



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/21035>

To cite this version:

Garcia, Sébastien. *Economie de la diarrhée virale bovine (BVD) : une meta-analyse*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2018, 84 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

ECONOMIE DE LA DIARRHEE VIRALE BOVINE (BVD) : UNE META-ANALYSE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

GARCIA Sébastien
Né, le 16 avril 1992 à NÎMES (30)

Directeur de thèse : M. Didier RABOISSON

JURY

PRESIDENT :
M. Laurent MOLINIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Didier RABOISSON
M. Pierre SANS

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

REPARTITION DES ENSEIGNANTS PAR GRADE

(Mise à jour : 07/09/2018)

DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE (6)

Mme	CLAUW Martine	SECTION C.N.E.C.A. N° 8
M.	CONCORDET Didier.....	3
M.	DELVERDIER Maxence.....	7
M.	ENJALBERT Francis.....	6
M.	PETIT Claude.....	1
M.	SCHELCHER François	8

PROFESSEURS 1^{er} CLASSE (17)

M	BAILLY Jean-Denis	4
M.	BERTAGNOLI Stéphane.....	1
M.	BERTHELOT Xavier.....	6
M.	BOUSQUET-MELOU Alain	7
M.	BRUGERE Hubert.....	10
Mme	CADIERGUES Marie-Christine	8
Mme	CHASTANT-MAILLARD Sylvie	6
M.	DUCOS Alain	6
M.	FOUCRAS Gilles.....	8
Mme	GAYRARD-TROY Véronique	7
M	GUERIN Jean-Luc	6
Mme	HAGEN-PICARD Nicole	6
M.	JACQUIET Philippe	8
M.	LEFEBVRE Hervé.....	7
M.	MEYER Gilles	8
M.	SANS Pierre	6
Mme	TRUMEL Catherine.....	7

PROFESSEURS 2^e CLASSE (7)

Mme	BOULLIER Séverine	1
Mme	BOURGES-ABELLA Nathalie	7
M.	GUERRE Philippe	7
Mme	LACROUX Caroline	7
M.	MAILLARD Renaud	8
M	MOGICATO Giovanni.....	7
Mme	LETRON-RAYMOND Isabelle.....	7

PROFESSEUR CERTIFIÉ(P.C.E.A.)

Mme	MICHAUD Françoise, Professeur d'Anglais
M.	SEVERAC Benoît, Professeur d'Anglais

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE (11)

M.	BERGONIER Dominique	6
Mme	DIQUELOU Armelle	8
M.	JAEG Jean-Philippe	7
M.	JOUGLAR Jean-Yves	8
M.	LYAZRHI Faouzi	3
M.	MATHON Didier	8
Mme	MEYNADIER Annabelle	6
Mme	PRIYMENKO Nathalie.....	6
M.	RABOISSON Didier	6
M	VERWAERDE Patrick	8
M.	VOLMER Romain.....	1

MAITRES DE CONFERENCES classe normale (24)

M.	ASIMUS Erik	8
Mme	BENNIS-BRET Lydie	7
Mme	BIBBAL Delphine	4
Mme	BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle	1
Mme	BOUHSIRA Emilie.....	8
M	CONCHOU Fabrice	8
M	CORBIERE Fabien	8
M.	CUEVAS RAMOS Gabriel.....	8
Mme	DANIELS Hélène.....	1
Mme	DAVID Laure	4
Mlle	DEVIERS Alexandra	7
M.	DOUET Jean-Yves.....	8
Mme	FERRAN Aude	7
Mme	LALLEMAND Elodie	8
Mme	LAVOUE Rachel	8
M.	LE LOC'H Guillaume.....	8
M	LIENARD Emmanuel	8
Mme	MILA Hanna	6
Mme	MEYNAUD-COLLARD Patricia	8
M.	NOUVEL Laurent	6
Mme	PALIERNE Sophie	8
Mme	PAUL Mathilde	6
M.	VERGNE Timothée	7
Mme	WASET-SZKUTA Agnès.....	6

A.E.R.C. (6)

Mme	BLONDEL Margaux.....	8
M.	CARTIAUX Benjamin	7
M.	COMBARROS-GARCIA Daniel.....	8
Mme	COSTES Laura	4
M.	GAIDE Nicolas	7
M.	JOUSSERAND Nicolas.....	8

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL (2)

Mme	DORE-BORDE Laura.....	8
M.	LEYNAUD Vincent	8

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Au Professeur Laurent MOLINIER,

Professeur à la faculté de médecine de Rangueil,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Didier RABOISSON,

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Productions animales – Economie,

Qui nous a confié ce travail et nous a guidé dans son élaboration.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre SANS,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Productions animales – Economie,

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES.....	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS	4
LISTE DES ABBREVIATIONS	6
I. INTRODUCTION.....	8
II. PRESENTATION DE LA DIARRHEE VIRALE BOVINE (BVD).....	9
1. Historique.....	9
2. Pathogénie et conséquences cliniques des infections transitoires et persistantes.....	9
a. Infection transitoire hors gestation.....	9
b. Infection transitoire en période de gestation	13
c. Infection persistante	15
3. Epidémiologie du virus BVDv	17
a. Epidémiologie descriptive	17
b. Epidémiologie analytique	19
4. Outils de diagnostic de laboratoire pour la détection d'une circulation du virus	22
a. Détection du virus BVD.....	22
b. Méthodes de détection sérologique.....	24
5. Contrôle et éradication de la diarrhée virale bovine (BVD) en Europe	26
a. En Allemagne.....	27
b. En Suède	27
c. En Suisse	29
d. En Norvège	31
e. En Autriche	31
f. En Ecosse	32
g. Aux Pays-Bas.....	33
h. En France	34

III.	MATERIELS ET METHODES	35
1.	Sélection des articles	35
2.	Construction des bases de données	38
a.	Objectifs des jeux de données	38
b.	Présentation des paramètres d'intérêt	38
c.	Les jeux de données	39
3.	Méta-Regression.....	50
a.	Nature du modèle.....	50
b.	Biais d'études et de publications.....	51
c.	Conduite de la méta-régression.....	52
d.	Sensibilité du modèle principal.....	52
IV.	RESULTATS	54
1.	DS 1 : Estimation du coût individuel (par vache) annuel d'une infection par le BVDv	54
a.	Modèle principal	54
b.	Modèles dissidents	58
2.	DS 2 : Evaluation de la baisse du coût individuel (par vache) de la circulation du virus après mise en place d'une mesure de contrôle (vaccination, biosécurité et détection/élimination des IPI)	60
V.	DISCUSSION	67
1.	Méthodes utilisées	67
2.	Résultats	67
VI.	CONCLUSIONS	71
VII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74
VIII.	ANNEXES	80
1.	Annexes 1 et 2 : DS 1	80
2.	Annexes 3 et 4 : DS 2.....	82
3.	Annexe 5 : distribution de la variable d'intérêt MeanAnnCostCow18	84
4.	Annexe 6 : distribution de la variable d'intérêt RAPPORTBAISSE	84

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1: DS1 (partie 1/2)	80
Annexe 2: DS1 (partie 2/2)	81
Annexe 3: DS 2 (partie 1/2)	82
Annexe 4 : DS2 (partie 2/2)	83
Annexe 5: distribution de la variable d'intérêt MeanAnnCostCow18 (2018) du DS 1.....	84
Annexe 6: distribution de la variable d'intérêt RAPPORTBAISSE du DS 2.....	84

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1: infection transitoire par le virus BVDv (d'après Schelcher et al., Mars 2016)	10
Figure 2: conséquences de l'infection par le virus du BVD suivant le mois de gestation ¹³	13
Figure 3: arbre décisionnel d'éradication pour les pays-bas.....	33
Figure 4: "chart flow" de la construction de l'ensemble bibliographique.....	36
Figure 5: arbre décisionnel permettant le grading des mesures vaccinales.....	47
Figure 6: arbre décisionnel permettant le grading des mesures de détection-élimination	48
Figure 7: arbre décisionnel permettant le grading des mesures de biosécurité.....	49
Figure 8: funnel plot du modèle sans modérateur	54
Figure 9: "forest plot" du modèle principal 1	57
Figure 10: graphiques d'influence (outliers : observations 65, 71 et 72)	59
Figure 11: funnel plot du modèle sans modérateur	60
Figure 12: "forest plot" du modèle principal 2 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCI)	63
Figure 13: "forest plot" du modèle principal 3 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCE)	64
Figure 14: graphiques d'influence pour le modèle principal 2 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCI).....	65
Figure 15: graphiques d'influence pour le modèle principal 3 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCE).....	66

Tableaux :

Tableau 1: quantification des effets de l'infection par le virus BVDv sur la reproduction ¹² ...	12
Tableau 2: caractéristiques des infections transitoires et permanentes par le BVDv ²²	16
Tableau 3: synthèse de quelques prévalences nationales retrouvées dans la littérature.....	17
Tableau 4: rappel des différents statuts sérologiques et virologiques possibles des bovins vis-à-vis du BVDv.....	22
Tableau 5: synthèse des méthodes de détection du virus de la BVD.....	25
Tableau 6: catégorisation des risques par contacts directs au niveau de chaque troupeau.	28
Tableau 7: gestion du risque BVD en Suède ⁴²	28
Tableau 8: mesures prises lors du programme Suisse d'éradication du BVD (Di Labio, E) ...	30
Tableau 9: tableau synthétique bibliographique.....	35

Tableau 10: critères de classification pour l'attribution de classe des études lues (classe 1 = l'ensemble des critères définis sont validés ; classe 4 = critères partiellement remplis) ⁴⁸	37
Tableau 11: tableau synthétique des paramètres concernant les études.....	39
Tableau 12: tableau synthétique rassemblant les paramètres concernant les types d'élevage et l'épidémiologie des études.....	40
Tableau 13: synthèse rassemblant les définitions des indicateurs épidémiologiques	41
Tableau 14: synthèse des contributeurs économiques.....	42
Tableau 15: synthèse des paramètres d'intérêts du DS1.....	43
Tableau 16: synthèse des différentes variables ajoutées au DS2	45
Tableau 17: synthèse des différentes variables ajoutées au DS2 (suite)	46
Tableau 18: grading de la méthode de contrôle "Test&Cull"	48
Tableau 19: synthèse du modèle principal 1 (modèle final proposé).....	56
Tableau 20: synthèse du modèle dissident 1	58
Tableau 21: synthèse du modèle dissident 2	58
Tableau 22: synthèse du modèle dissident 3	58
Tableau 23: synthèse du modèle dissident 4	58
Tableau 24: synthèse du modèle principal 2	62
Tableau 25: synthèse du modèle principal 3	62

LISTE DES ABBREVIATIONS

95%IC : estimation de l'intervalle de confiance à 95%

Ac: Anti-corps

ADN : acide désoxyribonucléique

AETE: Association Of Embryo Technology in Europe

Ag: Anti-gène

AIC : Critère d'Information d'Akaike («Akaike information criterion» en anglais)

ARN : Acide Ribo-Nucléique

BCR : « benefice-cost ratio », rapport coût-bénéfice

BVD : Diarrhée Virale Bobine (« Bovine Viral Diarrhea », en anglais)

BVDv : Virus de la Diarrhée Virale Bovine (Bovine Viral Diarrhea Virus, en anglais)

CP : Cytopathogène

DS : Jeu de données (Dataset)

EDTA : Acide EthylèneDiamineTétraAcétique

ELISA : technique immuno-enzymatique ELISA (de l'anglais enzyme-linked immunosorbent assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée »)

FAG : Fichier des Animaux Garantis non IPI

GDS : Groupement de Défense Sanitaire

GMQ : Gain Moyen Quotidien

GTV : Groupements Techniques Vétérinaires

HoBi : aussi appelé « BVDv-3 » or « atypical pestiviruses »

IHC: ImmunoHistoChimie

IPI/PI : Infecté Persistant Immunotolérant

IT : Infecté Transitoire

MD : Maladie des muqueuses (« Mucosal Disease », en anglais)

NCP: Non-Cytopathogène

NS3 : Nonstructural *protein 3*

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (« Polymerase Chain Reaction » en anglais)

RT-PCR : Reverse Transcriptase PCR

TCID : Tissue culture Infective Dose (TCID₅₀)

USD: United-States Dollar

I. INTRODUCTION

La diarrhée virale bovine (BVD) est une maladie endémique et cosmopolite des ruminants. Découverte en 1946 par Olafson, elle est due à un virus du genre *Pestivirus* et provoque d'importantes répercussions médicales et économiques en élevage bovin. Cette maladie s'exprime de façon sub-clinique et favorise les troubles cliniques. Le virus est responsable d'une immunodépression entraînant l'apparition de troubles de santé (respiratoires, reproduction, syndrome hémorragique...) et de pertes de production (baisse de croissance en élevage allaitant ou de production laitière en élevage laitier par exemple). Son maintien dans les élevages bovins est permis par l'existence d'animaux infestés persistants immunotolérants (IPI). L'affection peut être létale notamment lors d'infection par les souches de sous-type BVDv-2 hyper virulentes ou lorsque la maladie des muqueuses (MD) se déclare chez les individus IPI. Les répercussions financières sont importantes du fait de leurs multiples aspects directs (troubles de santé, mortalité des IPI) mais aussi indirects (baisse de la production et restrictions commerciales). C'est pourquoi la lutte contre la BVD est un enjeu économique et sanitaire majeur.

Vu les conséquences engendrées par la BVD, il apparaît intéressant de proposer une vue globale sur l'impact financier réel de la diarrhée virale bovine (BVD), en apportant une estimation plus précise du coût de la maladie permettant d'orienter les preneurs de décision des plans d'éradication, de surveillance et de contrôle.

Beaucoup d'études ont quantifié le coût des pertes de performances lors d'une infection par le virus BVDv ainsi que leur baisse lors de la mise en place de mesure(s) de contrôle(s) vis-à-vis de la BVD. Que ce soit de manière descriptive, expérimentale ou sous la forme de modèle, les résultats obtenus sont différents et très variables selon les études.

Le travail proposé a pour but de rassembler ces études économiques et d'en faire une analyse rigoureuse corrigeant les biais potentiels de comparaison. Il vise dans un premier temps à estimer de façon précise la valeur des pertes de production dues à la BVD, notamment en fonction des paramètres épidémiologiques. Dans un second temps, il a pour but de vérifier la pertinence économique des mesures de contrôle pouvant être mise en place.

II. PRESENTATION DE LA DIARRHEE VIRALE BOVINE (BVD)

1. Historique

Le complexe **diarrhée virale bovine (BVD)** / maladie des muqueuses (MD) est une maladie récente. En 1946, le canadien Childs est le premier à décrire la maladie par son ensemble de symptômes : diarrhée sanguinolente, fièvre, érosions des muqueuses et d'autres manifestations cliniques typiques (d'après nos connaissances actuelles) associés à la BVD.

La même année, Olafson et al. de l'université de Cornell dépeignent une épidémie similaire dans l'état de New York aux Etats Unis. Les auteurs observent cette fois une composante respiratoire avec leucopénie, perte de production laitière et augmentation des avortements. La maladie était reproductible sur d'autres individus sans pour autant pouvoir isoler une bactérie, c'est pourquoi Olafson suspecta une étiologie virale et la nomma « viral Diarrhea » (VD) ou Virus de la Diarrhée Virale Bovine (BVDv, Olafson et al.,1946). Aujourd'hui, le BVDv est présent sur cinq continents avec un pourcentage d'individus séropositifs (après vaccination ou contact du BVDv) entre 18 et 89% ¹.

2. Pathogénie et conséquences cliniques des infections transitoires et persistantes

a. Infection transitoire hors gestation

La contamination horizontale par le virus est liée à un contact direct avec un individu excréteur (qu'il soit infesté persistants immunotolérants (IPI) ou infecté transitoire (IT)). Après une phase de multiplication locale dans les voies respiratoires hautes, le virus envahit les voies sanguines et diffuse dans tous les organes où il se propage dans de nombreux types cellulaires (épithélium, cellule lymphoïdes, macrophages). Cette phase dure en moyenne 3 à 10 jours mais peut se prolonger jusqu'à 30 jours. Les anticorps apparaissent 8 à 15 jours plus tard avec un taux qui est maximal entre 10 et 12 semaines². Dans le compartiment sanguin, on peut mettre en évidence la présence du virus dans les cellules mononuclées et dans le plasma (virémie libre). Ces concentrations plasmatiques sont moindres et de durée moins importante que dans le compartiment cellulaire sans toutefois gêner la détection par isolement (culture virale) ou par

amplification nucléotidique (technique PCR)³. La diffusion dans tous les organes permet d'expliquer la diversité des voies d'excrétion et des matières virulentes.

Cette infection provoque une **immunodépression** marquée, à l'origine de plusieurs effets pathogènes. On observe d'abord une baisse du nombre absolu de lymphocytes B (LB) et lymphocytes T (LT), ainsi que de leurs pourcentages relatifs⁴, une diminution de la sécrétion d'immunoglobuline par les LB⁵ et de la production d'anticorps⁶. Dans la majorité des cas (60 à 90%), l'infection par le virus BVD est subclinique ou de gravité mineure². Cependant, différents troubles plus ou moins sévères à létaux peuvent apparaître. Les conséquences cliniques hors gestation sont extrêmement variées en termes de gravité, de nature des symptômes et d'incidence d'échelle de population (Figure 1, *Schelcher et al.*, bulletin GTV, Mars 2016).

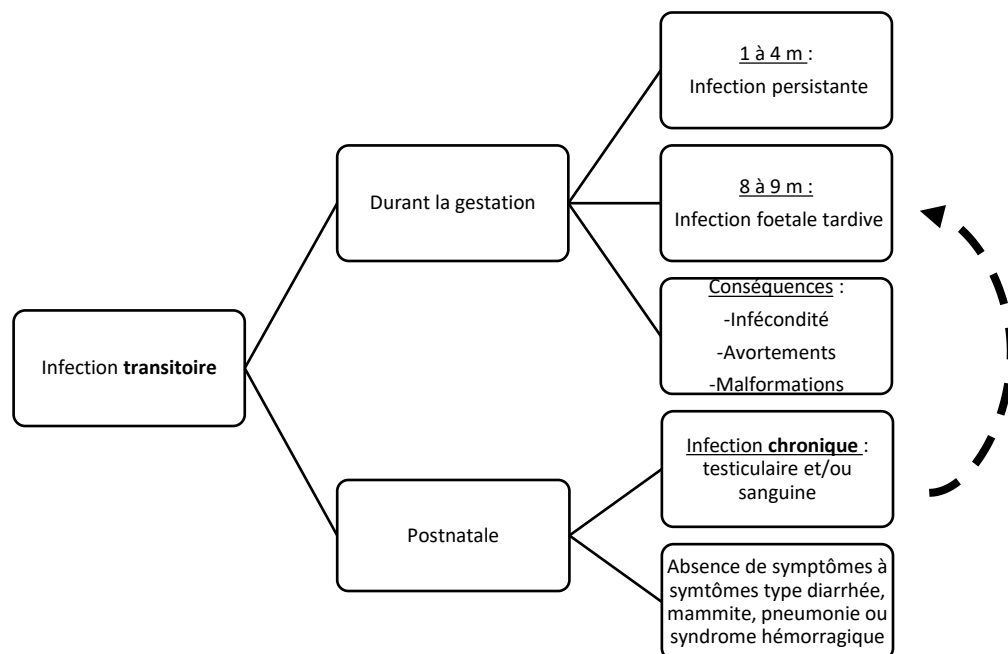


Figure 1: infection transitoire par le virus BVDv (d'après Schelcher et al., Mars 2016)

L'infection transitoire donne en grande majorité des cas subcliniques ou de faible gravité, sauf pour quelques souches hypervirulentes avec présence (ou non) d'agent(s) de surinfection. Généralement, il est possible d'observer les symptômes décrits ci-après :

i. Troubles digestifs

Chez l'adulte, des épisodes diarrhéiques bénins ont été décrits et plus rarement des formes de grippe intestinale plus sévère d'évolution épizootique sont rapportés. On observe une altération de l'état général avec hyperthermie, dysorexie et chute de la production laitière. On peut remarquer une érosion des muqueuses gingivales et linguales de façon tardive après 5 à 10 jours

de circulation du virus. La morbidité est généralement élevée mais avec une mortalité plutôt faible². Chez le nouveau-né, le BVDv peut-être à l'origine de la diarrhée, mais surtout il favorise l'installation d'autres agents infectieux responsables des entérites néonatales (Coronavirus, Rotavirus, E. Coli, Cryptosporidies) et aggrave le tableau clinique observé. Des épisodes diarrhéiques impliquant au moins le virus de la BVD associés à une hyperthermie et à la présence de mucus dans les fèces, ont été décrits sur des veaux de moins de 15 jours et se sont parfois avérés mortels.

ii. Troubles respiratoires

Le rôle propre du virus BVD (BVDv) dans les troubles respiratoires n'est pas clairement défini malgré le fait qu'il soit très souvent isolé dans les infections virales multiples des jeunes bovins à troubles respiratoires⁷, ce qui en fait un acteur favorisant. En effet, le BVDv exerce une action immunodépressive sur l'organisme et une action synergique avec les agents pathogènes majeurs responsables de troubles respiratoires. Pour rappel, ces agents peuvent être des virus tels que l'IBR⁸, le Pi 3 et le RSB⁹, des bactéries comme *Mannheimia haemolytica*⁸ et les mycoplasmes¹⁰. En effet, le virus BVDv agit sur les macrophages des alvéoles pulmonaires en diminuant l'expression des protéines réceptrices Fc, la fusion phagosome-lysosome et ainsi la sécrétion de facteurs chimiotactiques¹¹.

iii. Syndrome hémorragique mortel

Le syndrome hémorragique est très souvent dû à des souches hyperpathogènes de type 2 (BVDv-2), bien que rencontré aussi avec des souches de virus BVDv-1. Elles sont responsables de l'apparition d'hémorragies multifocales et sont associées à des troubles de l'hémostase.

iv. Troubles de la reproduction

Chez le **mâle**, l'infection peut être associée à une localisation testiculaire du virus. Cela a pour conséquences des altérations réversibles de la qualité du sperme dès 7 jours post infection, avec une récupération significative de la qualité du spermogramme parfois observée jusqu'à 80 jours post infection.

Chez la **femelle**, l'infection par le virus BVDv hors gestation provoque des anomalies du fonctionnement ovarien : ovarite interstitielle diffuse, perturbation de la croissance folliculaire,

de l'ovulation et de la formation du corps jaune. Ces affections entraînent une baisse de l'intensité de l'expression des chaleurs et de la réponse à la super ovulation.

L'ensemble des ces informations vues précédemment est issu du tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1: quantification des effets de l'infection par le virus BVDv sur la reproduction¹²

Tableau 2 Quantification des effets de l'infection par le virus de la BVD sur la reproduction en situation d'élevage

Critère de reproduction	Effet (RR)	Situation étudiée	Echantillon total	Référence
Taux de non retours 30-60-90 j	NS	Séroconversion du troupeau (vaches et jeunes)	107 troupeaux laitiers	Frederiksen <i>et al.</i> , 1998
Retour après 24 j	NS	Séroconversion de l'animal autour ou après IA	624 vaches	Moerman <i>et al.</i> , 1994
Non gestation à 42 j	1,2	Animal séronégatif avant circulation virale dans le troupeau	1 troupeau laitier 1794 animaux	Houe <i>et al.</i> , 1993
Retour avant 45 j	NS	Séroconversion de l'animal dans la période post-IA considérée	5 troupeaux laitiers 1209 vaches	Rüfenacht <i>et al.</i> , 2001
Mortalité fœtale 45-210 j	2,7	Séroconversion de l'animal entre IA et 51 ou 210 j post-IA	70 troupeaux laitiers	
Non gestation à 51 j	NS ^v - 1,36*	Séroconversion de l'animal entre IA et 51	103 animaux	McGowan <i>et al.</i> , 1993
Non gestation à 210 j	NS ^v - 1,41*	ou 210 j post-IA	2 troupeaux allaitants	
Retour 19-25 j	NS	Séroconversion ou séropositivité du troupeau	150 854 IA1 ou IA2	Robert <i>et al.</i> , 2003
Retour après 25 j	1,03	Troupeau séropositif (valeur hautes)	122 697 vaches	
Retour après 25 j	1,11	Troupeau séropositif (valeurs très hautes)	6149 troupeaux laitiers	
Retour après 25 j	1,11	Troupeau en séroconversion		

RR : risque relatif (facteur multiplicatif de la probabilité de survenue de l'événement, si RR> 1, risque augmenté) - NS : non significatif
^v effet sur les vaches, * effet sur les génisses

b. Infection transitoire en période de gestation

Les conséquences de l'infection d'une femelle gravide par le virus BVD dépendent de la période de gestation.

