

Le pestivirus et les isards, une interaction durable

EMMANUELLE GILOT-FROMONT¹, KÉVIN FOULCHÉ², YVETTE GAME³,
PAULINE EZANNO⁴, IGNASI MARCO⁵, PHILIPPE GIBERT⁶

¹ VetAgro-sup – Marcy-L'étoile ; UMR 5558 LBBE, Université Lyon 1 – Villeurbanne.

² ONCFS, Délégation interrégionale Sud-Ouest – Toulouse.

³ Laboratoire départemental d'analyses vétérinaires de la Savoie – Chambéry.

⁴ Inra, Oniris, LUNAM Université, UMR 1300 Biologie, épidémiologie et analyse de risque en santé animale BioEpAR – Nantes.

⁵ Servei d'Ecopatologia de Fauna Salvatge (SEFaS), Departament de Medicina i Cirurgia Animals, Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona – 08193 Bellaterra, Espagne.

⁶ ONCFS, CNERA Faune de montagne – Juvignac.

Contact : Emmanuelle.gilotfromont@vetagro-sup.fr



▲ Troupe d'isards dans la RNCFS d'Orlu.

Dans les années 1990, alors que les populations d'isards montraient une forte croissance démographique, étaient découverts les premiers individus porteurs d'anticorps contre le pestivirus. Au début des années 2000, la mise en évidence du virus lui-même coïncidait avec l'observation du déclin de plusieurs populations. Depuis, le pestivirus de l'isard a atteint de nombreux secteurs, où il peut causer des mortalités importantes comme passer inaperçu. Des recherches ont été menées de part et d'autres des Pyrénées pour comprendre ses modalités de transmission et évaluer son impact ; mais en dépit d'importantes avancées, aucune solution évidente ne s'impose encore pour l'éradiquer.

Une découverte progressive

Les premiers signes de la présence de pestivirus ont été détectés dès 1994, dans le cadre du suivi sanitaire des isards de la Réserve nationale de chasse et de faune sauvage (RNCFS) d'Orlu (Ariège). Il a ensuite été montré, par des études rétrospectives, que des isards en Catalogne portaient des anticorps depuis au moins 1990 (Marco *et al.*, 2011).

En 1994, période de croissance démographique des populations d'isards, aucun signe clinique n'avait été observé. À partir de 2001, la situation a changé radicalement, avec

l'observation du déclin de plusieurs populations pyrénéennes en Catalogne et en Ariège (figure 1). Une baisse des effectifs dénombrés allant jusqu'à 86 %¹ a été enregistrée dans la Réserve nationale de Cerdagne-Alt-Urgell entre 2004 et 2005 (Marco *et al.*, 2009). Dès lors, plusieurs enquêtes ont permis d'identifier un pestivirus en Andorre, en Espagne et en France, et de décrire les symptômes de l'infection chez des animaux trouvés morts ou mourants. Jamais un pestivirus des ruminants n'avait été associé à des phénomènes de mortalité aussi importants. Plusieurs travaux se sont attachés subséquentement à comprendre la nature du virus et son action, malgré les difficultés inhérentes à ce type d'étude dans une population sauvage.

