

Pathologie des infections par les morbillivirus chez les mammifères marins

JAUNIAUX T., COIGNOUL F.

Service de Pathologie Générale, Faculté de Médecine Vétérinaire, Sart Tilman B43, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique

Correspondance :

Dr. T. JAUNIAUX T.,

Tél : 04/3664075 -Fax : 04/3664565 -Email : T.Jauniaux@ulg.ac.be

RESUME : Les infections par les morbillivirus sont décrites depuis 1988 chez les mammifères marins, que ce soit chez les pinnipèdes ou les cétacés. Depuis lors, plusieurs épizooties, responsables de la mort de milliers d'animaux, ainsi que des cas sporadiques ont décimé différentes populations de mammifères marins de l'Atlantique Nord, de Méditerranée, du lac Baïkal, de la Mer Caspienne et, récemment du Pacifique Nord. L'infection par le morbillivirus provoque une symptomatologie et des lésions macroscopiques similaires dans les différentes espèces, très proches de la maladie de Carré du chien. Les lésions microscopiques se caractérisent par de la broncho-pneumonie interstitielle, de la déplétion lymphoïde et de l'encéphalite subaiguë. Des cellules syncytiales sont souvent présentes dans les lésions et dans les différents épithelia ainsi que des corps d'inclusion intracytoplasmiques ou intranucléaires. Les altérations des organes lymphoïdes facilitent les infections par des agents opportunistes. Ces affections secondaires sont responsables de la mort de l'individu dans la plupart des cas. La sensibilité particulière de certaines populations peut être expliquée par différents paramètres comme l'espèce, le caractère indemne de la population et l'intervention de vecteur de la maladie.

INTRODUCTION

Morbillivirus

Les morbillivirus font partie de la famille des *Paramyxoviridae*, virus à ARN monocaténaire de polarité négative et d'un diamètre de 100 à 300 nm. Ils sont antigéniquement apparentés, la distinction pouvant entre autre se faire par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux (Visser *et al.*, 1990; Orvell *et al.*, 1990; Harder *et al.*, 1991; Rima *et al.*, 1992). Ils ont des caractéristiques communes comme la formation dans les épithelia, de cellules géantes multinuclées, encore appelées cellules syncytiales et la formation de corps d'inclusion éosinophiles intracytoplasmiques et/ou intranucléaires (Cheville, 1994).

Dans le genre Morbillivirus, 4 virus sont décrits chez les mammifères terrestres: le virus de la rougeole -

Measle virus, MV - (homme, primate), le virus de la maladie de Carré - *Canine distemper virus*, CDV - (chien), le virus de la peste bovine - *Rinderpest virus*, RPV - (grands ruminants) et le virus de la peste des petits ruminants - Peste-des-petits ruminants virus, PPRV - (petits ruminants) (Cheville, 1994; Barrett, 1999).

Chez les mammifères marins, 6 morbillivirus ont été identifiés : 3 chez les pinnipèdes et 3 chez les cétacés. Le PDV virus de la maladie des phoques est responsable de l'infection du phoque commun (*Phoca vitulina*) et du phoque gris (*Halichoerus grypus*) (Kennedy *et al.*, 1988b; Osterhaus et Vedder, 1988). Un morbillivirus identique au CDV a été identifié chez le phoque du Baïkal (*Phoca sibirica*) (Visser *et al.*, 1990) et chez un phoque gris en captivité (Lyons *et al.*, 1993). Finalement, un virus distinct des 2 précédents a fait récemment son apparition chez le phoque de la

Caspienne (*Phoca caspica*) (Forsyth *et al.*, 1998; Kennedy *et al.*, 2000). Chez les cétacés, un morbillivirus a été identifié initialement chez le marsouin commun (*Phocoena phocoena*) (Visser *et al.*, 1993b), un autre dans différentes espèces de dauphins (Kennedy, 1998) et finalement, chez un globicéphale (*Globicephalus melas*) (Taubenberger *et al.*, 2000). Chez les grands cétacés, des lésions spécifiques associées à une infection par un morbillivirus ont été identifiées chez un rorqual commun (*Balaenoptera physalus*) (Jauniaux *et al.*, 1998) mais le virus n'a pu être caractérisé (Jauniaux *et al.*, 2000).

Historique

Jusqu'en 1988, aucun Morbillivirus n'avait été identifié parmi les populations de mammifères marins. Depuis lors, ces virus ont été à l'origine de 5 épizooties qui ont décimé différentes

Tableau I : Espèces de mammifères marins ayant présenté des lésions spécifiques d'infection par un morbillivirus.

	Espèce	Origine	Année	
Pinnipède	Phoque commun (<i>Phoca vitulina</i>)	Mer du Nord	1988	Kennedy <i>et al.</i> , 1989
		Mer du Nord	1988	Bergman <i>et al.</i> , 1990
		Mer du Nord	1988	Heje <i>et al.</i> , 1991
		Atlantique O	1992	Duignan <i>et al.</i> , 1993
		Mer du Nord	1998	Jauniaux <i>et al.</i> , 2001
	Phoque gris (<i>Halichoerus grypus</i>)	Mer du Nord	1988	Kennedy <i>et al.</i> , 1989
		Mer du Nord	1988	Bergman <i>et al.</i> , 1990
	Phoque du Baïkal (<i>Phoca sibirica</i>)	Lac Baïkal	1987	Grachev <i>et al.</i> , 1989
		Lac Baïkal	1987	Nunoya <i>et al.</i> , 1990
	Phoque du Groenland (<i>Phoca groenlandica</i>)	Golfe du St-Laurent	1991	Daoust <i>et al.</i> , 1993
		Atlantique N-O	1988-1993	Duignan <i>et al.</i> , 1997b
	Phoque de la Caspienne (<i>Phoca caspica</i>)	Mer Caspienne	1997	Forsyth <i>et al.</i> , 1998
Mer Caspienne		2000	Kennedy <i>et al.</i> , 2000	
Odontocète	Marsouin commun (<i>Phocoena phocoena</i>)	Mer du Nord	1988	Kennedy <i>et al.</i> , 1991
		Mer du Nord	1990	Kennedy <i>et al.</i> , 1992
	Dauphin bleu-et-blanc (<i>Stenella coeruleoalba</i>)	Méditerranée	1990	Domingo <i>et al.</i> , 1992
		Méditerranée	1990-1994	Domingo <i>et al.</i> , 1995
		Méditerranée	1990	Duignan <i>et al.</i> , 1992
		Méditerranée	1991	Di Guardo <i>et al.</i> , 1992
	Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)	Côte est USA	1987-1988	Schulman <i>et al.</i> , 1997
		Golfe du Mexique	1993	Lipscomb <i>et al.</i> , 1994a
		Golfe du Mexique	1993-1994	Lipscomb <i>et al.</i> , 1996
		Méditerranée	1994	Tsur <i>et al.</i> , 1997
	Globicéphales (<i>Globicephala macrorhynchus</i> , <i>G. melas</i>)	Côte ouest USA	1982-1993	Duignan <i>et al.</i> , 1995b
		Côte est USA	?	Taubenberger <i>et al.</i> , 2000
	Dauphin commun (<i>Delphinus delphis</i>)	Mer Noire	1994	Birkun <i>et al.</i> , 1999
Lagénorhynque obscur (<i>Lagenorhynchus obscurus</i>)	<i>et al.</i> , Japon	1998	Uchida <i>et al.</i> , 1999	
Mysticète	Rorqual commun (<i>Balaenoptera physalus</i>)	Mer du Nord	1997-1998	Jauniaux 2000

espèces de mammifères marins (Osterhaus et Vedder, 1988; Kennedy *et al.*, 1988a; 1988b; Grachev *et al.*, 1989; Domingo *et al.*, 1990; Lipscomb *et al.*, 1994b., Kennedy, 2000) (Tableau I). Ces épizooties ont été rapportées dans de nombreuses revues (Dietz *et al.*, 1989b; Kennedy, 1990; 1998; Visser *et al.*, 1993a; Duignan, 1999; Kennedy, 1999; van Bresselem *et al.*, 1999).

Parmi les pinnipèdes, les phoques communs en Mer du Nord furent les plus sévèrement atteints, quelque 18.000 individus étant morts en moins de 1 an (Dietz *et al.*, 1989b) sur une population estimée au départ à environ 25.000 phoques (Moutou, 1993). Les premiers cas furent rapportés sur les côtes danoises en avril 1988, et l'épizootie s'étendit rapidement, atteignant quasiment toutes les côtes bordant la Mer du Nord jusqu'en 1989 (Dietz *et al.*, 1989b; Schumacher *et al.*, 1990; Heje *et al.*, 1991; Visser *et al.*, 1993a). Au même moment, plusieurs centaines de

phoques gris sont morts en présentant une symptomatologie similaire (Harwood *et al.*, 1989; Kennedy *et al.*, 1989; Bergman *et al.*, 1990). Les analyses nécropsiques, histopathologiques, immunohistochimiques, sérologiques et ultrastructurales ont permis, d'une part, de diagnostiquer une infection virale proche de celle causée par un morbillivirus, et d'autre part, d'isoler un virus étroitement apparenté au CDV (Kennedy *et al.*, 1988b; 1989; Osterhaus *et al.*, 1988; Osterhaus et Vedder, 1988; Have *et al.*, 1991; Heje *et al.*, 1991). Il s'agissait d'un nouveau virus, spécifique du phoque, appelé *phocine distemper virus* ou PDV, antigéniquement semblable mais tout à fait distinct du CDV (Cosby *et al.*, 1988; Mahy *et al.*, 1988; Curran *et al.*, 1990). Depuis 1988, aucune épizootie sévère n'a été rapportée dans cette population bien que des évidences sérologiques suggèrent que le PDV était toujours présent en 1992 parmi les phoques communs et les phoques gris (Visser *et*

al., 1993c). Néanmoins, durant l'été 1998, des mortalités soudaines sont apparues à la côte belge parmi la population de phoques communs et les investigations *post mortem* ont permis de les attribuer à une infection par un morbillivirus (Jauniaux *et al.*, 2001). A ce jour, il n'a pas encore été comparé avec les autres souches de virus.

Fin 1988, un morbillivirus était responsable de lésions caractéristiques chez des marsouins (*Phocoena phocoena*) échoués sur les côtes des Iles Britanniques (Kennedy *et al.*, 1988a; 1991; 1992) et hollandaises (Visser *et al.*, 1993b). Le virus isolé était antigéniquement différent de celui des phoques (McCullough *et al.*, 1991; Trudgett *et al.*, 1991), rendant peu vraisemblable une contamination interspécifique. Ce virus fut dès lors appelé *porpoise morbillivirus* (PMV). La présence d'anticorps dans des sérums collectés entre 1991 et 1997 chez des marsouins de tout âge, y compris des individus nés après 1988,

confirme que l'infection a persisté dans cette population (Müller *et al.*, 2000). Le taux de la mortalité chez le marsouin n'a pu être déterminée, mais était vraisemblablement peu importante. Il n'en est pas de même pour la population de dauphins blanc-et-bleus (*Stenella coeruleoalba*) de Méditerranée touchée par une épizootie sévère au printemps 1990, le long des côtes espagnoles (Domingo *et al.*, 1990; Osterhaus *et al.*, 1997; van de Bildt *et al.*, 2000) et qui s'est étendue graduellement jusque fin 1992 à tout le bassin méditerranéen (Di Guardo *et al.*, 1992; 1995; Aguilar et Raga, 1993; van Bresselem *et al.*, 1993; Dhermain *et al.*, 1994). La sévérité de la mortalité n'a pas été définie, mais il est vraisemblable que plusieurs milliers d'individus sont morts (Aguilar et Raga, 1993) sur une population estimée à 200.000 dauphins en Méditerranée occidentale (Dhermain *et al.*, 1994). Après l'épizootie, plusieurs cas sporadiques de la maladie ont été rapportés suggérant que le virus a persisté en Méditerranée (Diguardo *et al.*, 1995; Domingo *et al.*, 1995). Le virus isolé (*dolphin morbillivirus* DMV) était quasiment identique à celui des marsouins (Visser *et al.*, 1993b) et les 2 ont été repris sous la même appellation : *cetacean morbillivirus* (CMV).

Plusieurs centaines de phoques de la Caspienne ont été retrouvés morts sur les plages de la Mer Caspienne en 1997 (Forsyth *et al.*, 1998) et plus de 10.000, voire 20.000, au printemps 2000 (Kennedy *et al.*, 2000; Stone, 2000). Dans les 2 cas, un morbillivirus proche mais distinct du CDV et du PDV a pu être détecté (Forsyth *et al.*, 1998; Kennedy *et al.*, 2000). Il semble que la source d'infection soit les carnivores terrestres, probablement des chiens ou des loups (Forsyth *et al.*, 1998; Barrett, 1999).

Des études rétrospectives ont permis de mettre en cause des infections par des morbillivirus lors de mortalités importantes de mammifères marins dont initialement, l'étiologie n'avait pas été clairement identifiée, comme chez phoque crabier (*Lobodon carcinophagus*) en 1953 en Antarctique (Bengston *et al.*, 1991; Barrett, 1999). Mais la première épizootie incontestablement due à une infection par un morbillivirus a eu lieu de l'autre côté de l'Atlantique, chez le grand dauphin (*Tursiops truncatus*) où la moitié de la population vivant

dans les eaux du littoral est des Etats-Unis a été décimée entre 1987 et 1988 (Lipscomb *et al.*, 1994b; Schulman *et al.*, 1997). Entre 1993 et 1994, de nouvelles mortalités associées à l'infection par un morbillivirus ont été rapportées chez des grands dauphins dans le Golfe du Mexique (Lipscomb *et al.*, 1994a; Krafft *et al.*, 1995). La caractérisation de ce morbillivirus réalisée par amplification itérative reverse d'acides nucléiques (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) a démontré que seul le PMV était détecté dans l'épizootie du Golfe du Mexique (Taubenberger *et al.*, 1996). A l'inverse, à la fois le PMV et le DMV étaient impliqués dans l'épizootie de 1988, certains dauphins semblant même être infectés par les 2 virus (Taubenberger *et al.*, 1996). Cette absence apparente de spécificité d'espèce a abouti à revoir la nomenclature antérieure, à savoir : *cetacean morbillivirus-1* pour le PMV et *cetacean morbillivirus-2* pour le DMV (Taubenberger *et al.*, 1996). De plus, des évidences suggèrent qu'une infection enzootique ait persisté le long des côtes des Etats-Unis entre ces 2 épizooties (Krafft *et al.*, 1995; Taubenberger *et al.*, 1996).

