

DIARRHÉE ÉPIDÉMIQUE PORCINE : ELEMENTS D'ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE A L'ÉTRANGER ET EN FRANCE DEPUIS SA RE-ÉMERGENCE EN 2014

Nicolas Rose¹, Roxane Rossel², Christelle Fablet¹, Béatrice Grasland¹, Maud Contrant¹

Auteur correspondant : nicolas.rose@anses.fr

¹ Anses- laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort, LPPN, Ploufragan, France

² Association Nationale Sanitaire Porcine (ANSP), Paris, France

Résumé

La diarrhée épidémique porcine (DEP) apparue en Europe à la fin des années 1970 est due à un alphacoronavirus appelé virus de la diarrhée épidémique porcine (vDEP). Une ré-émergence du virus conduisant à des épizooties sévères a été rapportée en Asie à partir de 2010, puis en Amérique à partir de 2013. Deux génotypes de souches de vDEP, se différenciant par des insertions/délétions dans le gène S, ont été isolés et circulent toujours actuellement dans ces régions. Ils regroupent d'une part les souches « S-InDel » moyennement virulentes présentes sur tous les continents, notamment en Europe y compris la France, et d'autre part les souches « S-non-InDel » hautement virulentes qui circulent en Asie et sur le continent américain uniquement. Les porcs infectés par le vDEP sont sujets à d'importantes diarrhées aqueuses ainsi qu'à des vomissements parfois accompagnés de signes de déshydratation. Les conséquences de la maladie sont particulièrement importantes en cas d'infection par une souche « S-non-InDel », la mortalité pouvant atteindre 100 % chez les porcelets sous la mère. La maladie sous sa forme hautement virulente est un danger sanitaire de catégorie 1 (DS1) en France, alors que sous sa forme moyennement virulente il s'agit d'un DS2 nécessitant une déclaration obligatoire et la mise en place de mesures de gestion par les professionnels. Une surveillance événementielle est mise en place depuis 2014 pour la détection des événements sanitaires pouvant être en lien avec le vDEP. Depuis 2014, la France a été confrontée à un nombre limité de foyers déclarés (7) qui étaient tous liés à des virus moyennement virulents « S-InDel ». Ils ont été assainis par des mesures de compartimentation, d'hygiène renforcée et de biosécurité, sauf pour un foyer qui a fait l'objet d'un dépeuplement. Par ailleurs, la situation épidémiologique sur le territoire français semble favorable au regard des résultats des enquêtes de séroprévalence nationales réalisées aux étages production et sélection-multiplication en 2018. Les souches hautement virulentes continuent de circuler en Asie et en Amérique du Nord et la vigilance doit être maintenue à l'égard de ces souches qui ont un potentiel de propagation considérable et auraient un impact économique très important sur la filière.

Mots clés : Diarrhée épidémique porcine, DEP, Epidémiologie

Abstract

Epidemiology of Porcine Epidemic Diarrhea: descriptive and analytical epidemiological information for both France and abroad since re-emergence of the disease in 2014

Porcine Epidemic diarrhoea (PED), which first appeared in Europe in the late 1970s, is caused by an alpha-coronavirus called Porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV). Re-emergence of the virus, leading to severe epizootics, has been reported in Asia from 2010 and in North America from 2013. Two PEDV strain genotypes, differentiated by insertions/deletions in the S gene, have been isolated and are still circulating in these regions. They include, on the one hand, the "S-InDel" strains present on all continents, particularly in Europe, and including France, and on the other hand, the highly virulent "S-non-InDel" strains which are only circulating in Asia and North America. Pigs infected with PEDV are prone to severe watery diarrhoea and vomiting, sometimes accompanied by signs of dehydration. The consequences of the disease are all the more severe when there is infection by an "S-non-InDel" strain, which has a mortality rate of up to 100% in suckling piglets. The highly virulent form of the disease is considered a Category 1 Health Hazard (HH) in France, whereas the moderately virulent form is a Category 2 HH, and requires mandatory declaration as well as management measures by professionals. An event-based monitoring system has been in operation since 2014 for the detection of health events that may be related to PEDV. Since 2014, France has only had to deal with a small number of outbreaks (n=7), all of which were linked to moderately virulent "S-InDel" viruses and which were made disease-free through compartmentalization and reinforced hygiene and biosecurity measures, except for one outbreak where slaughter had to be used. Furthermore, in light of the results of a national seroprevalence survey conducted in 2018, the epidemiological situation in France is encouraging. However, highly virulent strains continue to circulate in Asia and North America, and vigilance must be maintained with regard to these strains which have a very high potential for spread and would have a major impact on the industry's economy.

Keywords: Porcine Epidemic Diarrhea, PED, Epidemiology

INTRODUCTION – CONTEXTE

La diarrhée épidémique porcine (DEP) a été décrite pour la première fois en Angleterre en 1971 (Oldman, 1972). Cette maladie infectieuse est due à un alpha-coronavirus appelé virus de la DEP (vDEP). Elle se traduit par des diarrhées aqueuses très profuses et des vomissements chez les très jeunes porcelets ; elle atteint également les animaux en engraissement voire les porcs adultes. Lorsque des porcelets nouveaux-nés sont atteints, une forte mortalité peut être observée (Gallien *et al.*, 2016). En 2013, quarante ans après le premier foyer en Europe, la DEP a émergé aux États-Unis, dans l'État de l'Iowa, alors que le pays avait toujours été indemne de cette maladie. Le virus s'est rapidement propagé dans tout le pays entraînant un impact majeur sur la production porcine. En effet, après une période épidémique d'un an, le pays avait déjà subi une perte de 10 % de sa production totale de porcs soit environ sept millions de porcelets. Deux types de souches pour ce virus ont été identifiés : des souches hautement virulentes « S-non InDel » et des souches dites « S-InDel » associées à des cas cliniques moins sévères. Actuellement, les virus de la DEP circulent toujours aux USA et se sont aussi propagés dans d'autres pays d'Amérique tels que le Canada et le Mexique (Grasland *et al.*, 2015; Jung and Saif, 2015). Les virus de type « S-InDel » sont aussi présents en Europe (Allemagne, Espagne, Pays-Bas, Italie notamment) et ont occasionné de nombreux foyers dans ces pays depuis 2014. En l'absence de surveillance spécifique, il est difficile de quanti-

fier le niveau d'atteinte de la filière de ces pays mais il semblerait que le virus soit présent de manière quasi enzootique. En revanche, hormis en Ukraine en 2014, aucun foyer européen de DEP n'a été attribué à des souches hautement virulentes de type « S-non-InDel ». Depuis 2014, seuls quelques foyers ont été détectés en France : un élevage naisseur-engraisseur dans le Nord en novembre 2014, trois foyers (Finistère, Yonne et Landes) en 2017, et trois foyers également (Somme et Pas-de-Calais) en 2019. Après une première catégorisation temporaire pendant trois ans de la maladie en danger sanitaire (DS) de catégorie 1b au titre de l'émergence, la DEP a été catégorisée en mai 2017 en DS de catégorie 1 pour sa forme hautement virulente liée aux souches « S-non-InDel », et en DS de catégorie 2 pour sa forme moyennement virulente liée aux souches de type « S-InDel » (Arrêté du 4 mai 2017¹).

Agent étiologique : le coronavirus vDEP

Le vDEP est un pathogène entérique appartenant à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae* (Masters, 2006). Les coronavirus sont divisés en deux sous-familles, les *Letovirinae* et les *Orthocoronavirinae*. La sous-famille des *Orthocoronavirinae* est, elle-même, divisée en quatre genres : les *Alphacoronavirus*, les *Betacoronavirus*, les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus*. Chez le porc, six coronavirus ont été identifiés dont quatre *Alphacoronavirus* : le virus de la gastroentérite transmissible (TGEV), le coronavirus respiratoire porcin (PRCV) qui est un mutant du TGEV, le virus de la diarrhée épidémique porcine (vDEP, PEDV) et le coronavirus du syndrome aigu de diarrhée (SADS-CoV) ; un *Betacoronavirus* : le virus hémagglutinant de l'encéphalomyélite porcine ou virus de la maladie du vomissement et du dépérissement (PHEV) et un *Deltacoronavirus* : le deltacoronavirus porcin (PDCoV) (Laude *et al.*, 1998; Li *et al.*, 2014a; Marthaler *et al.*, 2014; Marthaler *et al.*, 2013; Stevenson *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2018) (Figure 1).