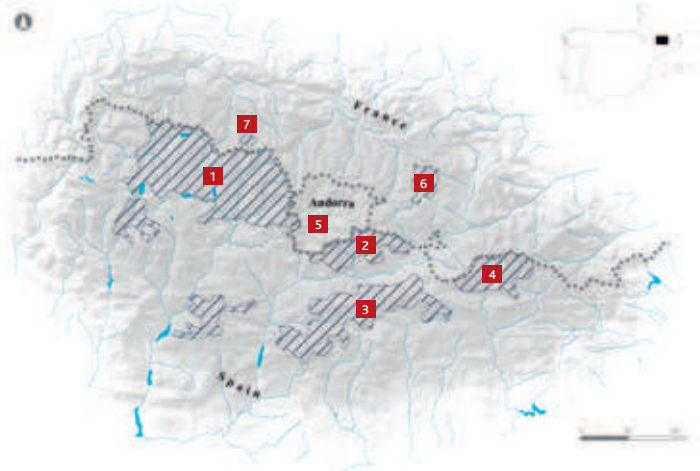
Des virus variables et peu spécifiques

Le genre Pestivirus inclut un ensemble de virus bien connus des éleveurs : les BVDV (*Bovine Viral Diarrhoea Virus*), agents de la diarrhée virale bovine ou maladie des muqueuses des bovins, le CSFV (*Classical Swine Fever Virus*) ou virus de la peste porcine classique des suidés et le BDV (*Border*

¹ Même si ce type de comptages fournit des chiffres très imprécis, dans des cas extrêmes comme ceux décrits ici, il n'en reflète pas moins l'existence d'une réelle chute des effectifs.

Figure 1 Situation géographique des réserves et sites d'étude mentionnés dans l'article : 1. Alt-Pallars-Aran ; 2. Cerdagne-Alt-Urgell ; 3. Cadí ; 4. Freser-Setcases ; 5. Andorre ; 6. Orlu ; 7. site de découverte du pestivirus de type isard chez un agneau de brebis domestique.

D'après Marco *et al.* (2009), modifié.



Disease Virus), qui touche les ovins et caprins. Tous les virus isolés chez les isards sont de type BDV, de même que les virus des chamois dans le sud des Alpes (Martin *et al.*, 2011). Les pestivirus partagent deux particularités essentielles : ils évoluent vite du fait de leur génome constitué d'ARN, et ils peuvent se transmettre d'une espèce d'ongulé à une autre. Ces transmissions ont été observées en zoo et sont envisageables en alpage (encadré 1).

Deux modes de transmission

Chez les animaux infectés, les pestivirus sont présents dans le sang et la salive et peuvent traverser le placenta. Ils sont peu résistants dans le milieu extérieur. Il existe donc deux modes de transmission majeurs :

- la transmission horizontale par contact direct entre animaux infectieux et sensibles. Cette transmission donne lieu à une infection transitoire (IT). Les animaux infectés par

▼ La maladie peut se transmettre par contact direct avec un individu atteint. À Orlu, il a été estimé que les deux tiers des isards infectés de cette façon finissent par mourir.



ce mode excrètent le virus pendant la durée de l'infection, soit probablement quelques semaines, au terme desquelles ils peuvent, soit mourir, soit guérir et s'immuniser. Les animaux guéris possèdent des anticorps mais pas de virus dans le sang. Chez les isards d'Orlu, la mortalité durant l'infection transitoire a été estimée à 66 % des animaux infectés (Beaunée *et al.*, sous presse). Cette mortalité pourrait être à l'origine des fortes baisses d'effectifs lorsqu'une épidémie survient dans une population non immunisée ;

- la transmission verticale de la mère au fœtus, lorsqu'une femelle s'infecte pendant la gestation. La transmission verticale dépend du stade de la gestation : si l'infection survient à sa fin, le jeune naît sain et immunisé ; mais si elle a lieu avant, elle induit des mortalités embryonnaires, des avortements, des malformations fœtales, et (si l'infection arrive durant le deuxième tiers de la gestation) la naissance de jeunes infectés permanents immunotolérants (IPI). Les IPI excrètent le virus en grande quantité toute leur vie. Ils n'ont pas d'immunité efficace et on trouve donc du virus dans leur sang, mais pas d'anticorps. Chez les espèces domestiques, ils sont responsables de la pérennisation de l'infection dans les élevages. Chez les isards, la naissance d'un IPI a été observée expérimentalement, et la modélisation suggère que les IPI, bien que rares, ont un rôle majeur dans le maintien à long terme de l'infection.

La part respective des infections horizontales et verticales n'est pas connue chez l'isard : l'infection verticale est possible puisqu'elle a été obtenue expérimentalement (Vautrain & Gibert, 2008), tandis que la transmission horizontale est supposée puisqu'on trouve des animaux porteurs de virus à tous les âges et pas seulement des jeunes – mais elle n'est pas démontrée expérimentalement.