De fin 1987 à fin 1988, une épizootie a décimé les phoques du Lac Baïkal (Osterhaus *et al.*, 1989). Les similitudes cliniques et pathologiques avec celle des phoques communs étaient telles qu'une transmission entre les deux espèces de phoques avait été suspectée. Le virus isolé, différent du PDV, a initialement été nommé PDV-2 pour le distinguer de l'agent responsable de la maladie du phoque commun. Il est apparu par la suite que le PDV-2 correspondait au CDV (Visser *et al.*, 1990; Mamaev *et al.*, 1995). Il est probable qu'ici aussi ce soit les carnivores terrestres infectés par le CDV (Mamaev *et al.*, 1995) qui aient transmis la maladie dans cette population. Des investigations *post mortem* ont permis d'identifier à nouveau le PDV-2 dans l'encéphale de phoques du Baïkal morts en 1992, confirmant que la transmission persistante du virus par contact entre animaux terrestres et marins (Mamaev *et al.*, 1996). De plus, environ 3/4 des phoques sains ont toujours des anticorps spécifiques (Borisova *et al.*, 1993).

En 1994, des mortalités inhabituelles ont affecté la population de dauphin commun (*Delphinus delphis ponticus*) de la Mer Noire (Birkun *et*

al., 1999). Des investigations *post mortem* réalisées sur 2 individus, ont révélé des lésions spécifiques d'infection par un morbillivirus (Birkun *et al.*, 1999). Cependant, aucun virus n'a pu être isolé des échantillons (Birkun *et al.*, 1999).

En 1997, des mortalités sévères ont atteint les phoques moines de Méditerranée (*Monachus monachus*), réduisant de 70 % cette population déjà au seuil de l'extinction (Harwood, 1998). Bien qu'un morbillivirus proche du *cetacean morbillivirus* ait été isolé de quelques individus (Osterhaus *et al.*, 1997; van de Bildt *et al.*, 2000), aucune lésion spécifique n'a été observée (Kennedy, 1998), laissant persister un doute sur l'étiologie de la maladie. De surcroît, d'autres agents nosogènes, en particulier des phytotoxines sont intervenus dans cette mortalité (Costas et Lopez-Rodas, 1998). Pour Harwood (1998), les 2 agents ont pu être responsables en synergie.

En 1995, 6 dauphins communs échoués sur les côtes californiennes étaient séropositifs pour le morbillivirus et bien qu'aucune lésion spécifique ait été identifiée, du RNA viral a été détecté chez 3 individus (Reidarson *et al.*, 1998). Il s'agissait des premiers cas rapportés sur les côtes du Pacifique. La première description de lésions spécifiques dans le bassin Pacifique a été réalisée sur un dauphin de Gill (*Lagenorhynchus obliquidens*) échoué au Japon en 1998 (Uchida *et al.*, 1999).

Chez les grands cétacés, des lésions spécifiques ont été identifiées pour la première fois chez 2 rorquals communs échoués sur la côte belge et française, en 1997 et 1998 respectivement (Jauniaux *et al.*, 1998; 2000).

Récemment, un nouveau morbillivirus, différent du PMV et du DMV, a été identifié au départ d'échantillons d'un globicéphale (*Globicephala melas*) présentant des lésions caractéristiques et a été provisoirement appelé *pilot whale morbillivirus* (PWMV) (Taubenberger *et al.*, 2000).

Dans de nombreuses espèces de mammifères marins, des individus ont présenté une séropositivité (Tableau II) sans d'épizootie ou lésion associée. Certaines populations sont par contre apparemment toujours indemnes dans le Saint-Laurent ou l'Arctique comme le narval (*Monodon monoceros*), le béluga

Tableau II : Espèces de mammifères marins séropositives aux morbillivirus et spécificité des anticorps sériques.

	Espèces	Origine	Période	Séroneutralisation	
Pinnipède	Phoque du Groenland (<i>Phoca groenlandica</i>)	Groenland	1985-1986	CDV	Dietz <i>et al.</i> , 1989a
		Mer de Barents	1987-1989	PDV (>CDV)	Markussen et Have, 1992
			1991-1992	PDV (>CDV)	Stuen <i>et al.</i> , 1994
		Atlantique N-O	1988-1994	PDV(>CDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1997b
	Phoque commun (<i>Phoca vitulina</i>)	Canada	1972-1984	PDV	Henderson <i>et al.</i> , 1992
		Atlantique E	1988-1991	CDV	Hughes <i>et al.</i> , 1992
		Norvège	1988-1989	CDV	Krogstrud <i>et al.</i> , 1990
		Atlantique O	1980-1994	PDV (>CDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995d
	Phoque du Baïkal (<i>Phoca sibirica</i>)	Ecosse	1988-1989	CDV	Thompson <i>et al.</i> , 1992
		Atlantique O	1989	CDV	Ross <i>et al.</i> , 1992
		Lac Baïkal	1989	CDV	Grachev <i>et al.</i> , 1989
	Phoque gris (<i>Halichoerus grypus</i>)	Lac Baïkal	1992	CDV	Borisova <i>et al.</i> , 1993
		Canada	1972-1984	PDV	Henderson <i>et al.</i> , 1992
		Atlantique O	1980-1994	PDV (>CDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995d
		Atlantique E	1988	CDV	Harwood <i>et al.</i> , 1989
	Phoque à capuchon (<i>Cystophora cristata</i>)	Atlantique E	1988-1991	CDV	Hughes <i>et al.</i> , 1992
		Atlantique O	1989	CDV	Ross <i>et al.</i> , 1992
		Jan Mayen	1991-1992	PDV (>CDV)	Stuen <i>et al.</i> , 1994
	Phoque marbré (<i>Phoca hispida</i>)	Atlantique N-O	1988-1994	PDV(>CDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1997b
		Canada	1972-1984	PDV	Henderson <i>et al.</i> , 1992
Phoque léopard (<i>Hydrurga leptonyx</i>)	Antarctique	1989	CDV	Bengston <i>et al.</i> , 1991	
Phoque crabier (<i>Lobodon carcinophagus</i>)	Antarctique	1989	CDV	Bengston <i>et al.</i> , 1991	
Phoque moine (<i>Monachus monachus</i>)	Mauritanie	1997	CDV	Osterhaus <i>et al.</i> , 1997	
Morse (<i>Odobenus rosmarus rosmarus</i>)	Arctique	1990	PDV>CDV	Duignan <i>et al.</i> , 1994	
	Arctique	1984-1993	PDV>CDV	Nielsen <i>et al.</i> , 2000	
Odontocète	Pseudo-orque (<i>Pseudorca crassidens</i>)	Atlantique O	1982-88	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Globicéphale nain (<i>Feresa attenuata</i>)	Atlantique O	1983	PMV	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Lagénorhynque à bec blanc (<i>L. albirostris</i>)	Atlantique E	1989-1992	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Visser <i>et al.</i> , 1993b
	Marsouin commun (<i>Phocoena phocoena</i>)	Atlantique E	1989-1992	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Visser <i>et al.</i> , 1993b
		Atlantique O	1993-1994	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Dauphin commun (<i>Delphinus delphis</i>)	Mer du Nord	1991-1997	PMV (>CDV)	Müller <i>et al.</i> , 2000
		Atlantique E	1989-1992	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Visser <i>et al.</i> , 1993b
		Atlantique O	1980-1994	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Dauphin bleu-et-blanc (<i>Stenella coeruleoalba</i>)	Pacifique N-E	1995-1997	DMV	Reidarson <i>et al.</i> , 1998
		Atlantique O	1991-1993	PMV (DMV,CDV,PDV: ?)	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
		Méditerranée	1991-1993	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Visser <i>et al.</i> , 1993b
	Dauphin de Risso (<i>Grampus griseus</i>)	Atlantique O	1992-1993	DMV,PMV (>CDV, PDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Cachalot pygmée (<i>Kogia breviceps</i>)	Atlantique O	1992-1993	PMV	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Dauphin tacheté de l'Atlantique (<i>Stenella frontalis</i>)	Atlantique O	1993	PMV	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Dauphin de Bornéo (<i>Lagenodelphis hosei</i>)	Atlantique O	1994	PMV	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Globicéphales (<i>G. macrorhynchus</i> , <i>G. melas</i>)	Atlantique O	1986-1994	PMV,DMV (>PPRV,PDV,CDV)	Duignan <i>et al.</i> , 1995b
		Manche	1996	DMV (>PPRV, RPV)	Visser <i>et al.</i> , 1993b
	Lagénorhynque à flanc blanc (<i>L. acutus</i>)	Atlantique O		PMV	Duignan <i>et al.</i> , 1995a
	Lagénorhynque obscur (<i>L. obscurus</i>)	Pacifique S-E	1993-1995	DMV, PMV	van Bressem <i>et al.</i> , 1998
	Dauphin du Cap (<i>Delphinus capensis</i>)	Pacifique S-E	1993-1995	DMV, PMV	van Bressem <i>et al.</i> , 1998
Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)	Pacifique S-E	1993-1995	DMV, PMV	van Bressem <i>et al.</i> , 1998	
Mysticète	Rorqual commun (<i>Balaenoptera physalus</i>)	Atlantique nord	1983	DMV (PDV, CDV-)	Blixenkronne-Møller <i>et al.</i> , 1996
		Mer du Nord	1997-1998	CDV	Jauniaux <i>et al.</i> , 2000
	Petit rorqual (<i>Balaenoptera acutorostrata</i>)	Méditerranée	1993	CDV	Di Guardo <i>et al.</i> , 1995
Sirénien	Lamantin (<i>Trichetus manatus latirostris</i>)	Floride		DMV, PMV	Duignan 1995c

(*Delphinapterus leucas*), l'hyperodon (*Hyperdoon ampullatus*), le rorqual commun, le marsouin commun ou le lagénorhynque à flanc blanc (*Lagenorhynchus acutus*) (Nielsen *et al.*, 2000).

SIGNES CLINIQUES

Pinnipèdes

Les signes cliniques observés chez les phoques naturellement ou expérimentalement infectés par le morbillivirus étaient similaires à ceux de la maladie de Carré chez les chiens avec un déroulement biphasique (Harder *et al.*, 1990; Krogsrud *et al.*, 1990; Nunoya *et al.*, 1990) et incluaient des signes respiratoires, gastro-intestinaux ainsi que nerveux (Kennedy, 1990; Harder *et al.*, 1992; Moutou, 1993; Pohlmeyer *et al.*, 1993). Les phoques présentaient de la fièvre, des écoulements séreux à muco-purulents oculaires et nasaux, de la toux, de la dyspnée, de la diarrhée, de la conjonctivite, de la kératite ainsi que des signes nerveux (Kennedy *et al.*, 1989; 1998; 2000; Bergman *et al.*, 1990; Krogsrud *et al.*, 1990; Nunoya *et al.*, 1990; Duignan *et al.*, 1993; Svansson *et al.*, 1993). Dans certains cas, des avortements ont été rapportés (Heje *et al.*, 1991; Have *et al.*, 1991; Dietz *et al.*, 1989b). Des pertes de poids, de la léthargie et la tolérance à la présence humaine ont été fréquemment décrites (Kennedy *et al.*, 1989; Daoust *et al.*, 1993; Jauniaux *et al.*, 2001). La maladie durait environ 2 à 3 semaines (Krogsrud *et al.*, 1990; Nunoya *et al.*, 1990; Harder *et al.*, 1992; Pohlmeyer *et al.*, 1993) avec une mortalité atteignant 80 % chez le phoque commun (Baker, 1992b; Kennedy, 1998).

Cétacés

Très peu d'informations sont disponibles sur l'aspect clinique de la maladie chez les cétacés. En effet, de manière générale, ils s'échouent en phase terminale de la maladie. De plus, seul l'aspect de la maladie naturelle a été décrit, aucune étude expérimentale n'ayant été réalisée. Néanmoins, lorsque les dauphins s'échouaient vivants, certains apparaissaient épuisés, léthargiques, présentant des myoclonies et des troubles comportementaux (Dhermain *et al.*, 1994; Birkun *et al.*, 1999; Uchida *et al.*, 1999). Des avortements ont été suspectés chez les dauphins

bleu-et-blancs de Méditerranée (Calzada *et al.*, 1996). Toutes les tentatives de réhabilitation ont échoué, les dauphins mourant inévitablement (Aguilar et Raga, 1993; Domingo *et al.*, 1995).

AUTOPSIE

Pinnipèdes

A l'examen nécropsique, le diagnostic le plus fréquent (Figure 1) chez les phoques était une broncho-pneumonie aiguë purulente (Kennedy *et al.*, 1989; Bergman *et al.*, 1990; Krogsrud *et al.*, 1990; Heje *et al.*, 1991; Jauniaux *et al.*, 2001). Les poumons étaient fortement congestifs et œdémateux avec des évidences d'emphysème inter-lobulaire, sous-pleural et médiastinal (Kennedy *et al.*, 1989; Krogsrud *et al.*, 1990; Baker, 1992b; Duignan *et al.*, 1993; Jauniaux *et al.*, 2001). Les ganglions lymphatiques pulmonaires étaient hypertrophiés et œdémateux dans la plupart des cas (Kennedy *et al.*, 1989; Krogsrud *et al.*, 1990; Schumacher *et al.*, 1990). Des cas de pleurésie exsudative étaient également rapportés (Heje *et al.*, 1991; Jauniaux *et al.*, 2001). Les muqueuses du tractus respiratoire apparaissaient souvent congestives et un exsudat épais était présent dans les voies respiratoires supérieures (Kennedy *et al.*, 1989; Krogsrud *et al.*, 1990). Les individus apparaissaient souvent émaciés (Forsyth *et al.*, 1998; Jauniaux *et al.*, 2001).