¹ <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/4/AGR1713651A/jo/texte>. La classification des maladies des animaux sera revue en application de la réglementation communautaire (loi santé animale) et plus particulièrement le RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2018/1882 DE LA COMMISSION du 3 décembre 2018 sur l'application de certaines dispositions en matière de prévention et de lutte contre les maladies à des catégories de maladies répertoriées et établissant une liste des espèces et des groupes d'espèces qui présentent un risque considérable du point de vue de la propagation de ces maladies répertoriées

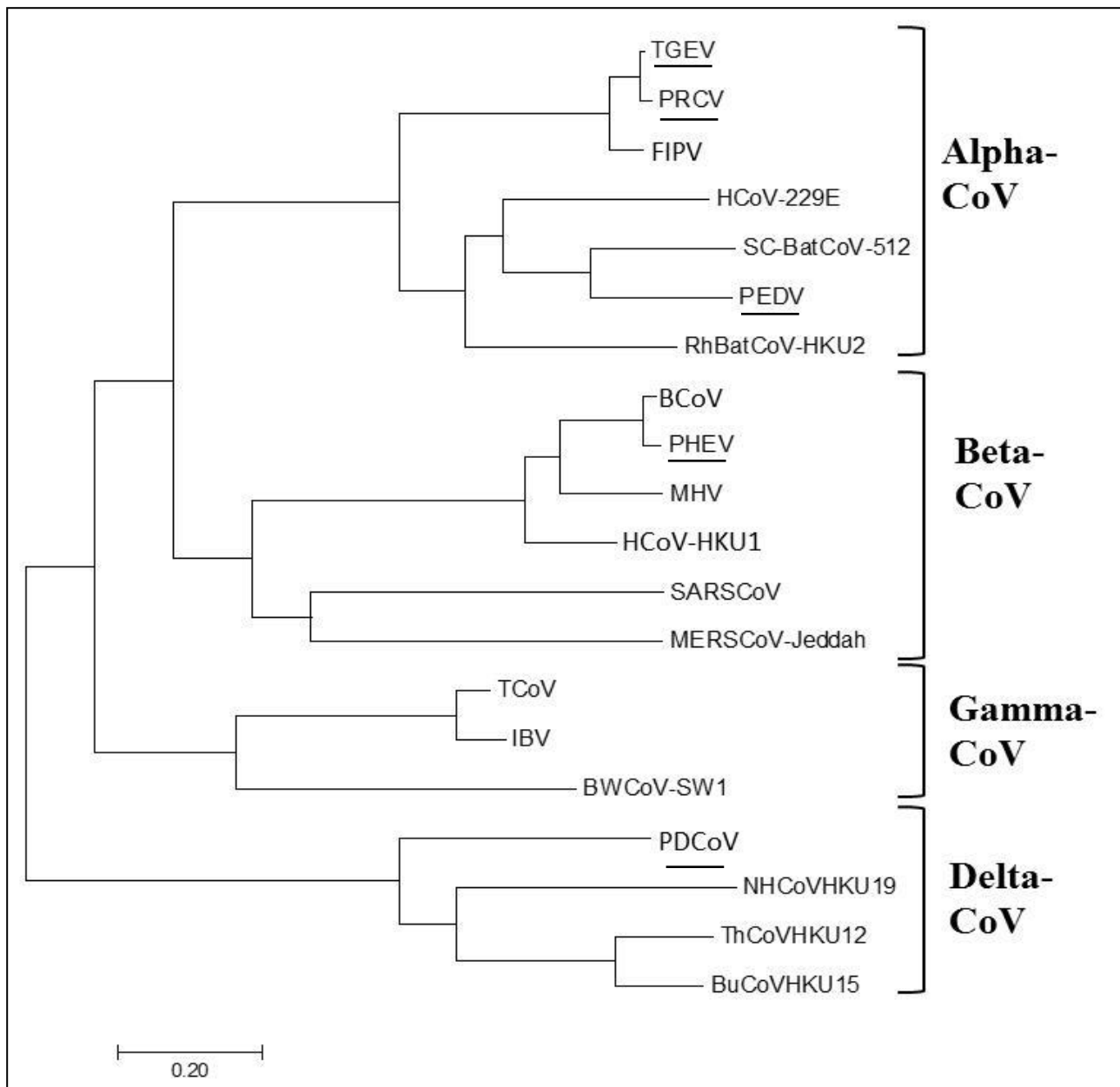


Figure 1. Analyse phylogénétique de coronavirus montrant la répartition en quatre genres : *Alpha* (Alpha-CoV), *Beta* (Beta-CoV), *Gamma* (Gamma-CoV) et *Delta* (Delta-CoV) coronavirus. Les Coronavirus porcins sont soulignés. Les alignements des séquences ont été réalisés par le programme Muscle et les arbres phylogénétiques en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance à l'aide du logiciel MEGA7. Les noms et identifiants Genbank (GB) des coronavirus utilisés pour construire l'arbre sont indiqués ci-après : Alphacoronavirus : Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV, GB : NC_003436.1), *Feline infectious peritonitis virus* (FIPV, GB : AY994055), *Scotophilus bat coronavirus* 512 (Sc-BatCoV-512, GB : NC_009657.1), *Porcine respiratory coronavirus* (PRCV, GB : DQ811787), *Rhinolophus bat coronavirus* HKU2 (RhBatCoV-HKU2, GB : EF203064), *Human coronavirus-229E* (HCoV-229E, GB : NC_002645), *Porcine transmissible gastro-enteritis virus* (TGEV, GB : DQ811789) (Gallien et al., 2016)

Le vDEP est un virus enveloppé d'un diamètre compris entre 95 et 190 nm et possède un génome à ARN positif simple brin d'environ 28 kb avec une coiffe en 5' et une queue polyadénylée en 3' (Grasland *et al.*, 2015). Le génome comprend une région non traduite (UTR pour *UnTranslated Region*) en 5' et en 3' et 7 ORF (Open Reading Frame ou cadre ouvert de lecture) qui codent pour les quatre protéines structurales, les protéines S, E, M, et N, et 16 protéines non structurales (nsp) du complexe de réplication/transcription codées par l'ORF1a/b (nsp 1 à nsp 16) et l'ORF3 codant une unique protéine accessoire dont la fonction pourrait être un canal ionique favorisant l'export de nouveaux virions formés (Figure 2). La protéine S ou protéine de spicule, permet la régulation des interactions avec les récepteurs glycoprotéiques des cellules hôtes spécifiques du vDEP présents sur les entérocytes, permettant ainsi l'entrée du virus dans ces cellules (Jung and Saif, 2015; Song and Park, 2012; Wang *et al.*, 2012). Cette protéine est aussi la cible des anticorps neutralisants ; sa structure conditionne la croissance *in vitro* du vDEP ainsi qu'une atténuation éventuelle de la virulence du virus *in vivo* (Lawrence *et al.*, 2014). La protéine M, protéine de membrane, joue un rôle important dans l'assemblage du vDEP en interagissant avec les protéines S et N. Elle induit aussi la production des anticorps qui neutralisent le virus en présence du complément et elle joue un rôle dans l'induction de l'interféron α (IFN α). La protéine de nucléocapside (N) lie l'ARN dans la nucléocapside. Les épitopes de cette protéine pourraient être importants pour stimuler l'immunité à médiation cellulaire (Jung and Saif, 2015; Song and Park, 2012; Wang *et al.*, 2012). La protéine E est une petite protéine transmembranaire jouant un rôle central dans l'assemblage des virions (Fischer *et al.*, 1998; Song and Park, 2012).

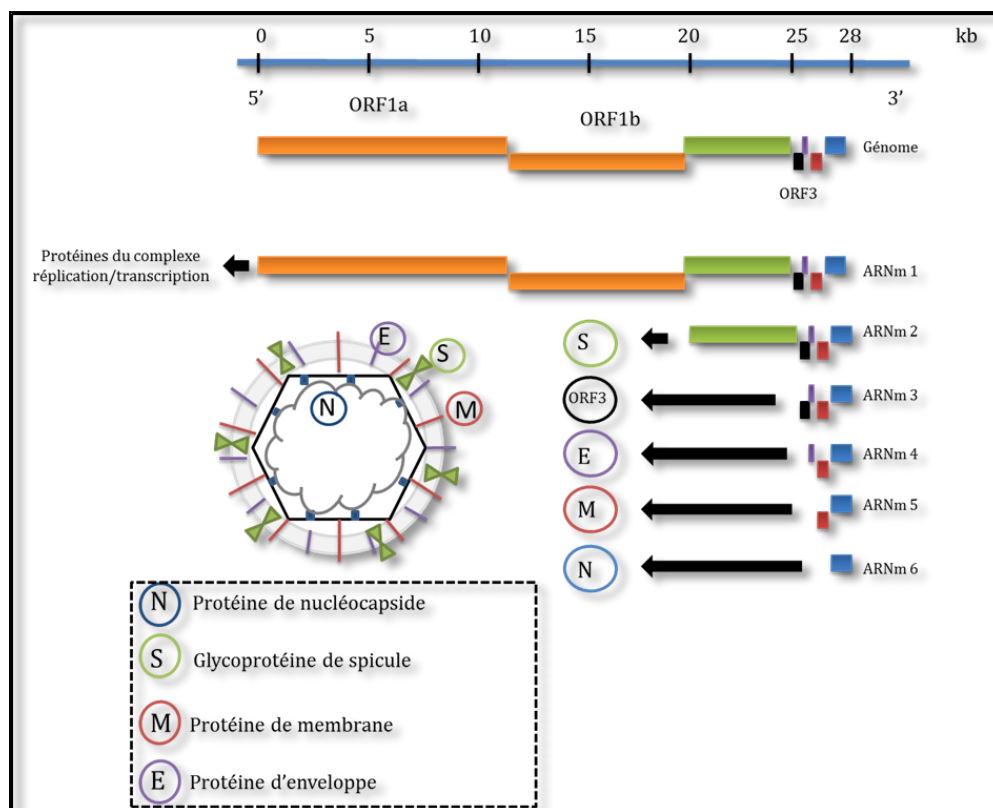


Figure 2. Représentation schématique de l'organisation génomique et structurale du vDEP (Gallien *et al.*, 2016)

