

D. BOULANGER ⁽¹⁾, D. QUATPERS ⁽¹⁾, B. MIGNON ⁽¹⁾, J. HOFMANS ⁽¹⁾, F. PIU ⁽¹⁾
P. PASTORET ⁽¹⁾

TRANSMISSION DU VIRUS BVD/MD ET ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'INFECTION

(1) Département de Virologie-Immunologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Sart Tilman - B-4000 Liège, Belgique.

1) PATHOGÉNIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS BVD

La pathogénie de l'infection est fortement influencée par le biotype (cytopathogène ou non-cytopathogène) et le mode de transmission (horizontal ou épigénétique) de la souche infectante.

1.1 BIOTYPES CYTOPATHOGENE ET NON CYTOPATHOGENE

La principale caractéristique biologique du virus BVD est d'exister sous deux formes ou biotypes, différenciables *in vitro* : le biotype cytopathogène induit en culture cellulaire une vacuolisation suivie d'une lyse des cellules infectées, tandis que le biotype non cytopathogène, fortement associé à la cellule, n'en provoque pas la lyse.

Les deux biotypes d'une même souche virale présentent une grande similitude antigénique, alors que les différences entre les souches sont beaucoup plus marquées.

Le biotype cytopathogène diffère du non-cytopathogène par la présence de la protéine fonctionnelle p80, qui dérive par clivage d'un précurseur (p125) présent chez les deux biotypes (Purchio *et al.*, 1984 ; Pocock *et al.*, 1987 ; Donis et Dubovi, 1987).

Seul le biotype non cytopathogène a

été isolé chez les bovins infectés persistants tandis que les deux biotypes sont présents chez les bovins atteints de maladie des muqueuses, ce qui confirme que les deux biotypes sont nécessaires pour générer cette maladie.

1.2. TRANSMISSION HORIZONTALE

Lors d'une transmission horizontale, le virus, généralement non cytopathogène, pénètre au niveau oro-nasal, conjonctival ou génital, s'y multiplie, puis est transporté par voie sanguine vers d'autres organes cibles tels que la muqueuse intestinale. Ce mode de transmission peut entraîner l'apparition d'une diarrhée ordinairement bénigne s'accompagnant d'une fièvre modérée et d'une leucopénie transitoire, mais peut aussi être responsable d'une chute importante de la production dans les exploitations laitières. Une réponse sérologique apparaît à partir de la deuxième semaine pour atteindre son maximum entre la 4^e et la 6^e semaine (Brownlie *et al.*, 1987). Une fois la réponse immunitaire installée, les animaux semblent résister aux surinfections par le BVDV.

A côté de ce tableau bénin, une forme sévère, le syndrome hémorragique, a également été observée, tout d'abord aux USA. Elle se caractérise par une forte hyperthermie, une diarrhée aqueuse, parfois sanguinolente, de la leucopénie, de l'anémie, une thrombocytopé-

nie sévère et peut entraîner des mortalités (Corapi *et al.*, 1989). Broes *et al.* (1992) ont décrit des cas semblables en Belgique dans 5 exploitations laitières et allaitantes de la province du Hainaut, principalement dans les régions de Mons et de Pont-à-Celles ; les troubles ont été observés chez de jeunes veaux âgés de quelques jours à quelques mois, ainsi que chez plusieurs bovins adultes. Tous les animaux infectés par le BVDV ont présenté de la diarrhée et de l'hyperthermie mais les troubles hémorragiques n'ont été constatés que chez quelques-uns (10-25 %).

1.3. TRANSMISSION ÉPIGÉNÉTIQUE ET TOLÉRANCE IMMUNE INDUITE PAR LE BVDV

Le résultat de l'infection d'une femelle gestante sensible par le virus BVD dépend en grande partie du stade du développement fœtal au moment de l'infection. Chez la femelle, l'infection est en général bénigne ou subclinique, mais elle s'accompagne d'une virémie transitoire pouvant provoquer une placentite. Celle-ci peut conduire à une mort fœtale avec avortement, à une momification du fœtus.

Les conséquences cliniques de l'infection d'une femelle gestante sont en fait très variables :

– retour en chaleur des femelles infectées, mort fœtale et avortement, lorsque l'infection se produit en début de gestation ;

— naissance de veaux présentant des malformations, principalement au niveau du système nerveux central (hypoplasie cérébelleuse (Ward, 1969 ; Brown *et al.*, 1973), hydrocéphalie, démyélinisation de la moelle épinière (Done *et al.*, 1980)) et au niveau oculaire (microphthalmie, cataracte, dysplasie rétinienne). Des hypoplasies thymiques et des anomalies des phanères — hypotrichose, poils frisés (Larsson *et al.*, 1991) — ont également été décrites. Ces anomalies congénitales sont observées lorsque les femelles sont infectées entre le 120^e et le 150^e jour de la gestation ;

— naissance de **veaux infectés de manière persistante**, cliniquement sains et porteurs asymptomatiques, parfois chétifs, lors d'une infection entre le 40^e et le 120^e jour de gestation (McClurkin *et al.*, 1984) ;

— si l'infection du fœtus a lieu après le 150^e jour de gestation, elle ne provoque que rarement une maladie et induit le plus souvent une réponse immunitaire spécifique similaire à celle induite chez l'adulte, de telle sorte que ces veaux naissent pourvus d'anticorps neutralisants.

