

# La pathogénie et l'épidémiologie de l'infection par le virus BVD

P.F. NETTLETON\*, R.M. BARLOW\*, A.C. GARDINER\*,  
P.P. PASTORET\*\*, E. THIRY\*\*

\* Moredun Research Institute,  
408 Gilmerton Road, Edinburgh, Scotland.

\*\* Chaire de Virologie, Immunologie et Pathologie des maladies virales,  
Faculté de Médecine Vétérinaire, Ulg.,  
Rue des Vétérinaires 45, B-1070 Bruxelles.

## INTRODUCTION

La diarrhée virale, la « X » disease et la maladie des muqueuses sont les noms qui ont été donnés à des maladies entériques transmissibles du bétail, apparemment nouvelles, décrites pour la première fois dans plusieurs régions de l'Amérique du Nord (Olafson *et al.*, 1946 ; Childs, 1946 ; Ramsey et Chivers, 1953). Les expressions diarrhée à virus ou diarrhée à virus bovine (BVD) et maladie des muqueuses (MD) ont été confirmées par une série de premières descriptions dans 18 autres pays du monde (Mills *et al.*, 1965), dont la Belgique. Pendant un certain temps, on a pensé qu'il existait au moins deux entités séparées, mais les similitudes cliniques et lésionnelles entre les deux syndromes furent bientôt admises et le nom de complexe BVD-MD a été introduit très tôt dans une revue (Pritchard, 1963). Des virus furent isolés d'animaux souffrant de

BVD (Baker *et al.*, 1954 ; Gillespie *et al.*, 1960) ou de MD (Underhahl, 1957) et des examens sérologiques démontrèrent que ces divers virus, ainsi que d'autres isolats, étaient antigéniquement apparentés (Gillespie *et al.*, 1961). Une parenté fut également démontrée entre des virus isolés de cas de BVD ou de MD aux USA, en Allemagne de l'Ouest, en Ecosse et en Angleterre (Kniazeff *et al.*, 1961). Pour des raisons de préséance historique, le virus de référence pour les deux syndromes a été dénommé virus BVD (BVDV).

Des enquêtes sérologiques ont démontré que le virus BVD est universellement répandu dans les populations bovines (Saurat *et al.*, 1972). Le virus est antigéniquement apparenté à celui de la peste porcine classique (Darbyshire, 1960) et à celui de la maladie de Border du mouton (Plant *et al.*, 1973). Les trois agents appartiennent au genre des *Pestivirus*, de la famille des *Togaviridae* (Porterfield *et al.*, 1978). Le virus BVD peut également infecter le mouton (Ward, 1971 ; Snow-

down *et al.*, 1975) et le porc (Stewart *et al.*, 1975) et des résultats sérologiques suggèrent que des virus apparentés existaient également chez diverses espèces de ruminants sauvages (Hamblin et Hedger, 1979 ; Karstad, 1981).

### **PATHOGENIE DES MALADIES DU BETAIL PROVOQUEES PAR OU ASSOCIEES A L'INFECTION PAR LE VIRUS BVD**

Le caractère ubiquitaire du virus, qui souvent n'est pas en relation avec une maladie, implique que beaucoup d'infections doivent être subcliniques. Le virus BVD provoque des maladies entériques, tout autant qu'il est un important responsable de maladie congénitale (Kahrs, 1973). Le virus a également été impliqué dans une affection respiratoire, une maladie néonatale et de l'infertilité, mais son rôle dans ces divers syndromes n'est pas clairement défini. De même, son rôle en tant d'immunodépresseur réclame des éclaircissements.

Les conséquences les plus sérieuses de l'infection surviennent lorsque le virus BVD infecte des animaux sensibles en début de gestation. L'infection expérimentale de femelles gestantes a montré que le virus peut être à l'origine d'une grande variété de maladies fœtales, allant de la mort fœtale suivie d'avortement jusqu'à la naissance de veaux cliniquement normaux, dont certains peuvent être infectés de manière persistante par le virus BVD tout en restant en bonne santé pendant des années (Coria et McClurkin, 1978a). La découverte de l'existence de pareils animaux a permis de mieux comprendre certaines formes de l'infection par le virus BVD demeurées inexpliquées jusqu'alors.

Cette brève revue de la pathogénie et de l'épidémiologie du virus BVD met

l'accent sur le rôle clé de l'infection qu'il provoque.

### **L'INFECTION CONGENITALE**

Une excellente revue de cet aspect de l'infection par le virus BVD a été récemment publiée par Van Oirschot (1983).