La maladie : présentation clinique et lésionnelle

- ***Signes cliniques***

Des différences cliniques en réponse à l'infection par le vDEP apparaissent en fonction de l'âge de l'animal et de la pathogénicité de la souche (Crawford *et al.*, 2015). Dans une population naïve, les porcs sont atteints de fortes diarrhées aqueuses et de vomissements. Une perte d'appétit va apparaître quel que soit l'âge de l'animal et la morbidité peut atteindre les 100 % (Geiger and Connor, 2013). La diarrhée induite par le vDEP est une conséquence de la malabsorption due à une perte massive des entérocytes. Les porcelets sous la mère présentent les signes cliniques de la DEP dès 24 à 48 heures après l'infection, et ceux-ci persistent jusqu'à la mort de l'animal, soit 3 à 4 jours après l'infection (Grasland *et al.*, 2015). La sévérité de la maladie est plus importante chez les porcelets nouveaux-nés puisque leur système immunitaire est encore immature et qu'ils sont plus vulnérables à la déshydratation et au déséquilibre hydro-électrolytique. Le remplacement des entérocytes villositaires est aussi plus lent chez les porcelets nouveaux-nés (7 à 10 jours) que chez les porcelets sevrés (2 à 4 jours) (Thomas *et al.*, 2015). La mortalité chez ces porcelets peut atteindre les 100 % en cas de souche hautement virulente. Les porcs en atelier post-sevrage et engraissement, ainsi que les animaux du troupeau reproducteur (verrats, truies et cochettes), présentent généralement des diarrhées modérées avec ou sans vomissement (Crawford *et al.*, 2015; Grasland *et al.*, 2015). De plus, ils peuvent présenter des signes d'anorexie. Une forte morbidité est observée chez ces animaux mais la mortalité reste faible (1 à 3 %) (Geiger and Connor, 2013). Ils guérissent une semaine après l'apparition des symptômes (Grasland *et al.*, 2015). Chez les truies et les cochettes, l'infection par le vDEP influence leurs performances de reproduction ultérieures (Olanratmanee *et al.*, 2010). Les signes cliniques de la DEP peuvent être confondus avec ceux provoqués par de nombreux autres agents pathogènes viraux à tropisme digestif tels que le TGEV ou le rotavirus (Chasey and Cartwright, 1978; Li *et al.*, 2014b; Pensaert and de Bouk, 1978).

- ***Lésions***

Les lésions macroscopiques et microscopiques associées à l'infection par le vDEP sont similaires à celles entraînées lors de l'infection par le TGEV (Madson *et al.*, 2014). De sévères atrophies des muqueuses concentrées au niveau de l'intestin grêle sont observées. La paroi intestinale devient fine et transparente laissant apparaître un contenu luminal jaunâtre et aqueux (Figure 3) (Stevenson *et al.*, 2013).

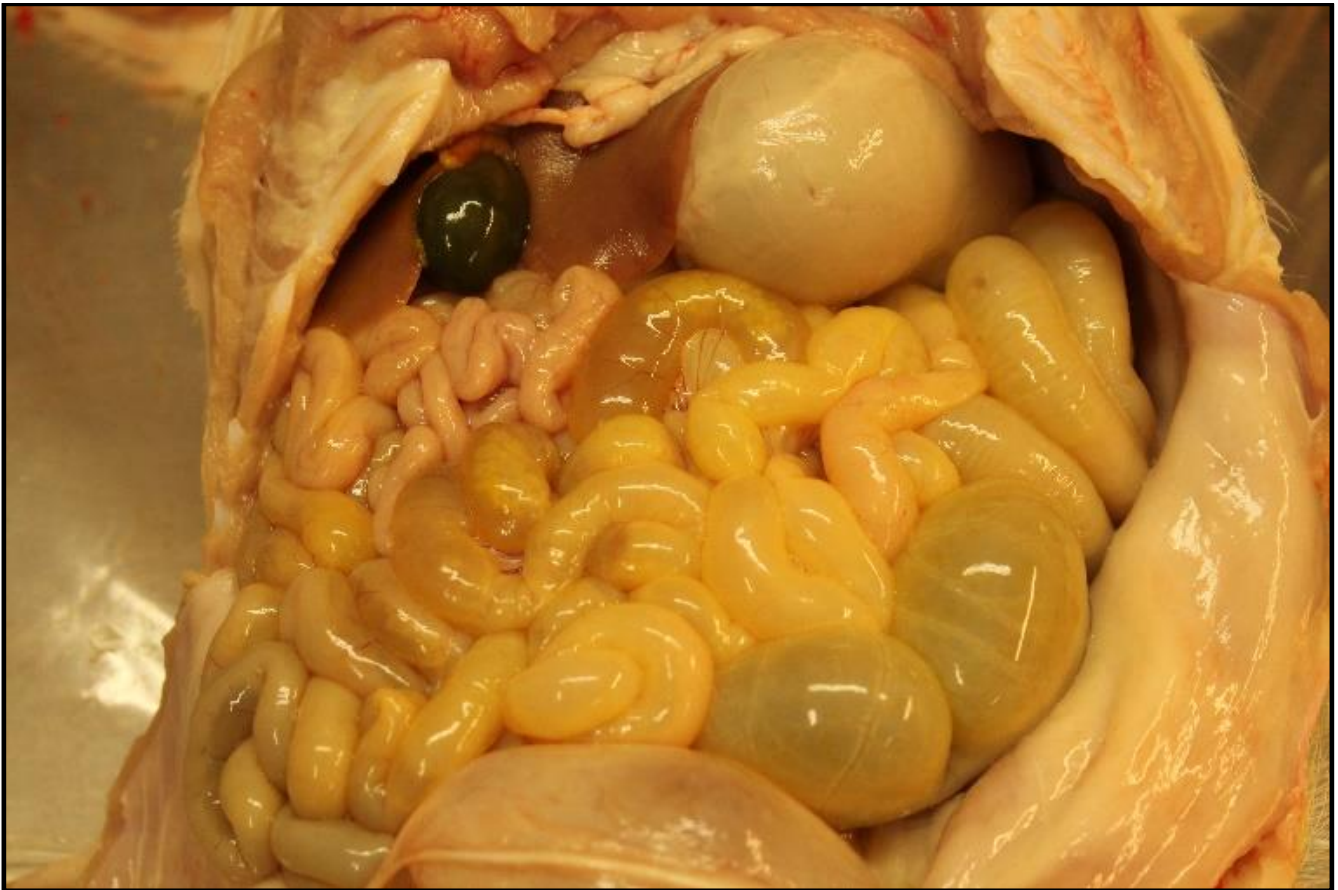


Figure 3. Macrolésions intestinales observées en cas d'infection par le vDEP (photo Anses-Ploufragan)

Contexte réglementaire

En 2014, au vu de la situation des Etats-Unis vis-à-vis de la DEP et de la diffusion de cette dernière au Canada et dans d'autres pays du monde, la France a mis en place un protocole de surveillance et de lutte contre le vDEP en cas d'émergence. En premier lieu, la DEP a été catégorisée en danger sanitaire de première catégorie au titre de l'émergence (1b) du fait de l'importance et de la rapidité de diffusion de la maladie (Ministère de l'agriculture, 2014a). Par la suite, son statut a évolué en danger sanitaire de première catégorie pour les souches « S-non-InDel » et en danger sanitaire de deuxième catégorie pour les souches « S-InDel » moyennement virulentes (Ministère de l'agriculture, 2017). Le protocole de surveillance et de lutte contre le vDEP mis en place est axé autour de plusieurs points clés. Les acteurs professionnels doivent être sensibilisés aux critères d'inclusion des cas cliniques, afin d'éviter une sous-déclaration des cas suspects, ainsi qu'aux mesures administratives à mettre en place en cas de suspicion. En cas de suspicion, l'élevage concerné doit être mis sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance (APMS). Une restriction de mouvements d'animaux ainsi que des mesures de biosécurité strictes doivent être appliquées. Si la suspicion est confirmée et s'il s'agit d'une souche hautement virulente, un arrêté préfectoral portant déclaration d'infection (APDI) est pris dans les exploitations touchées. Par contre, s'il s'agit d'une

souche moyennement virulente, les mesures de gestion seront mises en place par les professionnels. Ces mesures de gestion à mettre en œuvre dans les élevages concernés sont prises au cas par cas. Elles vont notamment dépendre de la densité des élevages porcins dans la région, de la suspicion, ainsi que du nombre de foyers de DEP répertoriés (Ministère de l'agriculture, 2014b). A l'échelle européenne, le système de surveillance de la DEP est peu actif. Seuls quelques états membres ont rapporté des cas cliniques de DEP au moment de l'épizootie sévère aux Etats-Unis (EFSA, 2014). Depuis, la maladie est passée au second plan, surtout depuis l'arrivée de la Peste Porcine Africaine (PPA) en Europe.

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DANS LE MONDE

En Asie

Au début du mois d'octobre 2010, des foyers de DEP sont apparus en Chine. Dix régions chinoises ont été touchées entre 2010 et 2012, malgré l'utilisation fréquente de vaccins basés sur la souche CV777 de vDEP. Les foyers de DEP étaient caractérisés par une forte mortalité (80 à 100 %) et une morbidité de 100 % des porcelets sous la mère. Comme suite à cette épizootie, une perte de 1 000 000 porcelets et de sévères pertes économiques ont été enregistrées (Sun *et al.*, 2012). Deux types de souches de vDEP ont été identifiés comme responsables de ces foyers de DEP, les souches dites « S-non-InDel » et les souches dites « S-InDel » réputées moins virulentes (Jung and Saif, 2015). Actuellement, le vDEP est vraisemblablement toujours présent sur le territoire chinois, même si l'actualité sur ce virus a aujourd'hui été occultée par l'introduction du virus de la PPA en 2018.

Depuis 2010, des foyers de DEP ont aussi été rapportés dans le nord du Vietnam. Le virus s'est propagé rapidement ; des foyers récurrents et persistants ont été observés dans les troupeaux infectés. Les émergences de DEP ont été observées tout au long de l'année, alors qu'ils survenaient auparavant uniquement pendant la période froide. Actuellement, le vDEP est toujours présent au Vietnam où il continue de circuler largement. Il est devenu un enjeu majeur pour les éleveurs de porcs (Diep *et al.*, 2018), même s'il est également passé au second plan depuis l'introduction de la PPA.