L'issue d'une infection par voie transplacentaire dépend donc du stade de la gestation lors de l'infection, et ceci est à mettre en relation avec le degré de maturité du système immunitaire fœtal. En effet, l'évolution immunitaire du fœtus est généralement caractérisée par trois stades successifs. Le premier stade est la mise en place préliminaire des organes et des cellules du système immunitaire, période pendant laquelle aucune réaction de reconnaissance ne peut se dérouler. Ensuite, vient la période d'acquisition de la tolérance puis celle de la maturité du système immunitaire (stade d'immunocompétence). En plus de la tolérance naturelle, qui permet une discrimination entre le « soi » et le « non-soi », il existe une tolérance induite accidentelle vis-à-vis d'antigènes étrangers qui sont présentés accidentellement ou expérimentalement à un moment particulier du développement du système immunitaire, celui de l'acquisition de la tolérance. C'est ce phénomène qui est observé lors de l'infection d'une femelle gestante entre le 40^e et le 120^e jour de la gestation, et qui conduit à la naissance de veaux virémiques persistants, **immunotolérants** envers la souche virale qui les a infectés. Cette immunotolérance spécifique se traduit chez les animaux infectés persistants, par l'absence d'anticorps neutralisants (Done, 1980) et par l'**excrétion continue** du virus sous sa forme non cytopathogène.

Les veaux sont donc, avant toute prise de colostrum, virologiquement positifs et sérologiquement négatifs, ce qui les distingue des veaux infectés pendant le dernier trimestre de la gestation (période d'immunocompétence), qui naissent indemnes de virus mais pourvus d'anticorps neutralisants (Demeur *et al.*, 1990).

Les biotypes cytopathogène et non cytopathogène peuvent probablement tous deux traverser la barrière placentaire, mais seule l'infection par le biotype non cytopathogène entraîne la naissance de veaux infectés de manière persistante (Brownlie *et al.*, 1989).

1.4. CARACTÉRISTIQUES DES ANIMAUX INFECTÉS DE MANIÈRE PERSISTANTE

Les animaux infectés de manière persistante peuvent présenter une apparence tout à fait normale et passer inaperçus au sein du troupeau ou au contraire être chétifs, tremblants, d'une apparence ébouriffée et subir des retards de croissance.

Les animaux infectés persistants constituent le pilier de l'épidémiologie de l'infection par le virus BVD, puisqu'ils excrètent continuellement le virus sous sa forme non cytopathogène. Ils représentent donc un danger permanent pour le troupeau qu'ils contaminent de manière silencieuse, surtout si ces animaux sont d'apparence normale.

Les veaux infectés persistants naissent donc virémiques mais séronégatifs vis-à-vis de la souche qui les a infectés. Cet état d'immunotolérance est très spécifique, l'animal ne tolère en effet que les antigènes propres à la souche infectante, tandis que sa réponse immunitaire face à d'autres antigènes présentés est normale (Coria et McClurkin, 1978, Coria *et al.*, 1983, McClurkin *et al.*, 1984).

La virémie persiste même après l'acquisition d'anticorps d'origine colostrale. Ces anticorps colostraux anti-BVDV disparaissent cependant beaucoup plus rapidement de la circulation d'un veau infecté persistant que de celle d'un veau normal (Brownlie *et al.*, 1987 ; Mignon *et al.*, 1990). Ce phénomène peut s'expliquer par la formation d'immun-complexes en grande quantité qui s'accumulent au niveau de différents tissus, dont les glomérules rénaux (une glomérulonéphrite associée à l'infection par le virus BVD a été décrite par Cutlip *et al.*, 1980). Ceci pourrait être à l'origine

d'une forte mortalité néonatale des veaux virémiques persistants.

1.5. DÉCLENCHEMENT DE LA MALADIE DES MUQUEUSES

Seuls les animaux infectés de manière persistante suite à une transmission transplacentaire du biotype non-cytopathogène sont susceptibles de développer la maladie des muqueuses. Contrairement à la diarrhée virale bovine, la maladie des muqueuses est caractérisée par une faible contagiosité, une faible morbidité, mais une forte mortalité. Elle frappe les jeunes bovins, âgés le plus souvent de 6 mois à 2 ans, virémiques persistants surinfectés par une souche cytopathogène antigéniquement proche de la souche non cytopathogène hébergée. Selon le degré d'homologie entre la souche non cytopathogène hébergée par l'animal et la souche cytopathogène surinfectante, la symptomatologie est différente.

Ainsi, la forme aiguë de la maladie des muqueuses survient lors de la surinfection par une souche cytopathogène antigéniquement identique. La mort survient après 5 à 7 jours, suite à une déshydratation importante.

Lors de la surinfection d'un animal infecté persistant par une souche cytopathogène antigéniquement plus éloignée de la souche non-cytopathogène hébergée, la symptomatologie apparaît différente (Brownlie *et al.*, 1987). Il s'agit alors d'une maladie à évolution chronique, qui se caractérise au départ par une diarrhée intermittente, et qui conduit à un affaiblissement progressif et inexorable des animaux (« runting disease »). La mort survient au bout de 1 à 2 mois.

L'existence de cette forme chronique de la maladie des muqueuses permet d'expliquer la présence d'anticorps spécifiques chez des animaux infectés persistants (Waxweiler *et al.*, 1989) qui devraient normalement en être dépourvus, puisqu'immunotolérants. L'animal surinfecté va répondre à la part d'antigènes qui n'est pas partagée par les deux souches. Bolin (1988) a ainsi montré qu'une surinfection par une souche antigéniquement hétérologue, induit une séroconversion d'autant plus importante que la souche surinfectante est antigéniquement plus éloignée de la souche non cytopathogène persistante.

S'il semble désormais établi que le déclenchement de la maladie des muqueuses soit associé à l'apparition d'une souche cytopathogène antigéni-

quement identique à la souche non cytopathogène hébergée par l'animal virémique persistant, l'origine de cette souche cytopathogène n'est cependant pas encore totalement expliquée.

