

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHESE

Stratégies de prévention des avortements provoqués par les herpèsvirus et les pestivirus de ruminants

THIRY E.

Virologie-Epidémiologie

Département des maladies infectieuses et parasitaires

Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège,

Boulevard de Colonster, 20, B43b,

B-4000 Liège, Belgique

Correspondance : etienne.thiry@ulg.ac.be

RESUME : Les herpèsvirus bovins 1 et 4 (BoHV-1, BoHV-4) et l'herpèsvirus caprin (CpHV-1) sont tous les trois responsables d'avortements. Lors d'infection à BoHV-1, ils sont observés dans un contexte de rhinotrachéite infectieuse bovine. Par contre, le BoHV-4 n'est pas un facteur de risque très élevé de l'avortement. L'infection à CpHV-1 n'est pas observée actuellement en Belgique et en France. Les pestivirus bovin (virus de la diarrhée virale bovine) et ovin (virus de la maladie des frontières) provoquent des avortements principalement durant la première partie de la gestation. Au niveau collectif, la prévention des avortements par ces virus repose sur le contrôle de la circulation virale par la vaccination ou l'élimination des animaux porteurs persistants. Au niveau individuel, l'immunisation par des vaccins inactivés permet l'induction d'une réponse humorale avec des taux élevés d'anticorps neutralisants, aptes à prévenir la virémie et donc l'infection fœtale.

INTRODUCTION

De nombreux virus sont responsables d'avortement chez les ruminants. Dans les régions tempérées, ce sont principalement les herpèsvirus et les pestivirus qui y sont le plus souvent impliqués. Ces virus partagent des propriétés pathogéniques. Après multiplication au niveau du site primaire d'infection, ils induisent des virémies associées aux cellules mononucléées sanguines (Nettleton et Entrican, 1995 ; Smith, 1997). La présence de cellules infectées au niveau de l'artère utérine est vraisemblablement responsable de l'infection transplacentaire, par des mécanismes encore hypothétiques, qui relèvent de l'infection des cellules endothéliales ou du passage de cellules infectées au travers de l'endothélium vasculaire, tel que proposé pour le virus de la

maladie d'Aujeszky (Nauwynck, 1997). Les pestivirus et herpèsvirus sont responsables d'infections croisées entre différentes espèces de ruminants, démontrées soit expérimentalement soit en conditions naturelles : par exemple, le pestivirus bovin est fréquemment isolé du mouton (Pratelli *et al.*, 2001 ; Thiry et Buonavoglia, 2002), et les herpèsvirus bovins 1 et 4 sont capables d'infecter les ovins et les caprins (Thiry *et al.*, 2002). Cet article envisage une approche comparative des pathogénies et des modes de prévention des avortements causés par ces deux groupes de virus, qui est justifiée par des similitudes concernant leurs propriétés pathogéniques et leur propension à étendre leur spectre d'hôtes à plusieurs espèces de ruminants (Thiry et Lemaire, 2001).

LES HERPÈSVIROSES

Les virus impliqués

Deux herpèsvirus sont principalement impliqués dans les avortements bovins : l'herpèsvirus bovin 1 (BoHV-1), responsable de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR) et l'herpèsvirus bovin 4 (BoHV-4). Ces deux virus appartiennent à deux sous-familles différentes chez les *Herpesviridae* : le BoHV-1 fait partie des *Alphaherpesvirinae*, avec un tropisme plus prononcé pour les cellules épithéliales et nerveuses (revue : Thiry *et al.*, 1999b). Le virus s'établit à l'état latent dans les neurones ganglionnaires. Le BoHV-4 appartient aux *Gammaherpesvirinae*, ce qui se traduit par un tropisme particulier envers les cellules mononucléées, lymphocytes et monocytes-macrophages (revue : Thiry *et al.*, 2000).

L'herpèsvirus de la chèvre (CpHV-1) appartient également à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Ce virus est étroitement apparenté au BoHV-1 et partage le même tropisme pour les cellules épithéliales et nerveuses (revue : Engels et Thiry, 2000).

Herpèsvirus bovin 1

La rhinotrachéite infectieuse bovine est provoquée par BoHV-1. Le même virus est responsable de la vulvovaginite infectieuse pustuleuse (IPV, *infectious pustular vulvovaginitis*). Il est également associé à d'autres maladies. Deux sous-types de BoHV-1 (sous-types 1 et 2) peuvent être distingués par leur génotype. Le sous-type 1 comprend en majeure partie les souches isolées du tractus respiratoire supérieur lors d'épisodes cliniques d'IBR, mais aussi les souches isolées de fœtus avortés. Le sous-type 2 comprend de nombreuses souches génitales isolées lors d'épisodes d'IPV. Cependant l'association entre génotype et forme de maladie doit être interprétée avec prudence. De plus, les souches de BoHV-1 sont très proches les unes des autres, tant du point de vue génomique qu'en ce qui concerne l'antigénicité (revue : Lemaire *et al.*, 1994).

Herpèsvirus bovin 4

Le BoHV-4 est un herpèsvirus répandu dans le monde entier. Face à une infection par le BoHV-4, il est nécessaire de s'interroger sur le caractère pathogène du virus et de son implication dans la maladie observée. Certaines souches de BoHV-4 ont été isolées de bovins malades, d'autres ont été isolées de bétail apparemment sain ou même de culture de cellules primaires. En effet, le virus est associé aux cellules mononucléées sanguines et peut donc se retrouver dans tous les tissus de l'animal infecté, sans qu'il soit pour autant responsable de maladie. De plus, peu d'isolats de BoHV-4 sont réellement pathogènes. Néanmoins, le BoHV-4 est de plus en plus impliqué dans des affections du tractus génital femelle : métrite *post partum*, vulvovaginite et avortement (Thiry *et al.*, 1989). La métrite *post partum* a été reproduite expérimentalement (Wellemans *et al.*, 1986).

Herpèsvirus caprin

La répartition géographique de l'infection de la chèvre par le CpHV-1 n'a pas fait l'objet d'une étude systématique. Cependant, les données existantes suggèrent une distribution mondiale avec des prévalences variables. Le virus se dissémine principalement durant la période de reproduction, mais pas durant les saisons de mise-bas et de lactation, ce qui peut être expliqué par une réactivation de virus latent à cause du stress provoqué par la saillie, suivie de la réexcrétion de virus dans le sperme. Cette observation suggère que la transmission vénérienne peut être la voie principale d'entrée du virus et du maintien de l'infection dans un troupeau.