© J. Appolinaire/ONCFS

▲ La naissance de jeunes infectés permanents immunotolérants est possible et pourrait jouer un rôle majeur dans l'entretien de la maladie à long terme.

Une infection souvent mortelle

Les signes cliniques diffèrent suivant la manière dont les animaux ont été infectés. Chez les isards, les informations disponibles proviennent d'animaux trouvés mourants ou morts et d'expérimentations au laboratoire.

En Espagne, l'autopsie d'individus issus des réserves de Cerdagne et Cadí montre des signes de cachexie et d'alopécie² très fréquents, des bronchopneumonies et plus rarement des diarrhées et kérato-conjonctivites (Marco *et al.*, 2008). Les animaux trouvés mourants montrent en général un affaiblissement, une cachexie, de l'alopécie, des

signes respiratoires et/ou des difficultés locomotrices. C'est le cas du seul isard trouvé mourant à Orlu en 2004.

Les infections expérimentales au laboratoire ont produit des diarrhées hémorragiques, pneumonies, affaiblissement, perte de poids et mortalité. L'infection d'une femelle gestante a permis la naissance d'un IPI (Vautrain & Gibert, 2008 ; Cabezón *et al.*, 2011 ; Martin *et al.*, 2013). Ces expérimentations confirment que le virus provoque des signes cliniques majeurs et rendent plausibles les estimations de mortalités importantes liées à l'infection.

² Accélération de la chute des poils.

► Encadré 1 • Transmission de pestivirus entre ovins et isards : risque ou protection ?

Une question clé pour la gestion du pestivirus est de savoir s'il peut se transmettre entre isards et animaux domestiques. Sous cette hypothèse, la gestion du virus ne peut passer que par des actions concertées entre les mesures appliquées dans les deux espèces.

Des expérimentations montrent que les brebis sont sensibles au pestivirus des isards et développent ensuite une immunité croisée (Vautrain & Gibert, 2008). Des arguments viennent aussi de l'épidémiologie moléculaire, qui consiste à typer sérologiquement ou génétiquement les virus isolés des deux espèces et à les comparer. Jusqu'ici, les pestivirus isolés à partir d'isards étaient classés dans les BDV-4, groupe qui comprend aussi des virus ovins ; ces virus ont donc une origine commune. Cependant, des analyses récentes suggèrent que les souches isolées chez les isards forment un groupe génétique distinct de celui des virus ovins. Les souches isards se seraient donc distinguées des souches ovines avec le temps (Luzzago *et al.*, 2014).

Tout compte fait, les données disponibles suggèrent que des transmissions inter-espèces ont eu lieu historiquement et qu'elles sont à l'origine de l'émergence des virus dans les populations sauvages. Actuellement, la transmission virale serait essentiellement séparée entre populations domestiques et sauvages, mais encore possible occasionnellement. Ces hypothèses demandent à être confortées par des données plus abondantes.

La transmission du virus entre espèces représente un risque lorsqu'il émerge dans une population sensible. Cependant, des chercheurs espagnols ont observé que quelques populations d'isards régulièrement au contact des troupeaux domestiques semblaient moins affectées par les épidémies que les populations des zones plus reculées, et ont émis une autre hypothèse. Les isards au contact des ovins pourraient acquérir une immunité, et ces animaux agiraient ensuite comme une « barrière immunitaire ». L'activité pastorale et la présence du virus chez les ovins pourraient donc paradoxalement protéger les isards contre des épidémies.