Au Japon, en octobre 2013, soit sept ans après le dernier foyer de DEP répertorié, le vDEP a de nouveau été détecté dans la préfecture d'Okinawa, puis il s'est propagé dans les préfectures d'Ibaraki, de Kagoshima et de Miyazaki. En avril 2014, 33 des 47 préfectures japonaises étaient affectées par la DEP, 418 foyers de DEP avaient été diagnostiqués et 83 000 porcelets sur une population de 333 000 animaux infectés avaient succombé à l'infection. La propagation de la maladie a eu lieu très rapidement dans cette population porcine naïve² (Sasaki *et al.*, 2017).

Des foyers de DEP ont aussi été observés à partir de 2014 aux Philippines. Les porcelets étaient affectés par d'importantes diarrhées aqueuses accompagnées de vomissements et de forts taux de mortalité (Kim *et al.*, 2016).

² Ambassade de France au Japon Service économique régional. Note situation PEDV au Japon, 2014. <http://www.tresor.economie.gouv.fr/pays/japon>, 1-3.

En Amérique

Une épizootie sévère de DEP est apparue en 2013 aux États-Unis dans l'état de l'Iowa alors que le pays avait toujours été indemne de cette maladie. Le virus s'est rapidement propagé dans tout le pays (Figure 4). L'arrivée de cette maladie sur le territoire a eu un impact significatif sur la production de porcs. Une perte de 10 % de la population de porcs domestiques, soit environ sept millions de porcelets, a été enregistrée après seulement une période épizootique d'un an (Jung and Saif, 2015). Le virus de la DEP s'est, par la suite, rapidement propagé dans d'autres pays de l'Amérique du Nord et du Sud tels que le Canada, le Mexique et la Colombie (Grasland *et al.*, 2015; Jung and Saif, 2015; Trujillo-Ortega *et al.*, 2016). Aujourd'hui, la maladie est enzootique aux États-Unis, avec une augmentation du nombre de foyers tous les hivers (Figure 4).

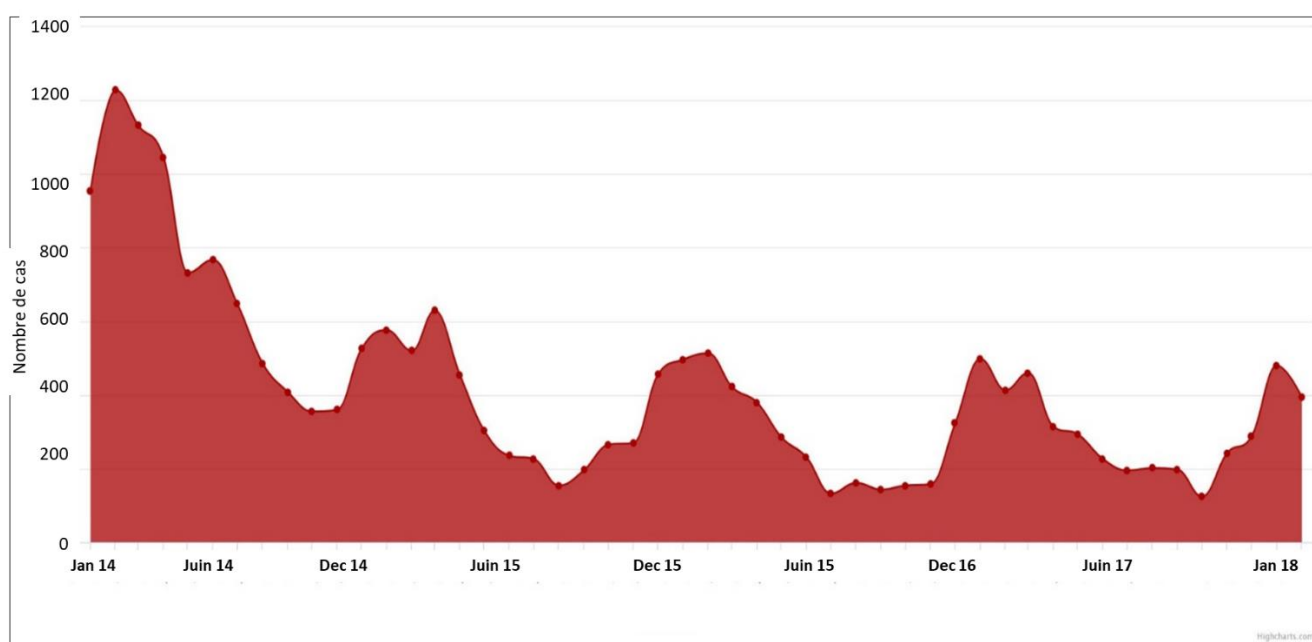


Figure 4. Nombre de cas de DEP aux États-Unis sur la période janvier 2014-février 2018 ³

Dans une étude réalisée au Canada, le temps médian d'assainissement des élevages a été estimé entre 25 et 43 semaines selon le type d'élevage et la saison (les temps les plus longs ont été observés pour les naisseurs-post-sevreurs et pour les infections détectées en hiver) (Perri *et al.*, 2019). Cette durée d'assainissement est globalement plus élevée que ce qui a été observé en France avec les souches « S-InDel ». Les facteurs associés au délai d'élimination incluent probablement la complexité des pratiques de lutte dans des troupeaux dont la démographie et la structure de population sont différentes.

³ <http://cadms.ucdavis.edu/swine/dashboard?key=8a79dc9e3b08048c9856888324ea33b0f83d0800>

En Europe (hors France)

A partir de 2014, de nouveaux foyers de DEP ont été répertoriés en Europe. Des foyers ont été décrits en Espagne, en Italie, aux Pays-Bas, en Allemagne, , en Belgique, en Autriche et en Slovénie (EFSA, 2016).

En mai 2014, des foyers de DEP chez des porcs de tout âge ont été rapportés dans un élevage engraisseur du sud de l'Allemagne. Les premiers cas ont été observés après l'introduction de nouveaux porcs charcutiers provenant d'un élevage naisseur de grande taille. Les signes cliniques étaient présents depuis une semaine lorsqu'environ vingt porcs sont morts de l'infection (Hanke *et al.*, 2015). A la même période, des foyers de DEP se sont déclarés en Slovénie (Toplak *et al.*, 2016).

Des foyers de DEP ont aussi été enregistrés en 2014 aux Pays-Bas. Le premier foyer de DEP a été identifié en novembre 2014, le virus s'est ensuite propagé au cours de l'année 2015. Au total, 75 foyers de DEP ont été répertoriés entre novembre 2014 et la fin de l'année 2015 (Dortmans *et al.*, 2018). De même, une émergence de DEP a été observée pendant l'été et l'automne 2014 dans le centre de l'Ukraine entraînant la mort de 30 000 porcelets. La souche de vDEP isolée dans les foyers ukrainiens (S-non-InDel) n'était pas du même génotype que celles isolées dans les autres pays européens (Carr *et al.*, 2015).

En janvier 2015, de nouveaux foyers de DEP ont été enregistrés en Belgique et dans le sud du Portugal puis la maladie s'est par la suite propagée dans le nord du pays (Christiaens *et al.*, 2015; Mesquita *et al.*, 2015).

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN FRANCE

Modalités de la surveillance

La vigilance à l'égard de la DEP s'est accrue suite à l'épizootie massive subie par les États-Unis à partir 2013. Une surveillance événementielle a été mise en place spécifiquement dans ce cadre et telle que décrite ci-dessous.

La surveillance de cette affection est mise en place par la DGAl et sa stratégie est élaborée en lien avec l'ensemble des partenaires de la Plateforme de surveillance épidémiologique en santé animale. Une surveillance événementielle est mise en place ; elle repose sur la définition suivante d'un troupeau suspect : « troupeau porcin dont un ou plusieurs groupes d'âge est(sont) atteint(s) d'une diarrhée sévère, contagieuse et aqueuse et dont le taux de morbidité chez les porcs en croissance (porcelets, post-sevrage, engraissement) est supérieur à 80 % et/ou le taux de mortalité chez les porcelets sous la mère est supérieur à 30 % ».

Par morbidité, on entend :

- Chez les porcelets sous la mère : vomissements, diarrhée aqueuse profuse, sans mucus et non hémorragique de couleur jaunâtre pouvant contenir des flocculats de lait non digéré, perte d'appétit, déshydratation, acidose métabolique suivie de mortalité.
- Chez les porcs en croissance : expression clinique variable allant de l'infection inapparente à la diarrhée, l'anorexie, la dépression. La mortalité dans ces groupes d'âge est faible (1 à 3 %) lorsqu'elle est présente.

Pour toute suspicion d'infection par le virus, une fiche de renseignement est complétée par un vétérinaire sanitaire. Le troupeau visé par la suspicion fait l'objet de prélèvements :

- trois pools de fèces de cinq animaux présentant des signes cliniques de DEP,
- si apparition des signes cliniques datant de moins de 24h, prélèvement d'un morceau de jéjunum de 5 à 10 cm maximum sur trois animaux ayant des signes cliniques déclarés dans les 24h.

Le transport des prélèvements doit être réalisé à +4°C vers un laboratoire d'analyse vétérinaire ou directement vers l'Anses qui réalise des analyses virologiques (RT-PCRq DEP), avec livraison dans les 24-48h.

Historique des foyers de DEP en France depuis 2014

• *Détection et chronologie des foyers*

Il est impossible d'exclure la survenue de foyers sporadiques avant la mise en place de la surveillance ciblée décrite ci-dessus. À partir de 2014, seuls quelques foyers très circonscrits ont été détectés en France :

- un foyer en 2014 dans le département du Nord,
- trois foyers en 2017, respectivement dans le Finistère, l'Yonne et les Landes,
- trois foyers en 2019 dans la Somme et le Pas-De-Calais.