Des données séroépidémiologiques préliminaires et non publiées suggèrent que l'infection virale est surtout présente dans le bassin méditerranéen : Italie (Buonavoglia *et al.*, 1996), Espagne et Grèce (Koptopoulos *et al.*, 1988). Elle n'a pas encore été identifiée en France et en Belgique. Le CpHV-1 provoque une maladie généralisée chez le chevreau, de la vulvovaginite et de l'avortement chez la chèvre.

Avortements provoqués par l'herpèsvirus bovin 1

L'avortement est consécutif à une infection primaire de la vache gestante et à la virémie transitoire qui s'ensuit. Dans les conditions actuelles d'élevage, l'avortement est donc la conséquence d'une infection respiratoire. En cas de forme génitale ou IPV, l'infection fœtale ne se produit pas par une infection directe de l'utérus, mais par l'intermédiaire d'une virémie. Le fait que des souches de sous-type 1 soient isolées de manière prédominante d'avortons plaide aussi en faveur d'une infection respiratoire comme élément initiateur de l'avortement (Lemaire *et al.*, 1994 ; Thiry *et al.*, 1997a).

Même si une virémie s'observe après réactivation d'un virus latent, la latence virale n'est pas considérée comme un risque d'avortement. Des souches de faible virulence peuvent aussi induire l'avortement : d'anciennes souches vaccinales sont pathogènes pour le fœtus, mais elles ne sont plus utilisées actuellement (Mc Feely *et al.*, 1968).

L'avortement, consécutif à l'infection du fœtus, est décrit lors d'épidémie d'IBR (forme respiratoire). Il se produit habituellement entre quatre et sept mois de gestation. Le BoHV-1 peut également provoquer des mortalités embryonnaires chez la vache ou la génisse infectée précocement après la saillie. L'infection de vaches durant le dernier trimestre de la gestation peut conduire, en plus des avortements, à des mortalités soit néonatales, soit dans les 12 jours qui suivent la naissance (Thiry *et al.*, 1997a).

Après passage transplacentaire du BoHV-1, le fœtus est infecté et meurt avant de développer une réponse immune suffisante, complète et de longue durée. Ce type d'avortement peut survenir plusieurs jours, voire parfois plusieurs semaines après l'infection de la vache. Même lorsque le fœtus est immunocompétent, la réponse immune est insuffisante pour le protéger de l'infection par une souche virulente de BoHV-1 qui conduit à la mort par une atteinte généralisée où le virus exerce son action cytolytique dans tous les organes du fœtus. Le fœtus présente des lésions de nécrose multifocale généralisée, avec une réaction inflammatoire modérée (Thiry *et al.*, 1984).

Avortements provoqués par l'herpèsvirus bovin 4

La sensibilité des cellules endothéliales bovines à l'infection par le BoHV-4 suggère le passage du virus des cellules mononucléées sanguines à l'endothélium vasculaire, ouvrant la voie à l'infection de tissus et d'organes variés. Le virus infecte en effet diverses cellules épithéliales et fibroblastiques *in vitro* et *in vivo*. De plus, il peut passer la barrière placentaire et infecter le fœtus chez la vache gravide. La réplication du génome viral exige aussi des cellules en division active, principalement en phase S du cycle cellulaire, cellules rencontrées en grand nombre dans le fœtus (Vanderplasschen *et al.*, 1995; Thiry *et al.*, 2000).

Le virus a été isolé d'avortons bovins, notamment associé au virus de la diarrhée virale bovine. L'inoculation d'une souche de BoHV-4 isolée de cas de métrite à différentes périodes de gestation a produit la mort de deux fœtus entre 3 et 4 mois de gestation. Aucun signe n'était observé chez les

vaches infectées à 7 mois de gestation (Kendrick *et al.*, 1976). Le rôle du BoHV-4 dans l'avortement bovin n'est cependant pas définitivement élucidé bien que des évidences épidémiologiques plaident pour son intervention en Belgique. Des taux élevés d'anticorps anti-BoHV-4 sont associés à l'avortement bovin entre 5 et 9 mois de gestation. L'avortement à BoHV-4 survient donc chez des vaches déjà séropositives. Il se produit tardivement par rapport à l'infection virale et cette observation ne permet donc pas d'exclure l'hypothèse qu'il soit provoqué par la réactivation d'un virus latent chez la vache gravide (Czaplicki et Thiry, 1998).

Avortements provoqués par l'herpèsvirus caprin

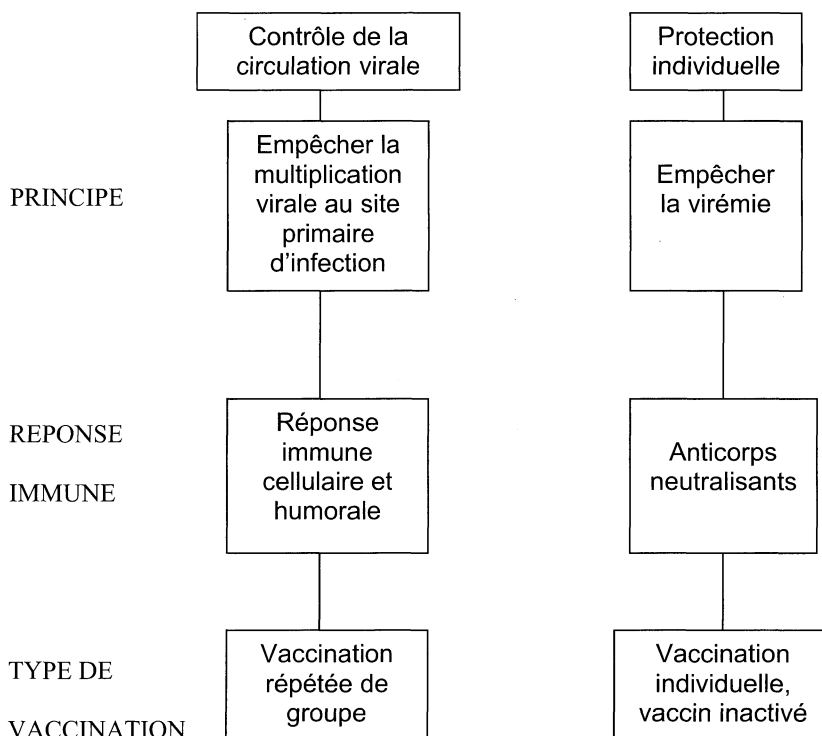
La dissémination virale est initiée dans l'organisme par une virémie associée aux leucocytes, qui peut mener à une infection généralisée et l'avortement par passage de la barrière placentaire. La dissémination virale semble dépendre de la voie d'infection : la généralisation de l'infection se produit après infection orale ou nasale et non après l'infection génitale (Tempesta *et al.*, 2002).