Un virus largement répandu dans les populations domestiques et sauvages

Les pestivirus sont fréquents dans les troupeaux domestiques, notamment dans les Pyrénées (Reynal, 2004), comme chez les isards. Une découverte majeure de ces dernières années est que la dynamique de cette transmission varie fortement entre populations d'isards. L'émergence du virus dans des populations sensibles peut engendrer des épidémies telles que celles observées dans les populations d'Alt-Pallars-Aran (2001-2002), Cerdagne (2005) et Cadí (2005-2007) en Espagne, et sur les massifs de Campcardos et du Carlit (2005) en France. Ces fortes épidémies peuvent être suivies, soit d'une diminution de la transmission et d'une baisse de l'immunité de groupe comme en Cerdagne, soit d'une persistance de la circulation virale pendant des années comme au Val d'Aran (Fernández-Sirera *et al.*, 2012a). Cette persistance virale est également observée à Orlu, avec des variations interannuelles dépendantes de la dynamique de la population (**encadré 2**). Des populations isolées peuvent aussi rester exemptes du virus, comme c'est le cas de celle du Bazès (**encadré 2**). En effet, si le virus se propage rapidement une fois installé dans une population, sa transmission d'une population à l'autre est moins rapide lorsque les populations ont peu d'interactions. En Andorre par exemple, où les contacts entre populations sont peu nombreux, aucune épidémie majeure n'est intervenue avant 2009 (Fernández-Sirera *et al.*, 2012b).

Impact du pestivirus sur la dynamique des populations d'isards

Le virus est à l'origine d'épisodes de mortalité massive, surtout rapportés en Espagne. Bien que le suivi des populations par comptages ne permette pas d'estimer précisément les taux de mortalité, il montre l'ampleur des épisodes. Par exemple, dans la réserve de Cadí, où l'épidémie s'est propagée en 2005-2006, le nombre d'individus comptés a chuté de 3 458 en 2004 à 1 281 en 2006 (Marco *et al.*, 2009). En France, les épisodes dans le Campcardos et le Carlit auraient conduit à des baisses d'effectifs de 70 % et 30 % respectivement (Schelcher *et al.*, 2009).

Cependant, la présence du virus n'est pas systématiquement associée à l'observation d'une forte mortalité. Ainsi par exemple, le virus semble présent dans la population de Freser-Setcases, dans celle d'Orlu ou encore dans les Alpes, sans que des épisodes de mortalité brutale y aient été détectés (Pioz *et al.*, 2007 ; Marco *et al.*, 2011 ; Martin *et al.*, 2011).

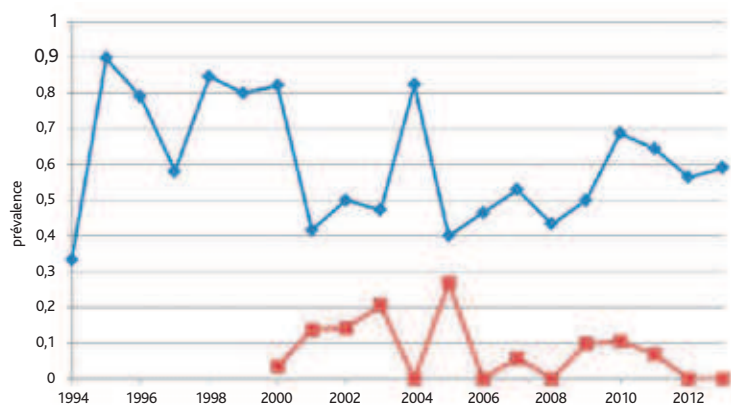
► Encadré 2 • Orlu et Bazès, deux territoires de suivi exceptionnels

Le suivi par capture-marquage-recapture (depuis 1984), couplé à un suivi épidémiologique (depuis 1994), réalisés dans les populations d'Orlu et du Bazès par l'ONCFS, constituent les plus longs suivis populationnels et épidémiologiques disponibles sur le couple pestivirus-isards.

La petite population du Bazès ne montre aucun signe d'infection. Son relatif isolement géographique a peut-être empêché le virus de l'atteindre, ou le faible nombre d'isards a peut-être conduit à une extinction locale de ce virus.