#### **La voie d'infection**

La voie d'infection fœtale la plus importante est la voie transplacentaire. Le contact de femelles gestantes sensibles avec le virus ou leur exposition à un aérosol virulent provoque une virémie s'accompagnant d'une extension de l'infection au placenta. Il s'ensuit une placentite qui, si elle est sévère, peut conduire à la mort fœtale et à l'avortement. Cependant, plus communément, le virus se multiplie dans le tissu caronculaire et traverse le placenta jusqu'au fœtus. L'infection maternelle est ordinairement bénigne ou subclinique.

#### **L'infection fœtale**

L'infection fœtale peut se traduire par une mortalité prénatale, mais beaucoup de veaux naissent vivants. Certains d'entre eux peuvent présenter des malformations congénitales évidentes mais d'autres sont cliniquement normaux. Les animaux sévèrement affectés meurent à la naissance ou peu après ou restent si chétifs qu'ils sont éliminés. Les autres présentent une croissance normale mais développent tardivement une maladie soudaine des mois ou des années après la naissance, alors que certains restent cliniquement normaux pendant des années.

Le résultat d'une infection intra-utérine dépend pour une grande part du stade de développement fœtal au moment de l'infection : les pires conséquences surviennent à la suite d'une exposi-

tion au début de la gestation. Les infections expérimentales ont montré que la sensibilité décroît avec l'âge du fœtus. De neuf mères infectées durant le premier trimestre de la gestation, six fœtus ont été expulsés, momifiés, mort-nés ou présentaient des tares congénitales et seulement trois veaux apparemment normaux sont nés ; quatorze vaches infectées durant le deuxième et le troisième trimestre donnèrent toutes naissance à des veaux cliniquement normaux (Kendrick, 1971). Des observations similaires ont été rapportées lors d'autres expériences menées parallèlement en infectant des fœtus *in utero* et en les prélevant à différents intervalles après l'infection (Casaro *et al.*, 1971).

Le résultat de l'infection fœtale est influencé non seulement par l'âge mais aussi par la virulence du virus, le génotype du fœtus et sa capacité de réparer les dommages provoqués. L'âge auquel le fœtus accède à l'immunocompétence détermine de manière critique la distribution et la persistance du virus qui, elle-même, décide en définitive de l'étendue des dommages chez le fœtus. Des réponses immunitaires spécifiques au virus BVD ont été détectées chez tous les fœtus inoculés au 135<sup>e</sup>-150<sup>e</sup> jour de gestation (Ohmann *et al.*, 1982) ; mais certains veaux nés de mères inoculées aussi précocement qu'au 86<sup>e</sup>-100<sup>e</sup> jour de gestation possédaient également des anticorps spécifiques du virus BVD (Kendrick, 1971 ; Braun *et al.*, 1973 ; Done *et al.*, 1980 ; Mc Clurkin *et al.*, 1984).

Une accumulation d'observations convergentes tendent à montrer que l'infection du fœtus après six mois de gestation ne provoque que rarement une maladie et induit une réponse immunitaire spécifique similaire à celle de la période post-natale, de telle sorte que les veaux nais-

sent pourvus d'anticorps neutralisants (Ward *et al.*, 1969 ; Braun *et al.*, 1973 ; Brown *et al.*, 1979).

Les fœtus exposés à certaines souches du virus BVD entre trois et six mois de gestation peuvent présenter à la naissance des lésions du système nerveux central et des lésions oculaires. Les lésions décrites au niveau du système nerveux central sont principalement de la dégénérescence ou de l'hypoplasie cérébelleuse (Ward, 1969 ; Brown *et al.*, 1973) mais de la démyélinisation a également été observée au niveau de la moelle épinière (Done *et al.*, 1980). Les lésions oculaires comprennent de l'atrophie rétinienne, de l'inflammation du nerf optique, de la cataracte et de la microphtalmie s'accompagnant de dysplasie rétinienne (Bistner *et al.*, 1970). Les lésions cérébelleuses ont été considérées comme trop sévères que pour être le seul fruit de la destruction cellulaire directe par le virus : elles ont été interprétées comme étant la conséquence d'une vasculite qui provoquerait un œdème folial entraînant une destruction cérébelleuse sévère (Brown *et al.*, 1973). Certains ont invoqué une participation immunitaire à l'origine de la vasculite (Brown *et al.*, 1974). Des preuves indirectes viennent à l'appui de cette hypothèse : on observe régulièrement que les animaux présentant pareilles lésions sont dépourvus de virus, mais possèdent à la naissance des anticorps neutralisant le virus BVD. Occasionnellement, ces animaux présentent à la fois du virus et des anticorps, mais en général, la présence d'anticorps neutralisants s'accompagne de l'impossibilité d'isoler du virus des tissus fœtaux (Braun *et al.*, 1973 ; Badman *et al.*, 1981).