Plusieurs hypothèses ont été formulées :

- une origine exogène : l'animal infecté persistant serait surinfecté par une souche cytopathogène homologue à la souche non cytopathogène qu'il héberge, soit à partir d'un animal du troupeau atteint de la maladie des muqueuses, soit à l'occasion d'une vaccination (Pastoret *et al.*, 1986) ;

- une origine endogène : Corapi *et al.*, (1988) ont montré, à l'aide d'une gamme d'anticorps monoclonaux, que les deux biotypes d'une souche virale de BVDV isolée d'un animal atteint de la maladie des muqueuses, étaient antigéniquement semblables.

Deux hypothèses ont alors été avancées : selon la première, une mutation au niveau du site catalytique ou au niveau du site de clivage, transformerait le biotype non cytopathogène en cytopathogène (Brownlie *et al.*, 1987 ; Howard *et al.*, 1987). En effet, les deux biotypes ne diffèrent que par la présence, chez le biotype cytopathogène, de la protéine non structurale p80 dont le précurseur p125 est présent chez les deux biotypes.

La deuxième hypothèse implique un phénomène de recombinaison entre des séquences nucléotidiques cellulaires ou virales et le génome des souches non cytopathogènes, ce qui entraînerait une modification de la maturation de la protéine p125. Cette hypothèse se base sur la présence d'insertions de gènes cellulaires ou viraux au niveau de la région codant pour l'extrémité C terminale de la protéine p54, ce qui se traduit, chez les souches cytopathogènes uniquement, par une variation du poids moléculaire de cette protéine et des précurseurs (Akina, 1991 ; Greiser-Wikle *et al.*, 1992). Chez la souche Osloss, la séquence insérée ne diffère que de deux acides aminés de celle de l'ubiquitine animale qui en comprend 76 conservés parmi toutes les espèces animales (Brownlie, 1990 ; Meyers *et al.*, 1989).

De telles insertions ont été observées chez plusieurs souches cytopathogènes (Meyers *et al.*, 1991), mais leur absence chez d'autres souches (De Moerlooze *et al.*, 1990 ; Desport et Brownlie, 1991, Qi *et al.*, 1992) semble indiquer que cette hypothèse ne suffit pas à elle seule à expliquer l'apparition du biotype cytopathogène.

D'autre part, le traitement de la p125 chez les souches cytopathogènes pourrait également être altéré suite à des phénomènes non pas de recombinaisons ou d'insertions mais de délétions.

En effet, Greiser-Wilke *et al.* (1992) ont montré que la p125 de la souche cytopathogène Oregon avait un poids moléculaire inférieur à celui des souches non-cytopathogènes.

Comme les deux biotypes du virus BVD diffèrent uniquement par le clivage de la p125 chez le biotype cytopathogène, l'apparition de la cytopathogénicité est probablement liée à une des propriétés des protéines issues du clivage, distinctes de celle(s) du précurseur. Le caractère cytopathogène pourrait être dû à la présence d'un domaine en doigt de Zn au niveau de la p54, dont l'activité serait modifiée chez son précurseur en raison d'une conformation différente (De Moerlooze *et al.*, 1990).

Au contraire, la cytopathogénicité pourrait résulter de l'activité protéolytique de la protéine p80 ; or cette protéine présente vraisemblablement une distribution intracellulaire différente chez les deux biotypes. En effet, chez la souche non-cytopathogène, la p80 faisant partie intégrante de la p125, serait associée à des acides nucléiques par l'intermédiaire de la séquence en doigt de Zn — comprise dans le gène de la p54 — et à des membranes, par l'intermédiaire d'une séquence fortement hydrophobe présente à l'extrémité N terminale de la protéine p125. Chez la souche cytopathogène, la p80 est libre dans le cytoplasme et aurait accès à certaines protéines cellulaires sensibles, pouvant induire un effet cytopathogène dans la cellule infectée (Wiskerchen et Collett, 1991 ; Qi *et al.*, 1992).

2) AGENTS DE TRANSMISSION

Le BVDV se maintient principalement dans la nature par l'infection persistante. Les animaux infectés de manière persistante éliminent en effet le virus en permanence dans la plupart des sécrétions et excréments corporelles, mais ces animaux ne sont pas la seule source de l'infection :

- les animaux subissant une primo-infection peuvent également contaminer leurs congénères puisqu'ils peuvent excréter le virus entre le 4^e et le 10^e jour après l'infection. Dans certains cas, le virus a pu cependant être isolé d'écouvillons nasaux une vingtaine de jours

après infection ou même plus et être isolé des poumons et des ganglions bronchiques jusqu'à 56 jours après infection (Brownlie *et al.*, 1987) ;

- les porcs, moutons, chèvres et ruminants sauvages sensibles au BVDV, peuvent également le transmettre aux bovins (Nettleton, 1990 ; Littlejohns et Horner, 1990) ;

- le virus BVD a pu occasionnellement être isolé du sperme de taureaux infectés expérimentalement (primo-infection) sans en affecter les qualités (Whitmore *et al.*, 1978). Le sperme des taureaux infectés de manière persistante contient du virus (Coria et McClurkin, 1978) à un titre pouvant atteindre 10^4 à 10^6 TCID₅₀ ml (Barlow *et al.*, 1986). Le sperme de taureaux infectés transitoirement ou de façon persistante pourrait donc infecter les femelles après saillie ou insémination artificielle (Meyling et Jensen, 1988 ; Meyling *et al.*, 1990 ; Kirkland, 1990 ; Bolin, 1992). Les infections dues au sperme de taureaux infectés de manière persistante devraient être relativement rares étant donné que la qualité du sperme de ces animaux est généralement faible (Revell *et al.*, 1988). Littlejohns et Horner (1990) relatent cependant le cas d'un jeune taureau infecté de manière persistante dont le sperme était de qualité tout-à-fait normale et avait été utilisé pour féconder une centaine de vaches, alors qu'il contenait 10^7 TCID₅₀ de virus par paille ;