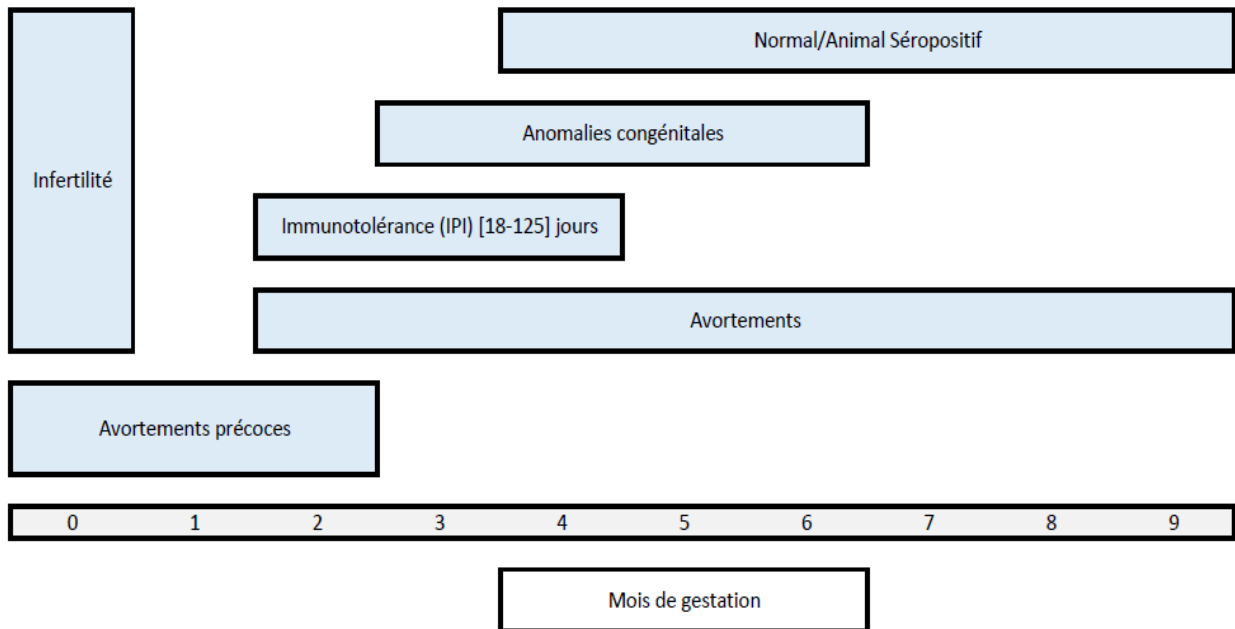


Figure 2: conséquences de l'infection par le virus du BVD suivant le mois de gestation¹³

➤ Entre **0** et **42** jours de gestation (embryon)

Le virus BVD a un impact certain sur les performances de reproduction, notamment en début de gestation. En effet, Virkul et al. 1998 ont montré, après l'introduction d'un individu IPI dans 3 groupes de bovins séronégatifs, que le taux de conception des vaches était de 78,6 %, 44,4% et 22,2% selon si la séroconversion des vaches a eu lieu avant, pendant ou après la mise à la reproduction. Cette réduction des taux de conception est due aux anomalies du fonctionnement ovarien (échec de fécondation) ou à la mortalité embryonnaire.

➤ Infection entre **42** et **175** jours de gestation (fœtus)

Avortements : Plusieurs études ont démontré que le virus induisait des **avortements** (par mort fœtale) le plus souvent dans le premier trimestre de gestation¹⁴ mais aussi des avortements tardifs jusqu'au troisième trimestre^{15,16}. Bien que le mécanisme ne soit pas encore connu précisément, il semblerait que le virus puisse provoquer des vascularites sur le placenta maternel et avoir ainsi accès à la circulation sanguine du fœtus¹⁷. La mort fœtale a généralement lieu 10 à 27 jours post-exposition et est suivie par l'expulsion fœtale jusqu'à 50 jours post-exposition.

Malformations congénitales : Elles apparaissent lorsque les infections fœtales ont lieu entre 100 et 150 jours de gestation. Durant cette période, l'organogénèse se termine et le système immunitaire est en train de devenir fonctionnel. Le virus BVDv provoque des dégâts cellulaires irréversibles et l'organisme dirige sa réponse inflammatoire contre celui-ci. Les lésions sont le plus souvent nerveuses mais peuvent également toucher d'autres organes comme le système oculaire, osseux...¹³ (Figure 2). Le virus peut induire la destruction/altération des cellules souches et une variété de **malformations** du cerveau (hydrocéphalie, hydranencéphalie ou hypoplasie cérébelleuse et ataxie, dys-/hypo-myélinisation). A la naissance, des veaux faibles, tremblants, incapables de se lever et de têter, ataxiques ou dont la posture semble anormale sont observés.

Individu Infecté Permanent Immunotolérant (IPI) : lorsque la mère est infectée par une souche non cyto-pathogène (NCP) entre 18 et 125 jours de gestation, le virus est transmis au fœtus qui développe une **immunotolérance** envers celui-ci. Ils sont qualifiés d'individus Infectés Permanents Immunotolérants (IPI). Durant cette période, l'immunocompétence du fœtus est en développement (90-125 jours de gestation), une immunotolérance s'installe si le fœtus est en contact avec le virus à cette étape. Ceci passe par une immunotolérance des lymphocytes B et T qui ne produisent pas d'anti-corps neutralisant contre le BVDv. Chez les IPI, le taux d'anticorps neutralisant du BVDv provient de l'immunité passive conférée par le colostrum maternel. Ce taux diminue rapidement (4 à 10 semaines chez un IPI) contrairement à un individu sain ayant reçu celui d'une vache séropositive (baisse en 5 à 9 mois).

Entre 86 et 100 % des veaux issus de vaches infectées par le virus (instillation intra nasale) à respectivement 18 et 30 jours de gestation sont IPI¹⁸. Cela suggère fortement que l'immunotolérance s'acquiert lors d'une contamination ayant lieu pendant cette période. De plus, quelques rares cas d'infections fœtales persistantes ont été rapportées après 100 jours de

gestation. Seul un cas a été décrit à 125 jours de gestation nous suggérant ainsi que cette limite est la fin de l'induction d'IPI¹⁹.

➤ Infection entre **125** et **285** jours de gestation

Au cours de cette période, l'organogénèse et l'immunocompétence sont développées. Les fœtus ont normalement une réponse immunitaire efficace contre le virus BVD. L'infection est dite **asymptomatique** bien que des avortements ont été rapportés en fin de gestation. Les veaux naissent avec des anticorps pré-colostraux neutralisants contre le BVDv. Cependant, ils seraient plus enclins à déclencher une maladie grave dans leurs dix premiers mois de vie²⁰.

c. Infection persistante

50% des IPI meurent dans leur première année de vie. La plupart des IPI ont moins de 3 ans et seuls 7% d'entre eux atteignent l'âge adulte²¹. L'IPI peut être vivant mais avoir un syndrome dit « du veau faible » ou un retard de croissance marqué, ou encore présenter diverses surinfections (pulmonaires ou digestives le plus fréquemment).

Le système immunitaire des IPI tolère le virus comme un élément faisant partie du soi. Il ne le reconnaît pas comme un élément étranger, ne développe pas de réaction (tolérance vis-à-vis de l'immunité adaptative « spécifique » et vis-à-vis de l'immunité « innée » ou non-spécifique) visant son élimination. Ainsi cette interaction faible entre le virus et l'hôte est originale et vient signer le succès d'adaptation du virus à son hôte et de leur co-évolution. La tolérance est strictement spécifique du virus qui persiste dans l'animal. Le système immunitaire peut, s'il rencontre un virus BVD différent du virus persistant (sauvage ou vaccinal), mettre en place une réponse immunitaire en produisant des anticorps contre les nouveaux épitopes jamais rencontrés auparavant.

L'homologie de séquence de la protéine NS3 (anciennement nommée p80) entre les différentes souches de virus BVD explique que les bovins IPI ne produisent pas d'anticorps vis-à-vis de NS3 même lors de surinfection ou de vaccination avec une souche différente de BVD.

Le tableau 2 résume les différentes caractéristiques des infections transitoires et permanentes provoquées par le virus BVD²² :

Tableau 2: caractéristiques des infections transitoires et permanentes par le BVDv²²

		Infection persistante	Infection transitoire	Infection testiculaire chronique
Virémie	Durée	Permanente	Quelques jours (exceptions)	Quelques jours (exceptions)
	Intensité	Hors période néonatale : modérée à élevée, mais fluctuante Période néonatale : faible	Modérée à faible	Modérée à faible
Excrétion	Durée	Permanente dans jetage, salive, fèces, urine, lait (♀), semence (♂)	Quelques jours dans jetage, salive, fèces, urine, lait (♀), semence (♂)	- Quelques jours dans jetage, salive, fèces, urine - Permanente dans semence
	Intensité	Modérée à élevée	Faible à modérée	Semence : mal connue
Statut sérologique		Absence d'anticorps vis-à-vis de la protéine NS3 (sauf en période néonatale en lien avec l'ingestion du colostrum)	Séroconversion (0>+)	Séroconversion (0>+)
Localisation du virus		Tous les compartiments de l'organisme (peau, sang, digestif, gonades, névraxe...)	Tous les compartiments de l'organisme (peau, sang, digestif, gonades, névraxe...)	Après la phase de séroconversion, uniquement les testicules
Expression clinique		- Aucune - Syndromes divers dont retard de croissance et maladie des muqueuses au sens strict	- Aucune - Syndromes divers (infécondité, avortements, respiratoire, hémorragique, diarrhée...)	Après la phase de séroconversion : aucune

3. Epidémiologie du virus BVDv

a. Epidémiologie descriptive

i. *Etats des lieux*

Actuellement, la prévalence en Europe est hétérogène selon les pays considérés. Une enquête réalisée en Europe dès la fin des années 1970 jusqu'aux années 2000 montre que le BVDv est et a été endémique dans la totalité des pays où aucun contrôle n'a été amorcé²³. Approximativement 50 % des troupeaux européens comptent des bovins IPI²⁴⁻²⁶ et 90 % des bovins sont exposés durant leur vie au virus²⁷. Le tableau 3 rassemble les différences séro-prévalences en Ac anti-BVD et en Ag retrouvées dans la littérature.

Tableau 3: synthèse de quelques prévalences nationales retrouvées dans la littérature

(* : suspicion au vu des résultats sérologiques)

Source	Pays	Prévalence nationale Ac estimée (%)	Prévalence nationale IPI estimée (%)
Frey <i>et al.</i> , 1996	Allemagne	-	45
Rossmann <i>et al.</i> , 1998	Autriche	-	1
Schreiber <i>et al.</i> , 1999	Belgique	100	44
Bitsh et Ronsholt, 1995	Danemark	-	39*
Bitsch <i>et al.</i> , 2000	Danemark	-	9
Gunn <i>et al.</i> , 1997	Ecosse	99	45*
Vega <i>et al.</i> , 1996	Espagne	94	-
Mainer-Jaime <i>et al.</i> , 2001	Espagne	86	7*
Nuotio <i>et al.</i> , 1999	Finlande	1	0,1
Rikula, 2002	Finlande	0,3	-
Rikula, 2002	Finlande	1,4-2,2	-
Joly <i>et al.</i> , 2001	France – Bretagne	58	33*
Graham <i>et al.</i> , 2001	Irlande du Nord	99	50*
Saatkamp 2002	Pays-Bas	90	35*
Waage <i>et al.</i> , 1996	Norvège	37	7*
Nyberg 2002	Norvège	6	0,3*
Ribeiro et Pereira, 2002	Portugal	94	10
Paton <i>et al.</i> , 1998	Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galle)	95	66*

Lindberg 2002	Suède	78	53*
Lindberg 2002	Suède	30	5*
Stärk <i>et al.</i> , 1997	Suisse	99	-
Rüfenacht <i>et al.</i> , 2000	Suisse	100	12
D'après Goetgheluck, 2002 ¹	Royaume-Uni	64,9	1,8
	Danemark	64	1,1
	Suède	41	1,3
	Norvège	18,5	Quasi-éradiqué
	Suisse	56	0,5
	France	56,6	0,8
	Etats-Unis d'Amérique	57-89	1,7
	Chilie	74	-
	Nouvelle-Zélande	63	-
Sarrazin, 2013 ²⁶	Belgique	32,9	0,3
Deng, 2015 ²⁸	Chine	58	1,4

ii. *Hôtes naturels et vecteurs*

Les hôtes naturels des virus du genre *Pestivirus* sont les artiodactyles domestiques et sauvages. Depuis plus de dix années, de nouvelles espèces hôtes ont été mises en évidence comme l'isard²⁹, le chamois³⁰ et l'alpaga³¹. L'infection d'espèces autres que d'artiodactyles comme les rats³², les chauves-souris³³ ou les lapins³⁴ a été réalisé en laboratoire mais sans évaluation spécifique de leur possible rôle épidémiologique. On pense notamment au rôle de vecteur et de réservoir joué par la faune sauvage dans la transmission du virus aux bovins en élevage.

Le BVDv infecte principalement les **bovins** domestiques mais également le **mouton**, la **chèvre** et les **ruminants sauvages** chez qui il est aussi pathogène³⁵. Il est présent sur les 5 continents et notamment en France où les départements les plus touchés sur la période 2016-09/2018 sont la Haute-Loire, la Creuse, la Saône et Loire et l'Ille-et-Vilaine.

b. Epidémiologie analytique

i. *Les sources de virus*

Les animaux excréteurs portent et excrètent du virus dans le milieu extérieur. Les animaux à proximité peuvent s'infecter de ce dernier (excrétant le virus). La période d'excrétion maximale pour les animaux excréteurs est ce que l'on appelle la période de virémie. Il existe deux catégories d'animaux selon le type d'infection :

- À **infection transitoire (IT)** : animaux contaminés avec mise en place d'une réaction immunitaire comme protection anti-virale. Ils sont excréteurs entre le 4^{ème} et 10^{ème} jour suivant l'infection. Les titres viraux sanguins et des sécrétions/excrétions sont faibles ($10^2 - 10^3$ TCID₅₀/mL).
- **Immunotolérants à infection persistante (IPI)** : ces animaux ont été contaminés *in utero* entre le 40^{ème} et le 125^{ème} jour de gestation et ne développent aucune réaction immunitaire. Les titres viraux sont importants et peuvent atteindre 10^7 TICD₅₀ / mL.

Les sécrétions contenant le virus (mucus nasaux, salive, sérosités nasales et lacrymales, sécrétions sexuelles et intestinales) sont les matières virulentes permettant la propagation du virus à d'autres individus.

Le rôle de la faune sauvage dans la persistance du virus BVD (en tant que réservoir) est discuté. Dans beaucoup d'étude, la faune sauvage est considérée comme négligeable en termes d'importance épidémiologique. Les artiodactyles sauvages (chevreuils, cerf élaphe et renne) sont rarement infectés. En conséquence, la transmission faune sauvage-bovin et inversement n'est pas intégrée dans les modèles économique-épidémiologiques.

ii. Voies de transmission

Plusieurs voies de transmission du virus sont possibles. La contamination directe avec les voies les plus connues que sont la **voie respiratoire** (contact entre museaux, sécrétions oro-nasales) et la voie génitale (semence, transferts d'embryons). Cependant, la contamination indirecte est possible par les voies conjonctivale, digestive (excrétion de fèces et disémination dans l'environnement de BVDv, palpation transrectale sans hygiène appropriée) et surtout iatrogène (seringues, poses de boucles nasales, techniques de vaccination non hygiéniques) sont possibles lors des manipulations et des soins aux animaux. La transmission du virus par des insectes (taons) est possible expérimentalement mais jamais prouvée sur le terrain.

Un exemple remarquable de contamination par la vaccination est celui des Pays-Bas (et dans une moindre mesure en Italie du Nord) où des foyers de BVD ont éclaté en 1999 après qu'un vaccin IBR/IPV ait été administré aux animaux. Le vaccin concerné contenait du virus BVD.

Une des plus grandes voies de transmission virale est celle de l'introduction de nouvelles **femelles gestantes** (multipare) dans un troupeau. Ces femelles sont une source potentielle de naissance de veau IPI dans ces troupeaux séronégatifs. Une étude en Irlande³⁶ a montré que la parité, la taille du troupeau et l'interaction saison-type de production étaient des variables prédictives pour la naissance d'un veau BVD positif (BVD+).

iii. Modalités de la contagion

Plusieurs modes de transmission sont actuellement connus :

-la transmission **horizontale directe** qui semble être le mode de contamination le plus fréquent. Les muqueuses respiratoires représentent la voie d'entrée principale du virus, mais il ne faut pas négliger le rôle des muqueuses génitales. Le sang, les fèces, l'urine, le jetage, la salive, les sécrétions utérines, le placenta, les embryons (même lavés selon l'AETE) peuvent être considérées comme des matières infectantes. De plus, le virus peut résister pendant plus de 50 jours (soit 2,5 cycles) dans l'appareil génital d'une femelle non IPI. Pour les taureaux IPI, le testicule peut être le seul site de multiplication du virus et ceci sans virémie associée.

-la transmission **horizontale indirecte** est possible via le matériel, les insectes piqueurs hématophages (de façon anecdotique) et les produits biologiques. Cependant la résistance du virus dans le milieu extérieur est réputée de courte durée (allant de quelques minutes sur une pince mouchette ou dans une aiguille, à moins de 10 jours dans les matières fécales). L'air n'est contaminant que sur quelques mètres. Par ailleurs, le virus BVD est sensible aux détergents virucides et inactivé par le formol, la soude et par les températures supérieures à 56°C.

-la transmission **verticale** peut se faire via le passage transplacentaire du virus chez une femelle infectée transitoire ou IPI. Ce passage est lié au statut immunitaire de la mère, sauf éventuellement en cas d'insémination par du sperme infecté.

4. Outils de diagnostic de laboratoire pour la détection d'une circulation du virus

Des méthodes de diagnostic **direct** (par détection du virus BVD) ou **indirect** (par détection des anticorps produits à la suite d'une infection ou d'une vaccination) existent.

Pour rappel, voici un aperçu des statuts sérologiques et virologiques possibles des bovins en ce qui concerne le BVDv.

Tableau 4: rappel des différents statuts sérologiques et virologiques possibles des bovins vis-à-vis du BVDv

		Statut virologique	Statut sérologique	Transmission virale
Animal naïf		-	-	-
Animal IT	Pendant l'infection	+	-	+
	Après infection	-	+	-
Animal IPI		+++	-	+++

Légende : - : négatif, + : positif (faiblement), +++ : positif (fortement). Rappel : IT (Infecté Transitoire) et IPI (Infecté Persistant Immunotolérant)

a. Détection du virus BVD

La **culture cellulaire** est la méthode de référence, la plus sensible, pour la détection du virus BVDv chez les animaux infectés de plus de 3 mois (après disparition des Ac maternels). Cette méthode permet à elle seule de déterminer le caractère cytopathogène ou non d'une souche de BVDv. Historiquement, ce « gold standard » a laissé place aux techniques de détection de protéine antigénique virale (ELISA Ag) et d'amplification génique (RT-PCR).

i. *Culture cellulaire et isolement viral*

La technique repose sur une inoculation d'une culture de cellules-cibles (préférentiellement des cellules embryonnaires de cornets nasaux par exemple) à l'aide de l'échantillon à tester. L'incubation dure plusieurs jours (4 à 5). Ce temps est suffisant pour l'isolement du BVDv. Suite à cela, les cellules sont testées par immunofluorescence ou immunopéroxydase afin d'identifier le virus. L'échantillon de choix pour isoler le virus BVD est un prélèvement d'une fraction de cellules blanches extraites à partir de sang total de bovin. On préférera utiliser les

organes lymphoïdes (rate, nœuds lymphatiques mésentériques, thymus et plaques de Peyer de l'intestin grêle) si l'animal est retrouvé mort³. Chez les animaux IPI, n'importe quel échantillon prélevé pourra être utilisé grâce à la quantité de virus présents dans l'organisme. La conservation du virus est relativement bonne et un envoi d'échantillons congelés ou réfrigérés pendant quelques jours ne modifie pas la qualité de l'isolement viral. Cependant, on dénote plusieurs inconvénients sur cette méthode, sa sensibilité (elle reste moins sensible que la RT-PCR) et le risque de nombreux faux négatifs (notamment avant disparition totale des Ac neutralisants colostraux chez les IPI et chez les IT où une réponse immunitaire est en place)^{37,38}.

ii. Détection du virus BVD et de ses acides nucléiques par PCR

L'amplification du génome ARN du virus est possible même si l'échantillon récolté ne contient que peu de matériel viral. Cependant, cette méthode nécessite une amorce capable de reconnaître tous les types antigéniques (type BVDv-1a, BVDv-1b, BVDv-2...). Les échantillons recommandés sont les fluides acellulaires (sérum, plasma, surnageant de culture cellulaire) ou du sang total sur milieu EDTA. Les échantillons cellulaires (lait, organe...) pourront également servir de matrice à la détection de virus. La PCR est 10 à 1000 fois plus sensible et plus spécifique que la technique précédente d'isolement viral et permet la détection d'une quantité infime de génome viral³⁹ et la différenciation du type d'infection (IT/IPI). Grâce à elle, il est possible de réaliser des mélanges (pools) d'échantillons (10 à 20) de sang mais aussi de lait de grand mélange prélevé dans le tank. De plus, cette technique permet d'éviter les faux négatifs par interférence avec les anticorps colostraux fournis par la mère.

iii. Détection des antigènes viraux par la technique ELISA

L'ELISA Ag (« Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay » ou « dosage d'immunoabsorption par une enzyme liée ») permet une détection des antigènes viraux.

Cette technique est intermédiaire entre la culture cellulaire et la PCR au niveau de sa rapidité et son coût pour l'identification d'un virus. Concernant sa sensibilité, elle est moins sensible pour la détection des animaux infectés transitoires mais reste bonne (proche de celle du gold standard²) pour la détection d'un individu IPI dont le titre viral est très élevé.

Deux méthodes sont connues : l'ELISA avec capture d'antigène et la coloration immunohistochimique (IHC) sur tissus frais.

L'ELISA avec capture d'antigène repose sur une méthode de détection d'antigène viral en « sandwich ». Tout d'abord une plaque de micro-titrage tapissée d'un mélange d'anticorps monoclonaux est synthétisée. Elle servira à fixer les antigènes si ces derniers sont présents dans le sérum. Enfin, un mélange contenant des anticorps monoclonaux conjugués à une enzyme révélatrice (peroxydase) est ajouté. Ainsi, ces anticorps viendront prendre en « sandwich » les antigènes recherchés qui sont : NS2-3 (protéine non structurale conservée chez les Pestivirus), E0 et E2 (protéines structurales variant au cours des mutations par réplication).

L'IHC est une technique réalisée sur des prélèvements provenant de biopsies d'oreilles, aussi appelés « ear notch ». Une fois collectés, ces échantillons seront tout d'abord fixés dans du formol pour leur transport. A leur arrivée au laboratoire ils seront paraffinés, débités en fines lamelles et réhydratés. Pour finir, ils subiront une coloration par IHC avant d'être analysés par lecture microscopique.

b. Méthodes de détection sérologique

Les anticorps spécifiques du virus BVD sont produits à la suite d'une exposition naturelle à une souche sauvage ou d'une vaccination sur un individu immunocompétent. Deux catégories de techniques se distinguent pour la mise en évidence de ces anticorps : **les tests de nature enzymatiques** (ELISA indirect ou de compétition) et **la séroneutralisation**.

i. *Test de séroneutralisation*

La technique de séroneutralisation est une technique quantitative permettant de connaître le taux d'anticorps dirigés contre le BVDv dans le sérum testé. Ce dernier est dilué avant d'être mélangé avec la suspension virale. Après incubation le mélange est réparti de façon homogène sur une culture cellulaire de l'hôte du virus. Après quelques jours, la concentration du virus (en unité formant plaque UFP) peut être estimée, par lyse cellulaire si une souche cyto-pathogène (CP) a été utilisée ou par immunofluorescence directe ou indirecte si une souche NCP a été utilisée. La concentration en anticorps anti-BVD sérique de l'individu est calculée par les plages où l'ensemble du virus n'a pu être neutralisé par les anticorps. Considérée comme la méthode de référence pour la détection des anticorps sériques d'un individu testé, elle est sensible et

spécifique, mais difficile à mettre en place à l'échelle d'un cheptel car elle reste coûteuse et le délai d'attente est de plusieurs jours. Les tests immunoenzymatiques (ELISA) sont donc préférés.

ii. Test immunoenzymatiques (ELISA)

Ces tests s'effectuent sur des échantillons individuels de sérum et sont les tests les plus fréquemment utilisés en routine³⁹. Les deux principales techniques sont l'ELISA de compétition et l'ELISA indirect.

Une microplaque sur laquelle sont fixés des antigènes du virus BVD (souvent une protéine conservée telle que NS2-3) est utilisée. Du sérum à tester est versé, si celui-ci contient les anticorps spécifiques pour l'antigène fixé sur la microplaque, ceux-ci se fixent sur les antigènes. Après un simple rinçage, des anticorps anti-immunoglobulines spécifiques d'espèces couplées à une enzyme peroxydase se fixent à l'anticorps de l'échantillon à tester. L'enzyme, en présence de son substrat chromogène émet un signal lumineux. Ce dernier est proportionnel à la quantité d'enzymes présentes et ainsi à la concentration d'anticorps recherchés. La microplaque est lue par spectrophotomètre. Le tableau 5 résume les méthodes de détection, leurs points forts et leurs points faibles.