Les conséquences d'une infection fœtale précoce sont imprévisibles et dépendent de l'issue d'un jeu d'équilibre dyna-

mique entre les propriétés du virus et de l'hôte. L'éventail des séquelles possibles de l'infection fœtale a été observé dans le cadre d'une étude au cours de laquelle quinze génisses ont été infectées au 100<sup>e</sup> jour de la gestation. Il en résulta cinq morts fœtales et la naissance de dix veaux vivants. Tous ces veaux présentaient des signes de retard de croissance intra-utérine et trois d'entre eux étaient affectés d'une maladie nerveuse clinique. Deux de ces trois veaux souffraient de malformations de l'encéphale. Ils étaient nés pourvus d'anticorps spécifiques neutralisant le virus, mais ce virus ne fut pas isolé. Le virus fut retrouvé chez les huit veaux restants, qui ne possédaient pas d'anticorps neutralisants décelables : ces huit veaux furent considérés comme immunotolérants au virus BVD (Done *et al.*, 1980). Une étude récente a montré que l'immunotolérance spécifique au virus BVD peut être induite en exposant des mères séronégatives entre le 42<sup>e</sup> et le 125<sup>e</sup> jour de la gestation. Les veaux nés de ces mères étaient infectés de manière persistante par le virus et un suivi de ces animaux pendant les deux premières années de la vie fit apparaître que beaucoup d'entre eux présentaient une viabilité réduite (McClurkin *et al.*, 1984). La tolérance immunitaire de concert avec une infection virale persistante des survivants à une infection intra-utérine précoce est un des aspects clés de l'infection par le virus BVD, comme l'avait prédit Malmquist (1968).

### **Les veaux infectés de manière persistante**

La faculté d'établir des infections persistantes chez le fœtus est une propriété importante des virus du genre *Pestivirus*. Ces infections persistent souvent pendant la vie post-natale et se

caractérisent par une virémie généralisée chez l'hôte, qui excrète continuellement du virus dans le milieu. Les animaux infectés de manière persistante peuvent rester en bonne santé apparente pendant plusieurs années et leur existence est de toute première importance pour la dissémination de ces virus dans la nature. Les mécanismes impliqués dans la création et le maintien de l'infection persistante par un pestivirus sont mal compris. L'infection fœtale avant le stade de l'immuno-compétence provoque une large diffusion du virus, de telle sorte que durant le développement du système immunitaire, la charge antigénique élevée permet d'induire un état d'immunotolérance spécifique.

L'existence du bétail infecté de manière persistante par le virus BVD est reconnue depuis de nombreuses années, mais la persistance du virus était généralement associée à des retards de croissance (Malmquist, 1968). On a démontré ultérieurement que les infections persistantes par le virus BVD peuvent également survenir chez des animaux apparemment sains (Coria et McClurkin, 1978a).

Des infections persistantes peuvent être expérimentalement générées par des souches de virus cytopathogènes ou non. Des veaux infectés de manière persistante ont été produits par injection intramusculaire d'un mélange de dix isolats de virus BVD sauvage à des mères au 100<sup>e</sup> jour de gestation (Done *et al.*, 1980). Bien que toutes les souches infectantes étaient cytopathogènes *in vitro*, seul du virus non cytopathogène a été réisolé des veaux infectés de manière persistante. Cette observation plaide en faveur d'une certaine modification du virus chez l'hôte et explique probablement pourquoi Kendrick (1971), qui ne recherchait que du

virus cytopathogène, ne put en mettre en évidence chez des veaux nés de mères infectées en début de gestation. Des veaux infectés de manière persistante ont également été produits par inoculation intraveineuse d'isolats non cytopathogènes de virus BVD entre le 49<sup>e</sup> et le 84<sup>e</sup> jour de gestation à des vaches sérologiquement négatives vis-à-vis du même virus et par inoculation fœtale directe pratiquée du 59<sup>e</sup> au 125<sup>e</sup> jour (Coria *et al.*, 1983). Il n'y a pas de preuves que le virus BVD puisse générer des infections persistantes chez des animaux exposés à d'autres moments que le début de la gestation. Le virus BVD a pu être détecté jusqu'au 103<sup>e</sup> jour chez des veaux sensibles infectés à la naissance et bien que deux veaux n'aient pas produit d'anticorps neutralisants à des taux décelables pendant 42 et 73 jours respectivement, la majorité de ces animaux présentaient une séroconversion après 21 à 28 jours et tous étaient protégés lors d'inoculation d'épreuve (Lambert et Fernelius, 1968).