Suite à un tableau clinique de diarrhée collective d'allure contagieuse, tous les foyers répertoriés en France ont fait l'objet d'une détection événementielle par l'éleveur puis par le vétérinaire. Dans les trois élevages naisseurs-engraisseurs (Nord 2014, Yonne 2017 et Somme 2019), ce sont surtout l'apparition de symptômes chez les jeunes porcelets en maternité avec 100 % d'atteinte et une surmortalité sur cette catégorie d'animaux qui ont déclenché la suspicion. Dans les autres élevages de porcs en croissance (Finistère 2017, Landes 2017, Somme 2019 et Pas-De-Calais 2019) le signe d'appel a aussi été un syndrome digestif collectif atteignant ponctuellement près de 50 % de la population. Ce syndrome avait une allure très contagieuse, se propageant de salle en salle, plus ou moins rapidement, selon le niveau de biosécurité interne de l'élevage. Les signes cliniques ne sont cependant pas systématiques dans toutes les catégories d'âge. La circulation du virus chez les porcs en engraissement est passée inaperçue dans un des foyers recensés.

Dans le Nord en 2014, le virus identifié était une souche de type « S-InDel » sensiblement différente des souches de 2017 et qui présentait une très forte homologie avec les souches séquencées en Allemagne à la même époque. Les foyers de 2019 dans la Somme et le Pas-De-Calais étaient tous en lien épidémiologique. Ils partageaient le même virus de type « S-InDel », présentant une forte homologie avec une souche Hongroise de 2016 (HUN/5031/2016). Les trois foyers de 2017 (Finistère, Yonne, Landes) sont liés à un virus de type « S-InDel », moyennement virulent. Il n'y avait aucun lien épidémiologique direct entre les élevages. Les trois souches ont un tel degré d'homologie qu'une source commune du virus est cependant l'hypothèse la plus vraisemblable.

Dans tous les foyers, le signe d'appel fut une anorexie marquée suivie d'une diarrhée profuse, aqueuse de couleur jaune avec des flocculats dans les tous premiers jours. Ensuite cette diarrhée a généralement évolué vers une allure évoquant la diarrhée grise. Les symptômes pouvaient être intermittents chez certains animaux. Après la phase de diarrhée, une constipation a parfois pu être

observée. La morbidité était toujours élevée : environ 50 % chez les porcs en croissance et les adultes, 100 % chez les porcelets de moins de dix jours. La mortalité, généralement faible avec ce type de souche, était surtout élevée chez les porcelets de moins de dix jours d'âge (surmortalité de 10 % en moyenne). Les vomissements n'étaient pas systématiques, survenant essentiellement chez les très jeunes porcelets. Après la phase aiguë, les animaux étaient déshydratés. Les lots de porcelets présentaient parfois une hétérogénéité importante.

- ***Voies suspectées d'introduction du vDEP***

L'introduction de la maladie dans chacun des élevages met en cause dans au moins trois foyers sur les sept répertoriés une introduction d'animaux de l'étranger (Allemagne, Pays-Bas) et/ou un camion de transport mal nettoyé et désinfecté provenant de ces pays. Compte tenu du délai entre l'arrivée des animaux importés dans l'élevage et le début des symptômes, il est possible que les animaux ne soient pas infectés au chargement mais qu'ils se soient plutôt contaminés pendant le transport dans un véhicule mal désinfecté. La forte homologie entre trois virus retrouvés en 2017 suggère aussi une origine commune. Elle correspond au virus circulant dans ces pays sur la même période, avec un nombre de foyers beaucoup plus important que ce que nous avons pu avoir en France. La diffusion au sein de l'élevage démontre une allure typique épidémique. Elle donne son nom à la maladie avec des caractéristiques de diffusion qui soulignent une très forte contagiosité de proximité (au sein d'une même salle) et une faculté à être transportée par les bottes, une très faible quantité de matière fécale suffisant à transmettre la maladie. En revanche, dans les élevages à haut niveau de biosécurité interne, le processus de transmission inter-salle peut être considérablement freiné car ce type de souche diffuse très mal par voie aérienne (Gallien *et al.*, 2018a). Les données de suivi ont montré que les animaux infectés excrètent en moyenne une vingtaine de jours et que l'excrétion virale se poursuit même après l'arrêt des symptômes (Gallien *et al.*, 2018b). Les mesures de gestion appliquées à certains des élevages touchés, basées sur le renforcement de la biosécurité interne, la sectorisation de l'élevage et le nettoyage et la désinfection approfondis des locaux contaminés, permettent d'assainir l'élevage au bout d'une durée parfois assez longue (6-7 mois) selon la taille de l'élevage et les difficultés rencontrées. Pour chacun des foyers répertoriés, aucune diffusion à un élevage secondaire n'a été observée, hormis en 2019 où les trois élevages infectés étaient en lien épidémiologique direct ou indirect. Par ailleurs, ces trois foyers illustrent le rôle des transports dans la diffusion de cette maladie entre les élevages. En effet, l'introduction dans l'élevage naisseur-engraisseur de la Somme était vraisemblablement due à un camion de transport mal désinfecté. Celui du Pas-De-Calais a été infecté *via* des porcelets issus d'un troupeau indemne mais transportés dans le camion non décontaminé, ayant contenu précédemment des porcelets infectés issus de l'élevage naisseur de la Somme.

- ***Moyens de gestion et de lutte mis en place***

Différents choix de gestion ont été mis en œuvre selon les foyers. Seul l'élevage du Finistère a fait l'objet d'un dépeuplement total sur place en raison de la zone de forte densité porcine et du risque de diffusion à d'autres élevages. Pour les autres élevages touchés, la gestion a consisté à assainir l'élevage en éliminant progressivement les animaux infectés vers l'abattoir dans des conditions strictes de transport (camions pleins dédiés, procédures drastiques de nettoyage et désinfection

des camions, pas de croisement à l'abattoir). Dans plusieurs foyers (Landes, Somme), au démarrage des opérations d'assainissement, une contamination volontaire de tout le troupeau a été réalisée afin de synchroniser le début d'excrétion dans tous les compartiments qui n'avaient éventuellement pas encore été atteints par le virus. En effet, cette synchronisation initiale a permis de dater le début d'excrétion dans tous les compartiments et donc d'estimer la fin de l'excrétion en vue de la sectorisation de l'élevage en zones 'contaminée' et 'assainie'. La zone assainie évoluait progressivement à mesure que les bâtiments étaient vidés (départ des animaux non excréteurs à l'abattoir) puis décontaminés. Pour assurer une absence de relance dans l'élevage, un arrêt temporaire de nouvelle introduction a pu être mis en place dans les Landes, dans l'Yonne et dans la Somme. Dans les Landes, il a été décidé de sectoriser l'élevage pour progressivement constituer une zone assainie et indépendante afin de reprendre les introductions. Les mesures de nettoyage et désinfection poussées des bâtiments ont permis de se débarrasser du virus et de prévenir de nouvelles infections (Nord 2014, Landes 2017, dans une moindre mesure Yonne 2017, Somme et Pas-De-Calais 2019). Dans tous les foyers, si des règles de biosécurité strictes étaient mises en place, les chances de succès et la rapidité d'obtention ont pu être augmentées. Pour certains élevages (Yonne 2017, Landes 2017, Somme 2019) il a été nécessaire de faire un vide temporaire du post-sevrage pour permettre l'assainissement. Dans le cas du naisseur-engraisseur de la Somme, le vide complet du post-sevrage n'a pas pu être réalisé, mais l'assainissement a cependant été obtenu en rallongeant le vide sanitaire du post-sevrage par rapport au temps habituel et en augmentant la biosécurité interne. Un des points critiques rencontrés a été le traitement des effluents (lisier/fumier). La gestion de ces foyers a permis d'établir que pour augmenter la sécurité, l'élévation du pH du lisier, par apport de chaux vive, à au moins 9 voire 12, permettait de l'assainir moyennant un temps de stockage post-traitement minimal d'au moins sept jours (Gallien *et al.*, 2018b). Cependant les conditions pratiques de réalisation de ce traitement et le coût occasionné ne sont pas à négliger ; ils doivent être réfléchis pour chaque situation rencontrée. Pour les foyers situés en zone de faible densité porcine, le lisier n'a pas été traité mais épandu de manière raisonnée, c'est à dire après un stockage de plusieurs semaines, à distance de tout site porcin, sans projection et avec un enfouissement immédiat.

Enquête sérologique nationale

Une enquête sérologique nationale a été mise en place en 2018 pour faire suite aux foyers sporadiques observés en 2014 et en 2017, causés par une introduction *via* des animaux ou un véhicule de transport provenant de l'étranger. Son but était d'évaluer la prévalence du vDEP afin de déterminer si des souches du vDEP avaient circulé sans que des signes cliniques aient été observés chez les animaux des troupeaux. Cette enquête sérologique nationale a été réalisée par l'ANSP (Association Nationale Sanitaire Porcine) à la demande des organisations professionnelles et vétérinaires porcines (Corrége *et al.*, 2019).