Au contraire, à Orlu, entre 1995 et 2013, 64 % des isards étaient porteurs d'anticorps et 8 % de virus (**figure 2**). Le suivi de cette population a permis d'analyser les variations temporelles de ces chiffres. La transmission est tout d'abord saisonnière, plus forte en automne qu'au printemps. Les infections observées en automne concernent, soit des animaux IPI nés dans l'année, soit des animaux infectés par ces IPI (infections transitoires). Au printemps, les animaux infectés en automne sont probablement guéris ou morts (Pioz *et al.*, 2007). La transmission varie aussi entre années : elle est favorisée lorsque la population contient un grand nombre d'animaux sensibles, notamment des jeunes de 1 à 2 ans, ou lorsque l'immunité de la population est faible, par exemple à la suite d'une année avec peu de circulation virale. Ces mécanismes pourraient aboutir à des cycles pluriannuels, ce qui explique que les populations étudiées de manière ponctuelle puissent être trouvées dans des états épidémiologiques variés.

Figure 2 Séroprévalence (fréquence du portage d'anticorps, en bleu) et viroprévalence (fréquence de la présence du virus, en rouge) chez les isards d'Orlu entre 1995 et 2013.



▼ Isard trouvé mort des suites de l'infection à pestivirus (Orlu, 2004).



© P. Menaut/ONCFS

En revanche, des populations infectées de manière chronique peuvent subir un déclin progressif, comme à Alt Pallars ou à Orlu. Sur ce site, le suivi par capture-marquage-recapture a permis d'étudier les relations entre les variations interannuelles de la survie des femelles et la présence du virus : une fois pris en compte les autres facteurs affectant la survie, la variation de dynamique du virus d'une année sur l'autre explique 27 % des variations interannuelles de la survie des femelles dans cette population. La présence continue du virus est donc associée à une mortalité chronique, peu visible sur le terrain mais affectant durablement la dynamique des populations (*figure 3*).

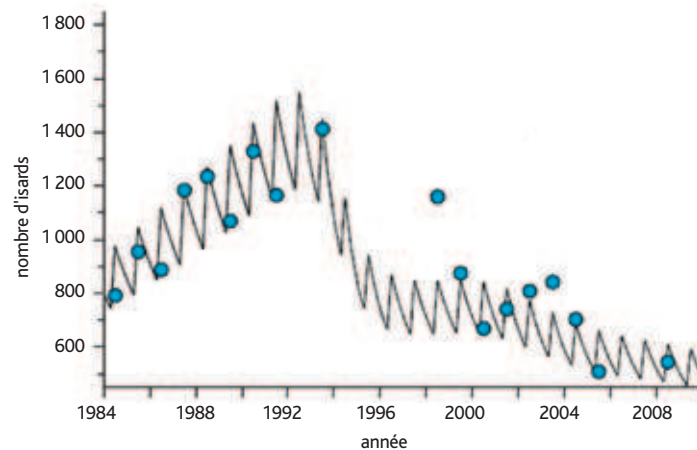
Quelles mesures de gestion ?

La seule mesure de gestion actuellement appliquée est l'arrêt de la chasse lorsque les populations connaissent un déclin rapide (Fernández-Sirera *et al.*, 2012b). D'autres méthodes sont envisageables : les mesures sanitaires consistent à éliminer une partie des animaux, soit en recherchant ceux infectés pour les éliminer sélectivement (par des captures et des tests), soit en limitant de manière indiscriminée la densité des populations pour circonscrire la propagation de l'infection ; les mesures médicales consistent essentiellement dans la vaccination, même si celle-ci pose de nombreuses questions pratiques, comme la disponibilité d'un vaccin et ses modalités d'administration. L'intérêt des mesures de gestion pourrait dépendre de la situation considérée. Par exemple, si l'impact de l'infection est modulé par la dynamique de la population-hôte, les mesures à appliquer seront différentes selon qu'elle est en croissance ou à l'état d'équilibre.