Le bétail infecté de manière persistante est virémique et ne possède pas d'anticorps neutralisant le virus BVD, ou seulement à très faible titre. Il est facile de récolter du virus non cytopathogène de leur sang ou de leurs sécrétions corporelles et ils se révèlent être spécifiquement immunotolérants au virus (Coria et McClurkin, 1978a). Cette tolérance peut cependant ne pas être complète, puisque des lésions des glomérules rénaux qui semblent résulter du dépôt d'immunocomplexes ont été rapportées (Cutlip *et al.*, 1980). La présence de taux normaux de protéines sériques et d'immunoglobulines et la capacité de ces animaux de produire des anticorps dirigés contre d'autres agents infectieux confirment que certains veaux infectés persistants peuvent présenter une immunotolérance spécifique associée à une capacité de

réponse immunitaire humorale normale (Coria et McClurkin, 1978a ; Coria *et al.*, 1983).

Le bétail infecté de manière persistante montre souvent une fertilité réduite. Une observation relate que de telles vaches présentaient une baisse du taux de conception, avortaient ou donnaient naissance à des veaux qui ne profitaient pas, également infectés de manière persistante. Un taureau avait du sperme de qualité médiocre, qui contenait du virus, mais lorsqu'il eut inséminé des vaches séropositives, elles donnèrent naissance à des veaux normaux, exempts de virus ; lorsque des génisses séronégatives furent saillies, elles furent fécondées et gestantes, produisant alors des veaux normaux, uniquement après séroconversion (McClurkin *et al.*, 1979). Cependant, dans le cadre d'une autre recherche, un taureau infecté persistant se révéla stérile, alors que des vaches infectées persistantes servies par des taureaux normaux conçurent normalement et produisirent des veaux cliniquement bien portants, mais infectés de manière persistante (Straver *et al.*, 1983). La transmission épigénétique par des mères infectées de manière persistante est dès lors un fait d'importance dans l'épidémiologie de l'infection par le virus BVD.

L'incidence des animaux infectés persistants peut se révéler étonnamment élevée dans certaines conditions d'élevage. Quatre veaux cliniquement normaux mais infectés de manière persistante ont été détectés dans un troupeau d'environ 130 vaches laitières (Straver *et al.*, 1983). Dans un troupeau de type viandeux au pis, 10 des 21 veaux survivants nés de 34 vaches exposées au début de la gestation à une vache virémique furent démontrés être des infectés persistants (Roeder et Drew, 1984).

Des animaux immunotolérants infectés persistants semblent dès lors à même de survivre pendant des années sous une apparence cliniquement normale. Un équilibre s'établit entre le virus et l'hôte, mais la pathogénicité du virus peut être recouvrée, pour des raisons inconnues jusqu'à présent, à tout moment de la vie de l'animal, conduisant alors à une maladie clinique variant d'un ralentissement de la croissance à une maladie aiguë sévère, parfois fatale. Alternativement, une surinfection par une souche différente du virus BVD peut entraîner une maladie sévère chez des animaux déjà tolérants vis-à-vis de leur propre souche (Brownie *et al.*, 1984).

## LA MALADIE ENTERIQUE

**Diarrhée à virus des bovins  
(bovine viral diarrhoea, BVD)  
et maladie des muqueuses  
(mucosal disease, MD)**

Les infections naturelles du bétail par le virus BVD se traduisent cliniquement par un large éventail d'infections entériques allant d'une maladie bénigne et passagère, pouvant passer inaperçue, à une gastroentérite ulcéreuse hémorragique sévère, ordinairement fatale. Les principales manifestations cliniques sont de la diarrhée, des érosions et de l'ulcération de la muqueuse buccale. De l'hyperthermie, de l'anorexie, du ptyalisme et du jetage nasal apparaissent fréquemment et l'on observe dans certains cas des lésions cutanées et une boiterie résultant d'ulcères interdigités et d'une inflammation des bourrelets coronaires. Les principales lésions macroscopiques consistent en érosions, ulcérations, hyperthermie, hémorragie et œdème des muqueuses digestives, accompagnées d'atrophie des tissus lymphoïdes (Jubb et Kennedy, 1970).