Les avortements dus au CpHV-1 se produisent durant la deuxième moitié de la gestation, la plupart survenant peu avant la parturition. Il n'y a pas de signes prémonitoires. Les fœtus ne montrent pas de lésions macroscopiques. Cependant de la nécrose multifocale est décelée par examen histopathologique du foie, des poumons et de la rate. Des hémorragies peuvent être observées dans le poumon. Des exsudats sanguinolents peuvent être retrouvés dans les cavités corporelles (Engels et Thiry, 2000 ; Keuser *et al.*, 2002).

Vaccination contre l'herpèsvirus bovin 1

La prophylaxie médicale de l'IBR repose sur la vaccination. Les vaccins dirigés contre le BoHV-1 existent depuis longtemps et ont démontré leur efficacité dans la prévention des signes cliniques. Cette approche prophylactique subit actuellement une mutation profonde. Dorénavant, les vaccins ne seront plus seulement destinés à protéger les bovins des maladies induites par le BoHV-1, ils seront également utilisés pour réduire la cir-

Tableau I : Stratégies vaccinales pour contrôler l'avortement par l'herpèsvirus bovin 1.



culution du virus (Thiry *et al.*, 1999b ; Limbourg *et al.*, 2002).

La vaccination contre l'IBR doit rencontrer deux critères d'efficacité : la protection clinique contre les conséquences néfastes de l'infection et la protection virologique contre la circulation de virus. Aucun vaccin actuel ne peut assurer une protection virologique complète. Il faut lui associer un protocole de vaccinations répétées, plus contraignant que le programme de vaccination conventionnel. Il faut aussi le compléter par de strictes mesures sanitaires et hygiéniques qui diminuent le risque de contamination (Thiry *et al.*, 1997b).

La vaccination dans le cadre de la prévention de l'avortement concerne la génisse et la vache avant saillie ou insémination. L'immunisation doit protéger l'animal contre la virémie et le passage transplacentaire. Le protocole idéal consiste en une primo-vaccination réalisée durant la première année de vie suivie d'une injection de rappel avant la gestation. Les vaccins inactivés sont les mieux adaptés, car ils induisent une forte immunité humorale, indispensable pour contrôler la virémie (Tableau I).

Prévention des infections à herpèsvirus

Le contrôle de l'IBR peut être envisagé de différentes manières. Pendant de nombreuses années, seule la vaccination était utilisée dans le but de réduire les conséquences cliniques de l'infection virale. Récemment, plusieurs pays européens ont éradiqué l'infection et ont stimulé la mise sur pied de programme de contrôle dans d'autres Etats-membres de l'Union européenne. Le Danemark, la Suède et la Finlande sont indemnes de l'infection. L'Autriche a un programme d'éradication approuvé par la Commission européenne et est déjà engagée très loin dans l'élimination de l'infection. En Belgique, la prévalence d'exploitations séropositives est très élevée : $67 \pm 5 \%$, avec une séroprévalence individuelle de $35,9 \pm 0,9 \%$, mais cette prévalence inclut aussi tous les animaux vaccinés, or la vaccination contre l'IBR est une pratique très courante (Boelaert *et al.*, 2000). La même situation prévalait aux Pays-Bas avant le début du plan de lutte, où 85 % des exploitations laitières étaient séropositives. La France occupe une situation intermédiaire parmi les pays européens. En effet, la prévalence de cheptels séropositifs est de 10 à 15 %. Cette valeur nationale cache cependant de grandes disparités entre départements, depuis les

départements bretons ou franc-comtois pratiquement indemnes jusqu'aux bassins allaitants où des prévalences de troupeaux séropositifs supérieures à 40 % peuvent être rencontrées (Thiry *et al.*, 1999b).

L'infection à BoHV-4 est répandue en Belgique. Une étude ancienne rapporte 29 % d'exploitations séropositives (Van Malderen *et al.*, 1986). Il n'existe pas de vaccins spécifiques et, de plus, l'absence de parenté antigénique avec le BoHV-1 ne permet pas d'utiliser les vaccins contre l'IBR pour protéger les bovins de l'infection par le BoHV-4. Son contrôle est donc assuré dans une ferme par des mesures exclusivement hygiéniques. Les animaux infectés de manière latente sont identifiés par un examen sérologique positif et séparés du groupe de bovins séronégatifs, ou mieux, éliminés du troupeau. Il faut être particulièrement attentif aux vaches post-parturientes séropositives, qui sont susceptibles d'excréter de grandes quantités de virus, de manière prolongée, dans les exsudats utérins lors de métrite. Cependant, les mesures de contrôle prennent surtout en compte la transmission directe du virus par voie respiratoire et doivent empêcher les contacts directs entre animaux séropositifs et séronégatifs, ce qui est très difficile à réaliser. La transmission indirecte est prévenue par l'utilisation de matériel distinct pour les deux groupes d'animaux (Thiry *et al.*, 2000).

Il existe un vaccin inactivé expérimental contre le CpHV-1 qui protège contre l'infection intranasale ou intravaginale (Tempesta *et al.*, 2001). Son efficacité dans le cadre de la prévention de l'avortement n'a pas été étudiée. La protection conférée envers le CpHV-1 par les vaccins dirigés contre le BoHV-1 n'a jamais été étudiée, même si cette hypothèse est étayée par la parenté étroite entre les deux virus. La prévention des avortements à CpHV-1 est donc essentiellement réalisée par le contrôle de l'infection. Les précautions sont de nature hygiénique : un troupeau est maintenu séronégatif en achetant uniquement des animaux séronégatifs. Lorsqu'un troupeau séropositif présente des cas d'infections généralisées chez les chevreux, la dissémination du virus peut être maîtrisée par la désinfection des locaux et l'isolement des chèvres gravides avant la mise-bas (Engels et Thiry, 2000).

LES PESTIVIROSES

Les virus impliqués

Le virus de la diarrhée virale bovine – maladie des muqueuses

Le virus de la diarrhée virale bovine – maladie des muqueuses (BVD-MD, *bovine viral diarrhoea – mucosal disease*) appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre *Pestivirus*, dont font aussi partie deux virus connus de longue date : le virus de la peste porcine classique et le virus de la maladie des frontières ou *Border disease virus* (virus BD) chez le mouton. Le virus BVD-MD se caractérise par l'existence de deux biotypes, cytopathogène et non cytopathogène, différenciables en culture cellulaire. Les deux biotypes sont isolés de bovins atteints de maladie des muqueuses, alors que les animaux infectés de manière persistante n'hébergent que le biotype non cytopathogène.