Aucune lésion macroscopique significative n'a été mise en évidence dans la population de phoques moines en 1997 (Kennedy, 1998), ni dans la population de phoques de la Caspienne lors de l'épizootie du printemps 2000 (Forsyth *et al.*, 1998; Kennedy *et al.*, 2000).



Figure 1 : Broncho-pneumonie aiguë caractérisée avec hépatisation rouge et présence d'exsudat séropurulent (flèche) dans la trachée et les bronches (phoque commun).

Cétacés

Chez les cétacés, les lésions nécropsiques étaient souvent similaires chez le marsouin (Kennedy *et al.*, 1991; Kennedy *et al.*, 1992) ou chez le dauphin bleu-et-blanc (Di Guardo *et al.*, 1992; Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992). Des lésions pulmonaires se caractérisaient par une absence de collapsus, et par des foyers d'hépatisation caractérisant de la broncho-pneumonie exsudative, pouvant être distribués dans tous les lobes, parfois accompagnés d'emphysème (Kennedy *et al.*, 1991; 1992; Di Guardo *et al.*, 1992; Domingo *et al.*, 1992; Kuiken *et al.*, 1994b). Dans certains cas, la seule lésion pulmonaire rapportée était une congestion (Lipscomb *et al.*, 1994a; Tsur *et al.*, 1997; Taubenberger *et al.*, 2000). De nombreux nématodes infestaient fréquemment les voies respiratoires (Kennedy *et al.*, 1991; Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992). Des érosions et des ulcérations des lèvres et de la cavité buccale étaient souvent présentes (Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; Kennedy *et al.*, 1992; Birkun *et al.*, 1999) ainsi que des ulcères muco-cutanés (Schulman *et al.*, 1997). L'état d'embonpoint était très variable, certains animaux ayant une épaisseur normale de graisse dorsale (Kennedy *et al.*, 1991), d'autres présentant une émaciation sévère (Duignan *et al.*, 1992; Kennedy *et al.*, 1992; Birkun *et al.*, 1999; Jauniaux *et al.*, 2000). Il n'y avait pas d'évidence de repas récent, aucune proie fraîche n'étant présente dans les estomacs (Kennedy *et al.*, 1991; Duignan *et al.*, 1992; Birkun *et al.*, 1999; Uchida *et al.*, 1999). Sporadiquement, de l'encéphalite nécrosante a été décrite (Domingo *et al.*, 1992). Des kystes ovariens ont été fréquemment observés chez les dauphins bleu-et-blancs infectés par le morbillivirus lors de l'épizootie de 1990-1992 (Munson *et al.*, 1998).

EXAMENS MICROSCOPIQUES

Les lésions caractéristiques d'infection par le morbillivirus se distribuait dans les tractus respiratoire et digestif, au niveau du système nerveux central et du tissu lymphoïde. Ces localisations correspondent au tropisme particulier du virus pour ces cellules. Différentes méthodes immunohistochimiques utilisant des anticorps polyclonaux (Krogsrud *et al.*, 1990; Harder *et al.*, 1992) ou mono-

clonaux ont été utilisées (Kennedy *et al.*, 1989; 1991; Domingo *et al.*, 1992; Jauniaux *et al.*, 2000). Ces techniques permettent d'identifier des antigènes viraux dans les différents tissus et lésions. Dans les cellules infectées, la coloration apparaît sous la forme d'un feuillage cytoplasmique tandis que les corps d'inclusion sont souvent fortement colorés (Kennedy *et al.*, 1989; Jauniaux *et al.*, 2001). L'examen immunohistochimique permet ainsi d'identifier aisément des inclusions qui passeraient inaperçues à la coloration hématoxyline et éosine de routine (Kennedy *et al.*, 1991; Duignan *et al.*, 1992).

Pinnipèdes

Les lésions observées au microscope étaient très semblables entre les différentes espèces de phoques infectés par le CDV ou le PDV. Au niveau pulmonaire, le diagnostic caractéristique (Figure 2) était une broncho-pneumonie interstitielle (Kennedy *et al.*, 1989; 2000; Duignan *et al.*, 1993; Belykh *et al.*, 1997). Les septums alvéolaires apparaissaient épaissis par de la congestion, de l'œdème et des cellules inflammatoires (Kennedy *et al.*, 1989; Bergman *et al.*, 1990; Heje *et al.*, 1991; Belykh *et al.*, 1997). Des membranes hyalines étaient fréquemment observées dans les alvéoles (Kennedy *et al.*, 1989; Schumacher *et al.*, 1990), ainsi qu'une prolifération des pneumocytes de type II (Kennedy *et al.*, 1989; Krogsrud *et al.*, 1990; Heje *et al.*, 1991; Baker, 1992b; Daoust *et al.*, 1993). Des cellules syncytiales ont été rapportées dans la lumière alvéolaire et bronchiolaire (Kennedy *et al.*, 1989; Baker, 1992b; Duignan *et al.*, 1993; Belykh *et al.*, 1997) mais n'étaient pas systématiquement observées (Bergman *et al.*, 1990; Krogsrud *et al.*, 1990; Schumacher *et al.*, 1990; Daoust *et al.*, 1993; Jauniaux *et al.*, 2001). Des corps d'inclusion éosinophiles intracytoplasmiques et parfois intranucléaires apparaissaient dans les cellules épithéliales de l'arbre respiratoire ainsi que dans les cellules syncytiales ou les macrophages (Kennedy *et al.*, 1989; Heje *et al.*, 1991). Des infections bactériennes ou parasitaires secondaires compliquaient souvent ces lésions primaires virales (Kennedy *et al.*, 1989; Heje *et al.*, 1991).

Au niveau du système nerveux, de l'encéphalite subaiguë non suppurati-

ve était fréquemment diagnostiquée (Kennedy *et al.*, 1989; 2000; Daoust *et al.*, 1993; Duignan *et al.*, 1993; Belykh *et al.*, 1997). Elle se caractérisait par la formation d'agrégats périvasculaires de lymphocytes et de macrophages accompagnés de microglie, de nécrose neuronale et de démyélinisation (Kennedy *et al.*, 1989; Heje *et al.*, 1991; Daoust *et al.*, 1993; Duignan *et al.*, 1993; Belykh *et al.*, 1997). Les zones de démyélinisation consistaient en de larges vacuoles localisées dans la substance blanche (Kennedy *et al.*, 1989; Daoust *et al.*, 1993; Belykh *et al.*, 1997). Les lésions neuronales étaient caractérisées par de la dégénérescence avec de la chromatolyse centrale et un cytoplasme éosinophile et granuleux tandis que lors de nécrose, le noyau devenait pycnotique puis disparaissait (Kennedy *et al.*, 1989; Duignan *et al.*, 1993). Des nodules de neuronophagie étaient également signalés dans certains cas (Kennedy *et al.*, 1989; Duignan *et al.*, 1993). Des lymphocytes et des macrophages infiltraient parfois les méninges (Kennedy *et al.*, 1989; Duignan *et al.*, 1993; Jauniaux *et al.*, 2001). Des corps d'inclusion intracytoplasmiques et intranucléaires étaient visibles dans les astrocytes, les neurones, les cellules gliales (Kennedy *et al.*, 1989; Heje *et al.*, 1991; Duignan *et al.*, 1993). Des cellules syncytiales pouvaient être observées dans les zones de démyélinisation (Kennedy *et al.*, 1989).

Les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus, les amygdales et les plaques de Peyer présentaient une importante déplétion lymphoïde (Krogsrud *et al.*, 1990; Pohlmeier *et al.*, 1990; Schumacher *et al.*, 1990; Belykh *et al.*, 1997; Kennedy *et al.*, 2000). Elle se caractérisait par une hypoplasie des follicules lymphoïdes ainsi que de la pycnose de nombreux

lymphocytes, plus particulièrement dans le centre des follicules, laissant parfois apparaître le stroma fibreux (Kennedy *et al.*, 1989; Heje *et al.*, 1991; Pohlmeier *et al.*, 1993). Des corps d'inclusion y étaient rarement observés (Heje *et al.*, 1991) tandis que les cellules syncytiales n'y ont jamais été rapportées.

Chez les phoques naturellement ou expérimentalement infectés par le CDV ou le PDV, d'autres observations plus rares étaient relevées, comme des entérites (Pohlmeier *et al.*, 1993; Belykh *et al.*, 1997), des stomatites (Belykh *et al.*, 1997; Jauniaux *et al.*, 2001), des ophtalmites, des dermoépidermites et des œsophagites (Kennedy *et al.*, 1989).

En dehors des localisations précédemment citées, des cellules syncytiales ont également été observées dans l'épithélium des muqueuses digestive et vésicale ainsi que dans le foie (Belykh *et al.*, 1997). Par contre, ces syncytia n'ont pas été rapportés lors d'inoculations intrapéritonéales de CDV (Svansson *et al.*, 1993). Des corps d'inclusions éosinophiles intranucléaires et/ou intracytoplasmiques ont été rapportés dans ces cellules syncytiales ainsi que dans les cellules épithéliales de l'estomac, du bassinot rénal, de la vessie, des conduits biliaires et pancréatiques (Kennedy *et al.*, 1989; 2000) et de la trachée (Bergman *et al.*, 1990).

Par examen immunohistochimique, des antigènes viraux étaient détectés dans différents tissus, plus particulièrement au niveau des cellules épithéliales des voies respiratoires (trachée, bronches, bronchioles, alvéoles et glandes péribronchiques), urinaires (bassinets et vessie), digestives (estomac, intestin et conduits pancréatiques), du tissu lymphoïde (Figure 3) et du tissu nerveux (neurones, astrocytes, cellules épendymaires). Ils

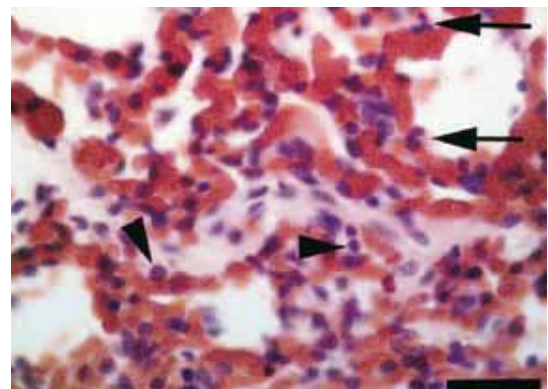


Figure 2 : Broncho-pneumonie interstitielle aiguë à subaiguë caractérisée par un infiltrat mixte de neutrophiles (flèches) et de cellules mononucléées (têtes de flèche) dans l'interstitium (phoque commun, hématoxyline-éosine, x200). (Jauniaux *et al.*, 2001)

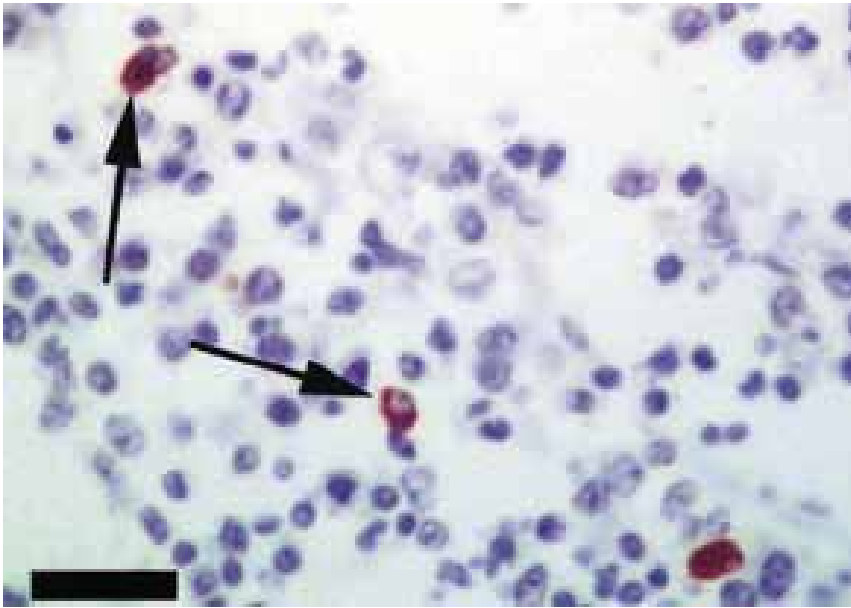


Figure 3 : Examen immunohistochimique positif d'un ganglion lymphatique de phoque commun. La réaction se caractérise par une coloration intracytoplasmique (flèches). Anticorps monoclonal dirigé contre l'hémagglutinine du PDV (clone 1,3) révélé avec un kit commercial (Dako Envision™, Dako, Denmark) ; contre-coloration à l'hématoxyline (x200). (Jauniaux *et al.*, 2001)

étaient également présents dans les infiltrats inflammatoires de lymphocytes, de macrophages et dans les cellules syncytiales (Kennedy *et al.*, 1989).