Tableau 5: synthèse des méthodes de détection du virus de la BVD

	Méthode	Age	Prélèvement	Points forts	Points faibles
Détection virale	Culture cellulaire	> 3 mois	Sang total	Inoculation culture cellules cibles Immunofluorescence	Se < RT-PCR Nombreux faux négatifs (IPI, IT)
	ELISA Ag	Tout âge	Biopsie d'oreille Sang	Se bonne mais < RT-PCR Peu coûteuse Pratique	
	RT-PCR		Sérum/Plasma (Pool)	Détermination du type viral par pool Différenciation IPI/IT	
Détection d'anti-corps	Seroneut.	> 3 mois	Serum dilué	Bonne sensibilité et spécificité Méthode de référence pour la détection des Ac sériques	Coûteuse Délai de plusieurs jours
	ELISA Ac			Sensibilité et spécificité élevées Résultats rapides	

5. Contrôle et éradication de la diarrhée virale bovine (BVD) en Europe

Deux types de stratégies se distinguent :

-stratégie de contrôle : l'objectif principal est la diminution à l'arrêt total de la circulation du virus. Elle est souvent mise en place dans des pays où la densité bovine est importante. Peu de bilans des pays étant restés uniquement sur une stratégie de contrôle est disponible, car la plupart d'entre eux adoptent une stratégie d'éradication quelques années après la mise en place de cette première stratégie (Allemagne, Irlande, Ecosse). Un des exemples que l'on peut retenir en France est celui du plan de contrôle mené par les GDS Bretons. Au début des années 2000, les 4 GDS ont adopté une prophylaxie sanitaire généralisée. Premièrement, pour tous les élevages, le statut sérologique a été déterminé à partir d'analyse de lait de tank et des sérums de prophylaxie. Ensuite, si un élevage est reconnu comme infecté, des analyses supplémentaires sont réalisées (PCR) pour une détection et élimination rapide des animaux IPI. Deuxièmement, afin d'éviter les recontaminations inter-élevages, un contrôle aux introductions avec mise en place de mesures générales de biosécurité et inscription facultative d'animaux « garantis sans BVD » lors de l'achat (FAG) a été mis en place (2003), afin d'éviter les recontaminations inter-élevages. Effectivement, la réintroduction de virus dans les élevages était l'un des grands points à travailler. Ceci notamment quand l'élevage contient une structure d'engraissement avec achats de veaux ou de jeunes bovins. Financièrement, le taux d'élevages infectés est passé de 60% à 20% pour un coût total actuel de 0,80€ par bovin (contre 1 € au démarrage des plans d'intervention en élevage au début des années 2000).

-stratégie d'éradication : l'objectif est de faire décroître rapidement le nombre d'individus IPI et de cheptels infectés. Cette stratégie a été mise en place jusqu'en 2010 dans les pays où la densité bovine et l'effectif bovin étaient plutôt faibles. Cette stratégie combine détection précoce et élimination des animaux sources de virus dans l'élevage en simultanée avec des mesures de contrôle aux entrées des élevages (techniques RT-PCR ou ELISA E^{RNS}) sur biopsies de peau et de cartilage obtenus lors du bouclage^{3,23,40}. Dans l'essentiel des pays appliquant cette stratégie, la vaccination est interdite (exceptée l'Allemagne). La détection passe par des tests réalisés sur lait de tank (vaches laitières) et sang (vaches allaitantes) associés à un test des nouveaux-nés sur biopsies d'oreilles dans les 5 jours suivant leur naissance. Ces deux premiers temps sont suivis d'une phase de surveillance. La détection des IPI est dédommagée par l'état encadrant le plan le plus souvent.

Le contexte aujourd'hui en Europe est en pleine évolution. En effet, certains pays (la Finlande, la Norvège, la Suède, le Danemark, la Suisse, l'Autriche et les provinces de Bolzano, Trentin-Haut-Adige et du Frioul-Vénétie julienne en Italie) sont à situation très favorable, d'autres (l'Allemagne, le Luxembourg, l'Irlande ou la Belgique) ont démarré un assainissement collectif tandis que encore quelques pays (l'Ecosse, les Pays-bas, le Portugal et la France) sont en réflexion avancée.

a. En Allemagne

Avant 2011, le programme d'éradication Allemand était basé sur le volontariat des éleveurs. La vaccination a joué un rôle significatif dans ce programme. Sa particularité résidant dans l'inoculation d'un virus inactivé suivi d'un booster vivant modifié afin de maximiser la réponse immunitaire⁴¹. Un programme de contrôle mandaté est entré en vigueur en janvier 2011. L'objectif était de créer des troupeaux non suspectés (négatifs) de BVDv grâce à une détection précoce du virus (détection directe par ELISA ou PCR sur des cartliages auriculaires « ear notch »), au retrait des infectés persistants (IPI) et à la mise en place de restrictions commerciales (seul les animaux testés BVD négatif pouvaient être échangés, excepté ceux en direction de feedlot ou d'abattoirs).

Selon les statistiques de l'Institut Friedrich Loeffler, en 2011, un total de 24 125 animaux IPI a été diagnostiqué dans le cadre de ce programme de contrôle, représentant près de 0,5% des veaux nés. Contrairement à son voisin Autrichien, le plan Allemand comprend une stratégie de vaccination obligatoire et complémentaire. Cette vaccination se fait en deux injections de virus inactivé puis vivant modifié à quatre semaines d'intervalles sur les génisses⁴¹.

Le plan a coûté plus de 44 millions d'euros la première année de l'éradication puis plus de 33 millions d'euros lors de la seconde année. Les coûts des tests ont représenté plus de 95% du total (contre un coût d'abattage et d'indemnisation des IPI représentant moins de 5%).

b. En Suède

Après le succès de l'éradication de la leucose enzootique bovine, l'industrie laitière suédoise souhaite éradiquer la BVD. Le programme débuta en 1993, d'abord volontaire, puis obligatoire. Les troupeaux sont soumis à un test de détection d'anticorps sur lait de tank nécessaire pour la certification jusqu'en octobre 2006. A partir de ce moment, un test à l'introduction dans les

abattoirs est mis en place ainsi qu'une nouvelle méthode de surveillance. Celle-ci repose sur une catégorisation des risques au niveau du troupeau (fonction des contacts directs de l'année n-1 du troupeau) croisé avec le risque régional (Tableau 7). Un premier tableau préalable (Tableau 6) classe les élevages suivant le nombre de contacts directs avec des élevages dans la région (indegree) ou en dehors (outdegree) de la région dans l'année précédente. Les pays qui ont mis en place une politique de dépistage systématique de la BVDv, comme la Suède n'enregistrent quasiment plus de cas de BVDv.

Tableau 6: catégorisation des risques par contacts directs au niveau de chaque troupeau.

Classement du risque : L = Faible (Low), M = Moyen (Middle), H = Fort (High)

		Outdegree		
		0-1	2-4	>4
Indegree	0-4	L	M	H
	>4	M	H	H

Tableau 7: gestion du risque BVD en Suède ⁴²

		Risque à l'échelle régionale	
		Faible	Élevé
Risque à l'échelle du troupeau	Faible	- Pas de test de troupeau pré-mouvement - Echantillonnage	- Exigence d'un test pré-mouvement - Au moins un test chaque année pour les troupeaux qui ne vendent pas les animaux
	Moyen	- Pas de test de troupeau pré-mouvement - Un test de troupeau par an	
	Élevé	- Pas de test de troupeau pré-mouvement - Statut des troupeaux automatiquement mis à jour	

c. En Suisse

Le plan d'éradication Suisse (2008-2017) a permis de réduire la fréquence des naissances de veaux IPI de 1,4 à moins de 0,02%.

Le plan se compose de 4 phases⁴³ :

- Estivage dès le printemps 2008 : les jeunes bovins devant partir en estive ont été soumis à un test de dépistage BVD réalisé par les vétérinaires officiels (98% des troupeaux ont été testés). Ces tests ont permis de découvrir et d'éliminer de nombreux veaux IPI avant la phase initiale (phase 2 du plan) et ainsi de prévenir l'infection de bovins issus d'autres élevages lors de la montée en estive.
- Phase initiale (10/2008 à 12/2008) : mise en place d'un dépistage de tous les autres bovins montés en estive. Les exploitations effectuant uniquement de l'engraissement ou acheminant les animaux directement à l'abattoir ont été dispensées des tests. Les nouveaux-nés testés et diagnostiqués IPI ont été immédiatement abattus (soit au total 3 millions de bovins testés et 19 064 IPI éliminés). Durant cette phase, la proportion des animaux IPI parmi les nouveau-nés a diminué passant de 1,4 à 0,8%.
- Phase des veaux (01/2009 à 10/2009) : après l'étape initial de détection, l'éleveur doit prélever un échantillon cutané d'oreille sur tous les veaux nouveaux-nés et l'envoyer au laboratoire d'analyse local. Ces jeunes veaux ne peuvent pas quitter leur lieu de naissance tant que les résultats ne sont pas parvenus à une banque de données sur le trafic des animaux. Les veaux positifs sont abattus. Les mères en gestation positives sont placées en isolement obligatoire. Au bilan, le pourcentage de veaux IPI parmi les nouveau-nés a diminué passant de 0,8% à 0,3%.
- Phase de surveillance (10/2009 à 01/2013) : basé sur la récolte d'échantillons cutané d'oreille à la naissance. En cas de résultat positif, le veau est abattu. Les services vétérinaires cantonaux ouvrent une enquête pour déterminer la source d'infection. Au cours de cette dernière phase, la proportion des animaux IPI à la naissance a reculé de 0,3% à 0,02%. Au total, sur les deux dernières phases, près de 2,9 millions de veaux sont testés.

Tableau 8: mesures prises lors du programme Suisse d'éradication du BVD (Di Labio, E)

Mesure	Objectif
Test de TOUT le bétail	Réduction rapide des risques d'infection, absence de confusions
Test immédiat des veaux nouveau-nés (dans les 5 jours suivant la naissance)	Détection et élimination rapide des animaux IPI
Restrictions des déplacements d'animaux (restriction formelle des déplacements)	Absence de propagation du virus
Stratégie harmonisée (vaccination interdite)	Objectif d'un cheptel bovin séronégatif
Gestion nationale et centralisée des données (ISVET)	Régulation/contrôle, coordination
Investigations épidémiologiques des animaux IPI (office central de coordination)	Détection des animaux IPI restants
Information et communication	Motivation

Sur le plan financier, cela a coûté au total près de 55 millions de francs (CHF) soit 45 millions d'euros.

d. En Norvège

En 2013, Løken and Nyberg ont décrit le programme d'éradication Norvégien comme un programme principalement orienté sur la détection et l'élimination des animaux infectés permanents. Ce programme a commencé en 1992, ce qui fait de la Norvège l'un des pionniers en Europe. Le pays a été déclaré indemne de BVD qu'en octobre 2014.

Le protocole incluait un test indirect ELISA dans le lait de tank ou le lait de mélange pour les primipares. Pour les troupeaux positifs, un échantillonnage sanguin de mélange sur veaux et jeunes bovins est réalisé. Pour les troupeaux négatifs, une PCR pour détection d'antigène sur sang fut mise en place afin de s'assurer de la détection des animaux IPI. En Norvège, la vaccination était interdite. Le plan d'éradication Norvégien a coûté en 10 ans (1993-2003) environ 130 millions de couronne norvégienne (NOK) soit environ 13 millions d'euros rapporté à moins de 1 million de bovin (dont 320 000 vaches)²⁷.

e. En Autriche

En 1997, prenant exemple sur le modèle Suédois, le gouvernement Autrichien a mis un place un programme d'éradication sans l'aide de la vaccination chez des éleveurs affiliés au herd book. Ainsi, des tests réalisés à l'échelle du troupeau sur les Ac retrouvés dans le lait de tank ont été mis en place. Depuis cette date, le programme inclut l'éradication des individus IPI et le contrôle des différentes voies d'introduction du virus dans un cheptel, notamment la montée en estive et les échanges de bétail. En 1998, des IPI étaient identifiés dans 7,5 % des cheptels affiliés. Ce pourcentage est tombé en dessous des 0,5 % (0,36 % précisément) 7 ans plus tard grâce au programme volontaire d'éradication. Depuis 2004, tous les éleveurs doivent suivre ce programme d'éradication. Entre 2005 et 2008, le nombre d'élevages indemnes de BVD augmenta passant de 7 931 à 11 017 (sur 12 031, soit plus de 91 %). A l'heure actuelle, la quasi-totalité des élevages certifiés indemnes peuvent être surveillés par des tests sur lait de tank. L'éradication totale des cheptels infectés devrait prendre une à deux années supplémentaires⁴⁴.

f. En Ecosse

Eleveurs, vétérinaires, scientifiques et le gouvernement écossais ont mis en place un plan d'éradication de la BVD depuis 2009. Ce plan se décompose en 4 étapes :

- Une étape volontaire de dépistage subventionné (09/2010-04/2011) : le gouvernement accorda jusqu'à 36£/troupeau de subvention pour le dépistage collectif et 72£ supplémentaires pour des analyses supplémentaires si les premiers résultats sont positifs.
- Un screening annuel mandaté par l'Etat : l'ensemble du cheptel écossais fut testé avant 02/2013 puis ensuite annuellement.
- Mise en place de mesure de contrôle visant à réduire la circulation virale (restrictions d'échanges sur les individus non testés, statut BVD avant achat/vente) en 01/2014.
- Mise en place de renforcements des tests et des restrictions de mouvements pour les troupeaux infectés restants (06/2015). De plus, les animaux de renouvellement doivent être testés avant leurs arrivées dans un troupeau non testé.

Plusieurs auteurs ont proposé un modèle intégrant les coûts des avortements, des veaux faibles, des veaux IPI, des vaches infectées transitoirement et des vaches IPI et a écarté le coût des retours en chaleur. Le modèle sépare les individus en 3 groupes de séroprévalence différentes et estime qu'un plan d'éradication sur une période de 10 ans sur son seul territoire a un rapport coût bénéfice intéressant à condition de maîtriser pleinement le risque de réintroduction du virus^{45,46}.

g. Aux Pays-Bas

Le plan de contrôle du virus BVDv a démarré en 1998 (d'après VanDuijn, Mars, Santman et Franke, BVD Day Nantes, 2013). Des tests sur lait de tank en 2005 (BVD-Quicksan[®]) ont été réalisés. Ce n'est qu'en 2011 que les Pays-Bas introduisent l'échantillonnage via les biopsies auriculaires.

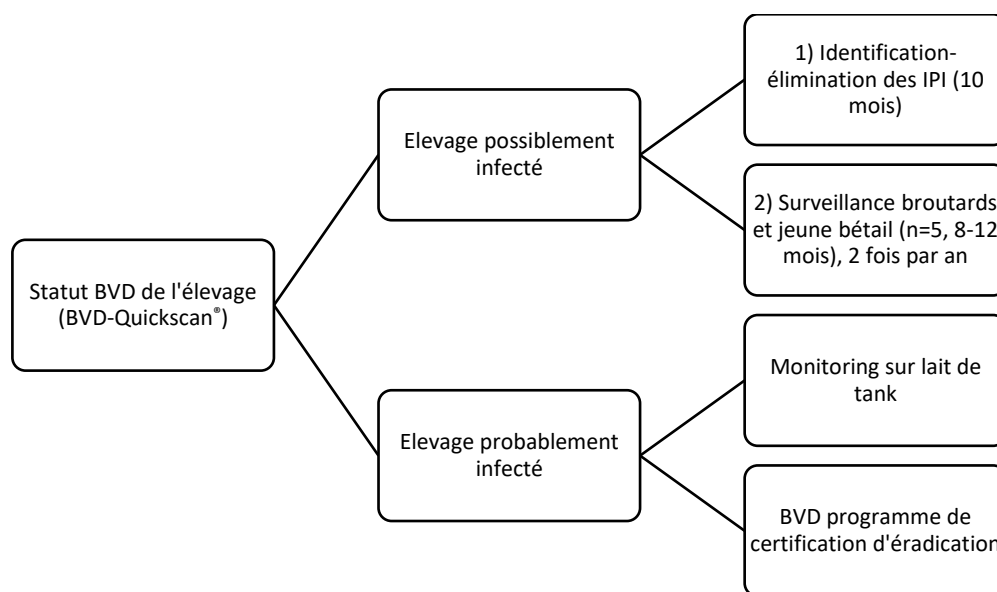


Figure 3: arbre décisionnel d'éradication pour les pays-bas

L'identification-élimination des IPI se fait par des tests individuels sur tous les animaux (vache en lactation exclues si le test sur lait de mélange est négatif) et élimination des IPI. Puis, pendant 10 mois, chaque nouveau-né est testé (biopsie auriculaire/sang). Si un IPI est détecté dans un élevage, une nouvelle période de test de 10 mois est amorcée.

Ainsi, la prévalence est passée de 28 % et 35 % en 2004 (pour les troupeaux laitiers et allaitants respectivement) à 13% et 21% en 2011.

La mise en place d'un programme d'éradication obligatoire serait plus bénéfique pour les Pays-Bas, en effet, le BCR pour la période 2015-2025 serait de 1,1 et de 1,5 si le pays passe par un programme d'éradication volontaire+obligatoire ou obligatoire seulement respectivement⁴⁷.

h. En France

Aujourd'hui, selon le protocole analytique du plan national d'éradication BVD de novembre 2017 (ANSES-GDS France), la BVD coûte à l'échelle nationale plus de 30 millions d'euros par an avec 3 % de cheptels incidents (4 000-8 000€ annuel) par foyer et 12 % de foyer chroniques (1 000 € annuel). Les pertes moyennes annuelles dans un cheptel allaitant français infecté sont de l'ordre de 4 000 €. Ainsi, un programme de détection-élimination (protocole variable d'une région à l'autre, détection par biopsie auriculaire ou surveillance sérologique complétées par une recherche directe si nécessaire) obligatoire semble se dessiner. L'objectif est de faire chuter le nombre de bovins IPI le plus rapidement possible (par leur élimination et le déclenchement obligatoire d'un plan d'assainissement en élevage infecté) et d'éviter les (re)contaminations entre élevages (qualifier l'intégralité des bovins avec la garantie « bovin non IPI » et dépister avant la mise sur le marché dans les cheptels à risque) avec la mise en place d'une surveillance et d'une protection pour les cheptels à risque faible (modalités équivalentes entre les régions). La vaccination généralisée n'est pas envisagée.

Des estimations sur 20 ans ont été réalisées avec l'hypothèse d'un dépistage sérologique seul. Le retour sur investissement (ou « pay-back period ») se fait dès 3 ans et l'éradication totale de la BVD se fait après 6,7 années, ceci est bien entendu fonction de la situation initiale et des modalités de dépistage retenues. Au total, les économies réalisées s'élèvent à 450 millions d'euros (fourchette basse) en fin de plan. Les bénéfices de la garantie « bovin non IPI » sur les marchés d'exportations sont exclus.

III. MATERIELS ET METHODES

1. Sélection des articles

La sélection des articles comprend une recherche et lecture d'articles, datant de 1960 à janvier 2015, grâce aux moteurs de recherche scientifiques que sont PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) , Google Scholar (<http://scholar.google.com/>) et ISI (www.webofknowledge.com/) avec les mots clés présents dans le tableau 9. Ce protocole de collecte bibliographique est détaillé par *Pinior and al. 2016*⁴⁸. Une recherche complémentaire, de janvier 2015 à juin 2018 inclus, est réalisée avec les mots clés suivant : « bovine viral diarrh* », « bovine virus diarrh* », « bvd », « bvdv », « economic* », « financial » ou « cost », chaque terme pris séparément ou par combinaison. Sur cette période, nous avons fait le choix d'utiliser des termes de recherche plus large afin de n'omettre aucun papier publié en 2015, 2016, 2017 et de janvier à juin 2018. Cette méthode en 2 étapes, résumée dans le tableau 9, est liée à la mise à jour d'un travail proche initié par *Pinior and al., 2016*.

Tableau 9: tableau synthétique bibliographique

Période couverte	Termes de recherche avancée	Nombre d'articles
01/1960 – 01/2015	(BVDV) AND [(direct losses) OR (« production losses ») OR (« economic losses ») OR (financial losses) OR (« disease losses ») OR (financial impact) OR (cost analysis) OR (cost benefit) OR (economics) OR (economic models) OR (expenses) OR (biosecurity) OR (« control program ») OR (« control programme ») OR (eradication) OR (freedom from disease) OR (intervention) OR (mitigation) OR (Scandinavian strategy) OR (surveillance)]	946 puis réduit à une sélection de 20 articles à la suite de critères d'exclusion primaires et secondaires (<i>Pinior et al., 2016</i>)
01/2015 – 06/2018	((bovine viral diarrh*[Title] OR bovine virus diarrh* [Title] OR bvd [Title] OR bvdv [Title])) AND (economic* [Title] OR financial [Title] OR cost*[Title])	8
01/1960-06/2018	Nombre total d'articles avant soumission aux critères d'exclusions	28

L'ensemble des publications sélectionnées est soumis à plusieurs critères d'exclusion primaires et secondaires⁴⁸(détaillés par *Pinior and al., 2016*) aboutissant à une sélection de dix-neuf études.

Une synthèse (ou « chart flow ») du protocole bibliographique est réalisée (Figure 4) :

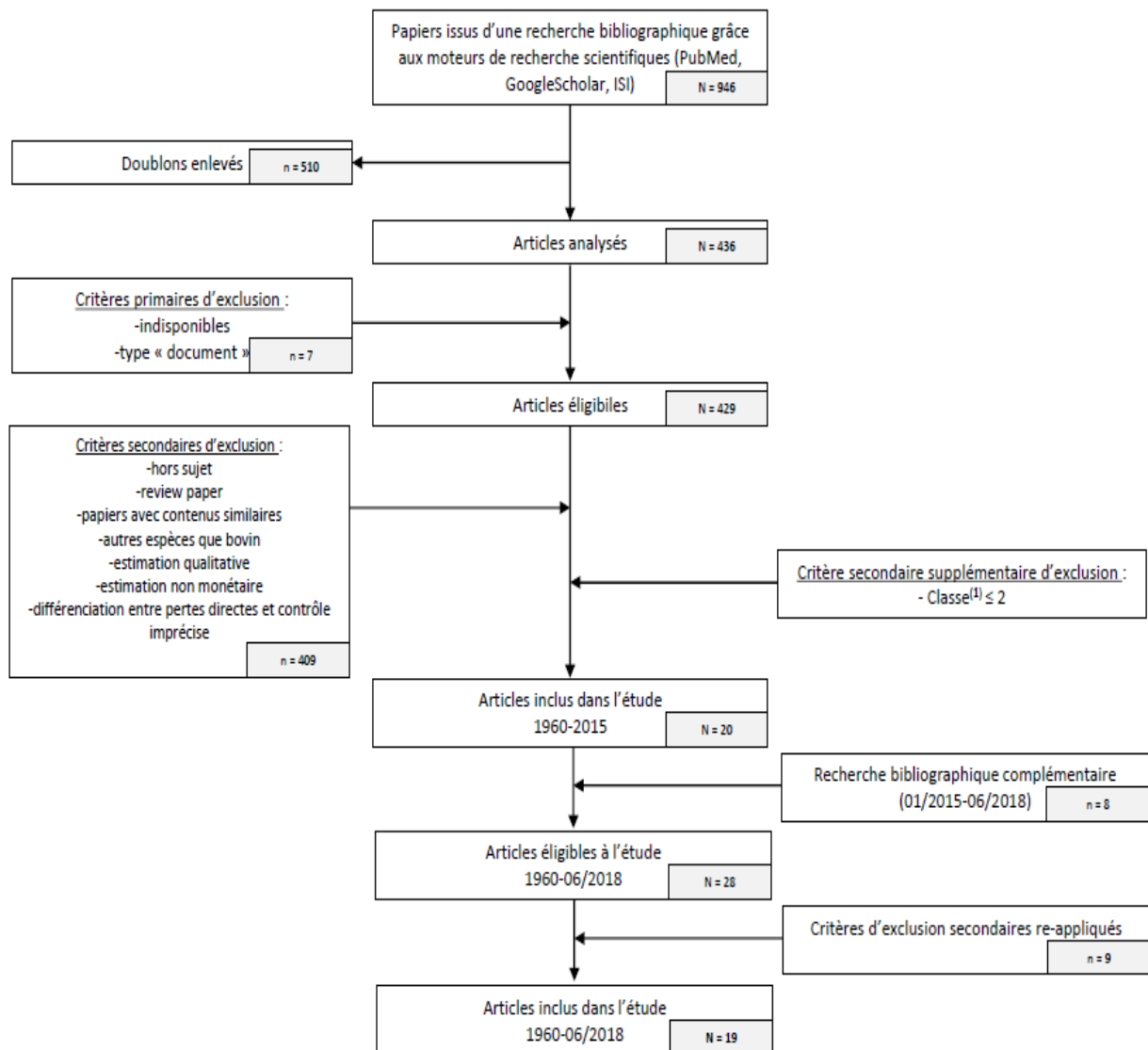


Figure 4: "chart flow" de la construction de l'ensemble bibliographique

(1) Le détail des « Classes » est détaillé dans le tableau 10.