Des échantillons de sang ont été prélevés dans 540 exploitations représentatives de la production porcine française (tirage au sort des exploitations dans la base de données BDPORC, et de dix animaux par exploitation). Elles ont été stratifiées par type d'exploitation et par région, tout en incluant des élevages ayant réalisé des introductions d'animaux, depuis l'étranger par le passé. Dans chaque troupeau, aucun signe clinique typique de DEP n'avait été signalé au moment du

prélèvement par les vétérinaires. Chaque sérum a été analysé à l'aide du kit « ELISA IDScreen PEDV spike competition kit » (PEDV Elisa) (spécificité : 99,4 %, sensibilité : 90 %). Les sérums testés ELISA positifs ont été analysés une seconde fois avec le même kit (répétition Elisa vDEP) et par un test d'IPMA (immuno-peroxydase monolayer assay) pour la recherche d'anticorps dirigés contre le vDEP.

Trente-sept sérums (0,7 %) sur les 5 399 analysés se sont révélés positifs. Trente-deux exploitations sur 540 – soit 5,9 % - avaient un ou plusieurs sérums positifs en ELISA vDEP (au maximum trois sérums pour deux troupeaux). Dans tous ces cas, soit un seul sérum par exploitation était positif ou les résultats obtenus en parallèle à d'autres tests (répétition de l'ELISA vDEP et IPMA) ne permettaient pas de conclure à la positivité (résultats discordants ou proches du seuil de positivité du test).

La nature des résultats et les connaissances sur l'épidémiologie de la maladie (forte contagiosité) permettent de conclure que les résultats positifs sont des faux positifs inhérents aux méthodes d'analyse et à la très faible prévalence du vDEP sur le territoire. Compte-tenu de la puissance du dispositif, cette enquête a montré que la prévalence du vDEP en France est inférieure à 0,6 % et confirme l'hypothèse d'introductions sporadiques pour les foyers détectés sans diffusion massive au sein de la filière.

A l'étage sélection-multiplication, une enquête nationale a également été conduite sur 212 élevages. Un très faible taux de sérums positifs a été obtenu (0,56% sur 2 177 sérums) compatible avec le défaut de spécificité du test (99,4%), permettant de conclure au statut très favorable de l'étage sélection-multiplication en France (Corrége *et al.*, 2020).

EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

Voies, modes de propagation et facteurs de risque d'introduction

La voie principale de transmission du virus est la voie féco-orale, c'est-à-dire, les contacts directs entre congénères infectés ou avec leurs fèces contaminés (Jung and Saif, 2015). La taille de l'élevage est considérée comme un facteur de risque dans la propagation du vDEP notamment par voie oro-fécale (Sasaki *et al.*, 2016).

Le génome du vDEP (souche hautement virulente S-non-Indel) a été détecté dans des échantillons d'air collectés dans une salle où des porcs avaient été infectés expérimentalement par le vDEP, laissant suspecter une potentielle transmission par voie aérienne. Des porcs inoculés avec ces échantillons d'air positifs pour le vDEP ont développé les signes cliniques de la maladie. Le vDEP a aussi été détecté dans leurs fèces et dans les tissus digestifs prélevés au moment des abattages démontrant ainsi que le vDEP présent dans l'air était bien infectieux. Cependant des prélèvements positifs d'air à distance des élevages contaminés n'ont pas permis de reproduire l'infection (Alonso *et al.*, 2014).

Plus récemment, il a été montré que cette diffusion aérienne est possible sur de courtes distances pour les souches hautement virulentes « S-non-InDel » en raison des charges excrétées et vraisemblablement de l'aérosolisation des particules virales émises. La diffusion aérienne est cependant très peu probable pour les souches de type « S-InDel » dont le mode de transmission reste la voie féco-orale (Gallien *et al.*, 2018a).

Le vDEP peut aussi être transmis dans un élevage naïf via le personnel portant des équipements contaminés, l'utilisation de matériel contaminé ou les mouvements de véhicules de transports d'animaux contaminés (Boniotti *et al.*, 2018; Geiger and Connor, 2013). Après l'arrivée de la DEP aux USA, les potentielles voies d'introduction du virus et de contamination des élevages dans le pays ont été explorées. Des analyses sur des véhicules ayant servi à transporter des porcs ont été pratiquées et ont révélé que le vDEP était présent dans 5,2 % des véhicules « propres » de transport d'animaux arrivant dans les élevages. Ces résultats ont mis en évidence que le transport des animaux entre élevages ou vers les abattoirs était source de transmission si des mesures d'hygiène adéquates n'étaient pas mises en place (Lowe *et al.*, 2014).

Une étude descriptive des pratiques et des mesures de biosécurité en place lors de l'incursion de la diarrhée épidémique porcine dans les troupeaux de porcs canadiens en 2014 a mis en évidence que les élevages « cas » étaient de plus grande taille que les troupeaux « témoins » et qu'ils avaient généralement plus de mouvements d'animaux et de mouvements d'intervenants extérieurs au site (Perri *et al.*, 2020).

Une étude investiguant les facteurs épidémiologiques associés à la propagation du vDEP au Japon a confirmé l'importance des véhicules dans le risque d'introduction du vDEP dans les élevages indemnes de la maladie. Le nombre de camions d'alimentation visitant les exploitations au cours des deux semaines précédant l'apparition de la DEP s'est révélé être un facteur de risque d'introduction du vDEP dans les exploitations situées à distance des élevages infectés (Sasaki *et al.*, 2016). Une autre étude rétrospective également conduite au Japon a identifié les élevages de type naisseur-engraisseur et les troupeaux de grande taille comme étant plus à risque (Toyomaki *et al.*, 2018). Les auteurs considèrent que les exploitations de type naisseur-engraisseur sont à risque élevé en raison d'une présence dans ces élevages de tous les stades physiologiques : reproducteurs, porcelets sous la mère, porcs en croissance et porcs charcutiers prêts à partir pour l'abattoir. Les camions de transport pour l'abattoir étant un vecteur de transmission très important, la contamination de ces élevages est possible au moment d'un chargement de charcutiers et le virus introduit dans l'élevage peut facilement atteindre les porcelets en maternité qui sont très sensibles. Le risque associé aux grandes exploitations et à la forte densité pourrait s'expliquer par une fréquentation importante des véhicules et des mesures biosécurité insuffisantes (Toyomaki *et al.*, 2018). L'aliment utilisé en élevage porcin a aussi été considéré comme une source d'introduction du vDEP dans les élevages lors des émergences de 2013 aux USA et surtout au Canada. Le plasma de porc déshydraté (SDPP) peut être utilisé dans l'alimentation des porcelets après le sevrage afin d'améliorer leur croissance, leur prise alimentaire et pour réduire les diarrhées post-sevrage (rôle immunitaire protecteur) (Ferreira *et al.*, 2009). Une étude canadienne a montré que du SDPP contaminé avec du vDEP était infectieux pour les porcs ingérant du SDPP, alors que l'aliment complet fabriqué avec ce dernier n'était pas infectieux pour les porcs en conditions expérimentales (Pasick *et al.*, 2014). Le vDEP peut être présent dans des aliments exempts de SDPP (contaminations croisées lors des procédés de fabrication) et être transmis aux porcs par voie alimentaire. Des porcs indemnes de la maladie ont présenté des signes d'infection par le vDEP après consommation d'aliment ne contenant que des ingrédients végétaux mais néanmoins contaminés (Dee *et al.*, 2014). Dans une étude basée sur une analyse de réseau, Perri *et al.* (2019) ont identifié que la phase ini-

tiale de l'épizootie au Canada était plus liée au partage par les élevages touchés d'un même fournisseur d'aliment qu'à des mouvements d'animaux, au réseau de transport ou encore à la fourniture de semence de verrats (Perri *et al.*, 2019).

La transmission par la semence a cependant été suspectée dans un centre d'insémination artificielle (CIA) canadien lors d'une détection du génome viral du vDEP dans des semences de verrats infectés. Cette détection pouvait aussi bien être liée à la présence du vDEP dans la semence de verrats infectés, qu'à la contamination de la semence lors de la collecte (Dufresne and Robbins, 2014). Des infections expérimentales, ont depuis montré que cette excrétion était avérée pour les souches de type « S-non-InDel » hautement virulentes qui occasionnent une virémie plus importante que les souches « S-InDel » (Gallien *et al.*, 2018c; Gallien *et al.*, 2019).

Données quantitatives sur la transmission

Les épizooties sévères de DEP apparues dans les années 2010-2012 sur le continent asiatique et en 2013 sur le continent américain sont toujours d'actualité. Au cours de ces épizooties, les deux types de souches de vDEP, « S-InDel » et « S-non-InDel », continuent de co-circuler sur ces territoires, motivant une vigilance élevée à l'égard de la DEP en Europe, où seules les souches « S-InDel » circulent actuellement. L'ampleur des épizooties sur les continents américain et asiatique contraste fortement avec les foyers sporadiques décrits en Europe, ce qui amène des questions sur les capacités de transmission et de propagation de ces différents types de souches. Une étude expérimentale a été conduite à l'Anses avec une souche « S-InDel » et une souche « S-non-InDel » (Gallien *et al.*, 2018a). Les porcs inoculés avec le PEDV et ceux en contact direct avec les porcs inoculés ont excrété du virus dans les fèces entre 1 et 53 jours post-inoculation (JPI) pour la souche « S-non-InDel », et entre 2 JPI et 49 JPI pour la souche « S-InDel ». Les porcs en contact indirect ont excrété le virus dans les fèces seulement dans le groupe « S-non-InDel ». Avec les deux souches, une durée d'excrétion moyenne de 26 jours a été estimée. Pour les deux types de souches virales, une virémie très transitoire et difficilement détectable a été notée pour quelques porcs après l'inoculation. Une séroconversion vis-à-vis du vDEP a été observée chez tous les porcs à l'exception des porcs en contact indirect pour la souche « S-InDel » et d'un porc en contact direct pour la souche « S-non-InDel ». Le génome du vDEP a été détecté dans l'air des quatre animaleries : de 1 à 71 JPI avec la souche « S-non-InDel », et de 2 à 35 JPI avec la souche « S-InDel ». L'estimation des paramètres de transmission a mis en évidence un taux de transmission directe deux fois plus important pour la souche « S-non-InDel » $\beta_w = 2,95 \text{ j}^{-1}$ (1,33; 5,23) vs $\beta_w = 1,36 \text{ j}^{-1}$ (0,6; 5,6) et un taux de latence beaucoup plus faible lors de l'infection par cette même souche $1/\delta = 0,003$ jours (0,001 ; 0,15) vs $1/\delta = 2,0$ jours (1,2 ; 3,6). La transmission indirecte est un facteur important de diffusion du virus pour la souche « S-non-InDel », avec un taux de transmission β_b estimé à $0,5 \text{ j}^{-1}$ (0,1; 1,3).