Cétacés

Au niveau pulmonaire, de la broncho-pneumonie interstitielle était le plus fréquemment diagnostiquée parmi les différentes espèces de cétacés (Kennedy *et al.*, 1991; 1992; Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994b; 1996; Birkun *et al.*, 1999). Elle se caractérisait par une infiltration de lymphocytes, de macrophages et de neutrophiles dans les septa alvéolaires (Kennedy *et al.*, 1991; 1992; Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994a; Birkun *et al.*, 1999), parfois accompagnée de fibroplastie interstitielle (Domingo *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994b; 1996). La réaction était aussi caractérisée par une prolifération importante de pneumocytes de type II et par la présence de nombreuses cellules syncytiales alvéolaires et bronchioliques (Kennedy *et al.*, 1991; Di Guardo *et al.*, 1992; Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994b; 1996; Duignan *et al.*, 1995b; Schulman *et al.*, 1997; Birkun *et al.*, 1999; Taubenberger *et al.*, 2000). De la nécrose des cellules épithéliales bronchiques, bronchioliques et alvéolaires était fréquemment rapportée parfois accompagnée de minéralisation

(Kennedy *et al.*, 1991; Duignan *et al.*, 1992; Tsur *et al.*, 1997). La réaction inflammatoire se compliquait fréquemment par des infections parasitaires (nématodes) (Kennedy *et al.*, 1991; Duignan *et al.*, 1992) ou fongiques (*Aspergillus fumigatus*). Dans ce dernier cas, la lésion prenait l'aspect d'une pneumonie granulomateuse nécrosante (Domingo *et al.*, 1992; Kennedy *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994a; 1994b; 1996).

Au niveau du système nerveux central, de la méningoencéphalite non suppurative était fréquemment observée (Kennedy *et al.*, 1991; Diguardo *et al.*, 1995; Domingo *et al.*, 1995; Tsur *et al.*, 1997; Taubenberger *et al.*,

2000), plus particulièrement au niveau de la substance blanche (Duignan *et al.*, 1992; Domingo *et al.*, 1992). De la démyélinisation était rapportée chez certains (Duignan *et al.*, 1992; Domingo *et al.*, 1995; Tsur *et al.*, 1997) mais n'était pas observée dans tous les cas (Kennedy *et al.*, 1991; Domingo *et al.*, 1992). Dans le cortex cérébral, de la dégénérescence et de la nécrose neuronales étaient souvent visibles, accompagnées de nodule de neuronophagie (Kennedy *et al.*, 1991; Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992). Des agrégats périvasculaires lympho-plasmocytaires étaient disséminés dans tout le cortex cérébral (Kennedy *et al.*, 1991; Domingo *et al.*, 1992; 1995; Duignan *et al.*, 1992; Tsur *et al.*, 1997). Des cellules syncytiales étaient observées chez le dauphin bleu-et-blanc dans les foyers de démyélinisation (Duignan *et al.*, 1992) ou de malacie de la substance blanche (Domingo *et al.*, 1992) mais n'étaient pas rapportées chez le marsouin (Kennedy *et al.*, 1991), chez le dauphin bleu-et-blanc après la phase aiguë de l'épizootie de 1990 (Domingo *et al.*, 1995), ni chez un lagénorhynque de Gill (Uchida *et al.*, 1999). Dans ces 2 derniers cas, les seules lésions histologiques détectées étaient situées dans l'encéphale et correspondaient à des altérations chroniques fort semblables à celles observées lors de panencéphalite subaiguë sclérosante de l'homme, séquelle rare de la rougeole (Domingo *et al.*, 1995; Uchida *et al.*, 1999). Des hyphes fongiques ont été observés dans le tissu nerveux lors d'encéphalite nécrosante ainsi que des lésions cérébrales de toxoplasmo-

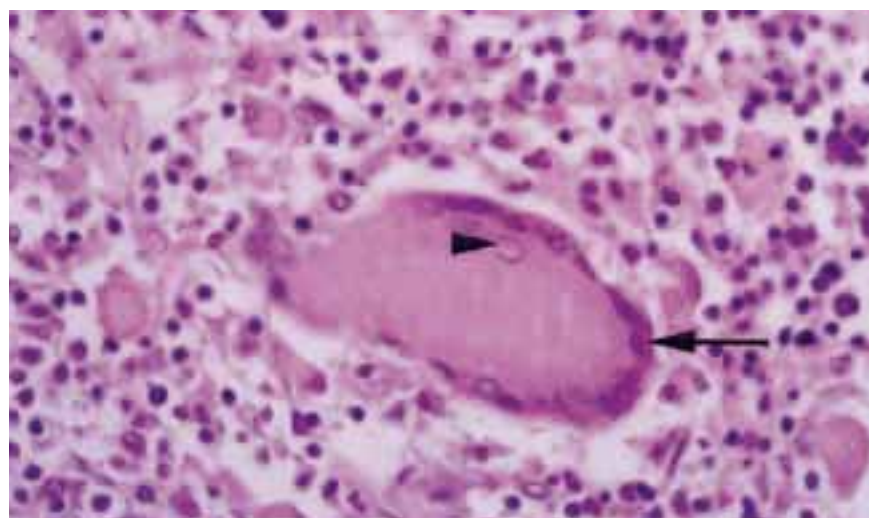


Figure 4 : Cellules syncytiales caractérisées par une très grande taille, pouvant contenir plusieurs dizaines de noyaux disposés en couronne (flèche), certains contenant des corps d'inclusions éosinophiles (tête de flèche) (Ganglion lymphatique de rorqual, x200). (Jauniaux *et al.*, 1998)

se (Domingo *et al.*, 1992; Schulman *et al.*, 1997).

De la déplétion lymphoïde a été fréquemment rapportée chez les cétacés (Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994b; Schulman *et al.*, 1997; Birkun *et al.*, 1999; Jauniaux *et al.*, 2000), avec parfois chez les marsouins de l'infiltration par des éosinophiles dans la rate et le thymus (Kennedy *et al.*, 1991; 1992). La déplétion se caractérisait par de la lymphocytolyse, une absence de follicules lymphoïdes ou de zones paracorticales bien développées avec une infiltration importante de cellules syncytiales (Domingo *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994a; 1994b; Jauniaux *et al.*, 2000). Chez les marsouins, les cellules syncytiales n'ont pas été rapportées dans le tissu lymphoïde (Kennedy *et al.*, 1991; Kennedy *et al.*, 1992; Kuiken *et al.*, 1994b), bien qu'elles soient fréquentes chez les autres espèces, principalement au niveau des ganglions (Figure 4) (Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1996; Schulman *et al.*, 1997; Jauniaux *et al.*, 1998).

Des cellules syncytiales ont également été observées de manière sporadique au niveau de la glande mammaire (Domingo *et al.*, 1992), de l'épithélium pharyngé et œsophagien (Kennedy *et al.*, 1992), de l'épiderme (Lipscomb *et al.*, 1996) ainsi qu'au niveau des réactions inflammatoires subaiguës à chroniques associées à des infestations parasitaires (Kennedy *et al.*, 1992; Jauniaux *et al.*, 2000).

Des corps d'inclusions intracytoplasmiques et/ou intranucléaires ont été rapportés dans les cellules syncytiales (Kennedy *et al.*, 1991; Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; 1995b; Lipscomb *et al.*, 1994b; Schulman *et al.*, 1997; Jauniaux *et al.*, 2000; Taubenberger *et al.*, 2000). Ces inclusions ont également été observées dans les cellules épithéliales du poumon (Kennedy *et al.*, 1991; Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994a; Schulman *et al.*, 1997), urinaires (Kennedy *et al.*, 1991; 1992; Duignan *et al.*, 1992; Kuiken *et al.*, 1994b; Taubenberger *et al.*, 2000), biliaires (Duignan *et al.*, 1992; Birkun *et al.*, 1999), de l'estomac, du colon et de la langue (Taubenberger *et al.*, 2000) ainsi qu'au niveau de l'œsophage, du pharynx, du prépuce et de la glande lacrymale (Kennedy *et*

al., 1992). Finalement, des inclusions ont été signalées dans les neurones (Kennedy *et al.*, 1991; Domingo *et al.*, 1995; Tsur *et al.*, 1997) ainsi que dans les astrocytes et les cellules gliales (Duignan *et al.*, 1992), dans les cellules du tissu lymphoïde (Duignan *et al.*, 1992; Lipscomb *et al.*, 1994b; Schulman *et al.*, 1997), dans les macrophages alvéolaires (Kennedy *et al.*, 1992; Schulman *et al.*, 1997; Birkun *et al.*, 1999) et dans un cas, dans le noyau de fibroblastes d'un fibrome testiculaire (Birkun *et al.*, 1999). L'occurrence de ces corps d'inclusion variait d'une espèce à l'autre.

D'autres observations ont été rapportées plus fréquemment chez les cétacés infectés par un des morbillivirus telles que de la dégénérescence graisseuse hépatique (Domingo *et al.*, 1992; Schulman *et al.*, 1997), de l'hépatite nécrosante (Domingo *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1992; Taubenberger *et al.*, 2000), de l'œsophagite (Kennedy *et al.*, 1992; Taubenberger *et al.*, 2000) et de la glossite ulcérate (Munson *et al.*, 1998; Taubenberger *et al.*, 2000), de la dermatite ulcérate hémorragique et suppurative (Schulman *et al.*, 1997).

Comme pour les pinnipèdes, des antigènes viraux étaient détectés dans différents tissus (Tableau III) par examen immunohistochimique et plus particulièrement au niveau des cellules épithéliales respiratoires (bronchiques, bronchioliques et alvéo-

laires), urinaires, digestives, du tissu nerveux (neurone) et du tissu lymphoïde. Ils étaient également présents dans les infiltrats inflammatoires de lymphocytes, de macrophages et dans les cellules syncytiales (Figure 5) (Kennedy *et al.*, 1992; Jauniaux *et al.*, 2000) ainsi que dans les fibroblastes soit lors de réactions inflammatoires chroniques associées à des infestations parasitaires (Kennedy *et al.*, 1992; Jauniaux *et al.*, 2000) soit lors de tumeur (Birkun *et al.*, 1999).

PATHOGENIE

Les morbillivirus sont constitués d'une nucléocapside formée de l'ARN monocaténaire de polarité négative encapsidé par la nucléoprotéine N, la phosphoprotéine P et la protéine L, et limités par une enveloppe lipidique d'origine cellulaire contenant deux protéines transmembranaires : l'hémagglutinine (H) et la protéine de fusion (F). La phosphoprotéine P et la protéine L sont les polymérasés nécessaires à la transcription et à la réplication virale tandis que l'hémagglutinine H permet la fixation sur le récepteur cellulaire (glycoprotéine) et que la protéine F (en association avec H) permet la fusion des membranes et la formation des cellules syncytiales (Griffin et Bellini, 1996; Lamb et Kolakofsky, 1996). Les protéines H et N étant très similaires entre les différents morbillivirus, leurs séquences génomiques présentent des séquences conservées pouvant être utilisées

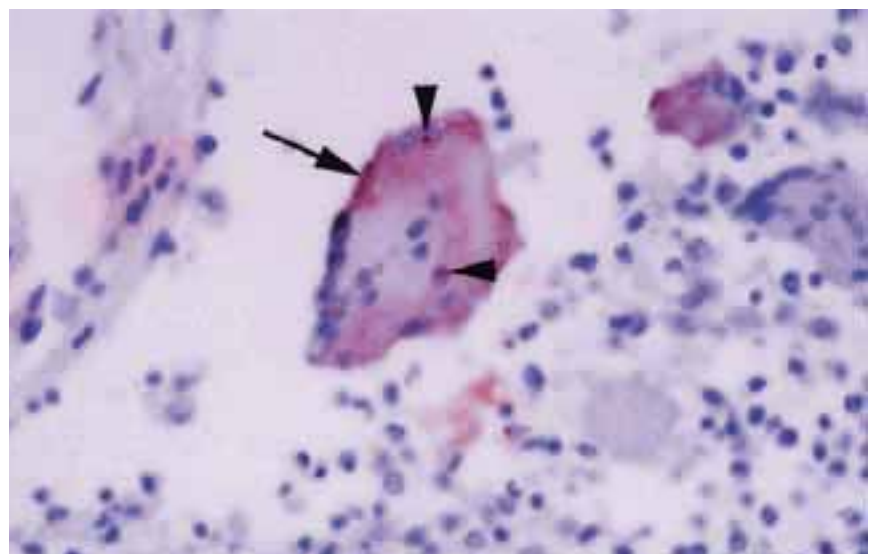


Figure 5: Examen immunohistochimique positif d'une cellule syncytiale au niveau d'un ganglion lymphatique de rorqual commun. La coloration apparaît sous la forme d'un feutrage intracytoplasmique (flèche) ainsi que par une coloration dense des corps d'inclusion intranucléaires (têtes de flèche). Anticorps monoclonal dirigé contre l'hémagglutinine du PDV (clone 1,3) révélé avec un kit commercial (Dako Envision™, Dako, Denmark); contre-coloration à l'hématoxyline (x200). (Jauniaux *et al.*, 1998)

Tableau III : Fréquence et distribution des antigènes de morbillivirus chez les cétacés.

* fréquence non précisée
 ** au niveau de réactions inflammatoires chroniques
 *** au niveau d'un fibrome testiculaire

TISSUS	Kennedy <i>et al.</i> , 1991		Kennedy <i>et al.</i> , 1992		Domingo <i>et al.</i> , 1992		Duignan <i>et al.</i> , 1992		Di Guardo <i>et al.</i> , 1992		Domingo <i>et al.</i> , 1995		Lipscomb <i>et al.</i> , 1994		Lipscomb <i>et al.</i> , 1996		Schulman <i>et al.</i> , 1997		Tsur <i>et al.</i> , 1997		Birkun <i>et al.</i> , 1999		Uchida <i>et al.</i> , 1999		Taubenberger <i>et al.</i> , 2000		Jaumaux <i>et al.</i> , 2000	
	Marsouin																											
			Dauphin bleu-et-blanc				Grand dauphin				Dauphin commun	Lagéno-rhynque	Globicéphale	Rorqual commun														
Poumon	5/6	2/2	16/23	(+)*	1/1	1/1	(+)*	27/78			2/2	0/1	1/1															
Vessie	2/4	1/2					(+)*	1/29																				
Rein		1/2	1/22								1/2	0/1																
Urèthre		1/1																										
Estomac	1/5										1/2																	
Glande lacrymale		1/2	1/7																									
Thymus		1/2																										
Rate	3/4	0/1	3/18					2/7			1/2	0/1																
Ganglion lymphoïde mésentérique		0/1	8/13				(+)*	21/64			1/2	0/1																
Ganglion lymphoïde pulmonaire		0/1	8/17					29/67			1/2	0/1	1/1															
Ganglion lymphoïde préscapulaire			5/11																									
Foie		1/2	2/22			1/1		5/68			1/1	0/1																
Surrénale		0/2									1/2																	
Pharynx		1/1						1/1																				
Oesophage		1/1						1/4																				
Pénis/prépuce		1/1																										
Testicule/épididyme		0/1																										
Peau		0/2				1/1		4/65																				
Système nerveux central	4/6		17/22	(+)*	6/6	1/1		10/52	1/1		1/1	1/1																
Intestin						1/1		1/27			1/2	0/1																
Langue						1/1																						
Trachée			3/10			1/1																						
Pancréas								5/46																				
Oviducte								1/7																				
Glande mammaire								1/11																				
Endomètre						1/1					0/1																	
Coeur											0/2																	
Autres		2/2**									1/1***																	

comme primers universels pour l'amplification de l'ARN viral (Barrett *et al.*, 1993; Forsyth et Barrett, 1995).