Deux syndromes ont été décrits à l'origine. La diarrhée à virus des bovins était très contagieuse, avec une répercussion clinique tant symptomatique que lésionnelle modérée, une forte morbidité et une faible mortalité (Olafson *et al.*, 1946). Ce syndrome rappelant la peste bovine devait résulter de l'introduction d'une souche virulente du virus dans un troupeau vierge. Une telle forme épidémique de l'infection est aujourd'hui rarement rencontrée. La forme sporadique de l'infection est actuellement la plus commune. Cette forme, appelée maladie des muqueuses à l'origine, présentait une faible morbidité, était peu contagieuse, mais les animaux atteints extériorisaient des symptômes et des lésions sévères associés à un fort taux de mortalité (Ramsey et Chivers, 1953). Ces deux appellations ont été maintenues parce que dans certains cas, elles restent valables du point de vue clinique et lésionnel. Tous les foyers ne répondent cependant pas au schéma classique de forte morbidité associée à une faible mortalité ou de faible morbidité associée à une forte mortalité. Les deux syndromes se chevauchent et constituent les deux extrêmes d'un éventail de maladies.

Suite aux premières descriptions, la diarrhée à virus des bovins et la maladie des muqueuses ont été signalées dans divers endroits du monde. Dans une revue initiale (Pritchard, 1963), les caractères cliniques et lésionnels des diverses formes de la maladie ont été décrits. L'auteur en conclut que la diarrhée à virus bovine et la maladie des muqueuses présentaient de fortes analogies cliniques et lésionnelles et le terme de complexe BVD-MD naquit. Certains auteurs estimèrent qu'il n'y avait pas deux mais une seule maladie et que, pour des raisons historiques, cette maladie unique devait s'appeler BVD (Thomson et Savan,

1963). D'autres, cependant, préféraient conserver le terme de maladie des muqueuses, puisqu'il s'agissait du syndrome le plus fréquent (Mills *et al.*, 1965).

Des essais de protection croisée chez le veau et des études sérologiques *in vitro* montrèrent que les virus isolés de cas de BVD ou de MD étaient antigéniquement apparentés (Gillepsie *et al.*, 1961 ; Taylor *et al.*, 1963 ; Tyler et Ramsey, 1965). Une parenté fut également démontrée entre des virus isolés de cas de BVD et de MD aux USA, en Allemagne de l'Ouest, en Ecosse et en Angleterre (Kniazeff *et al.*, 1961). Le complexe BVD-MD fut décrit dans de nombreux pays et des enquêtes sérologiques démontrèrent que la proportion de sérums bovins possédant des anticorps spécifiques envers le virus BVD dans les fermes d'Amérique du Nord et d'Europe variait de 36 à 88 % (Mills *et al.*, 1965). Des enquêtes menées en Australie (St George *et al.*, 1967) et en Afrique de l'Est (Taylor et Rampton, 1968) confirmèrent la fréquence élevée des anticorps.

La forte incidence d'anticorps contre le virus BVD et la faible incidence de maladies associées furent expliquées en invoquant le fait que, sur le terrain, beaucoup de cas étaient bénins et pouvaient passer inaperçus lors d'un examen superficiel : la forme de maladie flagrante et aisément reconnaissable n'était observée que dans une faible proportion des cas (Huck, 1957a ; Jarrett, 1958). Des expériences de transmission expérimentale confirmèrent que suite à une infection par diverses voies, virtuellement tous les veaux sensibles ne présentaient qu'une maladie bénigne. De l'hyperthermie et de la leucopénie étaient les seuls éléments constants ; de l'hyperhémie buccale s'accompagnant ou non d'érosions, de l'anorexie, de la dépression, de la dyspnée, un

écoulement nasal séreux et une diarrhée transitoire étaient aussi régulièrement observés. Une maladie identique étaient reproduite, que le virus ait été isolé à l'origine de cas de BVD ou d'animaux ayant succombé à une atteinte de maladie des muqueuses (Baker *et al.*, 1954 ; Huck, 1957a ; Jarrett, 1958 ; Pritchard, 1963 ; Thomson et Savan, 1963 ; Taylor *et al.*, 1963 ; Tyler et Ramsey, 1965). Occasionnellement, certains animaux souffraient d'ulcérations sévères pendant plusieurs semaines (Jarrett, 1958), et 5 à 10 % d'entre eux développaient des lésions chroniques consécutives aux infections aiguës (Pritchard, 1963). Il n'y eut que deux mortalités au cours de toutes les premières études de transmission. Baker *et al.* (1954) inoculèrent 100 veaux, dont 85 sensibles au virus. Seuls deux animaux moururent, respectivement 11 et 14 jours après l'inoculation et il est intéressant de noter que tous deux présentaient de l'hyperkératose lors de l'inoculation, ce qui peut traduire une infection chronique persistante par le virus BVD. Leur autopsie mit en évidence des ulcères buccaux et une pneumonie étendue, lésions que l'on ne retrouvait que rarement chez 19 veaux sacrifiés 4 à 16 jours après inoculation. Pritchard (1963) rapporte la mort de deux veaux 37 et 42 jours après inoculation, sans plus de détail.