Tableau 10: critères de classification pour l'attribution de classe des études lues (classe 1 = l'ensemble des critères définis sont validés ; classe 4 = critères partiellement remplis) ⁴⁸

Classe	Critère de classification des papiers (d'après Pinior and al., 2016)
1	L'analyse économique des activités de contrôle du BVD est le sujet principal La formulation du coût (ou bénéfice) réalisé(e) par individu était disponible L'estimation économique et les sources de données disponibles étaient accessibles Les conclusions en termes de coût/bénéfice des activités de contrôles étaient quantifiées Toutes les variables intéressantes (même celle(s) où la valeur était incertaine) sont soumises à une analyse de sensibilité
2	Les données concernant les coûts/bénéfices ne sont pas fournies ET/OU L'évaluation économique et les sources correspondantes ne sont pas accessibles Les variables d'importance, dont les valeurs sont parfois incertaines, ne sont pas soumises à une analyse de sensibilité
3	Les données concernant les coûts/bénéfices ne sont pas fournies ET/OU L'évaluation économique et les sources correspondantes ne sont pas accessibles Les variables d'importance, dont les valeurs sont parfois incertaines, ne sont pas soumises à une analyse de sensibilité ET/OU L'analyse économique des activités de contrôle du BVD n'est pas le sujet principal
4	Les conclusions en termes de coût/bénéfice de l'étude ne sont pas quantifiées L'évaluation économique et les sources correspondantes ne sont pas accessibles Les variables d'importance, dont les valeurs sont parfois incertaines, ne sont pas soumises à une analyse de sensibilité ET/OU L'analyse économique des activités de contrôle du BVD n'est pas le sujet principal ET/OU Les données concernant les coûts/bénéfices ne sont pas fournies
Info.	Le terme de « coût » fait référence aussi au terme de « dépense ». N.B : « soumises à une analyse de sensibilité » et « évaluation coût/bénéfice » sont exclus comme critère d'évaluation pour les études s'intéressant aux sujets de diagnostique ou de génomique du virus BVD. « Soumises à une analyse de sensibilité » n'est utilisé comme critère de classification uniquement sur les études utilisant des modélisations épidémio/économique.

2. Construction des bases de données

a. Objectifs des jeux de données

Deux bases de données (DS1 en Annexe 1 et 2 et DS2 en Annexe 3 et 4) sont créées pour répondre respectivement à deux objectifs :

- 1) Estimation du **coût individuel (par vache) annuel d'une infection par le virus BVDv**
- 2) Evaluation de la **baisse du coût individuel (par vache) de la circulation du virus après mise en place d'une mesure de contrôle** (vaccination, biosécurité et détection-élimination des IPI)

b. Présentation des paramètres d'intérêt

Pour chaque objectif et base de données associée, les variables retenues peuvent être regroupées selon les catégories suivantes (détails pour chaque dataset en partie III.2.c) :

- les paramètres inhérents à l'étude (classe de qualité, pays, échelle géographique et type d'étude, durée d'étude, taux d'actualisation annuel...),
- les paramètres inhérents aux animaux et aux systèmes techniques (type de production, nombre de troupeaux, taille moyenne, types d'achats/échanges vers l'extérieur ou non, taux de renouvellement, distribution du troupeau...),
- les paramètres épidémiologiques liés à la maladie (présence d'individu(s) IPI ou non à t0, statut BVD du troupeau à t0, source virale initiale, prévalence d'IPI dans le troupeau, prévalence d'élevages positifs, certitude, type et vitesse de circulation du virus),
- les stratégies de gestion de la maladie (biosécurité, vaccins, test(s), éradication).
- les paramètres de contexte économique (prix du lait, de la viande, des réformes, des tests...)

c. Les jeux de données

i. *Base de données 1 (DS1)*

Les variables des paramètres inhérents à l'études sont rapportées dans le Tableau 11. Deux paramètres de qualités (Q et Qdata) sont proposés.

Tableau 11: tableau synthétique des paramètres concernant les études

Paramètres	Définitions	Spécificités	Codes
ID	Numéro attribué à l'étude		
Autor	Abréviations du nom des auteurs		Autor1, A2, A3
Q	Classe/Qualité	Cf. Pinior et al., 2016	1,2,3,4
Qdata	Qualité subjective des données récoltées	Cf. Texte ci-dessous	0,1,2,3
Type	Type d'étude	Modèle	M
		Descriptif	D
		Analyse Coût-Bénéfice	CBA
Country	Abréviation du pays où l'étude est conduite		
Level	Echelle géographique de l'étude	Ferme	F
		Région	R
		Nation	N
StartYear	Année du début de l'étude		
DurationY	Durée d'étude (en année)		
Trial	Numéro d'essai		
AnnDiscRate	Taux d'actualisation annuel de la monnaie (en %)		

Pour Qdata, le codage est ainsi défini :

- 0 : Coût(s) par individu énoncé(s), paramètres d'entrée détaillés, nombreux et d'une précision forte,
- 1 : Coût(s) par individu énoncé(s) (ou estimés par lecture graphique par ex.), paramètres d'entrée détaillés, nombreux et d'une précision moyenne,
- 2 : Coût par individu établi à partir d'une valeur à l'échelle d'une population, peu ou pas de paramètre d'entrée, d'une précision faible,
- 3 : Coût par individu établi à partir d'une valeur à l'échelle d'une population, pas de paramètre d'entrée de modèle définis.

Les paramètres inhérents à la population étudiée et à la circulation virale sont rapportés dans les tableaux 12 et 13.

Tableau 12: tableau synthétique rassemblant les paramètres concernant les types d'élevage et l'épidémiologie des études

Paramètres	Définitions	Spécificités	Codes	Nombre d'obs.
BD	Types de troupeaux	Laitiers	D	14
		Allaitants	B	62
		Mixtes	BD	4
Nb_Herd	Nombre de troupeau(x) étudié(s)			75
AvSizeHerd	Nombre moyen de vache / troupeau			11
OuvertFerme	Système du / des troupeau(x)	Ouvert	O	44
		Fermé	C	36
ReplaRate	Taux de renouvellement annuel (%)			80
NbCattle	Nombre de bovins étudiés			7
NbCows	Nombre de vaches étudiées			69
PcAchatGeni	Pourcentage d'achat de génisse (%)			18
AchatVPlaine	Achat de vache gravide	Oui	1	6
		Non	0	10
Circulation	Circulation Virale	Probable	CP	62
		Certaine	CC	18
RuptBioS	Type de rupture de biosécurité	Par un IPI	PI	31
		Par un IT	TI	9
		Aucune	N	2
NbPI.t0	Nombre d'IPI à t0	0	0	9
		≥ 1	1	4
SourVirInit	Source virale initiale	Au moins 1 ind. IPI	PI	34
		Au moins 1 ind. TI	TI	31
PrevIPI	Prévalence antigénémie moyenne (troupeaux de la zone étudiée)			41
PrevPosHerd	Séroprévalence moyenne des élevages de la zone étudiée			40
StatutBVDàt0	Statut Séro/Ag BVDv initial	Négatif	Free	18
		Positif ou inconnu	Variable	62
DefCircSpeed	Type d'infection	Epidémique	Epidemic	25
		Endémique	Endemic	32
		Epidémique puis passage endémique	Epi-Endemic	23
OtherCattle	Contact avec d'autres bovins par importation ou contact via élevage(s) voisin(s) ou absence de contact	Contact	1	9
		Absence de contact	0	47
CircSpeed	Vitesse de circulation intra-élevage	Faible	Low	10
		Modérée	Moderate	30
		Forte	High	38
		Très forte	Very high	2
Indicateurs	Cf infra.			

Des **indicateurs épidémiologiques**, prenant des valeurs entières de 1 à 3, sont créés rassemblant les informations sur la circulation virale (Tableau 13) :

- **IntroRisk** : risque d'introduction du virus,
- **SeroPosDep** : statut séropositif ou statut antigénémique du ou des troupeau(x) étudié(s) au départ (positif/négatif et prévalence des IPI dans le(s) troupeau(x)),
- **IntInitInf** : intensité initiale de l'infection. Nombre et type d'animaux introduisant le virus dans le(s) troupeau(x) et type épidémiologique de l'infection (épidémique, endémique, épidémique avec passage endémique),
- **DurationReInf** : durée de circulation virale dans le(s) troupeau(x) étudié(s) incluant la réinfection.

Tableau 13: synthèse rassemblant les définitions des indicateurs épidémiologiques

Valeur de l'indicateur	Ind1=IntroRisk	Ind2=SeroPosDep	Ind3=IntInitInf	Ind4=DurationReInf
1	Faible à nul	Fort	Peu à nulle / Endémique	Faible
2	Moyen	Moyen	Moyen / Epidémique	Moyenne
3	Fort	Faible	Nombreux / Epi-Endémique	Longue

Plusieurs scores, ou combinaisons, sont créés à partir des indicateurs bruts du tableau 13, grâce aux équations suivantes :

$$Sc1 = \frac{(Ind1 + Ind2 + Ind3 + Ind4)}{4} \quad (1)$$

$$Sc2 = \frac{(Ind1 \times 2 + Ind2 + Ind3 \times 2 + Ind4)}{6} \quad (2)$$

$$Sc3 = \frac{(Ind1 \times 2 + Ind2 \times 2 + Ind3 \times 2 + Ind4)}{7} \quad (3)$$

$$Sc4 = \frac{(Ind1 + Ind2 \times 2 + Ind3 + Ind4 \times 2)}{6} \quad (4)$$

Enfin, les paramètres des contributeurs sont rapportés dans le tableau 14. Tous ces indicateurs sont codés en binaire (0 = absence de contribution et d'évaluation économique du sujet, 1 = présence d'évaluation économique du contributeur).

Tableau 14: synthèse des contributeurs économiques

Paramètres (contributeurs)	Sujet	Evaluation économique du sujet dans l'étude ?	Codes
PIMorbImmADG	Immunosuppression et perte de GMQ des IPI	Non	0
		Oui	1
PICalfRetMalf	Malformations et retard de croissance des veaux IPI	Non	0
		Oui	1
PIdeath	Mort des individus IPI	Non	0
		Oui	1
TIMorbImmADG	Immunosuppression et perte de GMQ des IT	Non	0
		Oui	1
ExtraTrt	Traitements médicaux supplémentaires dus à la BVD	Non	0
		Oui	1
MilkLoss	Perte de lait due à la BVD	Non	0
		Oui	1
AborStillbirth	Avortements, morts nés dus à la BVD	Non	0
		Oui	1
Fertility	Diminution de la fertilité due à la BVD	Non	0
		Oui	1

ii. Conversion et actualisation des unités de coût en euros 2018

Les paramètres liés aux coûts de la BVD sont rapportés dans le tableau 15.

Tableau 15: synthèse des paramètres d'intérêts du DSI

Paramètres	Définitions	Spécificités
MeanAnnCostCow	Coût annuel moyen par vache	Dans la monnaie de l'étude
MeanAnnCostCow18	Coût moyen annuel par vache 2018	Converti en € (2018) (1)
MeanAnnCostCow18SE	Erreur Standard (SE) du MeanAnnCostCow18	€ (2018)

Les coûts individuels (Tableau 15) relevés sont tous ramenés à un coût annuel individuel (MeanAnnCostCow) puis convertis en euros 2018 (**MeanAnnCostCow18**), selon l'équation (1) ci-dessous :

$$(1) \text{ Coût individuel annuel}_{(\text{€}; 2018)} = \frac{\text{Coût individuel annuel}_X^i}{\tau_{\text{conversion } X_{(i \rightarrow \text{€})}}} * \left(\frac{\text{Indice OCDE}_{2018 (\text{base } 2010)}}{\text{Indice OCDE}_{X(\text{base } 2010)}} \right)$$

Avec :

- X = année d'étude
- i = monnaie du MeanAnnCostCow
- $\tau_{\text{conversion } X_{(i \rightarrow \text{€})}}$ = taux de conversion :
 - En zone euro : taux de conversion de la monnaie (i) en monnaie (€), en janvier 2002
 - Hors zone euro : taux de conversion de la monnaie (i) en monnaie (€), en janvier X (année d'étude)
- Indice OCDE : indicateur mesuré par son taux de croissance annuel, exprimé en indice (année de référence 2010). Il traduit l'inflation mesurée par l'indice des prix à la consommation (IPC) qui est la variation du coût d'un panier de biens et de services généralement achetés par des groupes spécifiques de ménages.

iii. *Base de données 2 (DS 2)*

Les variables inclus dans le DS2 sont les mêmes que dans le DS1, exceptées celles dont les valeurs n'étaient pas suffisamment renseignées (AvSizeHerd, NbCattle, RuptBioS, NbPI.t0, SourVirInit, PrevIPI, PrevPosHerd) ou dont la valeur est la même (Type). Plusieurs variables concernant les contacts avec l'extérieur via des achats ou les élevages voisins (**Other Cattle (%stockers Imported) = OCI** et **Other Cattle / contact autre Elev = OCE**, respectivement) et les méthodes de contrôle (vaccination, détection-élimination « test&cull », biosécurité) sont ajoutés et sont explicités (Tableaux 16 et 17). Un indicateur de synthèse ou « grading » (**Grading_measure**) est aussi proposé (Tableaux 16 et 17).

La variable d'intérêt (**RAPPORTBAISSE**) est la variation de coût à la suite de la mise en place d'une ou de plusieurs mesure(s) de contrôle.

Chaque méthode de contrôle est composée de différents paramètres modifiant l'efficacité ou le succès du contrôle mis en place. Par exemple : le succès de la mise en place d'une couverture vaccinale dépend de la population couverte, de la fréquence d'application du vaccin mais aussi de l'efficacité du vaccin. Ainsi, les 3 méthodes de contrôle sont notées (ou gradées) de 1 (faible) à 3 (forte).

Tableau 16: synthèse des différentes variables ajoutées au DS2

	Paramètres	Définitions	Spécificités	Codes	Nombre d'obs.
Vaccination	Vacc_YN	Mise en place d'une méthode de contrôle vaccinale	Oui	Y	38
			Non	N	50
	Vacc_Eff	Efficacité vaccinale (%)	<50%	1	53
			>50%	2	22
	Vacc_Pop	Population vaccinée	Aucune	None	46
			Femelle à la reproduction	Breeding female	14
			Tout le troupeau	Whole Herd	8
			Veaux+Génisses	C+H	19
	Vacc_Freq	Fréquence de vaccination	Aucune	None	50
			2 doses la 1 ^{ère} année puis annuellement	2Dose1st year, annually then	23
			Annuelle	Annually	14
	Grading_Vacc	Grading de la vaccination	Cf. Figure 5	1	51
2				33	
3				3	
Détection-Elimination (« Test & Cull »)	Test_YN	Mise en place d'une méthode de contrôle « détection-élimination » des IPI	Oui	Y	26
			Non	N	61
	Test&Cull_Eff	Efficacité de la méthode (%)	Valeurs [0-100]		15
	Grading_Test&Cull	Grading des méthodes détection-élimination	Cf. Tableau 18 et Figure 6	1	58
				2	4
				3	25

Tableau 17: synthèse des différentes variables ajoutées au DS2 (suite)

	Paramètres	Définitions	Spécificités	Codes	Nombre d'obs.
Biosécurité	Biosecurity_YN	Mise en place d'une méthode de contrôle par des mesures de biosécurité	Oui	Y	55
			Non	N	32
	Grading_BioS	Grading des mesures de biosécurité	Cf. Figure 7	1	33
				2	36
				3	18
	EffBioS	Valeur renseignée d'efficacité des mesures de biosécurité ou non	Oui	ValeurRenseignee (VR)	24
			Non	ValeurNonRenseignee(VNR)	63
	EffBioSClasses	Classes de biosécurité si valeur renseignée (en %)	Non renseignée	ValeurNonRenseignee(VNR)	63
			[0-30]	Classe1	8
			[31-89]	Classe2	7
			[90-100]	Classe3	9
	EffBioSDetails	Efficacité des mesures de biosécurité (%)	Valeurs [0-100]		24
	OCI	Contact via l'importation (% de bovin importés par rapport au nombre de bovin dans le troupeau)	Valeurs [0-200] (en %)	Valeurs [0-2]	84
OCE	Contact via les élevages voisins	Oui	1	30	
		Non	0	57	

1) Grading de la mesure de contrôle « Vaccination »

Objectifs : classer schématiquement les différentes stratégies de vaccination énoncées dans les études du jeu de données. Avoir un aperçu simplifié de la couverture vaccinale globale du troupeau. Un arbre décisionnel est proposé en figure 5.

La grading est réalisé sur les variables Vacc_Eff et Vacc_Pop, la fréquence vaccinale n'a pas été prise en compte car elle était globalement annuelle dans toutes les études, elle ne permettait pas de faire de différence.

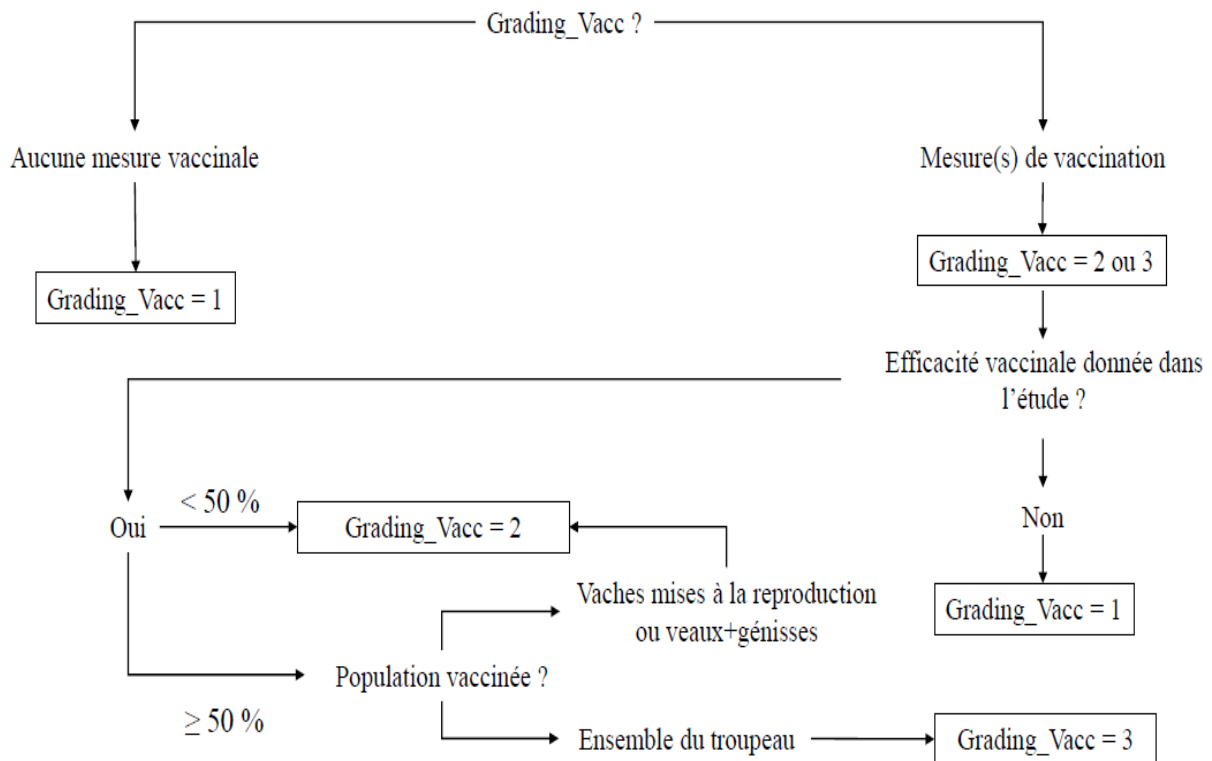


Figure 5: arbre décisionnel permettant le grading des mesures vaccinales

2) Grading de la mesure de contrôle « Test&Cull »

Objectif : classer schématiquement les différentes stratégies de détection-élimination du BVD énoncées dans notre jeu d'étude. Donner un aperçu simplifié et standardisé des méthodes de détection-élimination des individus IPI des troupeaux (Tableau 18 et Figure 6).

Efficacité du test & cull (%) : efficacité de la méthode de détection-élimination des individus IPI lors de volonté d'obtention de statut BVD indemne OU sensibilité du test lors de stratégies d'éradication des IPI.

Population de l'échantillon testée : catégories d'animaux testés vis-à-vis du statut BVD à l'échelle nationale, régionale ou de l'élevage.

Tableau 18: grading de la méthode de contrôle "Test&Cull"

Efficacité test & cull (%)	Population de l'échantillon testée	
	Une partie des animaux et/ou ceux les moins à risques	Ensemble du troupeau et/ou ceux à risque
[0-50]	2	3
[51-99]	3	3
Absence de test à l'intro et/ou dans le troupeau (stratégie « Piremoval ») : Grading = 1		

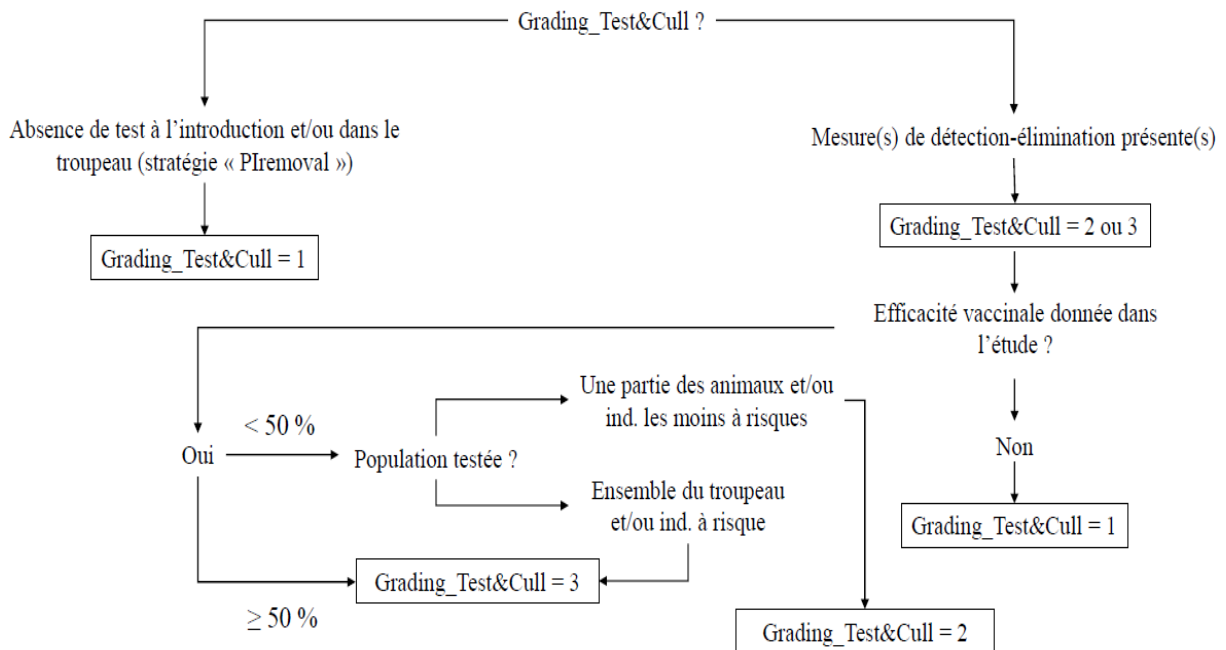


Figure 6: arbre décisionnel permettant le grading des mesures de détection-élimination

3) Grading de la mesure de contrôle « Biosécurité »

Objectif : classer schématiquement les études mises en place et l'efficacité des mesures de biosécurité dans notre jeu d'étude. Un second critère important quant à la circulation du virus BVD est l'achat de bovins. Ici, l'attention est portée sur l'achat de vaches gestantes, pouvant être à l'origine de la naissance de veaux IPI s'il y a eu contamination durant la gestation.

Un arbre décisionnel (Figure 7) est établi permettant de noter la mesure de contrôle « biosécurité » pour chaque observation.