La transcription et la réplication virales ont lieu dans le cytoplasme (Harder et Osterhaus, 1997). L'ARN génomique synthétisé *de novo* est associé à la nucléoprotéine et forment les tubules nucléoprotéiques, consistant les corps d'inclusion intracytoplasmiques ainsi qu'intranucléaires (Nunoya *et al.*, 1990; Cheville, 1994). La traduction des ARNm pour H et F a lieu au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, permettant ainsi leurs glycosylations et leurs enchâssements transmembranaires. La protéine M, présente sous la membrane cellulaire, interagit avec H et F ainsi qu'avec la nucléoprotéine; le virion est libéré de la cellule par bourgeonnement cellulaire (Lamb et Kolakofsky, 1996), expliquant que les virions ne soient détectables que dans l'espace extracellulaire.

La pathogénie des infections par le morbillivirus chez les mammifères marins n'a été étudiée expérimentalement que chez les pinnipèdes, par l'inoculation intranasale d'une suspension de PDV (Harder *et al.*, 1990;

1992). Entre 3 et 6 jours après l'inoculation, les phoques présentaient de la fièvre parfois suivie de diarrhée aqueuse à hémorragique. Ces premiers symptômes étaient suivis de signes respiratoires et nerveux. La plupart des animaux mouraient 11 à 16 jours après l'inoculation (Harder *et al.*, 1992). Le PDV a pu être réisolé des leucocytes circulants 6 jours après l'inoculation. Cette virémie associée aux cellules mononuclées sanguines restait détectable jusqu'au 17e jour (Harder *et al.*, 1990; 1992). Des anticorps neutralisants apparaissaient à partir du 7e jour chez le phoque commun et après le 16e jour chez le phoque gris, les taux maxima étant détectés après 3 ou 4 semaines chez les animaux survivants (Titenko *et al.*, 1991; Harder *et al.*, 1992). Au moment de la mort des phoques, les antigènes du PDV étaient détectables dans différents organes (appareil respiratoire, tractus digestif, tissu lymphoïde et système nerveux central) (Harder *et al.*, 1992) mais n'étaient pas systématiquement présents (Harder *et al.*, 1990). La densité d'antigène détectée variait en fonction de l'évolution de la maladie selon 3 modalités : les animaux mourant précocement avaient de très nombreux

antigènes dans le tissu lymphoïde; les animaux morts tardivement présentaient moins d'antigènes dans la rate et les ganglions lymphatiques; finalement, les antigènes n'étaient plus détectés que dans les amygdales et le colon des animaux mort en dernier lieu (Harder *et al.*, 1992).

En tenant compte de ces informations et de celles disponibles pour les infections par des morbillivirus chez les mammifères terrestres (Cheville, 1994; Griffin et Bellini, 1996), le schéma suivant peut être dressé. L'infection est acquise par les sécrétions corporelles ainsi que par les aérosols. Les sites primaires de multiplication virale sont les tissus lymphoïdes du tractus respiratoire antérieur. Trois à quatre jours après l'infection, une virémie associée aux cellules mononuclées sanguines permet la dissémination du virus dans l'organisme. Le virus se localise ensuite au niveau des tissus lymphoïdes de l'organisme (rate, thymus, ganglions, cellules de Küpfer, *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) et au niveau de la moelle osseuse pour une seconde multiplication virale. La réplication a lieu dans les cellules endothéliales, épithéliales, les monocytes et les macrophages. Les signes

cliniques apparaissent lors de la virémie et de la multiplication virale dans les différents organes. La réplication au niveau des organes lymphoïdes serait à l'origine de la déplétion lymphoïde se caractérisant par de l'immunosuppression, permettant des infections secondaires. Celles-ci peuvent être à l'origine de broncho-pneumonies bactériennes (Heje *et al.*, 1991; Baker et Ross, 1992; Munro *et al.*, 1992) ou parasitaires (Kennedy *et al.*, 1989) ainsi que de septicémies (Jauniaux *et al.*, 2001) chez les phoques. Chez les marsouins, il s'agit d'infections parasitaires sévères (Kennedy *et al.*, 1991) et de l'aspergillose (Oswieiler *et al.*, 1985). Les autres infections fréquemment rapportées étaient de l'aspergillose, de la toxoplasmose chez les dauphins bleu-et-blancs (Domingo *et al.*, 1992); de la salmonellose chez le rorqual commun (Jauniaux *et al.*, 2000); de l'aspergillose (Lipscomb *et al.*, 1996) et des septicémies chez le grand dauphin (Lipscomb *et al.*, 1994b). Selon Domingo et collaborateurs (1992), les érosions et les ulcérations présentes dans la cavité buccale chez les dauphins bleu-et-blancs seraient le résultat d'une infection virale secondaire (Domingo *et al.*, 1992). Pour Schulman et Lipscomb (1999), les lésions ulcérales cutanées observées chez certains dauphins infectés par le morbillivirus sont vraisemblablement des dermatites secondaires dues à l'invasion d'ulcères cutanés préexistants par des protozoaires ciliés (Schulman et Lipscomb, 1999). Initialement, les ulcères seraient provoqués par des septicémies ou des coagulations intravasculaires disséminées associées aux infections concomitantes plus fréquemment observées chez ces dauphins (Schulman et Lipscomb, 1999). De l'exanthème vésiculeux a été rapporté chez des phoques (Visser *et al.*, 1991; Svansson *et al.*, 1993) et serait secondaire à une infection par un calicivirus ou un poxvirus (Svansson *et al.*, 1993).

Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'origine des kystes ovariens (kystes folliculaires lutéinisés) observés chez les dauphins durant l'épizootie en Méditerranée. Il pourrait s'agir soit une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire suite à l'infection virale ou suite aux taux élevés de polychlorobiphényles (PCBs) dans ces animaux, soit être un effet de type dysrupteur endocrinien dû aux PCBs (Munson *et al.*, 1998).

Pour Duignan et collaborateurs (1992), la présence de cellules syncytiales principalement dans les lésions pulmonaires, est un élément pathognomonique de l'infection par le morbillivirus chez les mammifères marins. Elles sont également souvent observées chez les artiodactyles infectés par le RPV. Mais, comme décrit ci-dessus ainsi que rapporté par Domingo (1992), les cellules syncytiales sont nettement moins fréquentes chez les pinnipèdes que chez les cétacés. Il pourrait s'agir d'un effet plus particulièrement associé au CMV qu'au PDV. En effet, des études génomiques et antigéniques ont démontré que les morbillivirus des cétacés étaient plus proches du RPV et du PPRV que du CDV et du PDV (McCullough *et al.*, 1991; Barrett *et al.*, 1993; Visser *et al.*, 1993b; Blixenkron-Møller *et al.*, 1996). De même, le PDV était semblable mais distinct du CDV (Cosby *et al.*, 1988; Mahy *et al.*, 1988; Curran *et al.*, 1990) dont il dérive probablement (Barrett, 1999). Il semble ainsi que les morbillivirus des cétacés soient proches de ceux des ruminants et que le morbillivirus du phoque soit très similaire à celui des carnivores.

EPIDEMIOLOGIE

Différents paramètres peuvent être considérés pour expliquer l'apparition de la maladie, caractérisée dans certains cas par des épizooties sévères dans les différentes populations de mammifères marins, parfois tout à fait isolées les unes des autres.

Sensibilité d'espèce

De nombreuses données laissent à penser que les populations de phoques de la Mer du Nord n'avaient pas été exposées au morbillivirus avant l'épizootie de 1988. En effet, les phoques communs d'Ecosse ne présentaient pas d'anticorps spécifiques avant 1988 mais des titres élevés étaient détectés après le début de l'épizootie (Thompson *et al.*, 1992). La même observation a été faite chez le phoque gris (Harwood *et al.*, 1989), aucun anticorps n'étant détecté pour la période 1977-1987. Ces observations confirment que le morbillivirus a été introduit dans les populations de phoques de Mer du Nord durant l'année 1988. Par contre, certains phoques communs du Canada, où aucune épidémie sévère

n'a été recensée, avaient déjà des titres d'anticorps spécifique dès 1984 (Duignan *et al.*, 1995d) et en 1989 (Ross *et al.*, 1992). Les mortalités sévères seraient dues à l'introduction du morbillivirus dans des populations indemnes (jamais exposées au virus) très sensibles à l'infection (Kennedy, 1999; O'Shea, 2000).

La sensibilité élevée du phoque commun par rapport au phoque gris pourrait s'expliquer par une différence existant au niveau de leurs réponses immunes humorales. En effet, chez le phoque gris, les titres d'anticorps neutralisants sont élevés (Duignan *et al.*, 1995d), persistent jusqu'à 12 mois (Cornwell *et al.*, 1992) et sont dirigés vers les glycoprotéines d'enveloppe H et F tandis que chez le phoque commun, les titres sont bas, persistent environ 6 mois et les anticorps neutralisent peu H et F (Rima *et al.*, 1990; Cornwell *et al.*, 1992; Duignan *et al.*, 1997a). Ils sont principalement dirigés, comme chez le chien, vers les antigènes internes formés par la nucléocapside et la phosphoprotéine (Rima *et al.*, 1990).

Sensibilité d'âge

Lors des épizooties en Mer du Nord (phoque commun) et en Méditerranée, toutes les tranches d'âge étaient sensibles à l'infection (Kennedy, 1999). Mais depuis, les quelques cas rapportés que ce soit chez le phoque commun (Visser *et al.*, 1993c; Jauniaux *et al.*, 2001) ou chez le phoque du Groenland (Kennedy, 1999), étaient toujours des individus juvéniles âgés de 2 à 3 mois (Visser *et al.*, 1993c). Cette observation confirme l'hypothèse que la chute d'immunité passive d'origine maternelle, aux alentours de 3 mois, augmenterait la sensibilité des phoques à la maladie (Harder *et al.*, 1993). De plus, les différences de sensibilité en fonction de l'âge pourraient refléter le caractère immature du système immunitaire des jeunes individus (Thompson *et al.*, 1992).

Rôle de réservoir

Des phoques de l'Atlantique nord-ouest, au large du Groenland (phoque marbré (*Phoca hispida*) et phoque du Groenland (*Phoca groenlandica*)) présentaient une séropositivité dès 1985 sans qu'une épizootie n'y soit associée (Dietz *et al.*, 1989a). De même, aucune maladie n'a été dia-

agnostiquée parmi des phoques du Groenland et des phoques à capuchon (*Cystophora cristata*) échantillonnés en 1991 et 1992 dans la Mer de Barents (Stuen *et al.*, 1994) malgré que des anticorps spécifiques aient été détectés dans leurs sérums. Il est possible que certains mouvements migratoires de phoques aient permis l'infection d'une population indemne comme le phoque commun. En 1987, des irruptions inhabituelles de phoques du Groenland venant de la Mer de Barents ont été observées en Mer du Nord (Goodhart, 1988; McGoutry, 1988; Heide-Jorgensen *et al.*, 1992) et bien que le statut immunologique de ces individus ne soit pas connu, ils auraient pu disséminer la maladie (Dietz *et al.*, 1989a). En effet, la prévalence neutralisant le CDV ou le PDV, a toujours été rapportée comme étant plus élevée dans cette espèce par rapport aux autres (Dietz *et al.*, 1989a; Stuen *et al.*, 1994; Duignan *et al.*, 1997b), laisse à penser que l'infection soit enzootique chez le phoque du Groenland (Duignan *et al.*, 1997b). Ces phoques sont abondants, forment des colonies denses, migrent sur de longues distances et résistent à la maladie (une seule mortalité rapportée associée à l'infection (Daoust *et al.*, 1993), autant d'éléments qui en font un réservoir et un vecteur pour le virus. Selon Barrett (1999), il y a plusieurs centaines, voire milliers d'années, les carnivores terrestres (loup, chien, renard, ours) auraient pu infecter les phoques du Groenland par le CDV et il est possible que celui-ci ait évolué en PDV dans cette population.

De même, il est supposé que les globicéphales (*Globicephala melas* et *G. macrorhynchus*) puissent intervenir dans la dissémination de la maladie aux autres espèces. D'une part, l'infection est enzootique dans l'espèce (Duignan *et al.*, 1995b) et d'autre part ils forment de grands groupes avec des liens sociaux étroits et se mélangent avec d'autres espèces d'odontocètes, autant d'éléments qui pourraient permettre une transmission interspécifique (Duignan *et al.*, 1995a).

Effets anthropogéniques

L'intervention de la pollution marine et plus particulièrement des PCBs dans l'apparition des épizooties à morbillivirus chez les mammifères

marins est sujet à de nombreuses controverses, certains considérant que les PCBs n'interviennent pas dans les épizooties à morbillivirus, d'autres suggérant que ces substances contribuent à la sévérité de l'épidémie (Busbee *et al.*, 1999; O'Shea, 2000; Ross *et al.*, 2000). Néanmoins, des épidémies sévères de rougeole ou de peste bovine sont décrites depuis des siècles, bien avant l'apparition de ces toxiques environnementaux (Kennedy, 1999).

