLUM, A. FOX. (1946)** An Apparently New Transmissible Disease of Cattle. *Cornell Vet.* 36: 205-213.
- **OLSEN S.C., JENSEN A., STOFFREGEN W., PALMER M. (2003)** Efficacy of calfhooed vaccination with Brucella abortus strain RB51 in protecting bison against brucellosis. *Research in Veterinary Science* 74, 17–22.
- **OLSEN S.C., CHRISTIE R., GRAINGER D.W, STOFFREGEN W. (2006)** Immunologic responses of bison to vaccination with Brucella abortus strain RB51: Comparison of parenteral to ballistic delivery via compressed pellets or photopolymerized hydrogels; *Vaccine* 24, 1346–1353.
- **PATEL JR, DIDLICK S, QUINTON J. (2005)** Variation in immunogenicity of ruminant pestiviruses as determined by the neutralization assay. *The Veterinary Journal*, 169, 468-472.
- **PATON, D.J. (1995)** Pestivirus diversity, *J.Comp.Pathol.* 112, 215-236.
- **PATON D.J, LOWINGS J.P. ET BARRET A.D.T. (1992)** - Epitope mapping of the gp53 envelope protein of bovine viral diarrhea virus. *Arch. Virology*, 190: 763-772.
- **PEREZ T., ALBORNOZ J., DOMINGUEZ A. (2002)**, Phylogeography of chamois (*Rupicapra* spp.) inferred from microsatellites. *Molecular Phylogenetics and Evolution.* 25, 524–534.
- **PESCE, J. P., CHARRY, J. C. (1992)** - Plan de chasse du grand gibier, réglementation actuelle, réalités et réflexions. *Bull. Mens. ONC*, n°167, avril, 50-53.
- **PIOZ M., GIBERT P., ARTOIS M., FROMONT E. (2005)** Epidémiologie du *Pestivirus* de l'isard (*Rupicapra pyrenaïca*) et relation avec la dynamique de la population dans la RNCFS d'Orlu. Communication GEEFSM La Cortinada Andorre.

- **PIOZ M., LOISON A., GAUTHIER D., GIBERT P., JULLIEN J., ARTOIS M., GILOT-FROMONT E. (2008)** Diseases and reproductive success in a wild mammal: example in the alpine chamois. *Oecologia* 155:691–704.
- **PIOZ M., LOISON A., GIBERT P., DUBRAY D., MENAUT P., LE TALLEC B., ARTOIS M., GILOT-FROMONT E. (2007)** Transmission of a *Pestivirus* infection in a population of Pyrenean chamois. *Vet. Microbiol.* 119, 19-30.
- **PIOZ M.** Assessing the impact of parasites on survival in wildlife: Pestivirus in chamois as a case study. (*in prep.*) .
- **PONCELET J-L. (2001)** Vaccins ovins et caprins disponibles en France In: Comptes rendus des Journées nationales GTV. Clermont Ferrand, 30-31 mai et 1er juin 2001. Paris : SNGTV, 287-293
- **PONCELET. JL, INQUIMBERT. JL, BAREILLE.S. (2007)** Maîtrise de la Border Disease (BD) par la vaccination BVD. Un exemple dans un troupeau de grande taille (1400 femelles) In Comptes rendus des Journées nationales GTV Nantes 2007.Paris: SNGTV, 699-701.
- **POUBELLE F., GAUTHIER D., PERRIER J., MARTINE O. (1988)** Etude démographique de deux populations de chamois (*Rupicapra rupicapra*) dans le massif de la Vanoise (Savoie-France) : Comparaison entre une population située en zone protégée et une population située en zone chassée. Symp. Intern. sur la chasse. 25/26 Octobre 1988, Lyubljan . CIC., 25-40 pp
- **PREFECTURE DE L'ARIEGE :** <http://www.ariège.pref.gouv.fr/> (consulté le 12/07/13)
- **PRESI P., STRUNCHEN R., KNIGHT-JONES T., SCHOLL S., HEIM D. (2011)** Bovine viral diarrhoea (BVD) radication in Switzerland Experiences of the first two years. *Prev Vet Med.* 99: 112-121.
- **PUGH D.G , BAIRD A.N. (2002)** *Sheep and goat medicine*, Elsevier, p500-501.
- **RICHARD-HANSEN C. (1992)** Socialisation et Modalités d'Organisation Sociale chez l'Isard (*Rupicapra pyrenaica p.*) dans le cadre des théories systématiques et d'auto-organisation. Implications évolutives.- Toulouse : Univ. P. Sabatier et Inst. Rech. Gds Mamm. Doct. Biol. Comportement, 82 p.
- **RICHOMME C., GAUTHIER D., FROMONT E. (2006)** Contact rates and exposure to interspecies disease transmission in mountain ungulates. *Epidemiol. Infect.*, 134, 24-30.
- **ROSSI, S., FROMONT, E., PONTIER, D., CRUCIERE, C., HARS, J., BARRAT, J., PACHOLEK, X., ARTOIS, M. (2005)** Incidence and persistence of classical swine fever in free-ranging wild boar (*Sus scrofa*). *Epidemiology and Infection* 133, 559–568.
- **ROSSI, S., POL, F., FOROT, B., MASSE-PROVIN, N., RIGAUX, S., BRONNER, A., LEPOTIER, M.-F. (2010)** Preventive vaccination contributes to control classical swine fever in wild boar (*Sus scrofa sp.*).*Veterinary Microbiology* 142 (1–2), 99–107.