Deux génotypes sont retrouvés chez le bétail, les types I et II. Ces génotypes sont également distingués par des modifications au niveau d'épitopes neutralisables situés sur la glycoprotéine E2. Certaines souches de type II ont été associées au syndrome hémorragique, provoqué par une infection postnatale et décrit dans des épisodes graves avec un taux de mortalité s'élevant jusqu'à 25 %. Cependant, il ne faut pas, de manière simpliste, associer la gravité de l'infection au type de souche. Des souches hypervirulentes de virus BVD-MD, associées soit au syndrome hémorragique, soit à une pneumopathie, soit à une diarrhée virale bovine, peuvent présenter l'un ou l'autre de ces deux génotypes. La répartition géographique de ces souches de types I et II n'est pas identique. Bien que les souches de type II soient plus prévalentes en Amérique du Nord, elles sont aussi présentes en Europe (Thiry *et al.*, 1999a).

Le virus de la maladie des frontières

Le virus de la maladie des frontières (virus BD) est le pestivirus du mouton, apparenté au virus BVD-MD et au virus de la peste porcine classique. Il possède la même organisation génomique que le virus BVD-MD. Le virus existe sous de nombreuses souches de biotype non cytopathogène. Exceptionnellement des biotypes cytopathogènes peuvent être isolés (Nettleton, 1998).

Avortements provoqués par le virus BVD-MD

Le virus BVD-MD présente un tropisme pour les cellules épithéliales et les cellules mononucléées sanguines. Le virus pénètre au niveau d'une muqueuse, oro-nasale, conjonctivale ou génitale, site de multiplication primaire. Le virus atteint les amygdales en cas d'infection oro-nasale, qui est la voie d'entrée la plus fréquente. Deux à quatre jours plus tard, il se dissémine par virémie libre et associée aux cellules mononucléées sanguines et se localise notamment au niveau de la muqueuse intestinale. Le biotype cytopathogène se multiplie très peu chez le bovin en primo-infection et n'est pratiquement pas réisolé. Au contraire, le biotype non cytopathogène est excrété par voie nasale et produit une virémie plus longue (Lambot *et al.*, 1998). Les souches cytopathogènes constituent donc une impasse épidémiologique (Thiry *et al.*, 1999a).

Chez les vaches gestantes, le virus atteint le placenta et infecte le fœtus avec pour conséquences l'avortement, des anomalies congénitales ou le développement d'une infection persistante. Les souches non cytopathogènes sont responsables des virémies et de la contamination du fœtus. L'avortement survient durant les six premiers mois de gestation. Les avortements décrits durant le dernier tiers de gestation sont peut-être liés au virus BVD-MD, mais ne sont pas évocateurs. La vache avorte entre 10 et 60 jours après l'infection. Le fœtus expulsé est fréquemment momifié. Une série de plusieurs avortements est évocatrice de l'infection par le virus BVD-MD. Cependant, le fœtus infecté après 150 à 180 jours de gestation ne présente plus de lésions (Nettleton et Entrican, 1995) (fig.1).

Avortements provoqués par le virus de la maladie des frontières

Le virus BD infecte le mouton par voie respiratoire. L'infection postnatale est habituellement subclinique. Une légère hyperthermie et une leucopénie due à une diminution des lymphocytes B et T sont observées durant la période de virémie, à savoir 3 à 14 jours après l'infection. Elles disparaissent rapidement avec le développement d'une réponse immune protectrice. Une grave épidé-

mie s'est cependant déclarée en France en 1983 à la suite d'infections postnatales par des souches de virulence élevée. En effet les virus isolés durant l'épidémie d'Aveyronite étaient associés à des cas d'entérocolite accompagnée de leucopénie. Une de ces souches provoque un taux de mortalité de 50 % après infection postnatale d'agneaux de trois à cinq mois (Nettleton, 1998).

L'infection de la brebis gestante est aussi subclinique, mais le virus gagne le placenta et infecte le fœtus en une semaine. L'issue de l'infection fœtale dépend de la souche, de la dose de virus et de l'âge au moment de l'infection.

L'infection de l'embryon ou du fœtus de moins de 60 à 80 jours provoque la mort embryonnaire ou fœtale dans 50 % des cas. La résorption fœtale ou des avortements précoces peuvent passer inaperçus. Le fœtus peut être momifié ou l'avortement peut survenir tardivement par rapport au moment d'infection ; la mortinatalité est consécutive à une infection en fin de gestation. Les autres fœtus résistent à l'infection aiguë mais développent une infection persistante. Les agneaux qui naissent en étant porteurs persistants (infectés persistants immunotolérants, IPI) ont un sort différent selon la virulence de la souche virale. Les souches très virulentes provoquent une déficience en myéline dans le système nerveux central (ce qui explique les tremblements) et une augmentation du nombre de follicules pileux primaires (qui est responsable de l'aspect hirsute). Les souches peu virulentes installent une infection persistante sans signes cliniques. Les agneaux sont IPI et le restent toute leur vie (Nettleton, 1998 ; Nettleton et Entrican, 1995) (fig. 2).

L'issue est moins prédictible lorsque l'infection se produit aux alentours de 60 à 80 jours de gestation, alors que le système immunitaire se développe. Les mortalités fœtales sont plus rares. Certains agneaux naissent en étant IPI alors que d'autres naissent séropositifs. Des anomalies congénitales telles que de l'hypoplasie cérébelleuse et des déformations des membres sont observées. A la naissance, ces agneaux souffrent de graves troubles locomoteurs et possèdent souvent des taux élevés d'anticorps spécifiques. La faible virulence de certaines souches virales explique

que des agneaux infectés de manière persistante ne montrent presque pas de signes cliniques.

Après 80 jours de gestation, l'infection fœtale est contrôlée par la réponse immune. La mort fœtale est rare. L'agneau naît en bonne santé, sans virémie, et avec des anticorps spécifiques. Chez ces agneaux, l'antigène viral peut persister jusqu'à un an dans des zones d'artérite nodulaire au niveau de petites et moyennes artères du système nerveux central et d'autres organes. Ces lésions sont probablement dues à une réponse immune de type cellulaire.

Un nombre excessif d'avortements, de naissances prématurées et de naissances d'agneaux chétifs ou malformés sont des signes de maladie des frontières (Nettleton, 1998).