Lors des différentes épizooties récentes, les individus infectés avaient des taux élevés de PCBs dans leurs tissus (Aguilar et Borrell, 1994; Kuehl et Haebler, 1995; Guitart *et al.*, 1996). Ces animaux présentant des évidences de déplétion immunitaire et les PCBs ayant un effet délétère au niveau du système immunitaire des mammifères marins (de Swart *et al.*, 1994; 1995; Ross *et al.*, 1995; 1996), il a été suggéré que ces substances puissent être à l'origine d'une sensibilité particulière vis-à-vis de l'infection virale, pour ces populations vivant dans un écosystème marin très pollué. Néanmoins, aucune différence de sensibilité à l'infection n'a été observée suite à l'inoculation de PDV à 2 groupes de phoques communs, l'un étant exposé à des PCBs, l'autre pas (Harder *et al.*, 1992). De plus, les études au départ des animaux échoués ne sont pas encore conclusives (Kuiken *et al.*, 1994; Jepson *et al.*, 1999). Selon Kennedy (1999), il sera très difficile de distinguer l'effet immunosuppresseur propre à l'infection par le morbillivirus, de celui associé à l'exposition aux contaminants environnementaux. Les taux de mortalités élevés observés parmi les mammifères marins suite à l'infection par le morbillivirus résultent exclusivement de l'introduction du virus dans des populations sensibles (Kennedy, 1999), les contaminants pouvant avoir un rôle de contribution (Ross *et al.*, 2000).

Un des autres effets associés aux activités humaines est la pêche, responsable de la capture et de la mort de nombreux mammifères marins dans les filets (Baker, 1992a; Kirkwood *et al.*, 1997). Selon Van Bresseem et collaborateurs (1999), ces captures, en réduisant le nombre d'individus dans une population, et par conséquent le nombre d'individus susceptibles, pourraient empêcher l'établissement d'infections enzootiques. En effet, les

morbillivirus nécessitent des populations de grande taille pour maintenir une infection enzootique, avec une immunité persistante. Pour cette raison, les mortalités massives de mammifères marins dans les filets de pêche favoriseraient la réapparition d'épizooties (Van Bresseem *et al.*, 1999).

CONCLUSIONS

Depuis 1987, les infections par les morbillivirus sont responsables d'épizooties dans différentes populations de mammifères marins. Dans certains cas, ces infections ont été responsables de mortalités nombreuses et étendues dans certaines populations ou chez certaines espèces alors que d'autres étaient relativement résistantes. Le taux élevé de mortalité associé aux différentes épidémies est du uniquement à l'introduction du virus dans des populations indemnes (Heide-Jorgensen *et al.*, 1992; Kennedy, 1999) mais des effets synergiques des polluants ne sont pas totalement exclus (Ross *et al.*, 2000). Actuellement, le morbillivirus persiste dans certaines populations sans que des taux de mortalités importants soient rapportés (Visser *et al.*, 1993c; Domingo *et al.*, 1995; Taubenberger *et al.*, 1996). Néanmoins, progressivement, les infections se propagent géographiquement au travers les mers et les océans, et dans de nouvelles populations. En milieu aquatique, l'émergence des infections par les morbillivirus ne se limite pas aux mammifères marins *sensu stricto* mais aussi à d'autres espèces comme l'ours polaire (Follmann *et al.*, 1996). De plus, depuis plusieurs années, parmi les mammifères terrestres sauvages comme les lions du Park National du Serengeti ou en captivité (grands félins, primates,...), des épizooties apparaissent, et sont responsables de mortalités importantes (Appel, 1994; Harder et Osterhaus, 1997; Hur *et al.*, 1999), aucune zone du monde ne semblant être indemne.

Les morbillivirus peuvent représenter une menace complémentaire pour les mammifères marins, principalement pour les espèces vulnérables comme le phoque de la Caspienne (Bergman *et al.*, 1990), le phoque moine (Harwood, 1998) ou le lamantin (Duignan *et al.*, 1995c). Il est dès lors primordial de continuer à analyser

tous les individus qui s'échouent sur toutes les côtes et d'en réaliser l'autopsie ainsi que tous les examens complémentaires afin de surveiller l'évolution de ces maladies. De même, le suivi sérologique des individus vivants devrait permettre de vérifier le statut des différentes populations.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier G. Bozeret et D. Petitjean pour la recherche bibliographique, les nombreux volontaires qui collectent les mammifères marins le long des côtes belges et du nord de la France, ainsi que les étudiants du Céto-club qui assistent et participent aux autopsies. Sont également remerciés A. Villers, M. Sarlet, R. Nef, M.P. Desmecht et F. Verdebout pour l'aide technique. Le travail du groupe MARIN (*Marine Animals Research & Intervention Network*) est financé l'Etat Belge, Service Fédéraux des

Affaires Scientifiques, Techniques et Culturelles (MN/DD/51).

SUMMARY

Pathology of morbillivirus infections in marine mammals

Morbillivirus infections were described since 1988 in marine mammals including pinnipeds and cetaceans. Since, numerous outbreaks, responsible for thousands marine mammals death, as well as sporadic cases, have occurred in various populations from North Atlantic, Mediterranean Sea, Baikal Lake, Caspian Sea, and recently from northern Pacific. Clinical signs and macroscopic lesions are similar between species infected by morbillivirus and are close to those reported in dog with canine distemper. Under

microscope, characteristic lesions are interstitial bronchopneumonia, lymphoid depletion and subacute encephalitis. Syncytia and inclusion bodies are frequently observed in lesions and epithelia. Lymphoid depletion promotes secondary infections by opportunistic pathogens, responsible in many cases of the animals death. Various parameters explain the high sensibility of certain population such as the species, the naive immunological status and vectors intervention for the disease.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUILAR A., RAGA J.A. The striped dolphin epizootic in the Mediteranean sea. *Ambio*, 1993, **22** (8), 524-528.
- AGUILAR A., BORRELL A. Abnormally high polychlorinated biphenyl levels in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) affected by the 1990-1992 Mediterranean epizootic. *The Science of the Total Environment*, 1994, **154**, 237-247.
- APPEL M. Canine distemper epizootic in lions, tigers and leopards in North America. *J Vet Diagn Invest*, 1994, **6**, 277-288.
- BAKER J.R. Causes of mortality and parasites and incidental lesions in dolphins and whales from British waters. *Vet Rec*, 1992a, **130**, 569-572.
- BAKER J.R. The pathology of phocine distemper. *Sci Total Environ*, 1992b, **115**, 1-7.
- BAKER J.R., ROSS H.M. The role of bacteria in phocine distemper. *Sci Total Environ*, 1992, **115**, 9-14.
- BARRETT T., VISSER I.K.G., MAMAEV L., GOATLEY L., VAN BRESSEM M.F., OSTERHAUS A.D.M.E. Dolphin and porpoise morbilliviruses are genetically distinct from phocine distemper virus. *virology new york*, 1993, **193**;2, 1010-1021.
- BARRETT T. Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet Microbiol*, 1999, **69**, 3-13.
- BELYKH O., GOLDBERG O., LIKHOSHWAY Y., GRACHEV M. Light, electron and immuno-electron microscopy of organs from seals of Lake Baikal sampled during the morbillivirus infection of 1987-1988. *Europ J Vet Pathol*, 1997, **3**, 133-145.
- BENGSTON J.L., BOVENG P., FRANZEN U., HAVE P., HEIDE-JORGENSEN M.-P., HARKONEN T. Antibodies to canine distemper virus in Antarctic seals. *Mar Mammal Sci*, 1991, **7**, 85-87.
- BERGMAN A., JARPLID B., SVENSSON B.M. Pathological findings indicative of distemper in European seals. *Vet Microbiol*, 1990, **23**, 331-341.
- BIRKUN A., KUIKEN T., KRIVOKHIZHIN S., HAINES D.M., OSTERHAUS A.D.M.E., VAN DE BILDT M.W.G., JOIRIS C., SIEBERT U. Epizootic of morbilliviral disease in common dolphins (*Delphinus delphis ponticus*) from the Black Sea. *Vet Rec*, 1999, **144**, 85-92.
- BLIXENKRONE-MØLLER M., BOLT G., DANNE-MANN JENSEN T., HARDER T.C., SVANSSON V. Comparative analysis of the attachment protein gene (H) of dolphin morbillivirus. *Virus Res*, 1996, **40**, 47-56.
- BORISOVA T.I., LESKOVA V.V., NOVOZHILOV S.S., TITENKO A.M. Virus neutralizing antibodies to morbillivirus in a population of Baikal seals (*Phoca sibirica*). *Vopr Virusol*, 1993, **38**, 28-30.
- BUSBEE D., TIZARD I., STOTT J., FERRICK D., OTT-REEVES E. Environmental pollutants and marine mammal health: the potential impact of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons on immune system dysfunction. *J.Cetacean Res.Manage.*, 1999, **Special issue 1**, 223-248.

- CALZADA N., SORENSEN T.B., LOCKYER C. Reproductive biology of the female Mediterranean striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) from the western Mediterranean. *J Zool*, 1996, **240**, 581-591.
- CHEVILLE, N.F. Cytopathology of viral diseases. In : *Ultrastructural pathology: an introduction to interpretation*. Iowa State University Press : Ames, 1994, p. 490-615.
- CORNWELL H.J.C., ANDERSON S.S., THOMPSON P.M., MAYER S.J., ROSS H.M., POMEROY P.P., MUNRO R. The serological response of the common seal (*Phoca vitulina*) and the grey seal (*Halichoerus grypus*) to phocine distemper virus as measured by a canine distemper virus neutralisation test. *Sci Total Environ*, 1992, **115**, 99-116.
- COSBY S.L., MCQUAID S., DUFY N., LYONS C., RIMA B.K., ALLAN G.M., MCCULLOUGH S.J., KENNEDY S., SMYTH J.A., MCNEILLY F., CRAIG C., ORVELL C. Characterization of a seal morbillivirus. *Nature*, 1988, **336**, 115-116.
- COSTAS E., LOPEZ-RODAS V. Paralytic phycotoxins in monk seal mass mortality. *Vet Rec*, 1998, **142**, 643-644.
- CURRAN M.D., O'LOAN D., RIMA B.K., KENNEDY S. Nucleotide sequence analysis of phocine distemper virus reveals its distinctness from canine distemper virus. *Vet Rec*, 1990, **127:17**, 430-431.
- DAOUST P-Y, HAINES D.M., THORSEN J., DUIGNAN P.J., GERACI J.R. Phocine distemper in a harp seal (*Phoca groenlandica*) from the gulf of St. Lawrence, Canada. *J Wild Dis*, 1993, **29**, 114-117.
- DE SWART R.L., ROSS P.S., VEDDER E.J., TIMMERMAN H.H., HEISTERKAMP S., VAN LOVEREN H., OSTERHAUS A.D.M.E., REIJNDERS P.J.H., VOS J.G. Impairment of immune function in harbor seals (*Phoca vitulina*) feeding on fish from polluted waters. *Ambio*, 1994, **23:2**, 155-159.
- DE SWART R.L., ROSS P.S., TIMMERMAN H.H., VOS H.W., REIJNDERS P.J.H., VOS J.G., OSTERHAUS A.D.M.E. Impaired cellular immune response in harbour seals (*Phoca vitulina*) fed environmentally contaminated herring. *Clin Exp Immunol*, 1995, **101**, 480-486.
- DHERMAIN F., BOMPAR J.-M., CHAPPUIS G., FOLACCI M., POITEVIN F. Epizootie à morbillivirus chez les dauphins bleu-et-blanc *Stenella coeruleoalba* en Méditerranées. *Rec Med Vét*, 1994, **170**, 85-92.
- DI GUARDO G., AGRIMI U., AMADEO D., MCALISKEY M., KENNEDY S. Morbillivirus infection in a striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) from the coast of Italy. *Vet Rec*, 1992, **130**, 579-580.
- DI GUARDO G., AGRIMI U., MORELLI L., CARDETI G., TERRACCIANO G., KENNEDY S. Post mortem investigations on cetaceans found stranded on the coasts of Italy between 1990 and 1993. *Vet Rec*, 1995, **136**, 439-442.
- DIETZ R., ANSEN C.T., HAVE P., HEIDE-JORGENSEN M.-P. Clue to seal epizootic? *Nature*, 1989a, **338**, 627.
- DIETZ R., HEIDE-JORGENSEN M.-P., HARKONEN T. Mass deaths of harbor seals (*Phoca vitulina*) in Europe. *Ambio*, 1989b, **28**, 258-264.
- DIGUARDO G., AGRIMI U., MORELLI L., CARDETI G., TERRACCIANO G., KENNEDY S. Post mortem investigations on cetaceans found stranded on the coasts of Italy between 1990 and 1993. *Vet Rec*, 1995, **Vol 136**, **Iss 17**, 439-442.
- DOMINGO M., FERRER L., PUMAROLA M., MARCO A.J., PLANA J., KENNEDY S., MCALISKEY M., RIMA B.K. Morbillivirus in dolphins. *Nature*, 1990, **348**, 21.
- DOMINGO M., VISA J., PUMAROLA M., MARCO A.J., FERRER L., RABANAL R., KENNEDY S. Pathologic and immunocytochemical studies of morbillivirus infection in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*). *Vet Pathol*, 1992, **29**, 1-10.
- DOMINGO M., VILAFRANCA M., VISA J., PRATS N., TRUDGETT A., VISSER I.K.G. Evidence for chronic morbillivirus infection in the Mediterranean striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*). *Vet Microbiol*, 1995, **44**, 229-239.
- DUIGNAN P.J., GERACI J.R., RAGA J.A., CALZADA N. Pathology of morbillivirus infection in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) from Valencia and Murcia, Spain. *Can J Vet Res*, 1992, **56**, 242-248.
- DUIGNAN P.J., SADOVE S., SALIKI J.T., GERACI J.R. Phocine distemper in harbour seals (*Phoca vitulina*) from Long Island, New York. *J Wild Dis*, 1993, **29**, 465-469.
- DUIGNAN P.J., SALIKI J.T., ST.AUBIN D.J., HOUSE J.A., GERACI J.R. Neutralizing antibodies to phocine distemper virus in atlantic walrus (*Odobenus rosmannus rosmannus*) from arctic Canada. *J Wild Dis*, 1994, **30**, 90-94.
- DUIGNAN P.J., HOUSE C., GERACI J.R., DUFFY N., RIMA B.K., WALSH M.T., EARLY G., ST.AUBIN D.J., SADOVE S., KOOPMAN H., RHINEHART H. Morbillivirus infection in cetaceans of the western Atlantic. *Vet Microbiol*, 1995a, **44**, 241-249.
- DUIGNAN P.J., HOUSE C., GERACI J.R., EARLY G., COPLAND H.G., WALSH M.T., BOSSART G.D., GRAY C., SADOVE S., STAUBIN D.J., MOORE M. Morbillivirus infection in two species of pilot whales (*Globicephala* sp) from the western Atlantic. *Mar Mammal Sci*, 1995b, **Vol 11**, **Iss 2**, 150-162.
- DUIGNAN P.J., HOUSE C., WALSH M.T., CAMPBELL T., BOSSART G.D., DUFFY N., FERNANDES P.J., RIMA B.K., WRIGHT S., GERACI J.R. Morbillivirus infection in manatees. *Mar Mammal Sci*, 1995c, **Vol 11**, **Iss 4**, 441-451.
- DUIGNAN P.J., SALIKI J.T., ST.AUBIN D.J., EARLY G., SADOVE S., HOUSE J.A., KOVACS K., GERACI J.R.