- **SAUVAGE F., PONTIER D. (2005)** Intérêt des modèles déterministes et stochastiques en épidémiologie des maladies infectieuses : Exemple du hantavirus Puumala. *Epidémiol. et santé anim.*, 47, 63-82 .
- **SCHANK C.C (1985)** Inter- and Intra- sexual segregation of chamois (*Rupicapra Rupicapra*) by altitude and habita during summer. *Zeitschrift für Säügetierkunde*. 50: 117-125.
- **SCHELCHER F, VALARCHER JF, FOUCRAS G. (1997)** Particularités immunitaires périnatales et stratégies vaccinales. In : Société Française de Buriatrie, Editor. Paris, 267-277.
- **SCILAB (2012)** S. E. e. C. Scilab : Le logiciel open source gratuit de calcul numérique. Scilab Enterprises et Consortium Scilab, Digiteo, Paris, France.
- **SMITH, G. & CHEESEMAN, C. (2002)** A mathematical model for the control of diseases in wildlife populations: culling, vaccination and fertility control. *Ecological Modelling* 150, 45–53.
- **STRONG R., LA ROCCA S.A., IBATA G., SANDVIK T. (2010)** Antigenic and genetic characterization of Border disease viruses isolated from UK cattle. *Vet Microbiol* 141 : 208- 215.
- **TANAKA, M. M., FRANCIS, A., LUCIANI, F. & SISSON, S. (2006)** Using approximate Bayesian computation to estimate tuberculosis transmission parameters from genotype data. *Genetics* 173, 1511–1520.
- **TARRY DW, BERNAL L., EDWARDS.S. (1991)** Transmissions of bovine virus diarrhea virus by blood feeding flies. *Veterinary records* 1991 128:32-84
- **TERPSTRA C. (1985)** Border disease: a congenital infection of small ruminants. *Progress in Veterinary Microbiology and Immunology*.1. 175-198.
- **TSOULARIS A., WALLACE J. (2002)** Analysis of logistic growth models; *Mathematical Biosciences*. 179, 21–55.
- **VALLERON, A. (2000)** Les rôles de la modélisation en épidémiologie. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série 3, Sciences de la vie 323, 429–433.
- **VALDAZO-GONZALEZ B., LVAREZ-MARTINEZ M.A., GREISER-WILKE I. (2006)** Genetic typing and prevalence of Border disease virus (BDV)in small ruminant flocks in Spain. *Veterinary Microbiology* 117; 141–153.
- **VAUTRAIN G. (2007)** Le pestivirus de l'isard, étude expérimentale de l'infection intra- et interspécifique. Thèse d'exercice vétérinaire soutenue à Toulouse.
- **VANTSIS J.T., RENNIE J.C., GARDINER A.C., WELLS P.W., BARLOW R.M. & MARTIN W.B. (1980)** Immunisation against Border disease. *J. Comp. Path.*, 90, 349–354.