- la possibilité que les embryons de bovins soient des vecteurs du BVDV n'est pas démontrée (Singh *et al.*, 1982 ; Potter *et al.*, 1984), mais le liquide utérin de vaches atteintes d'infection persistante contient le virus (Brock, 1991). Un lavage intensif des embryons prélevés de vaches infectées de manière persistante permettrait d'éliminer le virus et d'obtenir des veaux sains (Bak *et al.*, 1992). Les femelles receveuses peuvent cependant être infectées par les milieux utilisés pour la conservation des embryons ou par les liquides de lavage pouvant contenir du sérum de veau fœtal contaminé par le BVDV (Meyling *et al.*, 1990).

D'autres agents de **transmission indirecte** peuvent également être incriminés :

- le BVDV est relativement résistant aux variations de température et de pH (Horzinek, 1981) et peut donc survivre en dehors de l'organisme pendant un court laps de temps et se propager de fermes en fermes par les vêtements, les véhicules ou le matériel (Bolin, 1992). Ce mode de transmission est cependant peu efficace ;

– étant donné que le BVDV est associé aux cellules sanguines et est présent dans le sérum sans être associé à des cellules (10^4 à 10^6 TCID₅₀/ml de sérum : Howard *et al.*, 1986), les aiguilles chirurgicales et les instruments chirurgicaux contaminés par le sang peuvent transmettre le virus. Pour les mêmes raisons, les insectes piqueurs peuvent également transmettre la maladie (Tarry *et al.*, 1991 ; Bolin, 1992) ;

– l'utilisation de vaccins atténués contre le virus BVD utilisés à une période non appropriée (début de gestation) peut également être à l'origine de la naissance d'animaux infectés de manière persistante. D'autre part, l'utilisation d'autres vaccins contaminés par le BVDV a également déjà été à l'origine d'infections par ce virus (Kreeft, 1990 ; Wensvoort et Terpstra, 1988) ;

– les animaux infectés de manière persistante excrètent le BVDV dans toutes leurs sécrétions, y compris le lait. De jeunes veaux nourris à l'aide de lait provenant de plusieurs vaches dont une qui serait infectée de manière persistante pourraient donc être infectés par le virus pour autant que celui-ci ne soit pas neutralisé par les anticorps maternels des autres vaches (Littlejohns et Horner, 1990).

3) SOURCES DU BVDV DANS LES EXPLOITATIONS

La transmission du virus BVD dans une exploitation est principalement due à la présence d'animaux virémiques. Ceux-ci peuvent être des animaux subissant une primo-infection ou des animaux infectés de manière persistante.

Les animaux subissant une **primo-infection** excrètent le virus pendant un court laps de temps et en faible quantité, ce qui réduit fortement le taux et la vitesse de transmission du virus (Meyling *et al.*, 1990).

La présence d'un **animal infecté de manière persistante** dans un troupeau aura par contre des conséquences plus importantes puisque ces animaux excrètent le virus de façon continue à des titres variables. Dans des troupeaux reproducteurs, la présence de tels animaux peut avoir de graves conséquences. En effet, une **femelle infectée de manière persistante** donnera naissance à des veaux infectés persistants ce qui permet au virus de se maintenir dans l'exploitation. Ces « lignées »

d'animaux infectés de manière persistante auront néanmoins tendance à s'éteindre naturellement puisqu'ils présentent une espérance de vie plus courte et qu'ils sont en général moins féconds que leurs congénères normaux (Meyling *et al.*, 1990 ; Littlejohns et Horner, 1990). Ils pourront cependant avoir eu l'occasion d'infecter d'autres femelles gestantes et ainsi de perpétuer l'infection dans le troupeau.

Un **taureau infecté de manière persistante** pourra transmettre le virus par son sperme aux vaches receveuses qui subiront ainsi une primo-infection. La naissance de veaux infectés de manière persistante par ce mode de transmission est très rare étant donné que l'infection a lieu très tôt durant la gestation.

Par contre, des retours en chaleur pourraient en résulter. (Meyling et Jensen, 1988 ; Meyling *et al.*, 1990). Ces cas devraient cependant être très rares puisque les taureaux infectés de manière persistante présentent en général une fertilité réduite.

La présence d'animaux infectés de manière persistante dans une exploitation où les vêlages sont groupés est vraisemblablement à l'origine d'une circulation du virus responsable de formes néonatales de l'infection par le virus BVD.

4) ÉLEVAGES OUVERTS OU FERMÉS

L'introduction du virus BVD dans un **élevage fermé** peut être dû à des agents de transmission indirecte ou à l'insémination (risque faible). Une autre possibilité est l'introduction d'un animal infecté de manière persistante lors de la constitution du cheptel. Cet animal peut contaminer ses congénères et être responsable de la naissance d'autres animaux infectés de manière persistante. Néanmoins, les animaux infectés par transmission horizontale développeraient une réponse sérologique leur permettant de résister aux infections ultérieures par le BVDV. Cette caractéristique de l'infection permet, dans un élevage fermé, une élimination progressive du virus et l'obtention d'un troupeau indemne de virus et sérologiquement positif (une étude réalisée en Hollande sur un élevage fermé, a montré que le virus BVD avait circulé parmi les animaux adultes de l'exploitation pendant 2,5 ans jusqu'à ce que 85 % des animaux deviennent séropositifs (Moerman *et al.*, 1993)). Après un certain temps

(une génération selon Brownlie *et al.*, 1987), le troupeau redevient sérologiquement négatif, mais de nouveau sensible à l'infection.