- Epizootiology of morbillivirus infection in North American harbor seals (*Phoca vitulina*) and gray seals (*Halichoerus grypus*). *J Wild Dis*, 1995d, **31**, 491-501.
- DUIGNAN P.J., DUFFY N., RIMA B.K., GERACI J.R. Comparative antibody response in harbour and grey seals naturally infected by a morbillivirus. *Vet Immunol Immunopathol*, 1997a, **55**, 341-349.
- DUIGNAN P.J., NIELSEN O., HOUSE C., KOVACS K.M., DUFFY N., EARLY G., SADOVE S., ST.AUBIN D.J., RIMA B.K., GERACI J.R. Epizootiology of morbillivirus infection in harp, hooded, and ringed seals from the Canadian Arctic and western Atlantic. *J Wild Dis*, 1997b, **33**, 7-19.
- DUIGNAN, P.J. Morbillivirus infections of marine mammals. In : edited by Fowler, M.E. and Miller, R.E., *Zoo and wild animal medicine*. W.B. Saunders Company : Philadelphia, 1999, p. 497-500.
- FOLLMANN E.H., GARNER G.W., EVERMANN J.F., MCKEIRNAN A.J. Serological evidence of morbillivirus infection in polar bears (*Ursus maritimus*) from Alaska and Russia. *Vet Rec*, 1996, **138**, 615-618.
- FORSYTH M.A., BARRETT T. Evaluation of polymerase chain reaction for the detection and characterization of rinderpest and peste des petits ruminants viruses for epidemiological studies. *Virus Res*, 1995, **39**, 151-163.
- FORSYTH M.A., KENNEDY S., WILSON S., EYBATOV T., BARRETT T. Canine distemper virus in a Caspian seal. *Vet Rec*, 1998, **143**, 662-664.
- GOODHART C.B. Did virus transfer from harp seals to common seals? *Nature*, 1988, **336**, 21.
- GRACHEV M., KUMAREV V.P., MAMAEV L.V., ZORIN V.L., BARANOVA L.V., DENIKINA N.N., BELIKOV S.I., PETROV E.A., KOLESNIK V.S., KOLESNIK R.S., DOROFEEV V.M., BEIM A.M., KUDELIN V.N., NAGEIVA F.G., SIDOROV V.N. Distemper virus in Baikal seals. *Nature*, 1989, **338**, 209.
- GRIFFIN, D.E. and BELLINI, J. Measles virus. In : edited by Fields, B.N., Knipe, D.M. and Howley, P.M., *Virology*. Raven Publishers : Philadelphia, 1996, p. 1267-1312.
- GUITART R., GUERRERO X., SILVESTRE A.M., GUTIÉRREZ J.M., MATEO R. Organochlorine residues in tissues of striped dolphins affected by the 1990 Mediterranean epizootic: relationships with the fatty acid composition. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1996, **30**, 79-83.
- HARDER T.C., WILLHAUS T., FREY H., LIESS B. Morbillivirus infections of seals during the 1988 epidemic in the Bay of Heligoland: III. Transmission studies of cell culture-propagated phocine distemper virus in harbour seals (*Phoca vitulina*) and a grey seal (*Halichoerus grypus*): clinical, virological and serological results. *Journal of Veterinary Medicine Serie B*, 1990, **37**, 641-650.
- HARDER T.C., MOENNING V., GREISER-WILKE I., BARRETT T., LIESS B. Analysis of antigenic differences between sixteen phocine distemper virus isolates and other morbillivirus. *Arch Virol*, 1991, **118:3-4**, 261-268.
- HARDER T.C., WILLHAUS T., LEIBOLD W., LIESS B. Investigations on course and outcome of phocine distemper virus infection in harbour seals (*Phoca vitulina*) exposed to polychlorinated biphenyls. *J Vet Med*, 1992, **39**, 19-31.
- HARDER T.C., STEDE M., WILLHAUS T., SCHWARZ J., HEIDEMANN G., LIESS B. Morbillivirus antibodies of maternal origin in harbour seal pups (*Phoca vitulina*). *Vet Rec*, 1993, **132:25**, 632-633.
- HARDER T.C., OSTERHAUS A.D.M.E. Canine distemper virus - a morbillivirus in search of new hosts? *Trends in microbiology*, 1997, **5**, 120-124.
- HARWOOD J., CARTER S.D., HUGHES D.E., BELL S.C., BAKER J.R., CORNWELL H.J.C. Seal disease predictions. *Nature*, 1989, 339, 6227.
- HARWOOD J. What killed the monk seals? *Nature*, 1998, **393**, 17-18.
- HAVE P., NIELSEN J., BOTNER A. The seal death in Danish waters 1988 2. Virological studies. *Acta vet.scand.*, 1991, **32**, 211-219.
- HEIDE-JORGENSEN M.-P., HARKONEN T., DIETZ R., THOMPSON P.M. Retrospective of the 1988 European seal epizootic. *Dis Aquat Org*, 1992, **13**, 37-62.
- HEJE N.-I., HENRIKSEN P., AALBOEK B. The seal death in Danish waters 1988 1. Pathological and bacteriological studies. *Acta vet.scand.*, 1991, **32**, 205-210.
- HENDERSON G., TRUDGETT A., LYONS C., RONALD K. Demonstration of antibodies in archival sera from Canadian seals reactive with a European isolate of phocine distemper virus. *Sci Total Environ*, 1992, **115**, 93-98.
- HUGHES D.E., CARTER S.D., ROBINSON I., CLARKE D.D., CLARKE C.J. Anti-canine distemper virus antibodies in common and grey seals. *Vet Rec*, 1992, **130**, 449-450.
- HUR K., BAE J.-S., CHOI J.-H., KIM J.-H., KWON S.-W., LEE K.-W., KIM D.-Y. Canine distemper virus infection in binturongs (*Arctictis binturong*). *J Comp Path*, 1999, **121**, 295-299.
- JAUNIAUX T., CHARLIER G., DESMECHT M., COIGNOUL F. Lesions of morbillivirus infection in a fin whale (*Balaenoptera physalus*) stranded along the Belgian coast. *Vet Rec*, 1998, **143**, 423-424.
- JAUNIAUX T., CHARLIER G., DESMECHT M., HAELTERS J., JACQUES T., LOSSON B., VAN GOMPEL J., TAVERNIER J., COIGNOUL F. Pathological findings in two fin whales (*Balaenoptera physalus*) with evidence of morbillivirus infection. *J Comp Path*, 2000, **123**, 198-201.
- JAUNIAUX T., BOSERET G., DESMECHT M., HAELTERS J., MANTECA C., TAVERNIER J., VAN GOMPEL J., COIGNOUL F. Distemper in common seals

- (*Phoca vitulina*) stranded on the coasts of Belgium and northern France during summer 1998. *Vet Rec*, 2001, accepté
- JEPSON P.D., BENNETT P.M., ALLCHIN C.R., LAW R.J., KUIKEN T., BAKER J.R., ROGAN E., KIRKWOOD J.K. Investigating potential associations between chronic exposure to polychlorinated biphenyls and infectious disease mortality in harbour porpoises from England and Wales. *The Science of the Total Environment*, 1999, **243/244**, 339-348.
- KENNEDY S., SMYTH J.A., CUSH P.F., MCCULLOUGH S.J., ALLAN G.M., MCQUAID S. Viral distemper now found in porpoises. *Nature*, 1988a, **336**, 21.
- KENNEDY S., SMYTH J.A., MCCULLOUGH S.J., ALLAN G.M., MCNEILLY F., MCQUAID S. Confirmation of cause of recent seal deaths. *Nature*, 1988b, **335**, 404.
- KENNEDY S., SMYTH J.A., CUSH P.F., DUIGNAN P.J., PLATTEN M., MCCULLOUGH S.J., ALLAN G.M. Histopathologic and immunocytochemical studies of distemper in seals. *Vet Pathol*, 1989, **26**, 97-103.
- KENNEDY S. A review of the 1988 European seal morbillivirus epizootic. *Vet Rec*, 1990, **127**, 563-567.
- KENNEDY S., SMYTH J.A., CUSH P.F., MCALISKEY M., MCCULLOUGH S.J., RIMA B.K. Histopathological and immunocytochemical studies of distemper in harbour porpoises. *Vet Pathol*, 1991, **28**, 1-7.
- KENNEDY S., KUIKEN T., ROSS H.M., MCALISKEY M., MOFFETT D., MCNIVEN C.M., CAROLE M. Morbillivirus infection in two common porpoises (*Phocoena phocoena*) from the coasts of England and Scotland. *Vet Rec*, 1992, **131**, 286-290.
- KENNEDY S. Morbillivirus infections in aquatic mammals. *J Comp Path*, 1998, **119**, 201-225.
- KENNEDY S. Morbilliviral infections in marine mammals. *J.Cetacean Res.Manage.*, 1999, **special issue 1**, 267-273.
- KENNEDY S., KUIKEN T., JEPSON P.D., DEAVILLE R.C., FORSYTH M.A., BARRETT T., VAN DE BILDT M.W.G., OSTERHAUS A.D.M.E., EYBATOV T., DUCK A., KYDYRMANOV A., MITROFANOV I., WILSON S. Mass die-off of Caspian seals caused by canine distemper virus. *Emerging Infectious Diseases*, 2000, **6**, 637-639.
- KIRKWOOD J.K., BENNETT P.M., JEPSON P.D., KUIKEN T., SIMPSON V.R., BAKER J.R. Entanglement in fishing gear and other causes of death in cetaceans stranded on the coasts of England and Wales. *Vet Rec*, 1997, **141**, 94-98.
- KRAFFT A., LICHY J.H., LIPSCOMB T.P., KLAUNBERG B.A., KENNEDY S., TAUBENBERGER J.K. Postmortem diagnosis of morbillivirus infection in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in the Atlantic and Gulf of Mexico epizootics by polymerase chain reaction-based assay. *J Wild Dis*, 1995, **31**, 410-415.
- KROGSRUD J., EVENSEN O., HOLT G., HOIE S., MARKUSSEN N.H. Seal distemper in Norway in 1988 and 1989. *Vet Rec*, 1990, **126**, 460-461.
- KUEHL D.W., HAEBLER R. Organochlorine, organobromine, metal, and selenium residues in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) collected during an unusual mortality event in the gulf of Mexico, 1990. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1995, **28**, 494-499.
- KUIKEN T., BENNETT P.M., ALLCHIN C.R., KIRKWOOD J.K., BAKER J.R., LOCKYER C., WALTON M.J., SHELDRIK M.C. PCBs, cause of death and body condition in harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) from British waters. *Aquat.Toxicol.*, 1994a, **28**, 13-28.
- KUIKEN T., SIMPSON V.R., ALLCHIN C.R., BENNETT P.M., CODD J.A., HARRIS E.A., HOWES G.J., KENNEDY S., KIRKWOOD J.K., LAW R.J., MERRET N.R., PHILLIPS S. Mass mortality of common dolphins (*Delphinus delphis*) in south west England due to incidental capture in fishing gear. *Vet Rec*, 1994b, **22**, 81-89.
- LAMB, R.A. and KOLAKOFSKY, D. Paramyxoviridae: The viruses and their replication. In : edited by Fields, B.N., Knipe, D.M. and Howley, P.M., *Virology*. Raven Publishers : Philadelphia, 1996, p. 1177-1204
- LIPSCOMB T.P., KENNEDY S., MOFFETT D., FORD B.K. Morbilliviral disease in an Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) from the Gulf of Mexico. *J Wild Dis*, 1994a, **30(4)**, 572-576.
- LIPSCOMB T.P., SCHULMAN F.Y., MOFFETT D., KENNEDY S. Morbilliviral disease in Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from the 1987-1988 epizootic. *J Wild Dis*, 1994b, **30**, 567-571.
- LIPSCOMB T.P., KENNEDY S., MOFFETT D., KRAFFT A., KLAUNBERG B.A., LICHY J.H., REGAN G.T., WORTHY G.A.J., TAUBENBERGER J.K. Morbilliviral epizootic in bottlenose dolphins of the gulf of Mexico. *J Vet Diagn Invest*, 1996, **8**, 283-290.
- LYONS C., WELSH M.J., THORSEN J., RONALD K., RIMA B.K. Canine distemper virus isolated from a captive seal. *Vet Rec*, 1993, **132**, 487-488.
- MAHY B.W.J., BARRETT T., EVANS S., ANDERSON E.C., BOSTOCK C.J. Characterization of a seal morbillivirus. *Nature*, 1988, **336**, 115.
- MAMAIEV L.V., DENIKINA N.N., BELIKOV S.I., VOLCHKOV V.E., VISSER I.K.G., FLEMING M., KAI C., HARDER T.C., LIESS B., OSTERHAUS A.D.M.E., BARRETT T. Characterisation of morbilliviruses isolated from Lake Baikal seals (*Phoca sibirica*). *Vet Microbiol*, 1995, **Vol 44, Iss 2-4**, 251-259.
- MAMAIEV L.V., VISSER I.K.G., BELIKOV S.I., DENIKINA N.N., HARDER T.C., GOATLEY L., RIMA B.K., EDGINTON B., OSTERHAUS A.D.M.E., BARRETT T. Canine distemper virus in lake Baikal seals (*Phoca sibirica*). *Vet Rec*, 1996, **138**, 437-439.
- MARKUSSEN N.H., HAVE P. Phocine distemper virus infection in harp seals (*Phoca groenlandica*). *Mar Mammal Sci*, 1992, **8**, 19-26.