À partir des connaissances actuelles, une étude par simulation d'un modèle épidémiologique a permis d'évaluer l'efficacité des mesures sanitaires ou médicales précitées dans la population d'Orlu (Focquenoy, 2013). Elle montre que la chasse, sélective ou non, n'améliore aucunement la situation car elle aboutit à affaiblir l'immunité de groupe qui permet à la population de résister aux épidémies. L'élimination des animaux virémiques a un effet positif, mais cet effet ne devient important que si la majorité d'entre eux sont détectés, ce qui implique des taux de captures irréalistes. Concernant la vaccination, les simulations montrent que seule une couverture vaccinale de plus de 70 % permettrait de faire disparaître l'infection. Une telle éradication du virus n'est elle-même pas forcément souhaitable tant que des virus sont présents dans les populations avoisinantes : suite à la disparition du virus, l'immunité de groupe s'atténuerait au fil du temps, laissant la population sans protection vis-à-vis d'une nouvelle introduction

Figure 3 Évolution de l'effectif d'isards dans la population d'Orlu, estimé par comptage (cercles) et simulé par le modèle démographique et épidémiologique (courbe) entre 1984 et 2010.

D'après Beaunée *et al.*, sous presse.



virale. Finalement, la gestion la plus efficace pour atténuer l'impact du virus sans l'éliminer consisterait à combiner la vaccination d'animaux sains avec l'élimination des porteurs de virus détectés.

Cette situation serait amenée à changer si l'évolution virale modifiait les caractéristiques du virus. Compte tenu du taux d'évolution rapide des pestivirus et du risque d'extinction virale à la suite des épidémies, cette évolution pourrait stabiliser la relation entre les populations-hôtes et le virus.

Conclusion

Le pestivirus est largement implanté dans les populations d'isards de la chaîne pyrénéenne. Les épidémies massives observées au début des années 2000 ont laissé la place à des situations contrastées. La circulation virale se poursuit à un niveau élevé dans certaines populations, elle régresse dans d'autres, et quelques populations n'ont jamais été atteintes.

▼ *Le suivi par capture-marquage-recapture permet d'évaluer l'impact de la maladie sur la dynamique des populations.*



© J. Appolinaire/ONCFS

L'éradication du virus serait techniquement difficile à obtenir et créerait des populations sensibles, qui pourraient être victimes d'épidémies majeures en cas de retour du virus. Les mesures classiques de gestion des épidémies (vaccination, élimination des animaux infectés) paraissent à ce jour d'un intérêt limité par rapport à leur coût et à leur faisabilité. La limitation des contacts entre les populations saines et les populations environnantes atteintes, ou la limitation des prélèvements par la chasse dans les populations atteintes, peuvent cependant contribuer à limiter l'impact de l'infection. Enfin, de nombreux aspects, comme la fréquence des transmissions inter-espèces, le taux de mortalité, les conséquences sur la reproduction, le statut épidémiologique de nombreuses populations ou les modalités de l'évolution du virus doivent encore être mieux connus pour comprendre et gérer efficacement cette situation complexe.

Remerciements

Les auteurs remercient les associations de chasseurs, ainsi que les agents de l'ONCFS pour l'important travail de terrain et l'organisation des suivis des populations, en particulier Daniel Maillard, Mathieu Garel, Pierre Menaut et Joël Appolinaire ; les personnels du LDAV 73 ; les collaborateurs de l'Université autonome de Barcelone, tout particulièrement Emmanuel Serrano, Oscar Cabezón, Laura Fernández-Sirera et Santiago Lavín ; les étudiants qui ont participé à ces travaux, Gaël Beaunée et Léonilde Focquenoy, et les institutions qui ont permis les travaux cités : l'ONCFS, le Gouvernement d'Andorre, la Catalogne et le ministère de l'Économie et de Compétitivité du Gouvernement espagnol (projets CGL2006-11518/BOS, CGL2009-09071/BOS et CGL2012-40057-C02-01). ●