Vaccination contre le virus BVD-MD

Chez la génisse et la vache, la primovaccination consiste en deux injections à trois semaines d'intervalle, la deuxième injection pratiquée pas moins de dix jours avant la saillie ou l'insémination artificielle. Les rappels de vaccination sont administrés deux semaines avant la fécondation. La primovaccination de la génisse peut être indiquée dès l'âge de six mois, après la disparition de l'immunité maternelle. Elle permet de pratiquer une seule injection de rappel avant que la génisse ne soit saillie. Dans tous les cas, il faut se référer à la notice des vaccins.

Il faut insister sur le fait que la vaccination protège difficilement tout le cheptel. Dans une exploitation où la présence d'IPI est suspectée, la réussite de la vaccination dépend de leur élimination préalable (Tableau II).

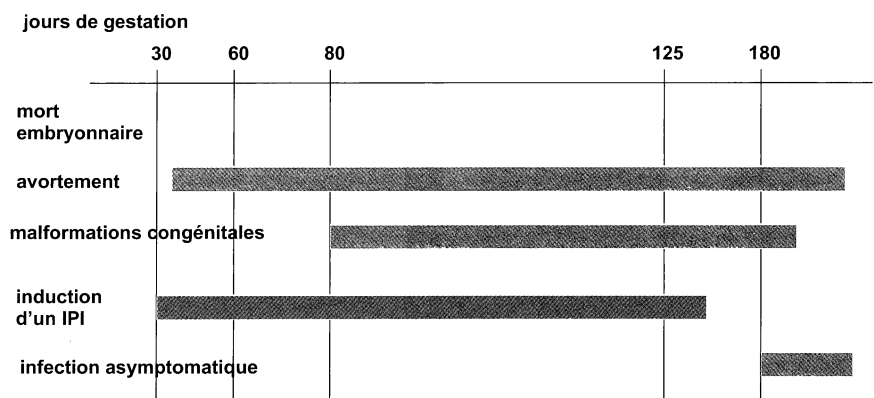


Figure 1 : conséquences pathologiques de l'infection du fœtus bovin par le virus BVD selon le moment de gestation

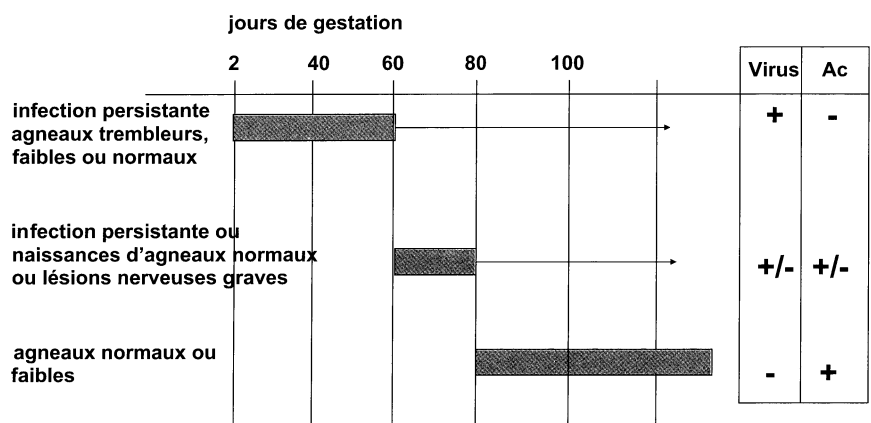
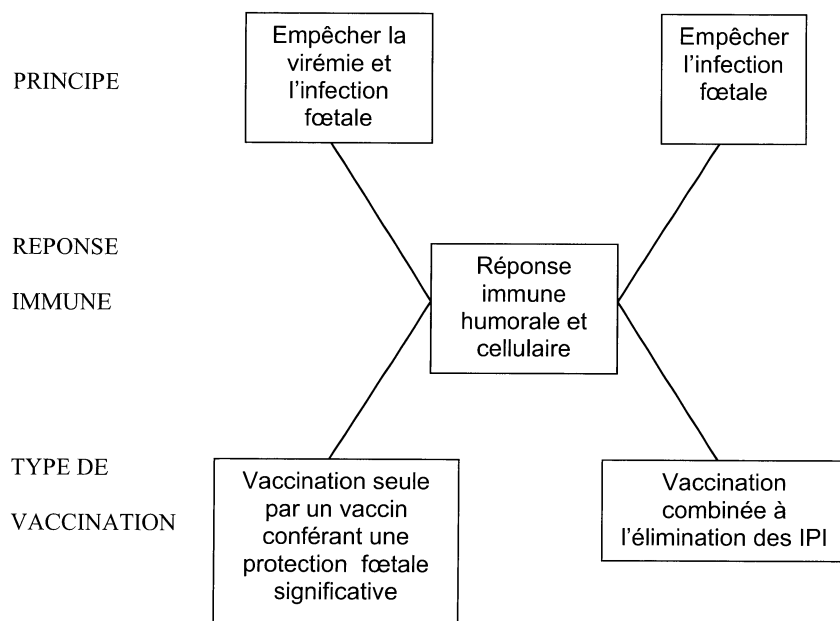


Figure 2 : conséquences pathologiques de l'infection du fœtus ovin par le virus de la maladie des frontières selon le moment de gestation

Tableau II : Stratégies vaccinales pour contrôler l'avortement par le virus de la diarrhée virale bovine. Certains vaccins ne contrôlent pas la virémie, mais empêchent cependant l'infection fœtale.



La protection conférée par le vaccin est en grande partie dépendante d'une réponse immune dirigée contre la glycoprotéine virale E2 (gp53). Les souches contenues dans les vaccins BVD-MD doivent permettre une immunisation envers un large spectre de souches de pestivirus d'antigénicités diverses incluant les deux génotypes I et II (Thiry *et al.*, 1997c ; Thiry *et al.*, 1999a).

Prévention des infections à pestivirus

Le contrôle de l'infection par les pestivirus ovin et bovin se base essentiellement sur l'élimination des IPI et les méthodes pour empêcher leur apparition. Lorsque les IPI sont éliminés, les veaux naissant jusqu'à huit mois plus tard ou les agneaux naissant jusqu'à quatre mois plus tard doivent également être contrôlés par le test d'antigénémie. Les introductions et réintroductions d'animaux doivent être surveillées par des contrôles sérologiques et d'antigénémie. Une attention particulière doit être portée à l'introduction de vaches ou de brebis gestantes séropositives. Il existe le risque qu'elles aient été infectées durant la gestation et qu'elles donnent naissance à un jeune IPI. Le

veau ou l'agneau sera contrôlé à la naissance par un test d'antigénémie (Thiry *et al.*, 1999a).