Autrefois, la majorité des élevages fonctionnaient ainsi. Actuellement, l'introduction plus fréquente de nouveaux sujets et les concours augmentent les risques de contamination répétée des **élevages ouverts**, avec des conséquences qui peuvent être extrêmement dommageables, particulièrement lorsque l'infection est transmise à plusieurs femelles gestantes, séronégatives, en début de gestation.

Dans ce type d'élevage, le virus peut être transmis au bétail lors de l'introduction dans cet élevage d'un animal en cours de primo-infection ou, le plus souvent, d'un animal infecté de manière persistante (vache ou taureau reproducteur apparemment sain) ou d'une femelle gestante portant un fœtus infecté (Meyling *et al.*, 1990).

Dans ce dernier cas, l'apparition des signes cliniques éventuels chez les animaux contemporains sera retardée jusqu'à la naissance du veau infecté de manière persistante et éventuellement jusqu'à la disparition des anticorps colostraux.

Les conséquences au niveau de l'élevage dépendront du statut immun des animaux. Si la plupart des animaux sont séropositifs envers le BVDV, suite à une primo-infection ou à une vaccination, l'introduction d'une nouvelle souche n'aura pas ou peu de répercussions.

Si par contre un certain nombre d'animaux sont séronégatifs, le virus BVD pourra circuler parmi ces animaux et provoquer soit des infections soit subcliniques soit des diarrhées plus ou moins importantes. La situation la plus critique est rencontrée à nouveau lorsqu'un animal infecté de manière persistante est introduit dans un élevage comprenant plusieurs femelles gestantes séronégatives. Selon le stade de la gestation lorsque l'infection survient, de véritables « épidémies » de retour en chaleur ou d'avortements pourront être observées.

Un grand nombre de veaux infectés de manière persistante pourront également naître simultanément.

Si un seul de ces veaux développe la maladie des muqueuses, le biotype cytopathogène antigéniquement identique à la souche non-cytopathogène hébergée par les autres veaux infectés de manière persistante pourra se transmettre parmi ces animaux et provoquer une « épidémie » de maladie des muqueuses.

5) ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Des études épidémiologiques visant à établir la prévalence des animaux infectés de manière persistante au sein des troupeaux ont été réalisées dans plusieurs pays. Des résultats semblables ont été obtenus pour autant que l'étude ait été réalisée sur une population totale et non pas sur un échantillon biaisé. Une prévalence d'environ 1 % était généralement rapportée. Des valeurs nettement supérieures ont par contre été obtenues lorsque la prévalence en animaux infectés de manière persistante était déterminée dans des exploitations où des problèmes de BVD avaient été relevés. Shimizu (1990) rapporte une valeur de 8,1 % d'animaux infectés de manière persistante dans une région du Japon où une épidémie d'anomalies congénitales avait été décelée.

Une étude effectuée au Danemark a montré qu'environ la moitié des troupeaux comprenaient des animaux virémiques. Dans ces troupeaux, 2,9 % des bovins étaient positifs, ce qui correspond à 1,4 % de bovins virémiques parmi la population totale. Tous ces animaux positifs n'ont malheureusement pas pu être retestés une deuxième fois, la prévalence des animaux infectés de manière persistante n'a donc pas pu être établie. Cette étude a montré cependant que la prévalence des animaux séropositifs dans les troupeaux comprenant des animaux infectés per-

sistants était de 87 % contre 43 % dans les troupeaux ne renfermant pas de tels animaux (Meyling *et al.*, 1990). La prévalence d'animaux séropositifs dans une exploitation renfermant des animaux infectés de manière persistante peut même dans certains cas atteindre 100 % (Littlejohns et Horner, 1990).

Des estimations réalisées en Nouvelle Galles du Sud ont montré que sur 2 millions de veaux naissant chaque année, 1 % de ceux-ci étaient infectés de manière persistante, mais des cas de maladie des muqueuses n'ont été diagnostiqués que chez 0,5 % de ces animaux infectés de manière persistante (Littlejohns et Horner, 1990).

En Grande-Bretagne, la prévalence d'animaux virémiques serait de 0,8 % et celle des animaux infectés de manière persistante de 0,4 % (Howard *et al.*, 1986). Soixante-dix % du bétail serait séropositif dès l'âge d'un an (Brownlie *et al.*, 1987).

En Belgique, une estimation de la prévalence des animaux infectés de manière persistante peut être obtenue grâce aux tests de détection effectués sur des taurrillons de provenances diverses et amenés au centre de sélection bovine de Ciney pour y subir des tests de performance. Deux prises de sang ont été effectuées à un mois d'intervalle sur les animaux de plus de six mois en 1987 et 1988. Les résultats globaux de ces deux années ont montré que 4 % des animaux testés étaient virémiques à la première prise de sang, tandis qu'à la deuxième prise de sang 0,8 % des animaux seulement l'étaient. Tous les tau-