- MCCULLOUGH S.J., MCNEILLY F., ALLAN G.M., KENNEDY S., SMYTH J.A., COSBY S.L., MCQUAID S., RIMA B.K. Isolation and characterization of a porpoise morbillivirus. *Arch Virol*, 1991, **118**, 247-252.
- MCGOUTRY C. Species jump may be responsible for seals' virus infection. *Nature*, 1988, **335**, 3.
- MOUTOU F. Epizootie virale chez le phoque veau marin (*Phoca vitulina*) en 1988. Aspects épidémiologiques. *Vet Res*, 1993, **24**, 159-167.
- MUNRO R., ROSS H.M., CORNWELL C., GILMOU R. J. Disease conditions affecting common seals (*Phoca vitulina*) around the Scottish mainland, September-November 1988. *Sci Total Environ*, 1992, **115**, 67-82.
- MUNSON L., CALZADA N., KENNEDY S., SORENSSEN T.B. Luteinized ovarian cysts in Mediterranean striped dolphins. *J Wild Dis*, 1998, **34**, 656-660.
- MÜLLER G., SIEBERT U., WÜNSCHMANN A., ARTELT A., BAUMGARTNER W. Immunohistochemical and serological investigation of morbillivirus infection in harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) from the German Baltic and North Sea. *Vet Microbiol*, 2000, **75**, 17-25.
- NIELSEN O., STEWART R.E.A., MEASURES L., DUGNAN P.J., HOUSE C. A morbillivirus antibody survey of Atlantic walrus, narwhal and beluga in Canada. *J Wild Dis*, 2000, **36**, 508-517.
- NUNOYAT T., TAJIMA M., ISHIKAWA Y., SAMEJIMA T., ISHIKAWA H., HASEGAWA K. Occurrence of a canine distemper-like disease in aquarium seals. *Jpn.J.Vet.Sci.*, 1990, **52**, 469-477.
- O'SHEA T.J. PCBs not to blame. *Science*, 2000, **288**, 1965-1966.
- ORVELL C., BLIXENKRONE-MØLLER M., SVANSON V., HAVE P. Immunological relationships between phocid and canine distemper virus studied with monoclonal antibodies. *J Gen Virol*, 1990, **71:9**, 2085-2092.
- OSTERHAUS A.D.M.E., GROEN J., DE VRIES I., UYTDEHAAG F.G.C.M., KLINGEBORN B., ZARNKE R. Canine distemper virus in seals. *Nature*, 1988, **335**, 403-404.
- OSTERHAUS A.D.M.E., VEDDER E.J. Identification of virus causing recent seal deaths. *Nature*, 1988, **335**, 20.
- OSTERHAUS A.D.M.E., GROEN J., UYTDEHAAG F.G.C.M., VISSER I.K.G., V.D.BILDT M.W.G., BERGMAN A., KLINGEBORN B. Distemper virus in Baikal seals. *Nature*, 1989, **339**, 209-210.
- OSTERHAUS A.D.M.E., GROEN J., NIESTERS H., VAN DE BILDT M.W.G., MARTINA B., VEDDER E.J., VOS J.G., VAN EGMOND H., ABOU SIDI B., ELY OULD BARHAM M. Morbillivirus in monk seal mass mortality. *Nature*, 1997, **388**, 838-839.
- OSWEILER, G.D., CARSON, T.L., BUCK, W.B. and VAN GELDER, G.A. Organophosphorus and carbamate insecticides. In : *Clinical and diagnostic veterinary toxicology*. Kendall Hunt : Dubuque, 1985, p. 298.
- POHLMAYER G., POHLENZ J., LIEBLER E. Alterations of the gut associated lymphoid tissue (GALT) in harbor seals (*Phoca vitulina vitulina*) during the epidemic in 1988. *Schweiz.arch.Tierheilk.*, 1990, **132**, 453-454.
- POHLMAYER G., POHLENZ J., WOHLSEIN P. Intestinal lesions in experimental phocine distemper : light microscopy, immunohistochemistry and electron microscopy. *J Comp Path*, 1993, **109**, 57-69.
- REIDARSON T.H., MCBAIN J., HOUSE C., KING D.P., STOTT J.L., KRAFFT A., TAUBENBERGER J.K., HEYNING J., LIPSCOMB T.P. Morbillivirus infection in stranded common dolphins from the Pacific Ocean. *J Wild Dis*, 1998, **34**, 771-776.
- RIMA B.K., COSBY S.L., DUFFY N., LYONS C., O'LOAN D., KENNEDY S., MCCULLOUGH S.J., SMYTH J.A., MCNEILLY F. Humoral immune response in seals infected by phocine distemper virus. *Res Vet Sci*, 1990, **49**, 114-116.
- RIMA B.K., CURRAN M.D., KENNEDY S. Phocine distemper virus, the agent responsible for the 1988 mass mortality of seals. *The Science of the Total Environment*, 1992, **115:1-2**, 45-55.
- ROSS P.S., VISSER I.K.G., BROEDERS H.W.J., VAN DE BILDT M.W.G., BOWEN W.D., OSTERHAUS A.D.M.E. Antibodies to phocine distemper virus in Canadian seals. *Vet Rec*, 1992, **130**, 514-516.
- ROSS P.S., DESWART R.L., REIJNDERS P.J.H., VANLOVEREN H., VOS J.G., OSTERHAUS A.D.M.E. Contaminant-related suppression of delayed-type hypersensitivity and antibody responses in harbor seals fed herring from the Baltic Sea. *Environ Health Perspect*, 1995, **Vol 103, Iss 2**, 162-167.
- ROSS P.S., DESWART R.L., TIMMERMAN H.H., REIJNDERS P.J.H., VOS J.G., VANLOVEREN H., OSTERHAUS A.D.M.E. Suppression of natural killer cell activity in harbour seals (*Phoca vitulina*) fed Baltic Sea herring. *Aquat Toxicol*, 1996, **Vol 34, Iss 1**, 71-84.
- ROSS P.S., VOS J.G., BIRNBAUM L.S., OSTERHAUS A.D.M.E. PCBs are a health risk for humans and wildlife. *Science*, 2000, **289**, 1878-1879.
- SCHULMAN F.Y., LIPSCOMB T.P., MOFFETT D., KRAFFT A., LICHY J.H., TSAI M.M., TAUBENBERGER J.K., KENNEDY S. Histologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction studies of Bottlenose dolphins from the 1987-1988 United States Atlantic coast epizootic. *Vet Pathol*, 1997, **34**, 288-295.
- SCHULMAN F.Y., LIPSCOMB T.P. Dermatitis with invasive ciliated protozoa in dolphins that died during the 1987-1988 Atlantic Bottlenose dolphin morbilliviral epizootic. *Vet Pathol*, 1999, **36**, 171-174.
- SCHUMACHER U., HORNY H.-P., HEIDEMANN G., SCHULTZ W., WELSCH U. Histopathological findings in harbour seals (*Phoca vitulina*) found dead on the German North Sea coast. *J Comp Path*, 1990, **102**, 299-309.

- STONE R. Canine virus blamed in Caspian seal deaths. *Science*, 2000, **289**, 2017-2018.
- STUEN S., HAVE P., OSTERHAUS A.D.M.E., ARNEMO J.M., MOUSTGAARD A. Serological investigation of virus infections in harp seals (*Poca groenlandica*) and hooded seals (*Cystophora cristata*). *Vet Rec*, 1994, **134**, 502-503.
- SVANSSON V., BLIXENKRONE-MØLLER M., SKIRNISSON K., HAVE P., HEJE N.-I., NIELSEN J., LUND E. Infection studies with canine distemper virus in harbour seals. *Arch Virol*, 1993, **131**, 349-359.
- TAUBENBERGER J.K., TSAI M., KRAFFT A., LICHY J.H., REID H.A., SCHULMAN F.Y., LIPSCOMB T.P. Two morbilliviruses implicated in bottlenose dolphin epizootics. *Emerging Infectious Diseases*, 1996, **2**,
- TAUBENBERGER J.K., TSAI M., ATKIN J., FANNING T.G., KRAFFT A., MOELLER R.B., KODSI S.E., MENSE M.G., LIPSCOMB T.P. Molecular genetic evidence of a novel morbillivirus in a long-finned pilot whale (*Globicephalus melas*). *Emerging Infectious Diseases*, 2000, **6**, 42-45s.
- THOMPSON P.M., CORNWELL H.J.C., ROSS H.M., MILLER D. Serologic study of phocine distemper in a population of harbour seals in Scotland. *J Wild Dis*, 1992, **28**, 21-27.
- TITENKO A.M., BORISOVA T.I., BEIM A.M., NOVOZHIOV S.S., KUDELIN V.N., ZORIN V.L., KUMAREV V.P., KOLESNIK R.S. Experimental infection of seal (*Phoca sibirica*) with morbillivirus. *Vopr Virusol*, 1991, **36**, 511-512.
- TRUDGETT A., LYONS C., WELSH M.J., DUFFY N., MCCULLOUGH S.J., MCNEILLY F. Analysis of a seal and a porpoise morbillivirus using monoclonal antibodies. *Vet Rec*, 1991, **128**, 61.
- TSUR I., YAKOBSON B., ELAD D., MOFFETT D., KENNEDY S. Morbillivirus infection in a bottlenose dolphin from the Mediterranean sea. *Europ J Vet Pathol*, 1997, **3**, 83-85.
- UCHIDA K., HORII Y., MURAKAMI N., YAMAGUCHI R., TATEYAMA S., MURANAKA M. Non-purulent meningoencephalomyelitis of a Pacific striped dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*). The first evidence of morbillivirus infection in a dolphin at the Pacific Ocean around Japan. *J.Vet.Med.Sci.*, 1999, **61**, 159-162.
- VAN BRESSEM M.F., VISSER I.K.G., DE SWART R.L., ÖRVELL C., STANZANI L., ANDROUKAKI E., SIAKAVARA K., OSTERHAUS A.D.M.E. Dolphin morbillivirus in different parts of the Mediterranean sea. *Arch Virol*, 1993, **129**, 235-242.
- VAN BRESSEM M.F., VAN WAEREBEEK K., FLEMING M., BARRETT T. Serological evidence of morbillivirus infection in small cetaceans from the Southeast Pacific. *Vet Microbiol*, 1998, **59**, 89-98.
- VAN BRESSEM M.F., VAN WAEREBEEK K., RAGA J.A. A review of virus infections of cetaceans and the potential impact of morbilliviruses, poxviruses and papillomaviruses on host population dynamics. *Dis Aquat Org*, 1999, **38**, 53-65.
- VAN DE BILDT M.W.G., MARTINA B.E.E., VEDDER E.J., KOMNENOU A., SIDI B.A., JIDDOU A.B., BARHAM M.E.O., NIESTERS H.G.M., OSTERHAUS A.D.M.E. Identification of morbilliviruses of probable cetacean origin in carcasses of Mediterranean monk seals (*Monachus monachus*). *Vet Rec*, 2000, **146**, 691-694.
- VISSER I.K.G., KUMAREV V.P., ÖRVELL C., DE VRIES P., BROEDERS H.W.J., VAN DE BILDT M.W.G., GROEN J., TEPPEMA J.S., BURGER M.C., UYTDEHAAG F.G.C.M., OSTERHAUS A.D.M.E. Comparison of two morbilliviruses isolated from seals during outbreaks of distemper in North West Europe and Siberia. *Arch Virol*, 1990, **111**, 149-164.
- VISSER I.K.G., TEPPEMA J.S., OSTERHAUS A.D.M.E. Virus infections of seals and other pinnipeds. *Reviews in medical microbiology*, 1991, **2:2**, 105-114.
- VISSER I.K.G., VAN BRESSEM M.F., BARRETT T., OSTERHAUS A.D.M.E. Morbillivirus infections in aquatic mammals. *Vet Res*, 1993a, **24**, 169-178.
- VISSER I.K.G., VAN BRESSEM M.F., DE SWART R.L., VAN DE BILDT M.W.G., VOS H.W., VAN DER HEIJDEN R.W.J., SALIKI J.T., ÖRVELL C., KITCHING P., KUIKEN T., BARRETT T., OSTERHAUS A.D.M.E. Characterization of morbilliviruses isolated from dolphins and porpoises in Europe. *J Gen Virol*, 1993b, **74**, 631-641.
- VISSER I.K.G., VEDDER E.J., VOS H.W., VAN DE BILDT M.W.G., OSTERHAUS A.D.M.E. Continued presence of phocine distemper virus in the Dutch Wadden Sea seal population. *Vet Rec*, 1993c, **133**, 320-322.