CONCLUSIONS

Les herpesvirus et pestivirus sont responsables d'avortements, parmi les autres signes cliniques et lésions provoqués par leurs infections. Ces infections présentent un dénominateur commun, qui repose sur le site d'infection primaire. Celui-ci est essentiellement respiratoire. Si, dans de rares cas, il est génital, l'infection du fœtus ne se fait pas par propagation directe du virus dans l'utérus, mais par l'intermédiaire d'une phase de virémie associée aux cellules mononucléées. Les stratégies à adopter pour la prévention du passage transplacentaire de ces virus reposent sur une immunisation limitant la multiplication virale au site primaire d'infection et empêchant la virémie de s'installer. La stratégie vaccinale doit être complétée par des mesures qui contrôlent la circulation de ces virus dans les effectifs de vaches ou de brebis.

SUMMARY

Strategies of prevention of abortions caused by ruminant herpesviruses and pestiviruses.

Bovine herpesviruses 1 and 4 (BoHV-1 and BoHV-4) and caprine herpesvirus (CpHV-1) are responsible of abortion. Abortions caused by BoHV-1 happen during outbreaks of infectious bovine rhinotracheitis whereas BoHV-4 is associated with abortion but is not a very high risk factor. CpHV-1 infection is not yet identified in Belgium and in France. Bovine and ovine pestiviruses, bovine viral diarrhea and Border disease viruses, respectively, provoke abortions mainly during the first half of gestation. At the herd level, the prevention of abortion caused by these viruses can be achieved by the control of virus circulation with the help of vaccination or the elimination of persistently infected animals. At the individual level, immunisation with inactivated vaccines induces a high humoral response with high levels of neutralising antibodies, able to prevent the viremia and foetus infection.

BIBLIOGRAPHIE

- BOELAERT F., BIRONT P., SOUMARE B., DISPAS M., VAN OPDENBOSCH E., VERMEERSCH J.P., RASKIN A., DUFÉY J., BERKVEN S. D., KERKHOF S. P. Prevalence of bovine herpesvirus 1 in the Belgian cattle population. *Prev. Vet. Med.*, 2000, **45**, 285-295.
- BUONAVOGLIA C., TEMPESTA M., CAVALLI A., VOIGT V., BUONAVOGLIA D., CONSERVA A., CORRENTE M. Reactivation of Caprine herpesvirus 1 in latently infected goats. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, **19**, 275-281.
- CZAPLICKI G., THIRY E. An association exists between bovine herpesvirus 4 seropositivity and abortion in cows. *Prev. Vet. Med.*, 1998, **33**, 235-240.
- ENGELS M., THIRY E. L'infection de la chèvre par l'herpèsvirus caprin de type 1. *Point Vét.*, 2000, **31**, 37-42.
- KENDRICK J.W., OSBURN B.I., KRONLUND N. Pathogenicity studies of a bovine herpesvirus. *Theriogenology*, 1976, **6**, 447-462.
- KEUSER V., GOGÉV S., SCHYNTS F., THIRY E. Demonstration of generalized infection with caprine herpesvirus 1 diagnosed in an aborted caprine fetus by PCR. *Vet. Res. Comm.* 2002, **26**, 221-226.
- KOPOPOULOS G., PAPANASTASOPOULOU M., PAPADOPOULOS O., LUDWIG H. The epizootology of caprine herpesvirus (BoHV-6) infections in goat populations in Greece. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1988, **11**, 199-205.
- LAMBOT M., JORIS E., DOUART A., LYAKU J., LETESSON J.-J., PASTORET P.-P. Evidence for biotype-specific effects of bovine viral diarrhoea virus on biological responses in acutely infected calves. *J. Gen. Virol.*, 1998, **79**, 27-30.
- LEMAIRE M., PASTORET P.-P., THIRY E. Le contrôle de l'infection par le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine. *Ann. Méd. Vét.*, 1994, **138**, 167-180.
- LIMBOURG B., KERKHOF S. P., MASSARD C., MICHELET S., SAEGERMAN C., THIRY E. Avantages et inconvénients d'un plan de lutte contre la rhinotrachéite infectieuse bovine en Belgique. *Ann. Méd. Vét.*, 2002, **147**, 57-69.
- Mc FEELY R.A., MERRIT A.M., STEARLY E.L. Abortion in a dairy herd vaccinated for infectious bovine rhinotracheitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1968, **152**, 657-661.
- NAUWYNCK H.J. Functional aspects of Aujeszky's disease (pseudorabies) viral proteins with relation to invasion, virulence and immunogenicity. *Vet. Microbiol.*, 1997, **55**, 3-11.
- NETTLETON P.F. Border disease in sheep. *Vet. Res.*, 1998, **29**, 327-34.
- NETTLETON P.F., ENTRICAN G. Ruminant pestiviruses. *Br. Vet. J.*, 1995, **151**, 615-642.
- PRATELLI A., MARTELLA V., CIRONE F., BUONAVOGLIA D., ELIA G., TEMPESTA M., BUONAVOGLIA C. Genomic characterization of pestiviruses isolated from lambs and kids in southern Italy. *J. Virol. meth.*, 2001, **94**, 81-85.
- SMITH K.C. Herpesviral abortion in domestic animals. *Vet. J.*, 1997, **153**, 253-268.
- TEMPESTA M., CAMERO M., GRECO G., PRATELLI A., MARTELLA V., BUONAVOGLIA C. A classical inactivated vaccine induces protection against caprine herpesvirus 1 infection in goats. *Vaccine*, 2001, **19**, 3860-3864.
- TEMPESTA M., GRECO G., PRATELLI A., BUONAVOGLIA D., CAMERO M., MARTELLA V., BUONAVOGLIA C. Reactivation of caprine herpesvirus 1 in experimentally infected goats. *Vet. Rec.*, 2002, **150**, 116-117.
- THIRY E., LEMAIRES M. Infection de ruminants par des herpèsvirus hétérologues. *Point Vét.*, 2001, **32**, 20-25.
- THIRY E., BUONAVOGLIA C. La maladie des frontières (Border disease) chez les ovins. *Point Vét.*, 2002, sous presse.
- THIRY E., BUBLOT M., DUBUISSON J., PASTORET P.-P. Bovine herpesvirus 4 (BoHV-4) infections of cattle. In: G. Wittmann (Ed.), Herpesvirus diseases of cattle, horses, and pigs. Kluwer Academic Publishers : Norwell, 1989, 96-115.
- THIRY E., DETILLEUX P., DE VRIESE A., PIRAK M., PASTORET P.-P. La rhinotrachéite infectieuse bovine en période néonatale : revue et exposé d'un cas. *Ann. Méd. Vét.*, 1984, **128**, 33-40.
- THIRY E., LEMAIRES M., SCHYNTS F., VANDERHEIJDEN N., MEYER G., DISPAS M., PASTORET P.-P. La rhinotrachéite infectieuse bovine : caractéristiques du virus, l'infection et ses manifestations cliniques. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 1997a, **4**, 7-16.
- THIRY E., LEMAIRES M., SCHYNTS F., VANDERHEIJDEN N., MEYER G., DISPAS M., PASTORET P.-P. Les différents vaccins disponibles contre la rhinotrachéite infectieuse bovine. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 1997b, **4**, 69-75.
- THIRY E., PASTORET P.-P., DISPAS M., HAMERS C., LAMBOT M., LECOMTE C., LEMAIRES M., SCHYNTS F., VANDERHEIJDEN N. Le rôle de la vaccination dans la prévention des maladies respiratoires d'origine virale chez les bovins. In : Les troubles respiratoires des bovins. Société française de Buiatrie, 1997c, pp 278-299.
- THIRY E., HAMERS C., DEHAN P., PASTORET P.-P. Progrès récents en virologie et immunologie du virus de la diarrhée virale bovine – maladie des muqueuses. In : Journées Nationales GTV-INRA, Cellules somatiques du lait, antibiothérapie et antibiorésistance, SNGTV, 1999a, pp 307-312.
- THIRY E., LEMAIRES M., SCHYNTS F., MEYER G., DISPAS M., GOGÉV S. Les conséquences de l'infection des bovins par le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine. *Point Vét.*, 1999b, **30**, 279-286.
- THIRY E., MARKINE-GORIAYNOFF N., MINNER F., PASTORET P.-P., VANDERPLASSCHEN A. L'herpèsvirus bovin de type 4 : virus pathogène ou passager ? *Point Vét.*, 2000, **31**, 593-599.
- THIRY E., KEUSER V., TEMPESTA M. Les herpèsviroses des petits ruminants. *Point Vét.*, 2002, sous presse.
- VAN MALDEREN G., VAN OPDENBOSCH E., WELLEMANS G. Bovien herpes virus 1 en 4 : een sero-epidemiologisch onderzoek van de Belgische rundveestapel. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.*, 1986, **56**, 364-371.