rillons virémiques à la deuxième prise de sang étaient déjà positifs lors du premier test. Ce pourcentage de 0,8 % représente donc également la prévalence des animaux infectés de manière persistante. Cette étude a permis en outre d'estimer la prévalence d'animaux séropositifs aux alentours de 90 % (Waxweiler *et al.*, 1989). Le taux d'animaux infectés de manière persistante reste très stable d'une année à l'autre comme l'a démontré une étude ultérieure portant également sur les animaux du centre de sélection bovine de Ciney de 1987 à 1991. En effet, la prévalence des animaux infectés persistants était de 1 % en 1987, 0,7 % en 1988, 0,6 % en 1989, 0,7 % en 1990 et 0,5 % en 1991 (Waxweiler *et al.*, 1992). Certaines situations critiques ont été observées dans des exploitations du sud du Pays qui connaissaient de graves difficultés d'infécondité et de croissance des jeunes animaux. Dans ces élevages, le taux d'animaux virémiques variait de 5 % à 21,5 % (Waxweiler *et al.*, 1989). Un cas extrême a été observé dans une exploitation de 76 bovins dont 35 (46 %) étaient virémiques lors d'une première prise de sang. Cette exploitation renfermait au moins 4 animaux infectés de manière persistante (5 % du cheptel) comme ont pu le démontrer les résultats d'une deuxième prise de sang. Ce pourcentage a cependant pu être sous-estimé car moins de la moitié des animaux virémiques à la première prise de sang ont été retestés une seconde fois. Ce cas illustre cependant bien la situation difficile de certains élevages confrontés à la présence d'animaux infectés de manière persistante.

BIBLIOGRAPHIE

- AKKINA (R.K.). – Pestivirus bovine viral diarrhoea virus polypeptides : identification of the new precursor proteins and alternative cleavage pathways. *Virus Res.*, 1991, 19, 67-82.
- BAK (A.), CALLESEN (H.), MEYLING (A.), et coll. – Calves born after embryo transfer from donors persistently infected with BVD virus. *Vet. Rec.*, 1992, 131, 37.
- BARLOW (R.M.), NETTLETON (P.), GARDINER (A.C.) et coll. – Persistent bovine virus diarrhoea virus infection in a bull. *Vet. Rec.*, 1986, 118, 321-324.
- BOLIN (S.R.), Mc CLURKIN (A.W.), CUTLIP (R.C.) et coll. – 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.*, 1985, 46, 573-576.
- BOLIN (S.R.), MOENNIG (V.), KELSO GOURLEY (N.E.), et coll. – Monoclonal antibodies with neutralizing activity segregate isolates of bovine viral diarrhoea virus into groups. *Arch. Virol.*, 1988, 99, 117-123.
- BOLIN (S.R.). – Lutte contre le virus de la diarrhée bovine. In : Dernières avancées sur les mécanismes, le diagnostic et le contrôle du complexe diarrhée virale bovine/ maladie des muqueuses. Ed. H. Navetat et J. Espinasse, *Société Française de Buiatrie*, 1992, p. 32.
- BROCK (K.V.), REDMAN (D.R.), VICKERS (M.L.) et coll. – Quantitation of bovine viral diarrhoea virus in embryo transfer flush fluids collected from a persistently infected heifer. *J. Vet. Diag. Invest.*, 1991, 3, 99-100.
- BROES (A.), WELLEMANS (G.), DHEEDENE (J.). – Syndrome hémorragique chez les bovins infectés par le virus de la diarrhée virale bovine (BVD/MD). *Ann. Méd. Vét.*, 1992, 137, 33-38.