Bibliographie

- ▶ Beaunée, G., Gilot-Fromont, E., Garel, M. & Ezanno, P. Sous presse. Seasonal spread of a Pestivirus in a structured Pyrenean chamois population. *Vet. Res.*
- ▶ Cabezón, O., Velarde, R., Mentaberre, G., Fernandez-Sirera, L., Casas-Díaz, E., Lopez-Olvera, J., Serrano, E., Rosell, R., Riquelme, C., Lavín, S., Segales, J. & Marco, I. 2011. Experimental infection with chamois Border Disease Virus 1 causes long-lasting viraemia and disease in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*). *J. Gen. Virol.* 92: 2494-2501.
- ▶ Fernández-Sirera, L., Cabezón, O., Allepuz, A., Rosell, R., Riquelme, C., Serrano, E., Lavín, S. & Marco, I. 2012a. Two different epidemiological scenarios of Border Disease in the populations of Pyrenean chamois (*Rupicapra p. pyrenaica*) after the first disease outbreaks. *PLoS One* 7(12): e51031.
- ▶ Fernández-Sirera, L., Riba, L., Cabezón, O., Rosell, R., Serrano, E., Lavín, S. & Marco, I. 2012b. Surveillance of Border Disease in wild ungulates and an outbreak in Pyrenean chamois (*Rupicapra p. pyrenaica*) in Andorra. *J. Wildl. Dis.* 48: 1021-1029.
- ▶ Focquenoy, L. 2013. La pestivirose de l'isard, modélisation épidémiologique et analyse de mesures de gestion. Thèse Vét., Lyon. 134 p.
- ▶ Luzzago, C., Ebranati, E., Lanfranchi, P., Cabezón, O., Lavín, S., Rosell, R., Rossi, L., Zehender, G. & Marco, I. 2014. Spatial and temporal phylogeny of border disease virus in pyrenean chamois. Chamois International Congress, Majella National Park (Italie).
- ▶ Marco, I., Rosell, R., Cabezón, O., Mentaberre, G., Casas, E., Velarde, R., Lopez-Olvera, J.R., Hurtado, A. & Lavín, S. 2008. Epidemiological study of border disease virus infection in southern chamois (*Rupicapra pyrenaica*) after an outbreak of disease in the pyrenees (NE Spain). *Vet. Microbiol.* 127: 29-38.
- ▶ Marco, I., Rosell, R., Cabezón, O., Mentaberre, G., Casas, E., Velarde, R. & Lavín, S. 2009. Border Disease Virus among chamois, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 15: 448-450.
- ▶ Marco, I., Cabezón, O., Rosell, R., Fernández-Sirera, L., Allepuz, A. & Lavín, S. 2011. Retrospective study of pestivirus infection in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) and other ungulates in the Pyrenees (NE Spain). *Vet. Microbiol.* 149: 17-22.
- ▶ 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. *Vet. Microbiol.* 147: 320-328.
- ▶ Martin, C., Duquesne, V., Guibert, J.-M., 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. *J. Wildl. Dis.* 49: 55-68.
- ▶ 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.
- ▶ Reynal, J. 2004. Etude sérologique des maladies abortives non réglementées chez les isards et les ovins de la réserve de chasse et de faune sauvage d'Orlu (09). Thèse Vét., Toulouse. 217 p.
- ▶ Schelcher, F., Corbière, F. & Saint-Hilaire, K. 2009. Résultats du suivi sur les pestiviroses de l'isard, saisons de chasse 2003, 2004 et 2005. Rapport 2006 ENVT-FRC Midi-Pyrénées, repris dans Tais 3 : 35-41.
- ▶ Vautrain, G. & Gibert, P. 2008. Le Pestivirus de l'isard contamine-t-il les ovins ? Résultats d'expérimentations. *Faune Sauvage* 282 : 46-50.

▼ La circulation du pestivirus reste forte dans certaines populations d'isards des Pyrénées, tandis qu'elle régresse dans d'autres et que quelques populations n'ont jamais été atteintes.