L'impossibilité de reproduire la maladie des muqueuses fatale fut pendant de nombreuses années une des énigmes de l'infection par le virus BVD. En s'attaquant à ce problème, Malmquist décrivit en 1968 la détection de quatre veaux qui ne profitaient pas et qui présentaient une virémie persistante tout en étant dépourvus d'anticorps neutralisants. Il attribua ce défaut de réponse immunitaire à une tolérance immune qui pouvait s'acquérir par infection intra-utérine. Il postula

avec prémonition que « beaucoup de cas de maladie des muqueuses peuvent sans conteste être versé au crédit de ce mécanisme ». Il est aujourd'hui bien établi que les animaux qui succombent à une forme aiguë ou chronique de la maladie des muqueuses sont virémiques et ne possèdent pas d'anticorps neutralisant le virus BVD ou n'en possèdent qu'à très faible titre (Thomson et Savan, 1963 ; Borgen, 1963 ; Schaal *et al.*, 1972), caractères qu'ils possèdent en commun avec les veaux infectés persistants.

Bien qu'on n'en possède pas encore la preuve expérimentale, il y a une bonne évidence pratique que les cas sporadiques de maladie des muqueuses ne surviennent que chez les animaux infectés de manière persistante par le virus BVD suite à une infection intra-utérine (Roeder et Drew, 1984). Les animaux qui meurent de maladie des muqueuses ont de fortes concentrations d'antigène viral dans les cellules de la lignée des phagocytes mononucléaires (Ohmann, 1983). Cependant, les facteurs induisant le développement de la maladie des muqueuses demeurent largement méconnus. Les deux sources possibles du virus responsable de la maladie sont soit le virus propre à l'animal, soit une souche de virus BVD surinfectante.

L'infection expérimentale *in utero* d'autres espèces par un pestivirus montre que des maladies fatales survenant tardivement et ressemblant à la maladie des muqueuses existent chez le porc (Van Oirschoot et Terpstra, 1977) et le mouton (Barlow *et al.*, 1983). Dans ces deux espèces, la maladie était spontanée et apparemment due à l'exacerbation de la pathogénicité du virus propre de l'animal. En outre, chez le mouton, la maladie fatale a également pu être reproduite en surinfectant des animaux infectés per-

sistants avec du virus de la maladie de Border antigéniquement identique au virus propre de l'animal mais non par une souche du virus BVD (Gardiner *et al.*, 1983).

Chez le bétail, une maladie des muqueuses fatale a été reproduite expérimentalement en surinfectant des animaux infectés persistants par une souche virulente du virus BVD (Liess *et al.*, 1974 ; Brownlie *et al.*, 1984). Ces derniers auteurs ont émis l'hypothèse que des animaux infectés de manière persistante par un virus non cytopathogène à la suite d'une infection intra-utérine développent la maladie des muqueuses après une surinfection ultérieure par un virus cytopathogène. Une telle hypothèse paraît trop simpliste compte tenu du fait que la cytopathogénicité est une propriété *in vitro* extrêmement variable (Fernelius *et al.*, 1969). De plus, puisque les souches de BVD fortement cytopathogènes ne sont isolées qu'au départ de cas de maladie des muqueuses aiguë (French et Snowden, 1964), il est difficile d'identifier le réservoir de ces virus entre les cas sporadiques de maladie des muqueuses pouvant survenir dans un troupeau fermé. L'hypothèse d'une exacerbation de la cytopathogénicité du virus persistant paraît plus séduisante, mais les mécanismes responsables de la brutale évolution de la maladie des muqueuses nécessitent encore des recherches complémentaires.

### La maladie entérique néonatale

Dans les conditions naturelles, le virus BVD ne constitue pas une cause primaire majeure de maladie entérique en période néonatale. La forte incidence d'anticorps chez les vaches donne l'assurance que beaucoup de veaux bénéficient d'une



protection colostrale. Cependant, l'infection tant intra-utérine que post-natale peut dans certains cas se traduire par une maladie.