- BROWN (T.T.), DE LAHUNTA (A.), SCOTT (F.W.) et coll. – Virus-induced congenital anomalies of the bovine fetus II. Histopathology of cerebellar degeneration (hypoplasia) induced by the virus of bovine viral diarrhoea-mucosal disease. *Cornell Vet.*, 1973, 63, 561-578.
- BROWNLIE (J.). – Pathogenesis of mucosal disease and molecular aspects of bovine virus diarrhoea virus. *Vet. Microbiol.*, 1990, 13, 371-382.
- BROWNLIE (J.), CLARKE (M.C.), HOWARD (C.J.). – Experimental production of fatal mucosal disease in cattle. *Vet. Rec.*, 1984, 114, 535.
- BROWNLIE (J.), CLARKE (M.C.), HOWARD (C.J.) et coll. – Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. *Ann. Rech. Vét.*, 1987, 18, 157-166.
- BROWNLIE (J.), CLARKE (M.C.), HOWARD (C.J.). – Experimental infection of cattle in early pregnancy with a cytopathic strain of bovine virus diarrhoea virus. *Res. Vet. Sci.*, 1989, 46, 307-311.
- CORAPI (W.V.), DONIS (R.O.), DUBOVI (E.J.). – Monoclonal antibody analyses of cytopathic and noncytopathic viruses from fatal bovine viral diarrhoea virus infections. *J. Virol.*, 1988, 62, 2823-2827.
- CORAPI (W.V.), FRENCH (T.W.), DUBOVI (E.J.). – Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with non cytopathic Bovine Viral Diarrhoea Virus. *J. Virol.*, 1989, 63, 3934-3943.
- CORIA (M.F.) et Mc CLURKIN (A.W.). – Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *J. Amer. Vet. Med. Assn.*, 1978, 172, 449-451.
- CORIA (M.F.), Mc CLURKIN (A.W.), BOLIN (S.R.). – Total protein and immunoglobins G1, G2 and M in serum of calves persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Vet. Res.*, 1983, 44, 1938-1939.
- CUTLIP (R.C.), Mc CLURKIN (A.W.), CORIA (M.F.). – Lesions in clinically healthy cattle persistently infected with the virus of bovine viral diarrhoea-glomerulonephritis and encephalitis. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, 41, 1938-1941.
- DEMEUR (C.), URBAIN (J.), PASTORET (P.-P.). – Immunotolérance. In : *Immunologie animale. Ed. Pastoret P.-P., Govaerts A., Bazin H., Flammarion, Médecine-Sciences*, Paris, 1990.
- DE MOERLOOZE (L.), DESPORT (M.), RENARD (A.) et coll. – The coding region for the 54 kd protein of several Pestivirus lacks host insertions but reveals a Zinc « finger-like » domain. *Virology*, 1990, 177, 812-815.
- DEPNER (K.), HUBSCHLE (O.J.), LIESS (B.). – Prevalence of ruminant pestivirus infections in Namibia. Onderstepoort, *J. Vet. Res.*, 1991, 58, 107-109.
- DESPORT (M.), BROWNLIE (J.). – Molecular characterization of the coding region for the P125 from homologous BVDV biotypes. *Arch. Virol.*, 1991, suppl. 3, 261-265.
- DONE (J.T.), TERLECKI (S.), RICHARDSON (C.) et coll. – Bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus : pathogenicity for the foetal calf following maternal infection. *Vet. Rec.*, 1980, 106, 473-479.
- DONIS (R.O.), DUBOVI (E.J.). – Differences in virus-induced polypeptides in cells infected by cytopathic and noncytopathic biotypes of bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus. *Virology*, 1987, 158, 168-173.
- GARDINER (A.C.), BARLOW (R.M.). – Experiments in border disease. III Some epidemiological considerations with reference to the experimental disease. *J. Comp. Pathol.*, 1972, 82, 29-35.
- GILLESPIE (J.H.), COGGINS (L.), THOMSON (J.) et coll. – Comparison by neutralization tests of strains of virus isolated from virus diarrhoea and mucosal disease. *Cornell Vet.*, 1961, 51, 155-159.
- GHIROTTI (M.), SEMPRONI (G.), DE MENEGHI (D.) et coll. – Sero-prevalences of selected cattle diseases in the Kafue flats of Zambia. *Vet. Res. Commun.*, 1991, 15, 25-36.
- GREISER-WILKE (I.), DITTMAR (K.E.), LIESS (B.) et coll. – Heterogeneous expression of the non-structural protein p80/p125 in cells infected with different pestiviruses. *J. Gen. Virol.*, 1992, 72, 47-51.
- HORZINEK (M.C.). – Nonarthropod-borne Togaviruses. *Academic Press*, London, 1981, 240.
- HOWARD (C.J.), BROWNLIE (J.), THOMAS (L.H.). – Prevalence of bovine virus diarrhoea virus viraemia in cattle in the UK. *Vet. Rec.*, 1986, 119, 628-629.
- HOWARD (C.J.), BROWNLIE (J.), CLARKE (M.C.). – Comparison by the neutralization assay of pairs of non-cytopathogenic and cytopathogenic strains of bovine virus diarrhoea virus isolated from cases of mucosal disease. *Vet. Microbiol.*, 1987, 13, 361-369.
- HUCK (R.A.). – Transmission of border disease in goats. *Vet. Rec.*, 1973, 92, 151.
- HYERA (J.M.), LIESS (B.), FREY (H.R.). – Bovine viral diarrhoea virus infection in cattle, sheep and goats in northern Tanzania. *Trop. Anim. Health Prod.*, 1991, 23, 83-94.
- KIRKLAND (P.D.), HART (K.G.), MOYLE (A.) et coll. – The impact of pestivirus on an artificial breeding program for cattle. *Aust. Vet. J.*, 1990, 67, 261-263.
- KREEFT (H.A.J.G.), GREISER-WILKE (I.), MOENNIG (V.) et coll. – Attempts to characterize bovine viral diarrhoea virus isolated from cattle after immunization with a contaminated vaccine. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1990, 97, 63-65.
- LARSSON (B.), JACOBSSON (S.-O.), BENGTSSON (B.) et coll. – Congenital curly haircoat as a symptom of persistent infection with bovine virus diarrhoea virus in calves. *Arch. Virol.*, 1991, suppl. 3, 143-148.
- LIESS (B.). – Pathogenese virusbedingter Darminfektionen der Tiere. *Dtsch. Tierärztl. Wsch.*, 1973, 80, 360-364.
- LITTLEJOHNS (I.R.), HORNER (G.W.). – Incidence, epidemiology and control of bovine pestivirus infections and disease in Australia and New Zealand. *Rev. Sci. Tech.*, 1990, 9, 195-205.
- McCLURKIN (A.W.), LITLEDIKE (E.T.), CUTLIP (R.C.) et coll. – Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhoea virus. *Can. J. Comp. Med.*, 1984, 48, 156-161.
- MEYERS (G.), RÜMENAPF (T.), THIEL (H.J.). – Ubiquitin in a togavirus. *Nature*, 1989, 341, 491.
- MEYERS (G.), TAUTZ (N.), DUBOVI (E.J.) et coll. – Viral cytopathogenicity correlated with integration of ubiquitin-coding sequences. *Virology*, 1991, 180, 602-616.
- MEYLING (A.), HOUE (H.), JENSEN (A.M.). – Epidemiology of bovine virus diarrhoea virus. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1990, 9 (1), 75-93.
- MEYLING (A.), JENSEN (A.M.). – Transmission of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) by artificial insemination (AI) with semen from a persistently-infected bull. *Vet. Microbiol.*, 1988, 17, 97-105.
- MIGNON (B.), SCHWERS (A.), WAXWEILER (S.) et coll. – Étude de la stabilité antigénique d'une souche non cytopathogène du virus BVD chez des animaux infectés expérimentalement de manière persistante. *Ann. Méd. Vét.*, 1990, 134, 325-329.
- MILLS (J.H.L.), NIELSEN (S.W.), LUGINBUHL (R.E.). – Current status of bovine mucosal disease. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1965, 146, 691-696.
- MOERMAN (A.), STRAVER (P.J.), DE JONG (M.C.M.) et coll. – A long-term epidemiological study of bovine virus diarrhoea virus infections in a large herd of dairy cattle. *Proc. of the Second Symposium on Pestiviruses*, Annecy 1992, 1993.