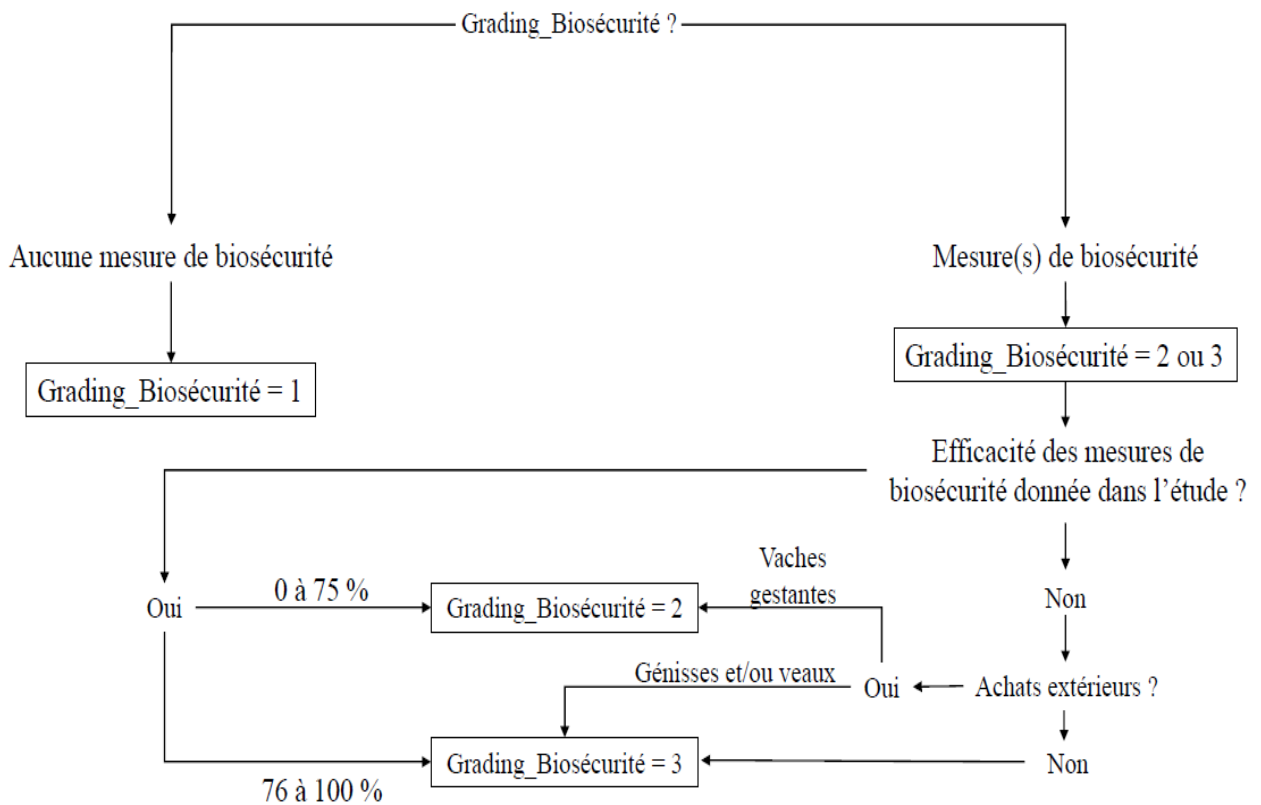


Figure 7: arbre décisionnel permettant le grading des mesures de biosécurité

3. Méta-Regression

a. Nature du modèle

Une méta-analyse est une démarche scientifique systématique qui compile et synthétise les résultats de différentes études indépendantes (parfois aux résultats contradictoires) en recherche médicale, selon un protocole reproductible. Elle permet une analyse plus fine et précise que les « systematic reviews ». Cette finesse dans l'analyse est due au nombre élevé d'observations réalisées ainsi que du poids apporté à chaque essai (poids qui est relié à la précision des valeurs de chaque essai, c'est-à-dire à leurs intervalles de confiance étroits).

Ici, la méta-analyse a été réalisée sous R (version 3.5.1 (2018-07-02)) avec le package « **metafor** » ('metafor' package (version 2.1-0)).

La précision de l'analyse repose sur trois types de modèles : le modèle à effets fixes, à effets aléatoires ou à effets mixtes (l'ajout de variables modératrices augmentant la précision).

Le modèle à **effets fixes** est une combinaison de proportion. On suppose qu'il existe un effet recherché commun à l'ensemble des études et que les estimateurs de l'effet recherché suivent une loi normale centrée sur cet effet commun. Ainsi, on prend en compte la variabilité intra-étude mais pas la variabilité inter-étude.

Le modèle à **effets aléatoires** inclut, quant à lui, une hétérogénéité entre les études. Ici, on considère que les études sont réalisées dans des contextes différents, se rapprochant de la réalité observée. Des différences constatées sur la variable d'intérêt peuvent être dues à l'erreur relative de chaque étude, mais aussi aux différences de contexte de réalisation des études.

Cependant, ce modèle laisse voir une **hétérogénéité** entre les études. Celle-ci étant due aux différences intrinsèques de contexte économique, épidémiologique, ou des mesures mises en place. On évalue alors un effet différent.

C'est dans ce contexte là que le **I² de Higgins** (amélioration de la statistique Q de Cochrane) prend toute son importance : il détecte la présence d'hétérogénéités entre les études (le I² est exprimé en pourcentage). Cette valeur traduit la proportion de variabilité entre les effets. Cette variabilité étant due à une réelle hétérogénéité entre les études. La force de cet indice est son indépendance par rapport au nombre d'études impliquées. Ainsi, l'objectif final est que le I² du modèle final soit le plus faible possible à mesure que l'on ajoute des variables modératrices.

Le modèle à **effets mixtes** vient spécifier la structure de l'effet aléatoire. On fait intervenir l'effet aléatoire « publication ». L'utilisation de cet effet est pertinente ici au vu de la nature de notre base de données. En effet, cette dernière est constituée de plusieurs modèles pour une même publication. On prend en compte le fait que deux effets observés dans une même publication (auteur, ou groupe de recherche) présenteront probablement plus de similitudes que dans des études issues de publications différentes. De plus, le modèle à effet mixte est intéressant dans notre cas puisqu'il inclut différents modérateurs (avec effets fixes) qui permettent de réduire l'hétérogénéité des données.

b. Biais d'études et de publications

A la suite de la méta-régression, une analyse de sensibilité est réalisée, afin de limiter les biais d'études et de publications. Ceci a pour objectif de détecter les études influençant grandement les résultats. En effet, le biais de publication est l'une des critiques majeures faite à l'encontre de la méthode « méta-analyse » et notamment par ses détracteurs. Le problème principal rencontré est la non-publication de beaucoup de travaux de recherche, particulièrement lorsque les résultats sont négatifs ou non significatifs. Ainsi, ces études n'apparaissent pas dans le screening bibliographique effectué en début de méta-analyse et ne sont pas incluses dans ce travail de synthèse. La conséquence est la création d'un « **biais de publication** » puisque seuls les résultats n'allant pas dans le sens espéré sont inclus. Par exemple, à l'échelle de nos travaux, on aurait pu négliger les études relatant que le virus BVDv n'a aucune conséquence économique ou des conséquences économiques négatives, c'est-à-dire un « gain » économique à l'infection par le virus.

Le tracé d'un graphique « **funnel plot** » (en abscisse : grandeurs d'effet, en ordonnée : écart-types) appliqué au modèle principal permet l'investigation du biais de publication. Cependant, il est important de souligner que l'interprétation du graphique est subjective. Une distribution asymétrique des effets implique un biais de publication.

Ici, les biais de publication sont explorés par le tracé d'un « funnel plot » associé à un **test de régression de Egger**⁴⁹ incluant la variance des observations comme modérateur dans le modèle. Ainsi, si l'intercept du test de régression est significativement dévié de zéro, cela implique la présence d'un biais de publication.

c. Conduite de la méta-régression

Les modèles à effets fixes et aléatoires sont créés. L'effet moyen, les 95%IC ainsi que les I^2 sont relevés. Une valeur I^2 supérieure à 50 % indique une hétérogénéité, la méta-régression est alors réalisée visant à explorer cette dernière et à la réduire. La variable Référence est considérée comme effet aléatoire, comme indiqué précédemment, dans tous les modèles suivants.

Chaque méta-analyse a été conduite selon une méthode de pas à pas ascendant. Les méta-régressions univariées ont intégrés toutes les variables d'intérêt (Tableaux 12, 13, 14, 15 et 17), et les modérateurs significativement associés à la variable expliquée sont progressivement inclus dans les modèles bivariés pour obtenir le modèle final.

Ainsi, les modérateurs significatifs à la première méta-régression (**BD, StatutBVdat0, CircSpeed, IntroRisk, SeroPosDep, IntInitInf, DurationReinf** pour DS1 et **Vacc_YN, Biosecurity_YN, OCI et OCE** pour DS2) sont ajoutés progressivement, pas à pas, au modèle final tant qu'ils restent significatifs ($P < 0,05$).

Pour chacun des modérateurs, la classe de « référence » a été choisie afin de permettre l'interprétation épidémiologique la plus directe et intuitive.

Enfin, le tracé d'un graphique « forest plot » est réalisé. Il permet rapidement de visualiser l'essentiel des informations de la méta-analyse (hétérogénéité, ensemble des effets observés par publication par rapport à un effet moyen estimé).

d. Sensibilité du modèle principal

Les sensibilités du modèle avec et sans modérateur(s) sont analysées avec la fonction influence « inf » du package métafor par exclusion des observations une à une. Les paramètres d'analyses sont les suivants :

-dffits : mesure qui quantifie de combien d'écart-types l'estimation de la valeur varie lors de l'exclusion de l'étude en question. QE est la valeur de la statistique de test pour le test de la présence d'hétérogénéité résiduelle une l'étude en question exclues,

-cov : ration de covariance. Il est calculé par le rapport entre le déterminant de la matrice de variance-covariance du paramètre estimé sur la base de données (une fois l'étude en question

exclue), et le déterminant de cette même matrice, correspondant au paramètre estimé sur la base de l'ensemble des études,

-distance de Cook : distance de mahalanobis entre l'ensemble des valeurs prédites une fois que l'étude est exclue de l'analyse et l'ensemble des valeurs prédites lorsque cette étude est incluse,

-tau2 : mesure de l'hétérogénéité (résiduelle) sur la base de l'ensemble des études, en excluant l'étude souhaitée,

-weights : mesure le poids (en %) donné aux effets issus de chaque publication lors de la méta-analyse,

-hats : quantification de l'influence que possède l'étude que l'on souhaite exclure dans la valeur prédite pour cette étude,

-rstudent : résidus standardisés pour le modèle appliqué à toutes les études une fois l'étude visée exclue.

IV. RESULTATS

1. DS 1 : Estimation du coût individuel (par vache) annuel d'une infection par le BVDv

L'objectif de cette première partie est d'apporter une estimation du coût individuel (par vache) annuel d'une infection par le virus BVD.

a. Modèle principal

Le **coût annuel moyen par vache est de 46,39 € (sd=5.3)** pour l'ensemble des 80 observations des 19 études (médiane = 41,07). Le **coût annuel moyen ajusté sur la variance** (méta-régression avec effet aléatoire sans modérateur) est de **42,14 € (se=8,83, $p < 0.001$)**. De plus, la distribution de la variable d'intérêt semble homogène (Annexe 5).

Le funnel plot appliqué au modèle sans modérateur ne semble pas présenter de problème d'asymétrie, malgré une distribution des points assez hétérogène (Figure 8). Le test de Eggers ($z = 5,4616$; $p < 0,0001$) suggère toutefois la présence d'un biais de publication.

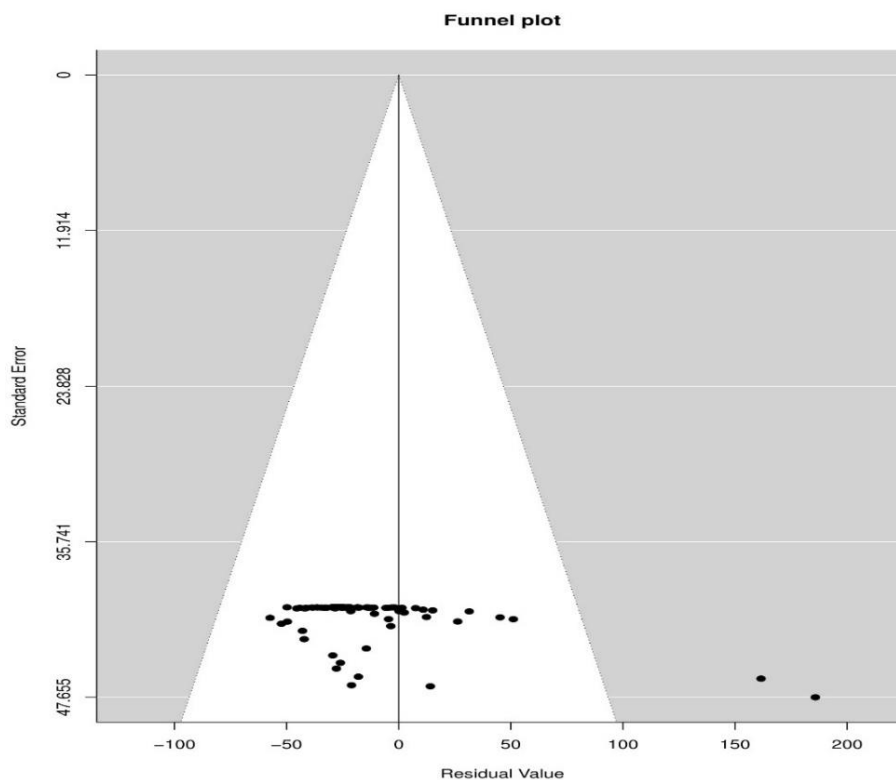


Figure 8: funnel plot du modèle sans modérateur

L'hétérogénéité de la base de données est élevée ($I^2=99,93\%$, AIC = 12 301 et Q statistics $\chi^2 = 32\,931$, dl = 78, $P < 0,001$). Dans un objectif de réduire l'hétérogénéité de la base de données, trois hypothèses épidémiologiques (optimiste, moyenne et pessimiste) sur les quatre indicateurs décrits en partie III.2.c sont réalisées. Les indicateurs choisis sont ceux dont la réduction d'hétérogénéité (par rapport à l'hétérogénéité I^2 initiale) était la plus grande. Ces 4 indicateurs sont présentés (Tableau 13). L'ajout dans le modèle des modérateurs **BD**, **StatutBVDat0**, **CircSpeed**, **IntroRisk**, **SeroPosDep**, **IntInitInf** et **DurationReInf** permettent de réduire très faiblement l'hétérogénéité des modèles de **0,39%**, **0,17%**, **0,35%**, **0,55%**, **0,19%**, **0,46%** et **0,17%** respectivement. Ces modérateurs sont significativement associés à la variable d'intérêt. L'ajout dans le modèle des modérateurs BD, StatutBVDat0, CircSpeed, IntroRisk, SeroPosDep, IntInitInf, DurationReInf fait baisser l'AIC à 12 263, 11 911, 9 486, 8 322, 11 5052, 10 646 et 11 978 respectivement. Les autres modérateurs (Tableau 12) ne sont pas associés significativement à la variable expliquée.

Pour les 4 variables caractérisant la circulation virale (**IntroRisk**, **SeroPosDep**, **IntInitInf**, **DurationReInf**), les coefficients des classes 2 et 3 étant proches (classe 1 en référence), ces 2 classes ont été fusionnées, conduisant à des variables à 2 classes (référence = 1 *-faible à nul(le)-*, classe testée = 4 *-forte à moyenne-*).

Le modèle final proposé (Tableau 19) montre un intercept non significatif et un **coût total du BVD de 73,2 €** ($=34,3+7,3+37,8+4,3-10,5$) lorsque tous les modérateurs caractérisant la circulation virale sont présents. Ainsi, par exemple, le coût du BVD est de 34,3 € supérieurs par vache et par an pour les troupeaux avec un risque d'introduction fort du virus par rapport aux troupeaux intégrant un risque faible à nul. Pour les troupeaux séropositifs avant circulation virale, le coût du BVD est de 7,3 € supérieurs par rapport aux troupeaux séronégatifs (ou faiblement séropositifs). De même, l'intensité initiale de la circulation et la durée globale de circulation (incluant réinfection) virale sont positivement associées au coût du BVD. Les 4 effets semblent additifs, exception faite d'une interaction négative entre le risque à l'introduction et la séropositivité de départ. Ce modèle ne permet pas d'améliorer l'hétérogénéité des données, mais réduit considérablement l'AIC (5 807).

Tableau 19: synthèse du modèle principal 1 (modèle final proposé)

	estimate	se	pval
intercept	8,7	10,41	0,4
Risque d'introduction du virus (IntroRisk4)	34,34	0,9	<0,0001
Séropositivité initiale (SeroPosDep4)	7,3	0,56	<0,0001
Intensité initiale de la circulation (IntInit.Inf4)	37,79	0,89	<0,0001
Durée globale de circulation (DurationReInfec4)	4,3	0,14	<0,0001
Intéraction IntroRisk4 : SeroPosDep4	-10,48	1,01	<0,0001

Le forest plot (Figure 9) montre les valeurs brutes (traits) et les valeurs ajustées par les co-variables (losanges gris) pour les différentes combinaisons des covariables (colonnes à gauche, combinaison de IntroRisk:SeroPosDep:IntInitInf:DurationReInf).

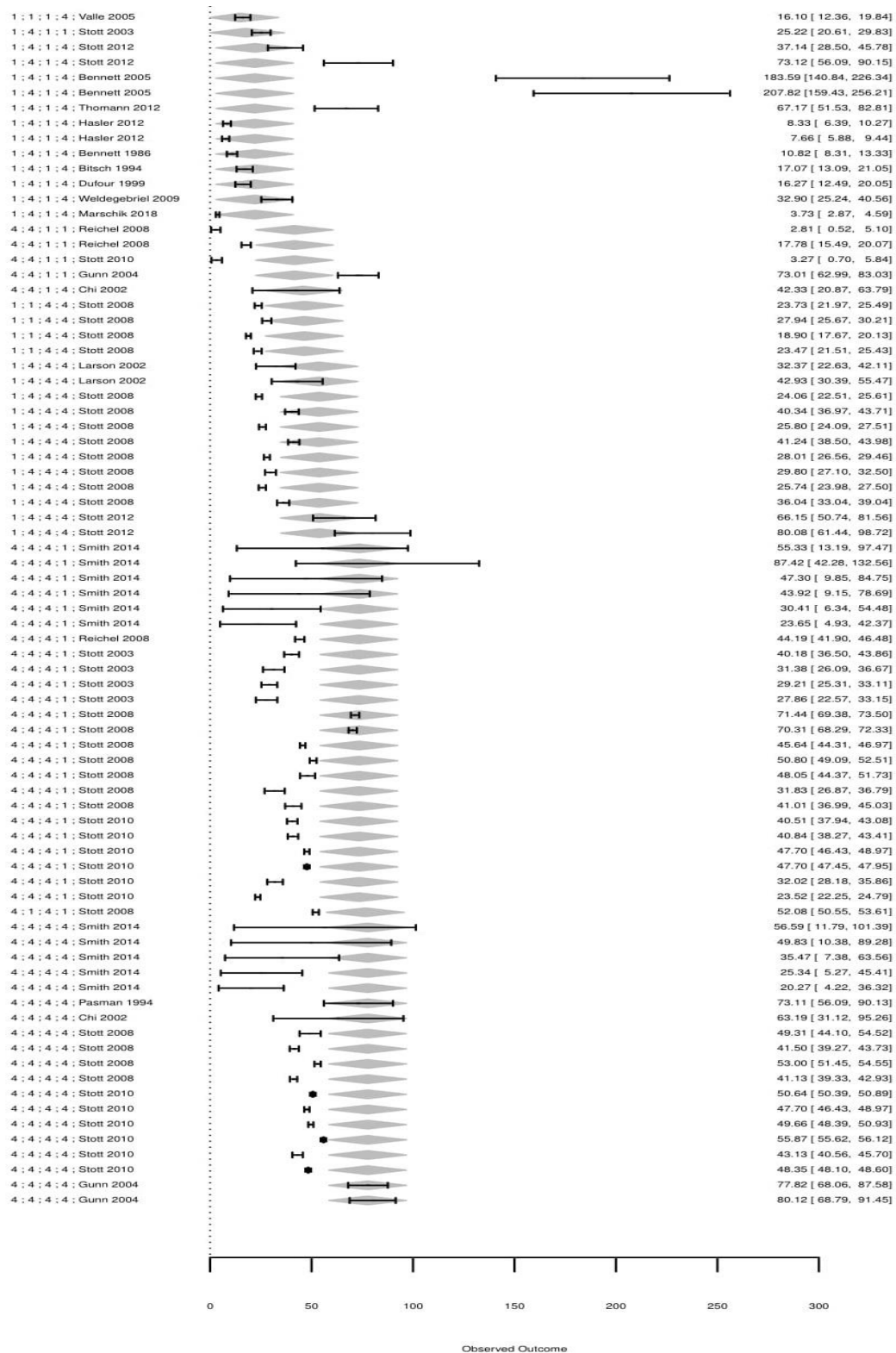


Figure 9: "forest plot" du modèle principal 1

b. Modèles dissidents

Des résultats très proches du modèle principal sont observés lorsque la durée globale de circulation (incluant réinfection) virale (**DurationReInf**) n'est pas intégrée (Tableau 20) ou lorsque le type de troupeau (**BD**) (Tableau 21), le statut Séro/Ag BVDv initial (**StatutBVDat0**) (Tableau 22) et la vitesse de circulation intra-élevage (**CircSpeed**) (Tableau 23) sont ajoutées. Ceci a conduit à retenir le modèle final (Tableau 19).

Tableau 20: synthèse du modèle dissident 1

	estimate	Se	pval
Intercept	12,64	10,47	0,23
IntroRisk4	30,04	0,89	<0,0001
SeroPosDep4	7,29	0,55	<0,0001
IntInit.Inf4	33,64	0,89	<0,0001
DurationReInfec4	/	/	/
IntroRisk4 : SeroPosDep4	-8,82	1,01	<0,0001

Tableau 21: synthèse du modèle dissident 2

	estimate	Se	pval
Intercept	3,44	12,64	0,79
IntroRisk4	34,34	0,9	<0,0001
SeroPosDep4	7,3	0,56	<0,0001
IntInit.Inf4	31,65	0,9	<0,0001
DurationReInfec4	4,3	0,14	<0,0001
IntroRisk4 : SeroPosDep4	-10,47	1,01	<0,0001
Troupeau mixte (BDBD)	1,85	26,68	0,94
Troupeau laitier (BDD)	12,81	6,45	0,05

Tableau 22: synthèse du modèle dissident 3

	estimate	Se	pval
intercept	15,71	10,6	0,14
IntroRisk4	36,64	0,91	<0,0001
SeroPosDep4	6,99	0,56	<0,0001
IntInit.Inf4	32,22	0,89	<0,0001
DurationReInfec4	4,51	0,14	<0,0001
IntroRisk4 : SeroPosDep4	-13,34	1,02	<0,0001
StatutBVD t0_variable	-9,29	0,46	<0,0001

Tableau 23: synthèse du modèle dissident 4

	estimate	Se	pval
intercept	18,76	9,62	0,05
IntroRisk4	36,57	0,94	<0,0001
SeroPosDep4	7,77	0,56	<0,0001
IntInit.Inf4	22,2	1	<0,0001
DurationReInfec4	3,39	0,14	<0,0001
IntroRisk4 : SeroPosDep4	-12,89	1,05	<0,0001
CircSpeedhigh	-6,1	1,5	<0,0001
CircSpeedmoderate	-10,69	1,54	<0,0001
CircSpeedvery high	-30,16	1,55	<0,0001

L'analyse de sensibilité réalisée sur la regression finale a montré la présence d'études divergentes (Figure 8). L'exclusion de ces études en question (n=3) améliore l'analyse d'influence mais ne change pas de manière importante les coefficients de la régression, suggérant de considérer le modèle principal 1 (Tableau 19) comme résultat final.