Une infection intra-utérine sévère produit des veaux affaiblis, prêts à succomber en période néonatale. Au cours d'une épizootie intéressant des veaux nés de 80 génisses nouvellement achetées et de 206 vaches élevées dans l'exploitation, il y eut 30 mortinatalités et 27 veaux moururent en bas âge. A la naissance, des lésions étaient observées au niveau de la bouche et des lèvres, aussi bien chez les mort-nés que chez les veaux vivants. Les veaux affectés développèrent de la diarrhée peu après la naissance et moururent à l'âge de 2 à 13 jours (Romvary, 1965).

L'infection post-natale par le virus BVD a été étudiée expérimentalement sur des veaux exempts d'organismes pathogènes spécifiques. Dix-huit animaux ont été infectés par voie orale ou intranasale le jour de la naissance ou à l'âge de 3 jours. Tous présentèrent une diarrhée bénigne à sévère qui persista pendant 7 à 20 jours et 4 parmi 13 veaux dépourvus de colostrum moururent (Lambert *et al.*, 1974). le virus BVD peut donc provoquer de la diarrhée chez le veau nouveau-né, mais nous manquons d'observations cliniques de terrain à l'appui de ces constatations expérimentales.

D'autres virus, notamment les *rotavirus* et les *coronavirus*, sont actuellement reconnus comme agents primaires principaux des diarrhées néonatales mais des études détaillées de l'étiologie complexe de ce syndrome ont montré que, lorsqu'il est associé à d'autres agents, le virus BVD augmente la sévérité de la maladie (Van Opdenbosch *et al.*, 1981).

## LA MALADIE RESPIRATOIRE

Dans leur première description clinique de la diarrhée à virus des bovins, Olafson *et al.* (1946) mentionnèrent du jetage nasal et une toux persistante chez certains animaux affectés. En Angleterre, du jetage nasal et de l'hyperhémie des muqueuses respiratoires ont été observés dans des cas spontanés (Dow *et al.*, 1956) et 50 % des veaux infectés expérimentalement présentaient de la toux (Huck, 1957b). A l'examen histologique, Ramsey et Chivers (1956) observèrent de la pneumonie des portions ventrales des lobes apicaux et cardiaques dans quelques cas de maladie naturelle. L'association du virus BVD à une maladie respiratoire a été démontrée sérologiquement (Wellemans et Leunen, 1974 ; Stott *et al.*, 1980). Cependant, des infections expérimentales n'ont produit que des lésions bénignes. Mills (1966) a rapporté la présence d'une pneumonie interstitielle chez la majorité des veaux infectés expérimentalement et des lésions similaires ont été observées lorsqu'on soumettait des veaux dépourvus de colostrum à une infection par aérosol (Phillip, 1973). L'infection expérimentale de veaux par inoculation intraveineuse de quatre souches différentes de virus BVD provoque un écoulement nasal muqueux, un larmolement séreux et, occasionnellement, une toux sèche sans glaire (Tyler et Ramsey, 1965).

Après infection expérimentale par voie respiratoire, on a montré que le virus BVD persistait dans les poumons pendant 56 jours (Mills et Luginbuhl, 1968) et dans les cavités nasales pendant 103 jours (Lambert et Fernelius, 1968). Les lésions observées par ces derniers auteurs étaient cependant réduites à des zones hémorragiques mineures dans la trachée, les bronches et les poumons.

Le rôle du virus BVD dans les maladies respiratoires reste dès lors incertain. Il ne devrait pas s'agir d'un agent pathogène primaire important, mais les résultats expérimentaux suggèrent qu'une infection par le virus BVD en période post-natale peut ouvrir la voie à une invasion bactérienne (Potgieter *et al.*, 1984). D'autres observations montrent que certains veaux infectés de manière persistante après infection intra-utérine succombent à une pneumonie en période post-natale (McClurkin *et al.*, 1984).

## EPIDEMIOLOGIE

Toute étude de l'épidémiologie de l'infection par le virus BVD doit prendre en considération les autres pestivirus. Tous les pestivirus sont antigéniquement apparentés, mais les isolats ont été classés selon leur espèce d'origine : virus BVD chez le bovin, virus de la maladie de Border du mouton, virus de la peste porcine classique du porc. Les hôtes domestiques naturels des pestivirus se restreignent aux ruminants et au porc. Au sein des espèces domestiques, des infections croisées ont été démontrées entre les bovins, les moutons, les porcs et les chèvres (Ward, 1971 ; Phillip et Darbyshire, 1972 ; French *et al.*, 1974 ; Gibbons *et al.*, 1974 ; Taylor *et al.*, 1977). Une infection interspécifique, au moins par certaines souches de pestivirus, est dès lors une éventualité qui doit être prise en considération lors de recherches sur ces maladies. Le virus BVD a été isolé chez le cerf (Nettleton *et al.*, 1980) et il y a des preuves sérologiques d'infection répandue de longue date chez divers ruminants sauvages, qui devraient également être considérés comme des réservoirs potentiels (Hamblin et Hedger, 1979 ; Karstad, 1981).