- MSOLLA (P.), SINCLAIR (J.A.), NETTLETON (P.). – Prevalence of antibodies to bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus in Tanzania cattle. *Trop. Anim. Health Prod.*, 1988, 20, 114-116.
- NETTLETON (P.F.). – Pestivirus infections in ruminants other than cattle. *Rev. Sci. Off. Int. Epiz.*, 1990, 9, 131-150.
- OLAFSON (P.), MC CALLUM (A.D.), FOX (F.H.). – An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet.*, 1946, 36, 205-213.
- PASTORET (P.P.), THIRY (E.), SCHWERS (A.) et coll. – Épidémiologie et physiopathologie de l'infection par le virus BVD. In : Pestivirus des ovins et des bovins : nouvelles connaissances, utilisation comme stratégie de contrôle, 1986, 87-104.
- POCOCK (D.H.), HOWARD (C.J.), CLARKE (M.C.) et coll. – Variation in the intracellular polypeptide profiles from different isolates of bovine virus diarrhoea virus. – *Arch. Virol.*, 1987, 94, 43-53.
- POTTER (M.L.), CORSTVET (R.E.), LOONEY (C.R.) et coll. – Evaluation of bovine viral diarrhoea virus uptake by preimplantation embryos. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, 45, 1778-1780.
- PRITCHARD (W.R.). – The bovine viral diarrhoea-mucosal disease complex. *Adv. Vet. Sci.*, 1963, 8, 1-47.
- PURCHIO (A.F.), LARSON (R.), COLLETT (M.S.). – Characterization of bovine viral diarrhoea virus proteins. *J. Virol.*, 1984, 50, 666-669.
- QI (F.), RIDPATH (J.F.), LEWIS (T.) et coll. – Analysis of the bovine viral diarrhoea virus genome for possible cellular insertions. *Virology*, 1992, 189, 285-292.
- RAMSEY (F.K.), CHIVERS (W.H.). – Mucosal disease of cattle. *North Am. Vet.*, 1953, 34, 629-633.
- REVELL (S.G.), CHASEY (D.), DREW (T.W.) et coll. – Some observations on the semen of bulls persistently infected with bovine virus diarrhoea virus. *Vet. Rec.*, 1988, 123, 122-125, 1988.
- RWEYEMAMU (M.M.), FERNANDEZ (A.A.), ESPINOSA (A.M.) et coll. – Incidence, epidemiology and control of bovine virus diarrhoea virus in South America. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1990, 9, 207-214.
- SHIMIZU (M.). – Current situation of bovine virus diarrhoea-mucosal disease (BVD-MD) virus infections and their antigenic diversity in Hokkaido, Japan. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1990, 9, 181-194.
- SINGH (E.L.), EAGLESOME (M.D.), THOMAS (F.C.) et coll. – Embryo transfer as a means of controlling the transmission of viral infections. I. The *in vitro* exposure of preimplantation bovine embryos to akabane, blue-tongue and bovine viral diarrhoea viruses. *Theriogenology*, 1982, 17, 437-444.
- STEWART (W.C.), CARBREY (E.A.), JENNEY (E.W.) et coll. – Bovine viral diarrhoea infection in pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1971, 159, 1556-1563.
- TARRY (D.W.), BERNAL (L.), EDWARDS (S.). – Transmission of bovine virus diarrhoea virus by blood feeding flies. *Vet. Rec.*, 1991, 128, 82-84.
- TERPSTRA (C.), WENSVOORT (G.). – Natural infections of pigs with bovine viral diarrhoea virus associated with signs resembling swine fever. *Res. Vet. Sci.*, 1988, 45, 137-142.
- WARD (G.M.). – Experimental infection of pregnant sheep with bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus. *Cornell Vet.*, 1971, 61, 179-191.
- WARD (G.M.). – Bovine cerebellar hypoplasia apparently caused by BVD-MD virus. A case report. *Cornell Vet.*, 1969, 59, 570-576.
- WAXWEILER (S.), KARELLE-BUI THI (L.), SNEYERS (M.) et coll. – Circulation de souches non cytopathogènes, du virus BVD-MD dans les lots de taurillons. *Ann. Méd. Vét.*, 1989, 133, 681-690.
- WAXWEILER (S.), KARELLE-BUI THI (L.), BOULANGER (D.) et coll. – Bilan de 5 années de détection de taurillons infectés de manière persistante par le virus BVD au centre de sélection bovine de Ciney. *Ann. Méd. Vét.*, 1992, 136, 57-60.
- WENSVOORT (G.), TERPSTRA (C.). – Bovine viral diarrhoea virus infections in piglets born to sows vaccinated against swine fever with contaminated vaccine. *Res. Vet. Sci.*, 1988, 45, 143-148.
- WHITMORE (H.L.), GUSTAFSSON (B.K.), HAVARESHTI (P.) et coll. – Inoculation of bulls with bovine virus diarrhoea virus : Excretion of virus in semen and effect on semen quality. *Theriogenology*, 1978, 9, 153-163.
- WISKERCHEN (M.), COLLETT (M.S.). – Pestivirus gene expression : protein p80 of bovine viral diarrhoea virus is a proteinase involved in polyprotein processing. *Virology*, 1991, 184, 341-350.