- **VILCEK S., NETTLETON P.F, PATON D.J., BELÁK S. (1997)** Molecular characterization of ovine pestiviruses. *J Gen Virol* 78 : 725-735.
- **VILCEK S., NETTLETON P.F. (2006)** Pestiviruses in wild animals. *Vet. Microbiol.*, 116 : 1-12.
- **VILCEK S., WILLOUGHBY K., NETTLETON P., BECHER P. (2010)** Complete genomic sequence of a border disease virus isolated from Pyrenean chamois. *Virus Research* 152 164–168.
- **VON RUDEN, S., STAUBACH, C., KADEN, K., HESS, R.G., BLICKE, J., KUEHNE, S.,SONNENBURG, S., FROELICH, A., TEUFFERT, J., MOENNIG, V. (2008)** Retrospective analysis of the oral immunisation of wild boar populations against classical swine fever virus (CSFV) in region Eifel of Rhineland-Palatinate. *Vet. Microbiol.* 132, 29–38.
- **WEBER E. (2004).** *El rebeco norteno y meridional*. Omega,Barcelona.
- **WEBER E. (2001)** *Le chamois et l'isard*. Delachaux et Niestlé. 192p.
- **WEILAND F. (1999)** Localization of pestiviral envelope proteins E(rns) and E2 at the cell surface and on isolated particles. *J. Gen. Virol*; 80(5): 1157-65.
- **WILLOUGHBY K., VALADZO-GONZALES B., MALEY M., GILTRAY J., NETTLETON P.F.(2006)** Development of real time RT-PCR to detect and type ovine pestiviruses. *J Virol Methods* 132: 187-194.
- **WOBESER G. (2002)** Disease management strategies for wildlife. *Rev Sci Tech.* 2002 21(1):159-78.
- **WOODROFFE, R., DONNELLY, C.A., COX, D.R., BOURNE, F.J., CHEESEMAN, C.L., DELAHAY, R.J., GETTINBY, G., MCINERNEY, J.P., & MORRISON, W.I. (2006)** Effects of culling on badger (*Meles meles*) spatial organization: implications for the control of bovine tuberculosis. *Journal of Applied Ecology*, 43, 1-10.



**NOM et PRÉNOM :** FOCQUENOY Léonilde

**TITRE :** LA PESTIVIROSE DE L'ISARD, MODELISATION EPIDEMIOLOGIQUE ET ANALYSE DE MESURES DE GESTION.

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire :** Lyon, 2013.

**RÉSUMÉ :**

Depuis les années 2000, l'infection de l'isard par des pestivirus a abouti à **différentes situations épidémiologiques** en France et en Espagne. La **possibilité de franchissement de la barrière d'espèce** et de **transmission verticale** (susceptible d'engendrer un **infecté permanent immunotolérant**) sont les propriétés majeures des pestivirus.

L'isard présente une **démographie particulière** : elle est saisonnière et les contacts entre individus sont hétérogènes, selon l'âge et le sexe.

Si les pestivirus ovins et caprins sont assez bien connus, la compréhension de l'impact d'un pestivirus sur la dynamique d'une population d'isards reste limitée.

Une modélisation de la propagation d'un pestivirus dans une population d'isards a été entreprise. Elle représente les connaissances actuelles et permet d'identifier les processus importants qui ont généré les situations épidémiologiques observées. Le modèle a, en outre, permis d'estimer des paramètres épidémiologiques inconnus.

Enfin, des mesures de gestion médicale ou sanitaire d'une pestivirose de l'isard ont été évaluées. Le **modèle déterministe** utilisé montre que la combinaison la plus efficace consiste à vacciner et à tester les animaux simultanément. La chasse ne semble pas avoir d'intérêt dans les conditions de notre étude.

La gestion des agents pathogènes en milieu naturel reste, néanmoins, une problématique complexe. L'idéal serait la mise en place de stratégies globales de prévention. Des mesures sanitaires concernant à la fois les animaux sauvages et domestiques permettraient d'anticiper les facteurs de risques d'introduction d'un agent pathogène.

**MOTS CLÉS :**

- Isard
- Pestivirus
- Modèles biologiques
- Animaux -- Populations -- Gestion

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur René ECOCHARD  
1<sup>er</sup> Assesseur : Madame le Professeur Emmanuelle GILOT-FROMONT  
2<sup>ème</sup> Assesseur : Monsieur le Professeur Michel PEPIN

**DATE DE SOUTENANCE :** 18 octobre 2013.

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 1 Allée Chantecler  
59650 Villeneuve d'Ascq