VANDERPLASSCHEN A., GOLTZ M., LYAKU J., BENARAF A., BUHK H.-J., THIRY E., PASTORET P.-P. The replication in vitro of the gammaherpesvirus bovine herpesvirus 4 is restricted by its DNA synthesis dependence on the S phase of the cell cycle. *Virology*, 1995, **213**, 328-340.

WELLEMAN G., VAN OPDENBOSCH E., MAMMERICKX M. Inoculation expérimentale du virus LVR 140 (herpès bovin IV) à des vaches gestantes et non gestantes. *Ann. Rech. Vét.*, 1986, **17**, 89-94.

■ **1. DÉNOMINATION:** AMOXYCILLINE 70 % Kela, poudre soluble.

■ **2. COMPOSITION:** 1 gramme de poudre contient : Amoxycilline trihydratée eq. 700 mg Amoxycilline - Natrii carbonas monohydratus - Silica colloidalis anhydrica - Lactosum q.s.

■ **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour l'administration orale.

■ **4. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES:**

1. Pharmacodynamique: L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique à large spectre et est acidorésistante. Elle inhibe la synthèse peptidoglycane à la hauteur de la paroi cellulaire bactérienne et a une action bactéricide rapide. L'amoxicilline est active contre de nombreux germes Gram-positifs et Gram-négatifs. Pour une meilleure compréhension du spectre anti-bactérien de l'amoxicilline, les germes et les valeurs CMI indicatifs sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

GERMES	CMI (µg/ml)	GERMES	CMI (µg/ml)
Germes Gram-positifs		Germes Gram-négatifs	
<i>Streptococcus</i> spp.	0.01 - 0.10	<i>Hemophilus</i> spp.	0.01 - 0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.5 - 1.25	<i>Pasteurella</i> spp.	0.1 - 0.5
<i>Streptococcus</i> gr. D	0.1 - 0.5	<i>Escherichia coli</i>	5.0
<i>Staphylococcus</i> spp. (souches sensibles à la pénicilline)	0.05 - 1.25	<i>Salmonella</i> spp.	0.25 - 1.25
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	≤ 0.1	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	5
<i>Corynebacterium bovis</i>	0.4	<i>Proteus mirabilis</i>	1.25 - 2.5
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0.02	<i>Moraxella bovis</i>	0.4
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.1	<i>Dichelobacter nodosus</i>	0.01 - 0.2
<i>Bacillus anthracis</i>	0.25	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.1
<i>Clostridium perfringens</i>	0.05	<i>Serpulina hyodysenteriae</i>	0.8

Pseudomonas, *Klebsiella*, la plupart du genre de *Proteus* (à l'exception de *Proteus mirabilis* non-producteur de pénicillinase) et les *Staphylococcus*, producteurs de pénicillinase, sont résistants. La résistance aux pénicillines aminées est en général déterminée par la production de pénicillinase codée sur les plasmides et se manifeste le plus chez les enterobacteriaceae (*E. coli*, *Salmonella* spp. Groupe B) et les staphylococcus. A titre indicatif, quelques CMI des germes récemment isolés des porcs sont résumés ci-dessous :

Les CMI des germes isolés des porcs

GERMES	Répartition	CMI Amoxicilline (µg/ml) CMI ₅₀ (*)	CMI ₉₀ (**)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	≤ 0.06 - > 64	≤ 0.5 - 1	≤ 0.5 - 1
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0.5 - > 64	≤ 0.5	1
<i>Salm. choleraesuis</i>	≤ 0.5 - > 64	> 64	> 64
<i>Streptococcus suis</i>	≤ 0.125 - 256	0.125	32

(*) CMI₅₀ : CMI à laquelle ≥ 50% des germes sont sensibles à l'amoxicilline.

(**) CMI₉₀ : CMI à laquelle ≥ 90% des germes sont sensibles à l'amoxicilline.