Les résultats de cette étude mettent en évidence que la souche « S-InDel » se transmet moins efficacement que la souche « S-non-InDel ». Dans les conditions expérimentales testées, le contact direct est la voie principale de transmission pour la souche « S-InDel » alors que la souche « S-non-InDel » peut se transmettre à la fois par contact direct et par voie aérienne. La quantification de la transmission souligne un taux de propagation plus important avec la souche « S-non-InDel » qu'avec la souche « S-InDel », ce qui explique les difficultés rencontrées pour la gestion des foyers

dans les pays où ces souches circulent. La transmission exclusivement par contact oro-fécal et nécessitant un contact direct avec des matières fécales infectieuses est aussi cohérent avec les expériences de gestion des souches « InDel » dans les foyers français. En effet, le renforcement de la biosécurité interne et la sectorisation des élevages a permis l'assainissement à plus ou moins long terme.

CONCLUSION

Les foyers de DEP détectés en France depuis 2014 étaient probablement liés à des introductions du virus depuis l'étranger, et ils suggèrent que la DEP a sévi de façon très sporadique en France jusqu'à présent. L'infection n'a pas diffusé largement à d'autres élevages, mais de manière très limitée, comme pour les derniers foyers de la Somme. Les enquêtes nationales de séroprévalence réalisées en 2018 n'ont pas non plus mis en évidence de circulation active du virus sur le territoire. Il s'agit cependant d'une maladie pour laquelle un risque d'introduction existe en raison d'une circulation virale plus active dans des pays voisins.

Actuellement, les souches hautement virulentes continuent de circuler en Asie et aux Etats-Unis. La vigilance vis-à-vis de l'introduction de telles souches est à maintenir. La gestion mise en œuvre dans les foyers français de DEP montre aussi qu'une situation liée aux souches de type « S-InDel » peut être assainie en mettant en place des mesures de confinement temporaire, de nettoyage et désinfection approfondies, associées à un renforcement de la biosécurité interne pour ne pas réaliser d'inter-contamination entre les unités. Ce type de virus diffuse essentiellement par contact ou par transport mécanique par les bottes. En coupant les voies de transmission indirectes par l'instauration de règles strictes de biosécurité, l'élimination des animaux infectés sous conditions strictes peut permettre de recouvrer un statut indemne, même dans un élevage de type naisseur-engraisseur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alonso, C., Goede, D.P., Morrison, R.B., Davies, P.R., Rovira, A., Marthaler, D.G., Torremorell, M., 2014. Evidence of infectivity of airborne porcine epidemic diarrhea virus and detection of airborne viral RNA at long distances from infected herds. *Vet. Res.* 45, 73.
- Boniotti, M.B., Papetti, A., Bertasio, C., Giacomini, E., Lazzaro, M., Cerioli, M., Faccini, S., Bonilauri, P., Vezzoli, F., Lavazza, A., Alborali, G.L., 2018. Porcine Epidemic Diarrhoea Virus in Italy: Disease spread and the role of transportation. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, 1935-1942.
- Carr, J., Zakharchenko, Y., Chipenko, I., Besarab, J., Konovalov, I., Bekh, O., 2015. Clinical signs of Porcine Epidemic Diarrhoea in the Ukraine in 2014 associated with a Chinese/USA PED Virus. 8.
- Chasey, D., Cartwright, S., 1978. Virus-like particles associated with porcine epidemic diarrhoea. *Res. Vet. Sci.* 25, 255-256.
- Christiaens, I., Conceição-Neto, N., Theuns, S., Zeller, M., Desmarests, L., Roukaerts, I., Heylen, E., Nauwynch, H., 2015. Genetic characterization of porcine epidemic diarrhea virus strains isolated from novel outbreaks in the European Union, Belgium. In: Xth International Congress for Veterinary Virology-9th Annual Meeting of EPIZONE-Changing Virus in a Changing World, August 31st-September 3rd 2015, Montpellier, France.

Corrégé, I., Rossel, R., Grasland, B., Rose, N. 2019. Evaluation of Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV) seroprevalence in France in 2018. In: 11th European Symposium on Porcine Health Management, 22-24 May 2019, Utrecht, The Netherlands.

Corrégé, I., Bidanel, J., Bigault, L., Contrant, M. 2020. Evaluation de la séroprévalence vis-à-vis du virus de la Diarrhée Epidémique Porcine (DEP) dans les élevages de sélection et de multiplication en France en 2018. *Les Journées de la Recherche Porcine*, 52, 277-278.

Crawford, K., Lager, K., Miller, L., Opriessnig, T., Gerber, P., Hesse, R., 2015. Evaluation of porcine epidemic diarrhea virus transmission and the immune response in growing pigs. *Vet. Res.* 46, 49.

Dee, S., Clement, T., Schelkopf, A., Nerem, J., Knudsen, D., Christopher-Hennings, J., Nelson, E., 2014. An evaluation of contaminated complete feed as a vehicle for porcine epidemic diarrhea virus infection of naïve pigs following consumption via natural feeding behavior: proof of concept. *BMC Vet. Res.* 10, 176.

Diep, N.V., Sueyoshi, M., Izzati, U., Fuke, N., Teh, A.P.P., Lan, N.T., Yamaguchi, R., 2018. Appearance of US-like porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV) strains before US outbreaks and genetic heterogeneity of PEDVs collected in Northern Vietnam during 2012-2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, e83-e93.

Dortmans, J.C.F.M., Li, W., van der Wolf, P.J., Buter, G.J., Franssen, P.J.M., van Schaik, G., Houben, M., Bosch, B.J., 2018. Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) introduction into a naive Dutch pig population in 2014. *Vet. Microbiol.* 221, 13-18.

Dufresne, L., Robbins, R., 2014. Field experience with porcine epidemic diarrhea. *American Association of Swine Veterinarians*, 613-616.

EFSA, 2014. Scientific Opinion on porcine epidemic diarrhoea and emerging porcine deltacoronavirus. *EFSA Journal* 12, 3877.

EFSA, 2016. Collection and review of updated scientific epidemiological data on porcine epidemic diarrhoea. *EFSA Journal* 14, 4375.

Ferreira, A.S., Barbosa, F.F., Tokach, M.D., Santos, M., 2009. Spray dried plasma for pigs weaned at different ages. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.* 1, 231-235.

Fischer, F., Stegen, C.F., Masters, P.S., Samsonoff, W.A., 1998. Analysis of constructed E gene mutants of mouse hepatitis virus confirms a pivotal role for E protein in coronavirus assembly. *J. Virol.* 72, 7885-7894.

Gallien, S., Andraud, M., Moro, A., Lediguerher, G., Morin, N., Gauger, P.C., Bigault, L., Paboeuf, F., Berri, M., Rose, N., Grasland, B., 2018a. Better horizontal transmission of a US non-InDel strain compared with a French InDel strain of porcine epidemic diarrhoea virus. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, 1720-1732.

Gallien, S., Fablet, C., Bigault, L., Bernard, C., Toulouse, O., Berri, M., Blanchard, Y., Rose, N., Grasland, B., 2018b. Lessons learnt from a porcine epidemic diarrhea (PED) case in France in 2014: Descriptive epidemiology and control measures implemented. *Vet. Microbiol.* 226, 9-14.

Gallien, S., Le Poder, S., Rose, N., Grasland, B., 2016. Diarrhée épidémique porcine : le retour d'une "ancienne" maladie. *Virologie* 20, 335-351.

Gallien, S., Moro, A., Lediguerher, G., Catinot, V., Paboeuf, F., Bigault, L., Berri, M., Gauger, P.C., Pozzi, N., Authié, E., Rose, N., Grasland, B., 2018c. Evidence of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) shedding in semen from infected specific pathogen-free boars. *Vet. Res.* 49.

Gallien, S., Moro, A., Lediguerher, G., Catinot, V., Paboeuf, F., Bigault, L., Gauger, P.C., Pozzi, N., Berri, M., Authié, E., Rose, N., Grasland, B., 2019. Limited shedding of an S-InDel strain of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) in semen and questions regarding the infectivity of the detected virus. *Vet. Microbiol.* 228, 20-25.

Geiger, J., Connor, J., 2013. Porcine Epidemic Diarrhea, Diagnosis, and Elimination. <http://www.aasv.org/aasv%20website/Resources/Diseases/PED/13-05-29PEDWhitePaper.pdf>. Accessed 25 November 2016.

Grasland, B., Bigault, L., Bernard, C., Andraud, M., Blanchard, Y., Rose, N., 2015. La diarrhée épidémique porcine: quel risque en France? Comment s'y préparer? Journées Recherche Porcine 47, 259-264.

Hanke, D., Jenckel, M., Petrov, A., Ritzmann, M., Stadler, J., Akimkin, V., Blome, S., Pohlmann, A., Schirrmeyer, H., Beer, M., Höper, D., 2015. Comparison of porcine epidemic diarrhea viruses from Germany and the United States, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 493-496.