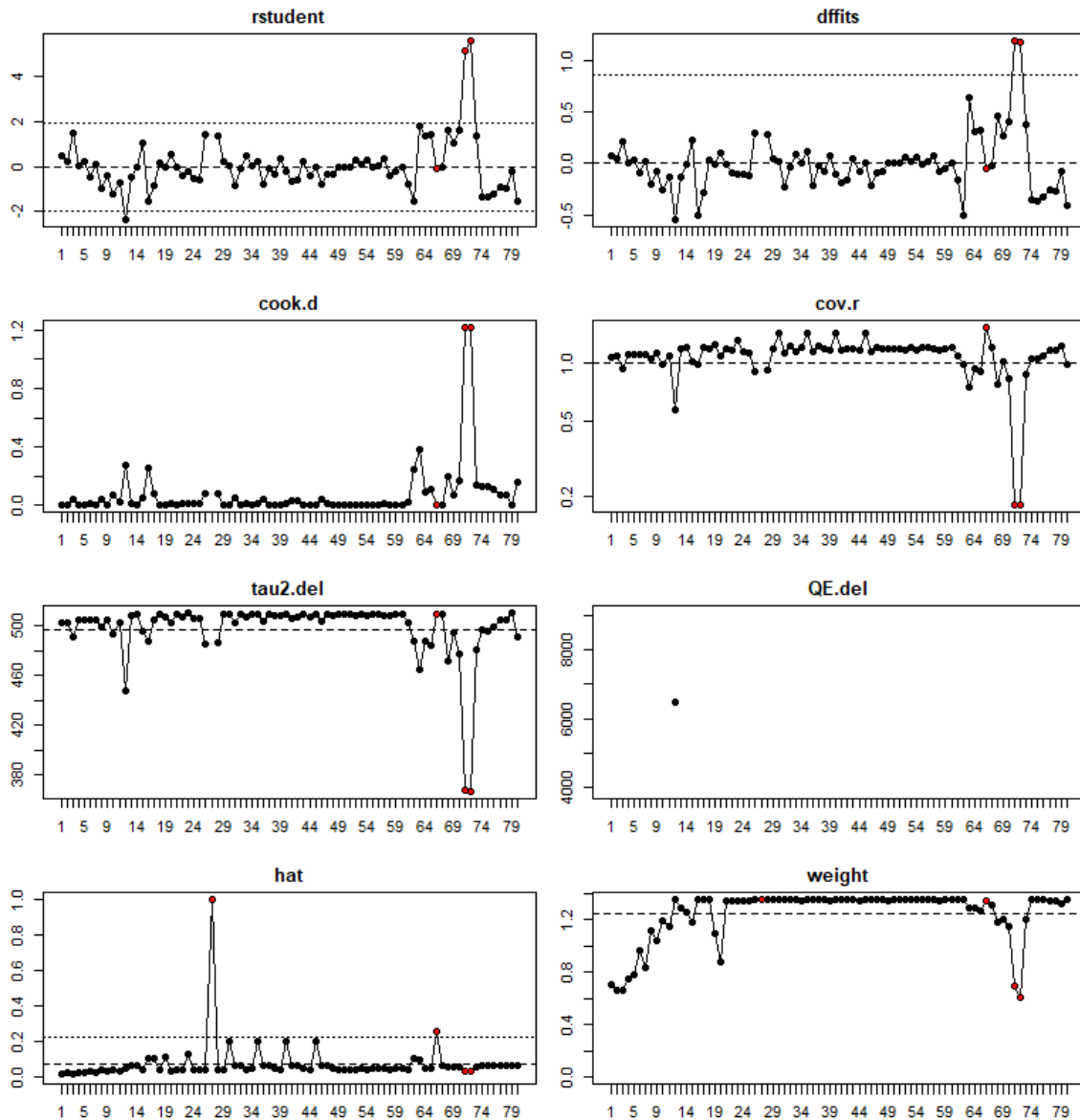


Figure 10: graphiques d'influence (outliers : observations 65, 71 et 72)

2. DS 2 : Evaluation de la baisse du coût individuel (par vache) de la circulation du virus après mise en place d'une mesure de contrôle (vaccination, biosécurité et détection/élimination des IPI)

L'objectif ici est d'évaluer la baisse du coût individuel (par vache) de la circulation du virus après mise en place d'une mesure de contrôle (vaccination, biosécurité et détection/élimination des IPI).

Deux modèles sont retenus ici comme modèles principaux. La baisse moyenne du coût individuel annuel observé pour l'ensemble des 87 observations des 6 études de la base de données est de **37 % (sd=28%)**. Cette valeur regroupe différentes mesures de contrôle mise en place. Lorsque ajustée sur la variance (méta-régression avec effet aléatoire sans modérateur), cette valeur moyenne (estime de l'intercept) est aussi de **37% (se=25,18%, AIC =2179)**, mais l'association n'est pas statistiquement significative ($p= 0.14$). La distribution des valeurs de la variable d'intérêt **RAPPORTBAISSE** est présentée en Annexe 6.

Le funnel plot appliqué aux modèles sans modérateur ne semble pas présenter de problème d'asymétrie, malgré une distribution des points assez hétérogène (Figure 11).

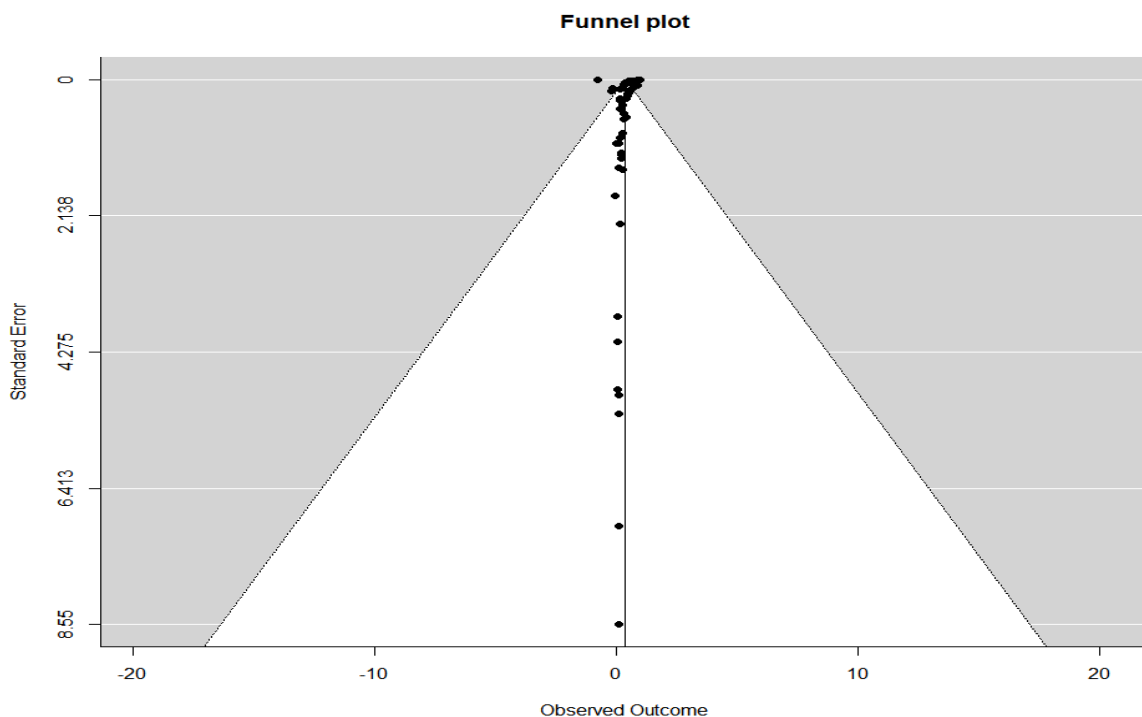


Figure 11: funnel plot du modèle sans modérateur

L'hétérogénéité de la base de données est élevée ($I^2=98,55\%$, AIC = 2179 et Q statistics $\chi^2 = 2357$, dl = 80, $P<0,001$). L'ajout dans le modèle des modérateurs : présence de vaccination (**Vacc_YN**), de biosécurité (**Biosecurity_YN**), pourcentage d'importation annuel de bovin (**OCI**) et présence de contact avec élevages voisins (**OCE**) permettent de modifier l'hétérogénéité (I^2) des modèles à des valeurs de 99,48%, 99,57%, 94,88% et 99,57% respectivement. Soit une variation de I^2 de +0,93%, +1,02, -3,67%, +1,02% respectivement. Ainsi, bien que ces modérateurs soient significativement associés à la variable d'intérêt, seul OCI réduit l'hétérogénéité observée (de 3,67%). Toutefois, l'AIC des modèles baissent à 1951, 1156, 1313 et 1386 respectivement, suggérant l'inclusion de ces modérateurs.

Les modérateurs **Vacc_Grading**, **Test_YN**, **Grading_Test&Cull** sont liés à la variable d'intérêt mais ne permettent pas de réduire l'hétérogénéité des modèles et conduisent à des AIC de 1944, 1539 et 1542 respectivement. Par ailleurs, ces variables n'étaient plus significativement associées à la variable expliquée dans les modèles finaux.

Les autres modérateurs (Tableaux 12, 13, 14, 16 et 17) ne sont pas associés significativement à la variable expliquée (**RAPPORTBAISSE**).

Les 2 modèles finaux (Tableaux 24 et 25), appelés modèle principal 2 et 3, montrent que la vaccination et la biosécurité permettent une baisse du coût du BVD, comparé à leur absence (AIC de 583 et 766 respectivement). Cette baisse est de l'ordre de **8-13% pour la vaccination** et de **29-30 % pour la biosécurité**. Toutefois, les mesures de biosécurité et de vaccination sont quasiment annulées par la présence d'introduction (augmentation du coût du BVD de 25, 26 et 3% pour une importation de 0,25, 1 ou 2 fois la taille du troupeau respectivement) (Tableau 24). De même, les contacts entre élevage (barrières non sécurisées ou des contacts mufles à mufles de bovins d'élevages différents) entraînent une diminution du pourcentage de gain réalisés par la mise en place de mesures de biosécurité de **11%** ($29\%-18\% = 11\%$).

Tableau 24: synthèse du modèle principal 2

	estimate	se	pval
Intercept	0,45	0,09	<0,0001
Présence de vaccination (Vacc_YnY)	0,08	0,01	<0,0001
Présence de biosécurité (Biosecurity_YNY)	0,3	0,01	<0,0001
Pourcentage d'importation annuel de bovin 25 % (OCI_0,25)	-0,25	0,01	<0,0001
Pourcentage d'importation annuel de bovin 100 % (OCI_1)	-0,26	0,02	<0,0001
Pourcentage d'importation annuel de bovin 200 % (OCI_2)	-0,03	0,01	0,04

Tableau 25: synthèse du modèle principal 3

	estimate	se	pval
Intercept	0,18	0,21	0,4
Présence de vaccination (Vacc_YnY)	0,13	0,01	<0,0001
Présence de biosécurité (Biosecurity_YNY)	0,29	0,01	<0,0001
Présence de contact avec les élevages voisins (OCE_1)	-0,18	0,01	<0,0001

Le forest plot (Figure 12) montre les valeurs brutes (traits) et les valeurs ajustées par les covariables (losanges gris) pour les différentes combinaisons des covariables (colonnes de gauche, **Vacc_YN : Biosecurity_YN : OCI**).

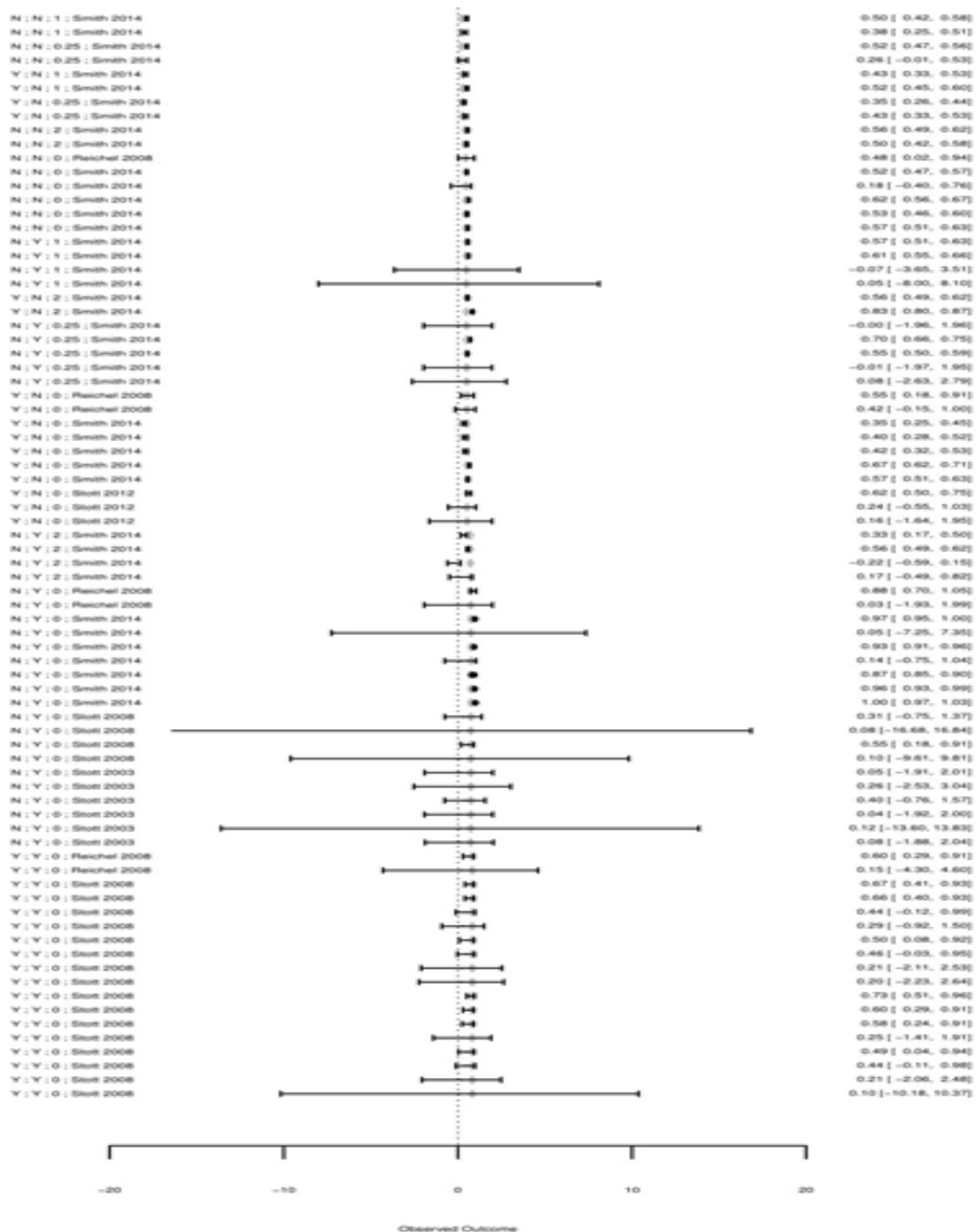


Figure 12: "forest plot" du modèle principal 2 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCI)

Le forest plot (Figure 13) montre les valeurs brutes (traits) et les valeurs ajustées par les co-variables (losanges gris) pour les différentes combinaisons des covariables (colonnes de gauche, **Vacc_YN :Biosecurity_YN :OCE**).

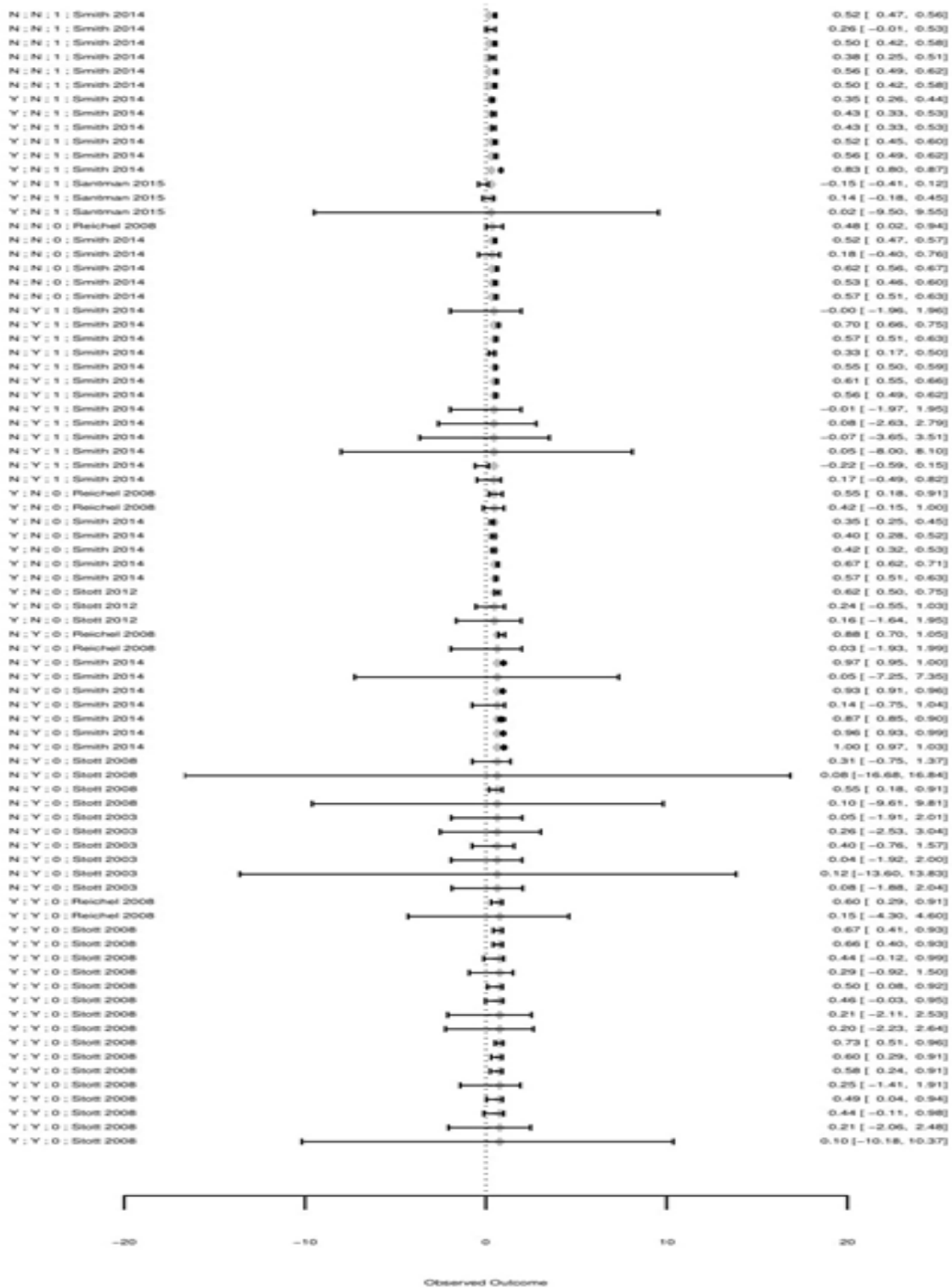


Figure 13: "forest plot" du modèle principal 3 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCE)

L'analyse de sensibilité réalisée en excluant 1 à 1 chaque étude de la regression finale des deux modèles a montré la présence d'études divergentes (Figures 14 et 15). L'exclusion de ces études en question (n=2) améliore l'analyse d'influence mais ne change pas de manière importante le coefficient de la régression, suggérant de considérer les modèles principaux (Tableaux 24 et 25) comme résultats finaux.

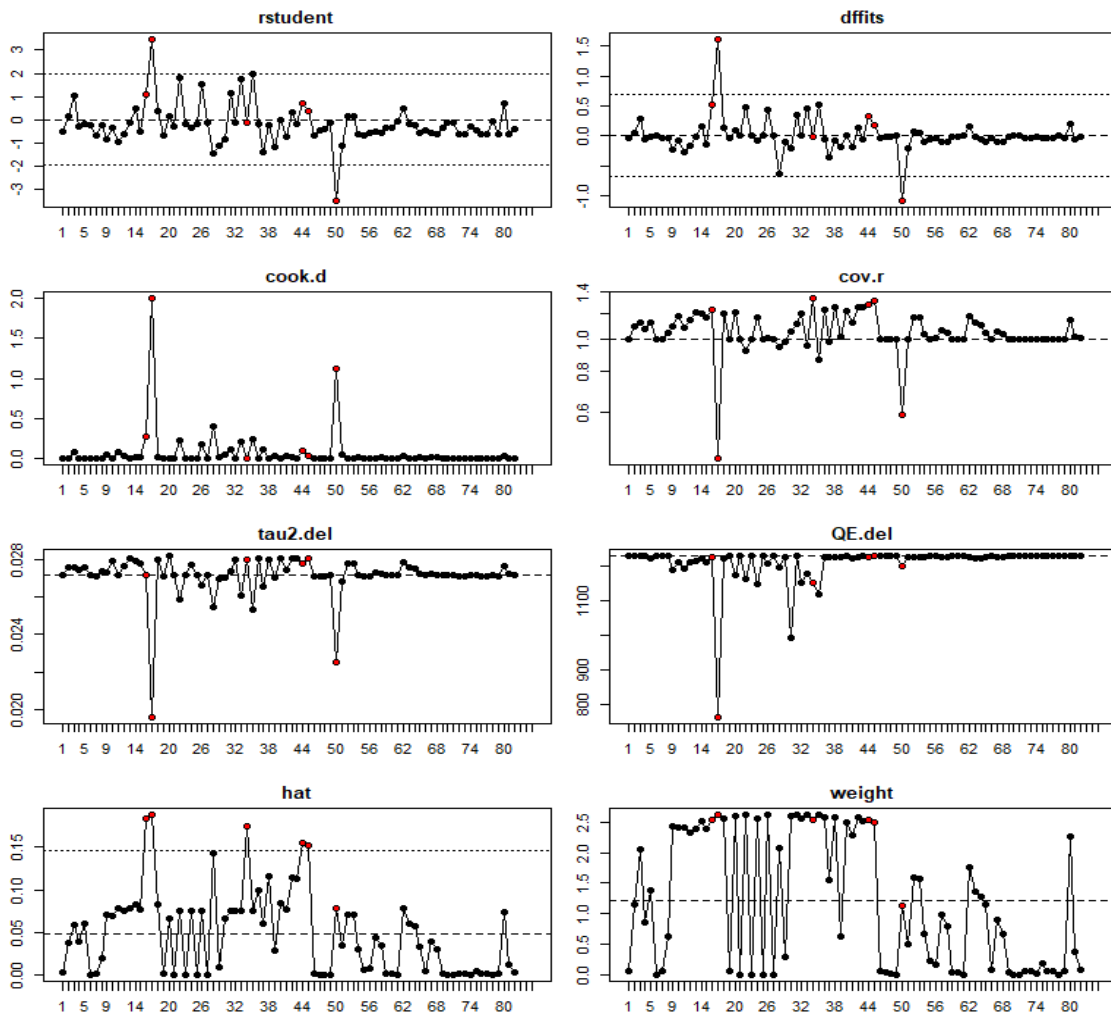


Figure 14: graphiques d'influence pour le modèle principal 2 ($Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCI$)

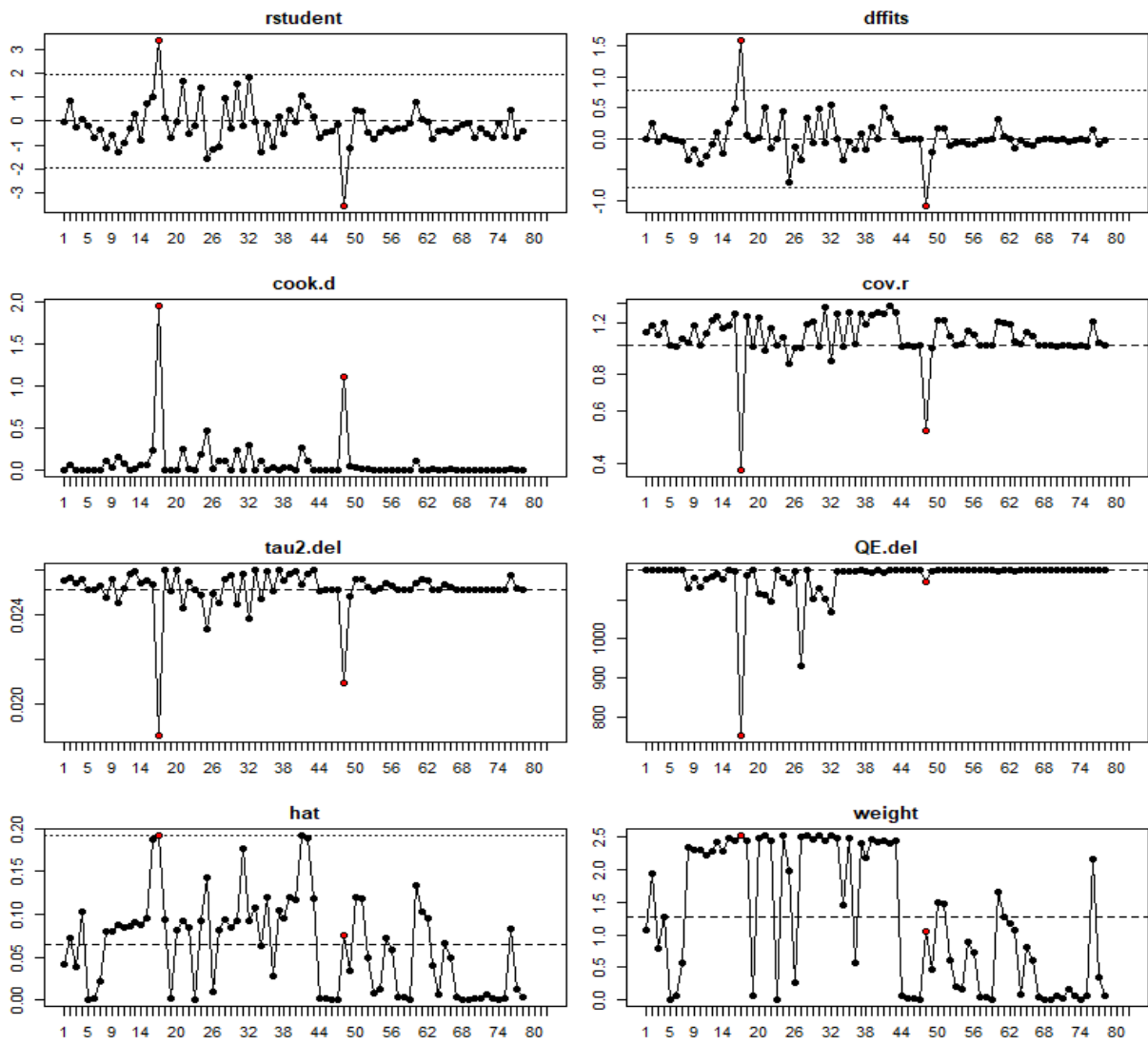


Figure 15: graphiques d'influence pour le modèle principal 3 (Vacc_YN + Biosecurity_YN + OCE)

V. DISCUSSION

1. Méthodes utilisées

La méta-analyse proposée dans ce document est réalisée selon les recommandations habituelles (Viechtbauer, 2010 ; Kovalchik, 2013). Les modèles à effets mixtes ont été favorisés dans notre cas et dans la mesure où plusieurs données issues de la même étude étaient mobilisées dans la même régression. Les différentes étapes de la méta-analyse ont été respectées et les modèles finaux proposés apparaissent robustes.