2. Pharmacocinétique: Après l'administration orale, l'amoxicilline est mieux résorbée et pénètre mieux dans les tissus que l'ampicilline. La résorption dans le tube digestif est peu influencée par la présence de la nourriture. (Disponibilité biologique : ± 60% chez la volaille). Chez les porcs, des doses singulières de 10 mg amoxicilline/kg P.V. provoquent des concentrations maximales d'environ 2,5 à 3 µg/ml. Les taux sériques thérapeutiques (> 0,5 µg/ml) persistent pendant 6-8 heures. Amoxicilline 70% Kela a été administrée aux porcs par l'eau de boisson à un dosage de 30 mg/kg P.V. par jour (en 2 périodes de 12 heures) pendant 5 jours. Les concentrations plasmatiques moyennes étaient entre 0,3 et 0,45 µg/ml avant le départ de chaque nouvelle période de médication et étaient entre ± 1 et 1,6 µg/ml à la fin de chaque période de médication. La liaison d'amoxicilline aux protéines sériques est de 30%. Les concentrations dans le foie, la bile, les reins, l'urine, les tissus intestinaux et les fèces sont considérablement plus élevées que dans le sang. Des concentrations thérapeutiques y peuvent être atteintes même contre des bactéries moins sensibles (par exemple contre des germes entéropathogènes du tube digestif). Bien que les concentrations dans l'appareil respiratoire soient plus basses que dans le sang, elles sont généralement plus élevées que les valeurs CMI de plusieurs pathogènes respiratoires. L'amoxicilline n'est pratiquement pas métabolisée et la fraction résorbée est principalement excrétée dans l'urine sous forme active, à un degré moindre dans la bile. La partie non-résorbée est excrétée par les fèces.

■ **5. DONNÉES CLINIQUES:**

5.1. Espèces animales auxquelles est destiné le produit: Porcs, volaille (poules).

5.2. Indications thérapeutiques: Pour le traitement des infections causées par des germes sensibles à l'amoxicilline.

5.3. Contre-indications: Ne pas administrer aux animaux connus pour leur hypersensibilité aux pénicillines et céphalosporines. Ne pas administrer aux ruminants. Certainement ne pas administrer aux rongeurs.

5.4. Effets indésirables: Des réactions allergiques peuvent se manifester rarement. Des effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée) peuvent se manifester.

5.5. Précautions particulières de l'emploi: Il est recommandé de contrôler régulièrement la sensibilité *in vitro* des germes pathogènes isolés. Les installations d'eau (réservoirs, tuyaux, télines, etc.) devraient être convenablement nettoyées après la cessation de la médication.

5.6. Usage pendant la lactation et la gestation: Il n'y a aucune preuve que l'amoxicilline causerait des effets tératogènes, ni que la reproduction serait influencée négativement. L'administration pendant la gestation et la lactation n'est pas contre-indiquée.

5.7. Interactions: Ne pas administrer avec des antibiotiques principalement bactériostatiques (par exemple les tétracyclines, les macrolides) (possibilité d'antagonisme).

5.8. Posologie et voie d'administration: L'amoxicilline 70% Kela poudre soluble est administrée par la voie orale.

■ Porcs: ± 10 à 20 mg d'amoxicilline par kg P.V. par jour ou 15 à 30 mg d'AMOXYCILLINE 70% poudre par kg P.V. par jour pendant 4 à 5 jours. A administrer dans la nourriture ou dans l'eau de boisson.

■ Poules: 14 mg d'amoxicilline par kg P.V. par jour ou 20 mg d'AMOXYCILLINE 70% poudre par kg P.V. par jour pendant 5 jours. A administrer dans l'eau de boisson.

Dans le cas de médication par l'eau de boisson, il est conseillé de calculer la quantité totale de poudre soluble d'AMOXYCILLINE 70% nécessaire pour le traitement de tout le groupe pour une journée. La formule suivante peut être utilisée:

$$\frac{\text{Dose d'AMOXYCILLINE 70\% (mg/kg)} \times \text{Poids corporel moyen (kg)} \times \text{Nombre d'animaux}}{1000} = \dots \text{grammes nécessaires par jour}$$

Le taux d'incorporation par 1000 litres d'eau peut être calculé avec la formule suivante:

$$\frac{\text{Dose d'AMOXYCILLINE 70\% (mg/kg)} \times \text{Poids corporel moyen (kg)} \times \text{Nombre d'animaux}}{\text{Consommation totale d'eau en litres par jours}} = \dots \text{grammes par 1000 litres}$$

La quantité de poudre soluble d'AMOXYCILLINE 70% calculée est tout d'abord mélangée avec environ 10 litres d'eau potable jusqu'à l'obtention d'une solution homogène et ensuite est ajoutée à l'eau de boisson qui sera totalement consommée endéans les 12 heures chez les porcs et endéans les 2 heures (jusqu'à 12 heures au maximum) chez la volaille. De l'eau non médicamenteuse devrait être fournie pour le reste de la journée. L'eau médicinale non-utilisée doit être renouvelée après 12 heures. Chez les poules, la dose journalière totale peut être administrée dans une portion de l'eau de boisson qui sera consommée endéans les 2 heures. Il est conseillé de ne pas abreuver les poules 2 heures avant l'administration de l'eau médicamenteuse.

5.9. Surdosage: L'amoxicilline sous forme de trihydrate est une substance très peu toxique chez les animaux non-hypersensibles aux pénicillines et céphalosporines. Antidote: anaphylaxie: l'adrénaline i.m. ou i.v.; réactions allergiques de la peau: antihistaminiques et/ou corticostéroïdes.

5.10. Mises en garde particulières à chaque espèce animale: aucune.

5.11. Délais d'attente: Abatage: porcs : 2 jours et poules : 1 jour. Ne pas utiliser chez les poules pondeuses quand les œufs sont destinés à la consommation humaine.

5.12. Précautions particulières de prendre par la personne qui administre le produit aux animaux: Une dermatite de contact allergique peut se manifester chez des personnes, qui fréquemment sont en contact avec cet antibiotique. C'est pourquoi, le contact direct avec la poudre doit être évité.

■ **6. 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES:**

6.1. Incompatibilités: Une température et humidité élevées ont un effet négatif sur la stabilité.

6.2. Stabilité: 2 ans.

6.3. Précautions particulières de conservation: Conserver à la température ambiante (15-25°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de la portée des enfants.

6.4. Conditionnement: Sacs laminés d'aluminium contenant 100, 143, 500, 714, 1000, 1429 ou 2000 grammes de poudre.

6.5. Titulaire d'enregistrement, fabricant: KELA S.A., Sint-Lenaartseweg 48, B-2320 Hoogstraten.

6.6. Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits: Des précautions doivent être prises de façon à ne pas polluer l'environnement avec le produit.

■ **7. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES:**

7.1. Délivrance: sur prescription du vétérinaire.

7.2. Dernière mise à jour de la notice: 24/04/2001

KELA
veterinaria

Distributeur:

Kela Veterinaria s.a.

Industriepark West 68 ■ B-9100 SINT-NIKLAAS ■ Tel.: 03/780.63.90