Jung, K., Saif, L.J., 2015. Porcine epidemic diarrhea virus infection: Etiology, epidemiology, pathogenesis and immunoprophylaxis. *Vet. J.* 204, 134-143.

Kim, Y.K., Cho, Y.Y., An, B.H., Lim, S.I., Lim, J.A., Cho, I.S., Le, V.P., An, D.J., 2016. Molecular characterization of the spike and ORF3 genes of porcine epidemic diarrhea virus in the Philippines. *Arch. Virol.* 161, 1323-1328.

Laude, H., Rasschaert, D., Delmas, B., Eleouët, J.F., 1998. Le coronavirus respiratoire porcin PRCV : un virus émergent pas comme les autres. *Virologie* 2, 305-316.

Lawrence, P.K., Bumgardner, E., Bey, R.F., Stine, D., Bumgarner, R.E., 2014. Genome sequences of porcine epidemic diarrhea virus: in vivo and in vitro phenotypes. *Genome announcements* 2 (3): e00503-14.

Li, G., Chen, Q., Harmon, K.M., Yoon, K.J., Schwartz, K.J., Hoogland, M.J., Gauger, P.C., Main, R.G., Zhang, J., 2014a. Full-Length Genome Sequence of Porcine Deltacoronavirus Strain USA/IA/2014/8734. *Genome announcements* 2 (2): e00278-14.

Li, R., Qiao, S., Yang, Y., Su, Y., Zhao, P., Zhou, E., Zhang, G., 2014b. Phylogenetic analysis of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) field strains in central China based on the ORF3 gene and the main neutralization epitopes. *Arch. Virol.* 159, 1057-1065.

Lowe, J., Gauger, P., Harmon, K., Zhang, J., Connor, J., Yeske, P., Loula, T., Levis, I., Dufresne, L., Main, R., 2014. Role of transportation in spread of porcine epidemic diarrhea virus infection, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 872-874.

Madson, D.M., Magstadt, D.R., Arruda, P.H., Hoang, H., Sun, D., Bower, L.P., Bhandari, M., Burrough, E.R., Gauger, P.C., Pillatzki, A.E., Stevenson, G.W., Wilberts, B.L., Brodie, J., Harmon, K.M., Wang, C., Main, R.G., Zhang, J., Yoon, K.J., 2014. Pathogenesis of porcine epidemic diarrhea virus isolate (US/Iowa/18984/2013) in 3-week-old weaned pigs. *Vet. Microbiol.* 174, 60-68.

Marthaler, D., Jiang, Y., Collins, J., Rossow, K., 2014. Complete Genome Sequence of Strain SDCV/USA/Illinois121/2014, a Porcine Deltacoronavirus from the United States. *Genome announcements* 2 (2):e00218-14.

Marthaler, D., Jiang, Y., Otterson, T., Goyal, S., Rossow, K., Collins, J., 2013. Complete Genome Sequence of Porcine Epidemic Diarrhea Virus Strain USA/Colorado/2013 from the United States. *Genome announcements* 1 (4):e00555-13.

Masters, P.S., 2006. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research* 66, 193-292.

Mesquita, J.R., Hakze-van der Honing, R., Almeida, A., Lourenço, M., van der Poel, W.H., Nascimento, M.S., 2015. Outbreak of Porcine Epidemic Diarrhea Virus in Portugal, 2015. *Transbound Emerg Dis.*

Ministère de l'agriculture, 2014a. Arrêté du 12 mai 2014 modifiant l'arrêté du 29 juillet 2013 relatif à la définition des dangers sanitaires de première et deuxième catégorie pour les espèces animales.

Ministère de l'agriculture, 2014b. Note de service DGAL/SDSPA/2014-708.

Ministère de l'agriculture, 2017. Arrêté du 4 mai 2017 modifiant l'arrêté ministériel du 29 juillet 2013 relatif à la définition des dangers sanitaires première et deuxième catégorie pour les espèces animales.

Olanratmanee, E.O., Kunavongkrit, A., Tummaruk, P., 2010. Impact of porcine epidemic diarrhea virus infection at different periods of pregnancy on subsequent reproductive performance in gilts and sows. *Anim. Reprod. Sci.* 122, 42-51.

Oldman, J., 1972. Letter to the editor. *Pig farming Supplement* Oct, 72-73.

Pasick, J., Berhane, Y., Ojkic, D., Maxie, G., Embury-Hyatt, C., Swekla, K., Handel, K., Fairles, J., Alexandersen, S., 2014. Investigation into the role of potentially contaminated feed as a source of the first-detected outbreaks of porcine epidemic diarrhea in Canada. *Transbound. Emerg. Dis.* 61, 397-410.

Pensaert, M.B., de Bouk, P., 1978. A new coronavirus-like particule associated with diarrhea in swine. *Arch. Virol.* 58.

Perri, A.M., Poljak, Z., Dewey, C., Harding, J.C.S., O'Sullivan, T.L., 2019. Factors associated with time to elimination of porcine epidemic diarrhea virus in individual Ontario swine herds based on surveillance data. *Front. Vet. Science*, 6: 139.

Perri, A.M., Poljak, Z., Dewey, C., Harding, J.C.S., O'Sullivan, T.L., 2020. A descriptive study of on-farm biosecurity and management practices during the incursion of porcine epidemic diarrhea into Canadian swine herds, 2014. *J. Vet. Sci.* 21 (2):e25.

Sasaki, Y., Alvarez, J., Sekiguchi, S., Sueyoshi, M., Otake, S., Perez, A., 2016. Epidemiological factors associated to spread of porcine epidemic diarrhea in Japan. *Prev. Vet. Med.* 123, 161-167.

Sasaki, Y., Toyomaki, H., Sekiguchi, S., Sueyoshi, M., Makita, K., Otake, S., Perez, A., Alvarez, J., 2017. Spatial dynamics of porcine epidemic diarrhea (PED) spread in the southern Kyushu, Japan. *Prev. Vet. Med.* 144, 81-88.

Song, D., Park, B., 2012. Porcine epidemic diarrhoea virus: a comprehensive review of molecular epidemiology, diagnosis, and vaccines. *Virus Genes* 44, 167-175.

Stevenson, G.W., Hoang, H., Schwartz, K.J., Burrough, E.R., Sun, D., Madson, D., Cooper, V.L., Pillatzki, A., Gauger, P., Schmitt, B.J., Koster, L.G., Killian, M.L., Yoon, K.J., 2013. Emergence of Porcine epidemic diarrhea virus in the United States: clinical signs, lesions, and viral genomic sequences. *J. Vet. Diagn. Invest.* 25, 649-654.

Sun, R.Q., Cai, R.J., Chen, Y.Q., Liang, P.S., Chen, D.K., Song, C.X., 2012. Outbreak of porcine epidemic diarrhea in suckling piglets, China. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 161-163.

Thomas, J.T., Chen, Q., Gauger, P.C., Giménez-Lirola, L.G., Sinha, A., Harmon, K.M., Madson, D.M., Burrough, E.R., Magstadt, D.R., Salzbrenner, H.M., Welch, M.W., Yoon, K.J., Zimmerman, J.J., Zhang, J., 2015. Effect of Porcine Epidemic Diarrhea Virus Infectious Doses on Infection Outcomes in Naïve Conventional Neonatal and Weaned Pigs. *PLoS One* 10, e0139266.

Toplak, I., Ipavec, M., Kuhar, U., Kusar, D., Papic, B., Koren, S., Toplak, N., 2016. Complete Genome Sequence of the Porcine Epidemic Diarrhea Virus Strain SLO/JH-11/2015. *Genome announcements* 4: e01725-15, DOI: 10.1128/genomeA.01725-15.

Toyomaki, H., Sekiguchi, S., Sasaki, Y., Sueyoshi, M., Makita, K., 2018. Factors associated with farm-level infection of porcine epidemic diarrhea during the early phase of the epidemic in Japan in 2013 and 2014. *Prev. Vet. Med.* 150, 77-85.

Trujillo-Ortega, M.E., Beltran-Figueroa, R., Garcia-Hernandez, M.E., Juarez-Ramirez, M., Sotomayor-Gonzalez, A., Hernandez-Villegas, E.N., Becerra-Hernandez, J.F., Sarmiento-Silva, R.E., 2016. Isolation and characterization of porcine epidemic diarrhea virus associated with the 2014 disease outbreak in Mexico: case report. *BMC Vet. Res.* 12, 132.

Wang, K., Lu, W., Chen, J., Xie, S., Shi, H., Hsu, H., Yu, W., Xu, K., Bian, C., Fischer, W.B., Schwarz, W., Feng, L., Sun, B., 2012. PEDV ORF3 encodes an ion channel protein and regulates virus production. *FEBS Lett.* 586, 384-391.

Zhou, P., Fan, H., Lan, T., Yang, X.L., Shi, W.F., Zhang, W., Zhu, Y., Zhang, Y.W., Xie, Q.M., Mani, S., Zheng, X.S., Li, B., Li, J.M., Guo, H., Pei, G.Q., An, X.P., Chen, J.W., Zhou, L., Mai, K.J., Wu, Z.X., Li, D.,

Anderson, D.E., Zhang, L.B., Li, S.Y., Mi, Z.Q., He, T.T., Cong, F., Guo, P.J., Huang, R., Luo, Y., Liu, X.L., Chen, J., Huang, Y., Sun, Q., Zhang, X.L., Wang, Y.Y., Xing, S.Z., Chen, Y.S., Sun, Y., Li, J., Daszak, P., Wang, L.F., Shi, Z.L., Tong, Y.G., Ma, J.Y., 2018. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 556, 255-258.