Etonnement, l'ajout de modérateur dans les méta-analyses n'a pas permis de baisse de l'hétérogénéité, mesuré par les changements des indicateurs I^2 et σ^2 et les modèles finaux ont été validés par la baisse importante de l'AIC observée dans les modèles finaux. Aucune explication n'est fournie sur l'absence de baisse des indicateurs d'hétérogénéité permis par les méta-régressions.

2. Résultats

Coût total du BVD

Le coût total moyen d'une circulation du BVD a été estimé à 42 € par vache et par an. Cette estimation moyenne correspond à la valeur de l'intercept de la méta-régression avec effet aléatoire référence et sans modérateur, puisque la variable d'intérêt intégrée dans le dataset correspond à ce coût unitaire. Le modèle final proposé (Tableau 19) permet d'évaluer un coût total du BVD supérieur, à 74 € par vache et par an. Le coefficient non statistiquement significatif de l'intercept dans ce modèle peut être interprété comme une variable expliquée nulle (coût nul) lorsque l'ensemble des modérateurs prennent leur valeur de la classe de référence (absence de circulation ou très faible circulation, selon les covariables), ce qui est vraisemblable d'un point de vue biologique. Ainsi, la valeur de 42 € par vache et par an présentée initialement peut être considérée comme une valeur moyenne du coût de la circulation moyenne du BVD par vache et par an, pour des intensités de circulation virale moyenne ou, autrement dit, pour un ensemble de situations allant d'une circulation très faible et lente à forte, rapide et longue. Les 4 modérateurs proposés représentent des indicateurs biologiques

caractérisant la circulation virale et la quantification proposée de leur coût propre montre que les éléments associés à l'introduction et ceux associés à l'intensité de la circulation sont à même d'expliquer la majorité du coût de la circulation virale. Ceci suggère que ces 2 critères peuvent être considérés comme particulièrement déterminants pour évaluer sommairement l'ordre de grandeur d'un impact économique d'une circulation virale de BVD. Les 4 indicateurs semblent additifs car la construction pas à pas ascendante du modèle suggèrait de conserver ces 4 indicateurs. Une interaction négative est présente pour l'introduction et la séropositivité de départ, démontrant que la présence simultanée des critères d'introduction et de séropositivité doit être corrigée. Le coût du BVD est de 34,3 € et 7,3 € supérieur par vache et par an pour les troupeaux avec un risque d'introduction viral fort par rapport aux troupeaux intégrant un risque faible à nul (tous les autres risques étant absents) et pour les troupeaux séropositifs avant circulation virale par rapport aux troupeaux séronégatifs ou faiblement séropositifs (tous les autres risques étant absents). Cependant, le coût du BVD est de 31,1 (34.3+7,3-10.5) € supérieurs par vache et par an pour les troupeaux avec un risque d'introduction fort du virus et pour les troupeaux séronégatifs avant circulation virale par rapport aux troupeaux avec un risque d'introduction faible du virus et séropositifs.

Les modèles dissidents 3 et 4 (Tableaux 22 et 23) montrent l'intérêt du statut initial vis-à-vis de la maladie (**StatutBVDat0**) et de la vitesse de circulation virale (**CircSpeed**). Cependant, ces modèles n'ont pas été retenus comme modèles principaux car les 4 variables caractérisant la circulation virale (**IntroRisk**, **SeroPosDep**, **IntInitInf** et **DurationReinf**) ont été construites entre autres à partir de ces variables **StatutBVDat0** et **CircSpeed**. Ces éléments mettent en avant la difficulté de calibration des variables synthétiques dans le cadre de la présente méta-analyse, où les publications rassemblées intégraient des paramètres différents ou présentaient les résultats de manière différente.

Le travail de construction des variables à partir des données brutes représente un challenge majeur dans le cadre de ce type de travail. Les travaux inclus dans la méta-régression sont en effet issus de travaux conduits dans des pays et systèmes productifs différents et avec des méthodes différentes, conduisant à la construction à dire d'expert d'indicateurs synthétiques permettant de standardiser les résultats. Cette construction est d'autant plus délicate que les simulations réalisées dans les études de programmation mathématique (i) introduisent et font circuler le virus selon différentes caractéristiques (introduction du virus via la mise en contact d'un IPI, d'un IT ou via une rupture de mesure de biosécurité ; séoprévalence initiale variable ...) et (ii) peuvent inclure, au sein d'une même série d'itérations de simulation, différents

risques de contact/introduction de virus (certaines itération avec circulation rapide, d'autre lente ou absente) , l'effet moyen (et sa variance) étant calculé sur cette série. Ces éléments ont ainsi conduit à construire, dans le cadre des 4 variables décrivant la circulation virale, la variable « risque d'introduction virale », abordée en fonction du risque réel d'introduction.

Parmi les nombreuses variables testées dans les modèles univariés (Tableaux 11 à 14), beaucoup ne sont pas associées au coût du BVD et certaines ne sont plus statistiquement associées au coût du BVD dans les modèles univariés, en raison de leur corrélation avec les variables synthétiques construites (comme expliqué auparavant). L'intérêt de maintenir les variables synthétiques dans le modèle final repose sur le fait que beaucoup de variables caractérisant la circulation virale n'étaient pas disponibles pour l'ensemble du jeu de données 1 (DS1) (en raison de l'hétérogénéité de présentation des résultats au sein des publications).

Par ailleurs, les contributeurs au coût total du BVD (Tableau 14) ne sont étonnement pas associés à ce coût. Les contributeurs ont été intégrés sous la forme de variable binaire, ce qui conduit à une simplification de l'information source, conduisant potentiellement aux associations non statistiquement significatives.

Baisse du coût individuel après mise en place de mesure de contrôle

La seconde méta-régression confirme l'intérêt des mesures de biosécurité et des mesures de vaccination dans l'objectif de maîtrise économique de la circulation virale. Il est important de noter que cet essai ne concerne pas l'intérêt technique de ces méthodes de contrôle (voire éradication) mais focalise seulement sur l'intérêt économique. Les essais mobilisés dans cette méta-régression incluent la mise en place de mesure de contrôle au sein d'élevages contaminés ou simulent des élevages avec ou sans mesures de contrôle, permettant, par comparaison, d'estimer la différence de coût moyen lors de la mise en place de ces mesures. Les résultats bruts montrent des différences de prix négatives dans la grande majorité des données retenues. Les 8 résultats avec des différences de coût nuls n'ont pas été intégrés dans la méta-régression, leur inclusion avec une baisse forfaitaire de 5% du coût du BVD conduisant aux mêmes résultats pour toutes les variables (détails non rapportés). Étonnement, la mesure de contrôle « test and cull » n'est pas associée significativement à la baisse du coût du BVD dans les élevages la pratiquant dans les modèles finaux retenus. Il semble prématuré à ce stade de conclure à l'inefficacité économique de ce type de mesure, la taille du jeu de données 2 (DS2) étant limitée (Nombre d'observation où $\text{Test_YN} = Y = 26$) et ne permettant éventuellement pas de détecter l'intérêt de ce type de mesure.

L'intérêt économique de la vaccination et des mesures de biosécurité est réduit par une rupture de biosécurité, soit en raison d'achats sans contrôle à l'introduction (*Other.Cattle.Imported, OCI*) soit en raison de contact avec d'autres troupeaux (voisins) (*Other.Cattle.Elevage, OCE*). Ces résultats sont conformes à l'intuition biologique, et permettent entre autres de quantifier l'effet bénéfique de la biosécurité dans le coût moyen du BVD (de l'ordre de 30 % de la baisse du coût du BVD permise par cette mesure) et l'effet négative des contacts extérieurs et des introductions sans contrôle sanitaire (du même ordre de grandeur).

Comme précédemment, les 3 mesures de contrôles retenues ont été redéfinies à dire d'expert à partir des paramètres bruts fournis dans les publications sources. Les modèles finaux intègrent les variables présentées sous forme binaire (**Vacc_YN** et **Biosecurity_YN**). Les variables construites par scoring/grading, permettant de nuancer la composante binaire des variables précédentes, n'ont pas été associées significativement à la baisse du coût du BVD.

L'absence de significativité statistique de l'intercept du modèle principal 3 (Tableau 25) - observé aussi sur le modèle sans modérateur- peut être interprétée comme l'absence de baisse du coût du BVD en l'absence de mesure. Aucune hypothèse n'est proposée pour interpréter la significativité statistique de l'intercept du modèle principal 2 (Tableau 24).

VI. CONCLUSIONS

Ce travail propose une méta-analyse sur le coût total du BVD et sur la baisse de ce coût total lors de la mise en place de mesures de contrôle.

Le coût annuel moyen par vache est évalué à 42,14 € (se=8,83). Ce coût est de 73,7 € lors d'une circulation virale débutant rapidement, intense et persistante. En détails, il est de 34,3 € et de 7,3 € supérieurs par vache et par an pour les troupeaux avec un risque d'introduction viral fort par rapport aux troupeaux intégrant un risque faible à nul (tous les autres risques étant absents) et pour les troupeaux séropositifs avant circulation virale par rapport aux troupeaux séronégatifs ou faiblement séropositifs (tous les autres risques étant absents), mais le coût du BVD est de 31,1 (34.3+7,3-10.5) € supérieurs par vache et par an pour les troupeaux avec un risque d'introduction fort du virus et pour les troupeaux séronégatifs avant circulation virale par rapport aux troupeaux avec un risque d'introduction fort du virus et séropositifs.

La vaccination et la biosécurité permettent une baisse du coût du BVD, comparé à leur absence, de l'ordre de 8-13% et de 29-30 % respectivement. Toutefois, l'effet des mesures de biosécurité et de vaccination sur le coût du BVD est quasiment annulé par la présence de contact avec des animaux tiers ou l'introduction d'animaux sans contrôle sanitaire.

Ces résultats originaux permettent de faire un point sur la littérature à ce jour. Compte tenu de l'importance de cette maladie dans les systèmes de production bovins et compte tenu de la mise en place de plans d'éradication dans de nombreux pays, des études économiques supplémentaires sur les stratégies à mettre en place autour de cette maladie apparaissent urgemment nécessaires.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Didier RABOISSON**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Sébastien GARCIA** intitulée «**Economie de la diarrhée virale bovine (BVD) : une méta-analyse** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 30 Août 2018
Docteur **Didier RABOISSON**
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Laurent MOLINIER**

Pr Laurent MOLINIER
CHU Toulouse - Hôtel Dieu
Département d'Information Médicale
2, rue Viguerie - TSA 80035
31059 TOULOUSE Cedex 9

M. Sébastien GARCIA
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 22/06/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur **Jean-Pierre VINEL**

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU

Régine ANDRE-OBRECHT

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Goetgheluck, V. Bilan comparatif des plans de lutte contre le syndrome de la Bvd/Md dans les troupeaux bovins en France et en Europe. (2002).
2. Schelcher, F., Valarcher, J.-F., Navetat, H. & Espinasse, J. Aspects cliniques de l'infection des bovins par le virus de la maladie des muqueuses (BVDV). *Bull.-GTV* 23–23 (1993).
3. Saliki, J. T. & Dubovi, E. J. Laboratory diagnosis of bovine viral diarrhoea virus infections. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* **20**, 69–83 (2004).
4. Bolin, S. R., McClurkin, A. W., Cutlip, R. C. & Coria, M. F. Severe clinical disease induced in cattle persistently infected with noncytopathic bovine viral diarrhoea virus by superinfection with cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Vet. Res.* **46**, 573–576 (1985).
5. Johnson, D. W. & Muscoplat, C. C. Immunologic abnormalities in calves with chronic bovine viral diarrhoea. *Am. J. Vet. Res.* **34**, 1139–1141 (1973).
6. Houe, H. Bovine virus diarrhoea virus: detection of Danish dairy herds with persistently infected animals by means of a screening test of ten young stock. *Prev. Vet. Med.* **19**, 241–248 (1994).
7. Arcangioli, M.-A. *et al.* The role of *Mycoplasma bovis* in bovine respiratory disease outbreaks in veal calf feedlots. *Vet. J.* **177**, 89–93 (2008).
8. Potgieter, L. N., McCracken, M. D., Hopkins, F. M., Walker, R. D. & Guy, J. S. Experimental production of bovine respiratory tract disease with bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Vet. Res.* **45**, 1582–1585 (1984).
9. Schelcher, F. & Valarcher, J. F. Bronchopneumonies infectieuses des bovins. *Renc Rech Rumin.* **6**, 177–182 (1999).
10. Chabalgoity, S. Caractéristiques de la circulation du virus BVD en centre d'élevage de jeunes bovins de race Blonde d'Aquitaine du Sud-Ouest de la France. (2012).

11. Liu, L., Lehmkuhl, H. D. & Kaeberle, M. L. Synergistic Effects of Bovine Respiratory Syncytial Virus and Non-cytopathic Bovine Viral Diarrhea Virus Infection on Selected Bovine Alveolar Macrophage Functions. 8
12. Fourichon, C., Viet, A. F., Beaudeau, F. & Seegers, H. Stratégies de maîtrise de la diarrhée virale bovine (BVD)-Enjeux, situation européenne et méthodes d'évaluation des programmes de maîtrise. *Rencontres Autour Rech. Sur Rumin.* 269–276 (2003).
13. Grooms, D. L. Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus. *Vet. Clin. Food Anim. Pract.* **20**, 5–19 (2004).
14. Rüfenacht, J. *et al.* The effect of infection with bovine viral diarrhea virus on the fertility of Swiss dairy cattle. *Theriogenology* **56**, 199–210 (2001).
15. Roeder, P. L. & Harkness, J. W. BVD virus infection: prospects for control. *Vet. Rec.* **118**, 143–147 (1986).
16. Casaro, A. P., Kendrick, J. W. & Kennedy, P. C. Response of the bovine fetus to bovine viral diarrhea-mucosal disease virus. *Am. J. Vet. Res.* **32**, 1543–1562 (1971).
17. Fredriksen, B., Sandvik, T., Loken, T. & Odegaard, S. A. Level and duration of serum antibodies in cattle infected experimentally and naturally with bovine virus diarrhoea virus. *Vet. Rec.* **144**, 111–114 (1999).
18. McGowan, M. R., Kirkland, P. D., Rodwell, B. J., Kerr, D. R. & Carroll, C. L. A field investigation of the effects of bovine viral diarrhea virus infection around the time of insemination on the reproductive performance of cattle. *Theriogenology* **39**, 443–449 (1993).
19. Baker, J. C. The Clinical Manifestations of Bovine Viral Diarrhea Infection. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* **11**, 425–445 (1995).

20. Muñoz-Zanzi, C. A., Hietala, S. K., Thurmond, M. C. & Johnson, W. O. Quantification, risk factors, and health impact of natural congenital infection with bovine viral diarrhoea virus in dairy calves. *Am. J. Vet. Res.* **64**, 358–365 (2003).
21. Innocent, G., Morrison, I., Brownlie, J. & Gettinby, G. A computer simulation of the transmission dynamics and the effects of duration of immunity and survival of persistently infected animals on the spread of bovine viral diarrhoea virus in dairy cattle. *Epidemiol. Infect.* **119**, 91–100 (1997).
22. Gourreau, J.-M., Chastant, S., Nicol, J.-M., Schelcher, F. & Maillard, R. *GUIDE PRATIQUE DES MALADIES DES BOVINS*. (France Agricole, 2012).
23. Lindberg, A. & Houe, H. Characteristics in the epidemiology of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) of relevance to control. *Prev. Vet. Med.* **72**, 55–73; discussion 215-219 (2005).
24. Houe, H. Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Vet. Microbiol.* **64**, 89–107 (1999).
25. Cowley, D. J. B., Clegg, T. A., Doherty, M. L. & More, S. J. Bovine viral diarrhoea virus seroprevalence and vaccination usage in dairy and beef herds in the Republic of Ireland. *Ir. Vet. J.* **65**, 16 (2012).
26. Sarrazin, S. *et al.* Serological and virological BVDV prevalence and risk factor analysis for herds to be BVDV seropositive in Belgian cattle herds. *Prev. Vet. Med.* **108**, 28–37 (2013).
27. Valle, P. S. *et al.* Ten years of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) control in Norway: a cost-benefit analysis. *Prev. Vet. Med.* **72**, 189–207 (2005).
28. Deng, M. *et al.* Prevalence Study and Genetic Typing of Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) in Four Bovine Species in China. *PLOS ONE* **10**, e0121718 (2015).
29. Alzieu, J. P. *et al.* Première description d'une pestivirus de l'isard (*Rupicapra pyrenaica pyrenaica*). (2004).

30. Marco, I. *et al.* The two sides of border disease in Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*): silent persistence and population collapse. *Anim. Health Res. Rev.* **16**, 70–77 (2015).
31. Ridpath, J. F. Emerging pestiviruses infecting domestic and wildlife hosts. *Anim. Health Res. Rev.* **16**, 55–59 (2015).
32. Firth, C. *et al.* Detection of Zoonotic Pathogens and Characterization of Novel Viruses Carried by Commensal *Rattus norvegicus* in New York City. *mBio* **5**, e01933-14 (2014).
33. Wu, Z. *et al.* Virome Analysis for Identification of Novel Mammalian Viruses in Bat Species from Chinese Provinces. *J. Virol.* **86**, 10999–11012 (2012).
34. Grant, D. M. *et al.* Assessment of the rabbit as a wildlife reservoir of bovine viral diarrhoea virus: serological analysis and generation of trans-placentally infected offspring. *Front. Microbiol.* **6**, (2015).
35. Stober, M. Current knowledge of the BVD syndrome of cattle: agent, immune response, course and spread, control. *Bov. Pract. USA* (1984).
36. Reardon, F. *et al.* Quantifying the role of Trojan dams in the between-herd spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDv) in Ireland. *Prev. Vet. Med.* **152**, 65–73 (2018).
37. Grooms, D. L., Brock, K. V. & Ward, L. A. Detection of cytopathic bovine viral diarrhoea virus in the ovaries of cattle following immunization with a modified live bovine viral diarrhoea virus vaccine. *J. Vet. Diagn. Invest.* **10**, 130–134 (1998).
38. Zimmer, G. M., Van Maanen, C., De Goey, I., Brinkhof, J. & Wentink, G. H. The effect of maternal antibodies on the detection of bovine virus diarrhoea virus in peripheral blood samples. *Vet. Microbiol.* **100**, 145–149 (2004).
39. Hamers, C. *et al.* Differences in Experimental Virulence of Bovine Viral Diarrhoea Virus Strains Isolated from Haemorrhagic Syndromes. *Vet. J.* **160**, 250–258 (2000).

40. Presi, P. & Heim, D. BVD eradication in Switzerland—A new approach. *Vet. Microbiol.* **142**, 137–142 (2010).
41. Moennig, V. *et al.* Implementation of two-step vaccination in the control of bovine viral diarrhoea (BVD). *Prev. Vet. Med.* **72**, 109–114 (2005).
42. 7-Fr-Lindberg-The Swedish BVDV scheme Æ current situation and future plans_FRx - 7-Fr-Lindberg-The-Swedish-BVDV-scheme-current-situation-and-future-plans_FRx.pdf.
Available at: http://bvd-day2013.eu/wp-content/uploads/2013/09/7-Fr-Lindberg-The-Swedish-BVDV-scheme-current-situation-and-future-plans_FRx.pdf. (Accessed: 10th May 2018)
43. Thomann, B. *et al.* Economic evaluation of the eradication program for bovine viral diarrhoea in the Swiss dairy sector. *Prev. Vet. Med.* **145**, 1–6 (2017).
44. Rossmannith, W., Janacek, R. & Wilhelm, E. Control of BVDV-infection on common grassland—The key for successful BVDV-eradication in Lower Austria. *Prev. Vet. Med.* **72**, 133–137 (2005).
45. Mc Cormick, Stott, Gunn, 2010 - Google Scholar. Available at: https://scholar.google.fr/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Mc+Cormick%2C+Stott%2C+Gunn%2C+2010&btnG=#d=gs_cit&p=&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AiaDWNVioXqUJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D2%26hl%3Dfr.
(Accessed: 10th May 2018)
46. Weldegebriel, H. T., Gunn, G. J. & Stott, A. W. Evaluation of producer and consumer benefits resulting from eradication of bovine viral diarrhoea (BVD) in Scotland, United Kingdom. *Prev. Vet. Med.* **88**, 49–56 (2009).
47. Santman-Berends, I. M. G. A., Mars, M. H., Van Duijn, L., Van den Broek, K. W. H. & Van Schaik, G. A quantitative risk-analysis for introduction of Bovine Viral Diarrhoea Virus in the Netherlands through cattle imports. *Prev. Vet. Med.* **146**, 103–113 (2017).

48. Pinior, B. *et al.* A systematic review of financial and economic assessments of bovine viral diarrhea virus (BVDV) prevention and mitigation activities worldwide. *Prev. Vet. Med.* **137**, 77–92 (2017).
49. Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M. & Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* **315**, 629–634 (1997).

VIII. ANNEXES

1. Annexes 1 et 2 : DS 1

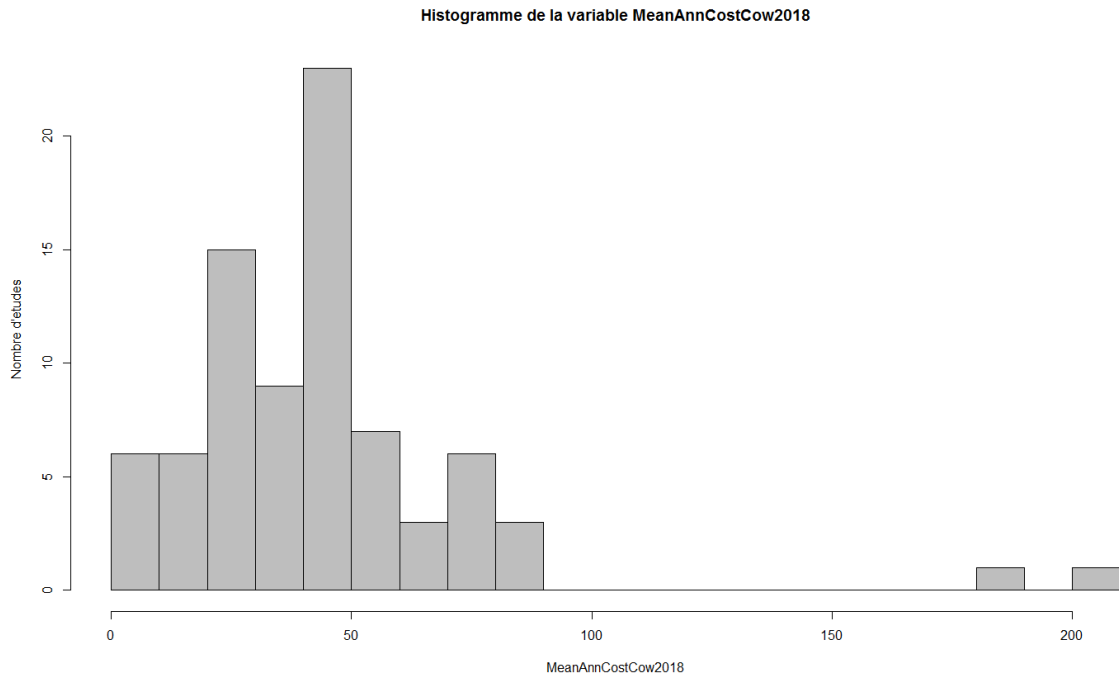
ID	Autor1	AZ	A3	Study	Q	Qdata	Type	Country	Level	StartYear	DurationY	Trial	AnnDiscrete	BD	Nb_Herd	AvSizeHerd	OverfErme	ReplRate	NbCattle	NbCows	PcAchatGeni	AchatVPlaine	Circulation	RuptBio5	NbPI 10	SourVinit	PrevPI
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	1		B	1		O	0,15		400	0,15	1	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	2		B	1		O	0,15		400	0,15	0	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	3		B	1		O	0,15		400	0,15	1	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	4		B	1		O	0,15		400	0,15	0	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	5		B	1		O	0,15		100	0,15	1	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	6		B	1		O	0,15		100	0,15	0	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	7		B	1		O	0,15		100	0,15	1	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	8		B	1		O	0,15		100	0,15	0	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	9		B	1		O	0,15		50	0,16	1	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	10		B	1		O	0,15		50	0,16	0	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	11		B	1		O	0,15		50	0,16	1	CC			PI	0,001
1	Sm	Sa	Jo	Smith 2014	1	1	M	USA	F	2003	10	12		B	1		O	0,15		50	0,16	0	CC			PI	0,001
24	La	Wi		Larson 2002	2	3	M	USA	F	1991	10	1		B	1		O	0,15			0		CC			PI	0,1016
24	La	Wi		Larson 2002	2	3	M	USA	F	1991	10	2		B	1		O	0,15			0		CC			PI	0,1016
16	Pa	Di	Wen	Pasman1994	2	2	M	NL	F	1994	1	1		D	1		O			100			CC			PI	
7	Re	Hi	Vo	Reichel 2008	2	1	M	NZ	F	2006	10	1	0,12	D	1		C	0,25		322			CC			PI	0,01
7	Re	Hi	Vo	Reichel 2008	2	1	M	NZ	F	2006	10	2	0,12	D	1		C	0,25		322			CC			PI	0,01
7	Re	Hi	Vo	Reichel 2008	2	1	M	NZ	F	2006	10	3	0,12	D	1		C	0,25		322			CC			PI	0,01
6c	Ch	We	Va	Chi 2002	2	2	M	CA	F	2002	1	1		D	1		O			50			CP				
6c	Ch	We	Va	Chi 2002	2	2	M	CA	F	2002	1	2		D	1		O			50			CP				
6h	St	Gu	Hu	Stott 2003	2	1	M	UK Sc	F	2003	10	1	0,05	B	1		C	0,15		100			CP	PI		PI	
6h	St	Gu	Hu	Stott 2003	2	1	M	UK Sc	F	2003	10	2	0,05	B	1		C	0,15		100			CP	PI		PI	
6h	St	Gu	Hu	Stott 2003	2	1	M	UK Sc	F	2003	10	3	0,05	B	1		C	0,15		100			CP	PI		PI	
6h	St	Gu	Hu	Stott 2003	2	1	M	UK Sc	F	2003	10	4	0,05	B	1		C	0,15		100			CP	PI		PI	
6h	St	Gu	Hu	Stott 2003	2	1	M	UK Sc	F	2003	10	5	0,05	B	1		C	0,15		100			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	1		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	2		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	3		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	4		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	5		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	6		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	7		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	9		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	8		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	11		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	10		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	12		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	13		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	14		B	1		C	Variable		50			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	15		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	16		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	17		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	19		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	18		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	20		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	21		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	22		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	24		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
xx1	St	Gu		Stott 2008	2	1	M	UK Sc	F	2008	10	23		B	1		C	Variable		120			CP	PI		PI	
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	1	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	N	0	PI	0,0052
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	2	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	0	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	3	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	0	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	4	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	0	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	5	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	N	1	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	6	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	1	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	7	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	1	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	8	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	1	PI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	9	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	0	TI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	10	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	0	TI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	11	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	TI	0	TI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	12	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	PI	0	TI	0,0053
6x	St	Gu	Hu	Stott 2010	2	1	M	UK Sc	F	2009	10	13	0,05	B	1		O	0,15		60			CP	PI	0	TI	0,0053
102	Gu			Gunn 2004	N	1	STM	UK Sc	F	2004	10	1		B	1	230	C	0,15		100	0	0	CP			PI	
102	Gu			Gunn 2004	N	1	STM	UK Sc	F	2004	10	2		B	1	230	C	0,15		100	0	0	CP			PI	
102	Gu			Gunn 2004	N	1	STM	UK Sc	F	2004	10	3		B	1	230	C	0,15		100	0	0	CP			PI	
10	Va	Ni	Sk	Valle 2005	1	2	M	NOR	N	1993	10	1	0,06	BD	27800	35	O		975000								0,009
25	St	Gu	Hum	Stott 2012	2	0	M	IR	N	2009	6	1	0,05	B	63770	14,2	O	0,15			905110						0,0008
25	St	Gu	Hum	Stott 2012	2	0	M	IR	N	2009	6	3	0,05	D	24267	47	O	0,15			1140533						0,0008
25	St	Gu	Hum	Stott 2012	2	0	M	IR	N	2009	6	4	0,05	D													

PrevPostErd	StatusData0	DetCircSpeed	Other cattle	CircSpeed	IntroRisk_final	SeroposDep_final	IntinIntn_final	DurationReinter_final	Sz1	Sz2	Sz3	Sz4	PIMorimmAG	PICalRenMalF	Pleath	TIIMorimmAG	ExtraTrt	MilkLoss	AborStillbirth	Fertility	MeanAmCostCow	MeanAmCostCow18	MeanAmCostCow18SE
0,1	variable	Epi-Endemic	1	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	52,25	55,33	21,50
0,1	variable	Epi-Endemic	0	moderate	3	3	2	2	2,50	2,50	2,57	2,50	1	1	1	1	1	0	1	1	33,50	56,59	22,86
0,1	variable	Epi-Endemic	1	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	51,75	87,42	23,03
0,1	variable	Epi-Endemic	0	moderate	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	29,50	49,83	20,13
0,1	variable	Epi-Endemic	1	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	28,00	47,30	19,11
0,1	variable	Epi-Endemic	0	moderate	3	3	2	2	2,50	2,50	2,57	2,50	1	1	1	1	1	0	1	1	21,00	35,47	14,33
0,1	variable	Epi-Endemic	1	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	26,00	43,92	17,74
0,1	variable	Epi-Endemic	0	moderate	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	15,00	25,34	10,24
0,1	variable	Epi-Endemic	1	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	18,00	30,41	12,28
0,1	variable	Epi-Endemic	0	moderate	3	3	2	2	2,50	2,50	2,57	2,50	1	1	1	1	1	0	1	1	12,00	20,27	8,19
0,1	variable	Epi-Endemic	1	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	14,00	23,65	9,55
0,1	variable	Epi-Endemic	0	moderate	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	1	0	1	1	0,00	0,00	0,00
0,1016	free	Endemic		moderate	1	2	2	2	1,75	1,67	1,71	1,83	1	1	1	1	1	0	1	1	15,58	32,37	4,97
0,1016	free	Endemic		moderate	1	2	2	2	1,75	1,67	1,71	1,83	0	0	0	0	0	0	1	1	20,66	42,93	6,40
	free	Epidemic		high	3	3	3	3	3,00	3,00	3,00	3,00	1	1	1	1	1	0	1	1	85,00	73,11	8,69
0,145	free	Epidemic		high	3	3	1	1	2,00	2,00	2,14	2,00	1	1	1	0	1	1	0	0	2,39	2,81	1,17
0,145	free	Endemic		low	3	2	1	1	1,75	1,83	1,86	1,67	1	1	1	0	1	1	0	0	15,15	17,78	1,17
0,145	free	Epidemic		high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	0	1	1	0	0	37,65	44,19	1,17
	variable	Endemic	0	low	2	2	1	2	1,75	1,67	1,71	1,83	0	0	1	0	1	0	1	1	48,42	62,33	10,95
	variable	Endemic	0	low	3	3	3	2	2,75	2,83	2,86	2,67	0	0	1	0	1	0	1	1	72,28	63,19	16,36
0,005	free	Epidemic	0	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	34,25	40,18	1,88
0,005	free	Epidemic	0	high	2	3	2	1	2,00	2,00	2,14	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	26,75	31,38	2,70
0,005	free	Epidemic	0	moderate	1	3	1	1	1,50	1,33	1,57	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	21,50	25,22	2,35
0,005	variable	Epi-Endemic	0	moderate	3	2	3	1	2,25	2,50	2,43	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	24,90	29,21	1,99
0,005	variable	Epi-Endemic	0	moderate	2	2	2	1	1,75	1,83	1,86	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	23,75	27,86	2,70
0,005	free	Epidemic	0	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	38,71	71,44	1,05
0,005	variable	Endemic	0	moderate	3	1	2	1	1,75	2,00	1,86	1,50	1	1	1	1	0	0	1	1	28,22	52,08	0,78
0,005	free	Epidemic	0	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	0	1	38,10	70,31	1,03
0,005	variable	Endemic	0	moderate	3	2	2	1	2,00	2,17	2,14	1,83	1	1	1	1	0	0	1	1	24,73	45,64	0,68
0,005	free	Epidemic	0	high	1	1	3	2	1,75	1,83	1,71	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	12,86	23,73	0,90
0,005	free	Epidemic	0	high	1	2	3	2	2,00	2,00	2,00	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	13,04	24,06	0,79
0,005	free	Epidemic	0	high	1	2	3	2	2,00	2,00	2,00	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	21,86	40,34	1,72
0,005	free	Epidemic	0	high	2	3	3	1	2,25	2,33	2,43	2,17	1	1	1	1	0	0	1	1	27,53	50,80	0,87
0,005	free	Epidemic	0	high	3	3	3	3	3,00	3,00	3,00	3,00	1	1	1	1	0	0	1	1	26,72	49,31	2,66
0,005	variable	Endemic	0	moderate	1	1	2	2	1,50	1,50	1,43	1,50	1	1	1	1	0	0	1	1	15,14	27,94	1,16
0,005	variable	Endemic	0	moderate	1	2	2	2	1,75	1,67	1,71	1,83	1	1	1	1	0	0	1	1	13,98	25,80	0,87
0,005	variable	Endemic	0	moderate	1	2	2	3	2,00	1,83	1,86	1,17	1	1	1	1	0	0	1	1	22,35	41,24	1,40
0,005	variable	Endemic	0	moderate	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	22,49	41,50	1,14
0,005	variable	Endemic	0	moderate	3	3	2	1	2,25	2,33	2,43	2,17	1	1	1	1	0	0	1	1	26,04	48,05	1,88
0,005	variable	Epidemic	0	high	1	1	3	2	1,75	1,83	1,71	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	10,24	18,90	0,63
0,005	variable	Epidemic	0	high	1	2	3	2	2,00	2,00	2,00	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	15,18	28,01	0,74
0,005	variable	Epidemic	0	high	1	2	3	2	2,00	2,00	2,00	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	16,15	29,80	1,38
0,005	variable	Epidemic	0	high	2	3	3	2	2,50	2,50	2,57	2,50	1	1	1	1	0	0	1	1	28,72	53,00	0,79
0,005	variable	Epidemic	0	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	1	0	0	1	17,25	31,83	2,53
0,005	variable	Endemic	0	moderate	1	1	2	2	1,50	1,50	1,43	1,50	1	1	1	1	0	0	1	1	12,72	23,47	1,00
0,005	variable	Endemic	0	moderate	1	2	2	2	1,75	1,67	1,71	1,83	1	1	1	1	0	0	1	1	13,95	25,74	0,90
0,005	variable	Endemic	0	moderate	1	2	2	2	1,75	1,67	1,71	1,83	1	1	1	1	0	0	1	1	19,53	36,04	1,53
0,005	variable	Endemic	0	moderate	2	3	2	3	2,50	2,33	2,43	2,67	1	1	1	1	0	0	1	1	22,29	41,13	0,92
0,005	variable	Endemic	0	moderate	3	3	2	1	2,25	2,33	2,43	2,17	1	1	1	1	0	0	1	1	22,22	41,01	2,05
0,005	variable	Epidemic	0	high	2	2	2	1	1,75	1,83	1,86	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	31,00	40,51	1,31
0,005	variable	Epidemic	1	high	2	2	2	1	1,75	1,83	1,86	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	31,25	40,84	1,31
0,005	variable	Epidemic	1	high	2	2	2	1	1,75	1,83	1,86	1,67	1	1	1	1	0	0	1	1	36,50	47,70	0,65
0,005	variable	Epidemic	1	high	2	2	2	2	2,00	2,00	2,00	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	38,75	50,64	0,13
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	3	3	3	1	2,50	2,67	2,71	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	36,50	47,70	0,13
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	3	3	3	2	2,75	2,83	2,86	2,67	1	1	1	1	0	0	1	1	36,50	47,70	0,65
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	3	3	3	2	2,75	2,83	2,86	2,67	1	1	1	1	0	0	1	1	38,00	49,66	0,65
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	3	3	3	2	2,75	2,83	2,86	2,67	1	1	1	1	0	0	1	1	42,75	55,87	0,13
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	2	3	2	1	2,00	2,00	2,14	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	24,50	32,02	1,96
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	33,00	43,13	1,31
0,005	variable	Epi-Endemic	0	high	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	37,00	48,35	0,13
0,005	variable	Epi-Endemic	0	very high	3	3	2	1	2,25	2,33	2,43	2,17	1	1	1	1	0	0	1	1	18,00	23,52	0,65
0,005	variable	Epi-Endemic	0	very high	3	3	1	1	2,00	2,00	2,14	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	2,50	3,27	1,31
	variable	Epidemic		low	2	3	1	1	1,75	1,67	1,86	1,83	1	1	1	1	0	0	1	1	54,59	73,01	5,11
	variable	Epidemic		moderate	2	3	2	2	2,25	2,17	2,29	2,33	1	1	1	1	0	0	1	1	58,18	77,82	4,98
	variable	Epidemic		high	2	3	3	3	2,75	2,67	2,71	2,83	1	1	1	1	0	0	1	1	59,90	80,12	5,78
0,009	variable	Endemic		moderate	1	1	1	3	1,50	1,33	1,29	1,67	0	0	1	0	1	0	1	1	16,10	1,91	
0,25	variable	Endemic		moderate	1	2	1	3	1,75	1,50	1,57	2,00	1	1	1	1	0	0	1	1	32,00	37,14	4,41
0,25	variable	Endemic		moderate	1	2	1	3	1,75	1,50	1,57	2,00	1	1	1	1	1	1	1	1	63,00	73,12	8,69
0,25	free	Endemic		high	1	2	3	3	2,25	2,17	2,14												

DéfCircSpeed	CircSpeed	OO	OCE	Vacc_VN	Vacc_Eff	Vacc_Pop	Vacc_Freq	Grading_Vacc	Test_VN	Test&Cull_Eff	Grading_Test&Cull	Biosecurity_VN	Grading_Bios	EFFBOS	EFFBOSClasses	EFFBOSDetails	RAAPORTBASE	SEMAPPORTBASE
End	low	0	0	N	2	Whole Herd	None	1	N		1	N	1	VNR	VNR		0,05	1,00
End	low	0	0	Y	2	Whole Herd	1st year, annual	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,55	0,19
End	low	0	0	N	2	Whole Herd	None	1	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,85	0,88	0,09
End	low	0	0	N	2	Whole Herd	None	1	Y	0,4	2	N	1	VNR	VNR		0,48	0,24
End	low	0	0	Y	2	Whole Herd	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,85	0,60	0,16
End	low	0	0	Y	2	Whole Herd	1st year, annual	2	Y	0,4	2	Y	3	VR	Classe3	0,85	0,15	2,27
End	low	0	0	N	2	Whole Herd	None	1	Y	0,4	2	Y	3	VR	Classe3	0,85	0,03	1,00
End	low	0	0	Y	2	Whole Herd	1st year, annual	2	Y	0,4	2	N	1	VNR	VNR		0,42	0,29
EpiEnd	high	0,25	1	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,35	0,05
EpiEnd	moderate	0,25	1	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,43	0,05
EpiEnd	high	0	0	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,35	0,05
EpiEnd	moderate	0	0	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,40	0,06
EpiEnd	high	1	1	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,43	0,05
EpiEnd	moderate	1	1	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,52	0,04
EpiEnd	high	0	0	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,42	0,05
EpiEnd	moderate	0	0	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,67	0,02
EpiEnd	high	2	1	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,56	0,03
EpiEnd	moderate	2	1	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,83	0,02
EpiEnd	high	0	0	Y	1	Breedfemale	Annually	2	N		1	N	1	VNR	VNR		0,57	0,03
EpiEnd	high	0,25	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,00	1,00
EpiEnd	moderate	0,25	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,70	0,02
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,05	2,43
EpiEnd	moderate	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	3	VNR	VNR		0,97	0,01
EpiEnd	high	1	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,05	3,73
EpiEnd	moderate	1	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,57	0,03
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,05	3,73
EpiEnd	moderate	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	3	VNR	VNR		0,93	0,01
EpiEnd	high	2	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,05	3,73
EpiEnd	moderate	2	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,33	0,08
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,14	0,46
EpiEnd	high	0,25	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,55	0,02
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,87	0,01
EpiEnd	high	1	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,61	0,03
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,96	0,01
EpiEnd	high	2	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,56	0,03
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		1,00	0,01
EpiEnd	high	0,25	1	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,52	0,02
EpiEnd	moderate	0,25	1	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,26	0,14
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,52	0,02
EpiEnd	moderate	0	0	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,18	0,29
EpiEnd	high	1	1	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,50	0,04
EpiEnd	moderate	1	1	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,38	0,07
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,62	0,03
EpiEnd	moderate	0	0	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,53	0,04
EpiEnd	high	2	1	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,56	0,03
EpiEnd	moderate	2	1	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,50	0,04
EpiEnd	high	0	0	N	1	None	None	1	Y	0,896	3	N	1	VNR	VNR		0,57	0,03
EpiEnd	high	0,25	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		-0,01	1,00
EpiEnd	moderate	0,25	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,08	1,38
EpiEnd	high	1	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		-0,07	1,83
EpiEnd	moderate	1	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,05	4,11
EpiEnd	high	2	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		-0,22	0,19
EpiEnd	moderate	2	1	N	1	None	None	1	N		1	Y	2	VNR	VNR		0,17	0,34
Epi	high	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe2	0,56	0,67	0,13
Epi	high	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,66	0,13
Epi	high	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe2	0,87	0,44	0,28
Epi	high	0	0	N	None	None	None	1	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,31	0,54
Epi	high	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,93	0,29	0,62
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe2	0,7	0,50	0,21
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,46	0,25
End	moderate	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe2	0,69	0,21	1,18
End	moderate	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	1	VR	Classe1	0,3	0,20	1,24
End	moderate	0	0	N	None	None	None	1	N		1	Y	3	VR	Classe2	0,76	0,08	8,55
Epi	high	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe2	0,87	0,73	0,12
Epi	high	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,60	0,16
Epi	high	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,94	0,58	0,17
Epi	high	0	0	N	None	None	None	1	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,55	0,19
Epi	high	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,94	0,25	0,85
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe2	0,74	0,49	0,23
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,44	0,28
End	moderate	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,9	0,21	1,16
End	moderate	0	0	N	None	None	None	1	N		1	Y	2	VR	Classe1	0,3	0,10	4,95
End	moderate	0	0	Y	1	C+H	1st year, annual	2	N		1	Y	3	VR	Classe3	0,94	0,10	5,24
Epi	moderate	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	2	VNR	VNR		0,05	1,00
Epi	high	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	2	VNR	VNR		0,05	1,00
Epi	high	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	3	VNR	VNR		0,26	1,42
Epi	high	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	3	VNR	VNR		0,40	0,59
EpiEnd	moderate	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	2	VNR	VNR		0,05	1,00
EpiEnd	high	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	2	VNR	VNR		0,04	1,00
EpiEnd	high	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	3	VNR	VNR		0,12	7,00
EpiEnd	high	0	0	N	None	None	None	1	Y		3	Y	3	VNR	VNR		0,08	1,00
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	1	N		3	N	1	VNR	VNR		0,63	0,07
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		3	N	1	VNR	VNR		0,24	0,40
End	moderate	0	0	Y	2	C+H	1st year, annual	2	N		3	N	1	VNR	VNR		0,16	0,92
EpiEnd	moderate	1	Y	2	Breedfemale	Annually	Annually	3	Y		3	N	1	VNR	VNR		-0,15	0,14
EpiEnd	moderate	1	Y	2	Breedfemale	Annually	Annually	3	Y		3	N	1	VNR	VNR		0,14	0,16
EpiEnd	moderate	1	Y	2	Breedfemale	Annually	Annually	3	Y		3	N	1	VNR	VNR		0,02	4,86

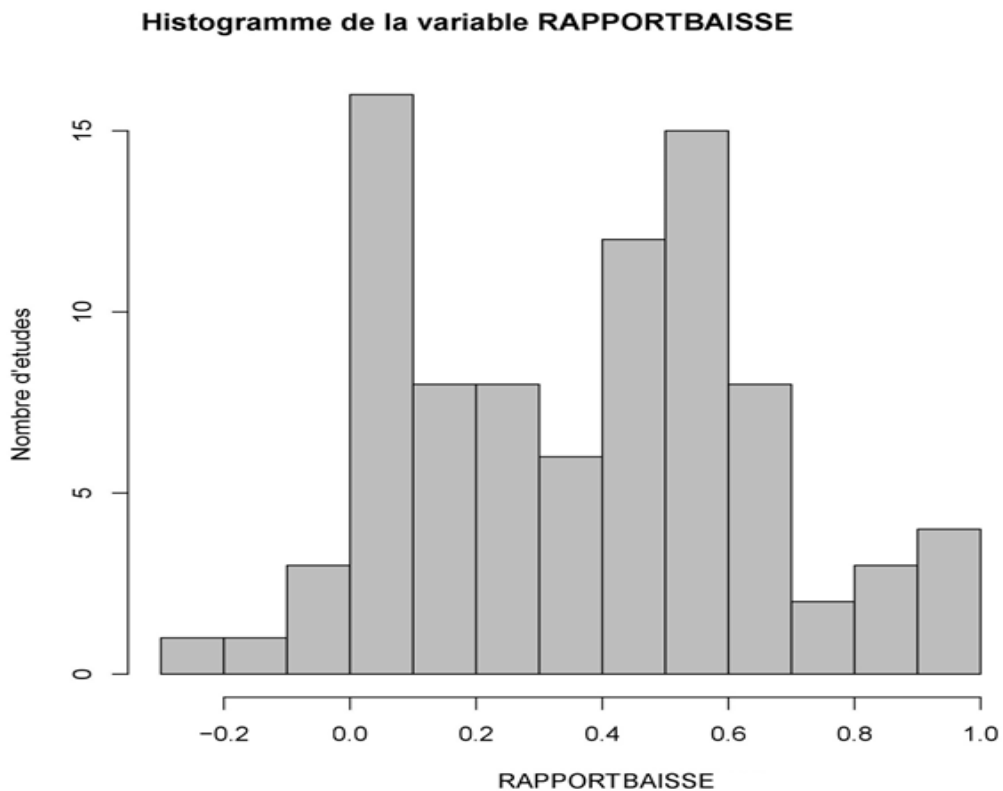
Annexe 4 : DS2 (partie 2/2)

3. Annexe 5 : distribution de la variable d'intérêt MeanAnnCostCow18



Annexe 5: distribution de la variable d'intérêt MeanAnnCostCow18 (2018) du DS 1

4. Annexe 6 : distribution de la variable d'intérêt RAPPORTBAISSE



Annexe 6: distribution de la variable d'intérêt RAPPORTBAISSE du DS 2

Toulouse, 2018

NOM : GARCIA

PRENOM : SEBASTIEN

TITRE : Economie de la diarrhée virale bovine (BVD) : une méta-analyse

RESUME :

La diarrhée virale bovine (BVD) est une maladie endémique et cosmopolite des ruminants. De nombreux pays ont mis en place des plans d'éradication. Plusieurs travaux de synthèse ont évalué les stratégies autour de cette maladie, mais aucune synthèse sur son évaluation économique n'est disponible à ce jour.

L'objectif est de synthétiser les données sur le coût total de la BVD et la baisse de ce coût lors de la mise en place de mesures de contrôle, grâce à deux méta-analyses.

Les méta-analyses ont été conduites selon les procédures classiques. Les résultats des travaux sont particulièrement pertinents. Le coût annuel moyen par vache est évalué à 42,14 € (se=8,83). Ce coût est de 73,7 € lors d'une circulation virale débutant rapidement, intense et persistante. La vaccination et la biosécurité permettent une baisse du coût de la BVD, comparé à leur absence, de l'ordre de 8-13% et de 29-30% respectivement. Toutefois, l'effet des mesures de biosécurité et de vaccination sur le coût de la BVD est quasiment annulé par la présence de contacts avec des animaux tiers ou lors d'introduction d'animaux sans contrôle sanitaire préalable.

MOTS-CLES : bovins, vaches, coût, BVD, bovine, viral, diarrhea, économie, circulation, épidémiologie, vaccination, biosécurité, importation, contact

TITLE : Economies of the bovine viral diarrhoea (BVD) : a meta-analysis

SUMMARY : The bovine viral diarrhoea (BVD) is an endemic worldwide infections disease of ruminants. Many countries implement national eradication plan for this disease. Several studies synthesis the strategies of this disease, but no overview on BVD economic evaluation is available.

The aim of this study is to meta-analyse the total cost of the BVD and the reduction of cost when control measures are implemented.

The meta analyse were done according to the classic procedures. The results are particularly relevant. The annual average cost by cow is estimated at 42,14 € (se=8,83). This cost is 73,7 € during a BVDv quickly starting, intense and persistent circulation. The vaccination and the biosecurity allow a reduction of the cost of the BVD, compared when those measure are not implemented, around 8-13% and 29-30%, respectively.

However, the effect of the measures of biosecurity and vaccination on the cost of the BVD is almost vanished by the presence of contacts with other cattle or introduction without health status control.

KEYWORDS : cattle, cows, cost, BVD, bovine, viral, diarrhoea, economy, circulation, epidemiology, vaccination, biosecurity, introduction, contact