Le bétail est cependant le principal hôte des pestivirus. Des enquêtes sérolo-

giques menées dans divers pays ont montré que près de 70 % des animaux adultes possèdent des anticorps spécifiques (Saurat *et al.*, 1972). Ceci permet d'affirmer que la majorité des veaux sont protégés par des anticorps d'origine colostrale, qui peuvent persister jusqu'à l'âge d'un an mais qui, en règle générale, ont suffisamment décliné pour permettre une infection vers 4 à 6 mois (Coria et McClurkin, 1978b). Les infections naturelles de veaux en bonne santé qui ne sont plus sous le couvert de la protection colostrale sont en général subcliniques. Les anticorps neutralisants atteignent leur teneur maximale 4 à 6 semaines après l'infection et les veaux qui l'ont surmontée possèdent une immunité solide et de longue durée aux réinfections (Pritchard, 1963 ; Van Bakkum et Straver, 1964). Du virus a été détecté jusqu'au 103<sup>e</sup> jour suivant l'exposition dans les sécrétions nasales de veaux nouveau-nés infectés expérimentalement (Lambert *et al.*, 1969). Cette lente élimination du virus, associée à la lente apparition des anticorps neutralisants, a conduit Malmquist (1968) à se demander si le virus disparaissait un jour complètement des bovins infectés après la naissance. Le destin du virus après l'infection de bétail normal en période post-natale nécessite des recherches complémentaires à l'aide de sondes virales plus sensibles mais, à l'heure actuelle, rien ne permet d'affirmer que ces animaux excrètent du virus après avoir surmonté l'infection. Des veaux infectés expérimentalement *in utero* en fin de gestation et nés pourvus d'anticorps neutralisants spécifiques ne parviennent pas à infecter des veaux sensibles avec lesquels ils sont maintenus pendant les quatre premiers mois de la vie (Ward *et al.*, 1969).

Il existe des différences de pathogénicité entre souches de virus BVD, mais elles sont difficilement quantifiables

(Pritchard, 1963). Des différences antigéniques entre plusieurs souches de virus BVD ont été clairement mises en évidence à l'aide de tests de neutralisation croisée (Fernelius *et al.*, 1971). Des essais de protection croisée chez le veau ont cependant montré que l'exposition à une quelconque souche de virus fournit une protection envers d'autres souches sérologiquement distinctes (Castrucci *et al.*, 1975). Ceci suggère que l'exposition, soit naturelle, soit par vaccination, à une souche de virus BVD devrait conférer une protection contre l'ensemble des souches, mais il serait prématuré de l'affirmer puisqu'on a par ailleurs observé l'absence de protection croisée entre deux isolats de pestivirus du mouton (Vantsis *et al.*, 1980).

## PROPHYLAXIE

Une maladie iatrogène a été associée à l'utilisation de certains vaccins atténués contre le virus BVD. Dans une enquête exhaustive, portant sur 9 891 bovins appartenant à 17 troupeaux, Peter *et al.* (1967) ont observé que la maladie qui survenait dans les 10 à 20 jours suivant la vaccination était analogue à la forme naturelle de la maladie des muqueuses. Le taux de morbidité moyen était estimé à 5,2 % et le taux de mortalité associée à 75 %. Les veaux qui succombaient ne présentaient pas de séroconversion vis-à-vis du virus BVD alors qu'une séroconversion survenait chez les veaux qui se rétablissaient après avoir montré des signes de maladie des muqueuses et chez ceux restés en bonne santé. Les auteurs en conclurent que les effets indésirables observés étaient dus principalement à un défaut du système immunitaire chez quelques animaux. Les connaissances actuelles nous apprennent que le virus vac-

cinale était en fait suffisamment pathogène pour provoquer une maladie des muqueuses chez certains veaux infectés persistants et immunotolérants. La mort attribuable à une maladie des muqueuses post-vaccinale survint également dans les 8 à 16 jours chez deux parmi 209 animaux séronégatifs sélectionnés. Au cours de la même étude, il fut montré que quatre autres animaux répondirent à la vaccination par de hauts titres en anticorps neutralisant la souche vaccinale, mais succombèrent néanmoins à une maladie des muqueuses plusieurs semaines après vaccination. Aucun de ces quatre animaux ne produisit de réponse sérologique au virus par lequel ils étaient infectés de manière persistante avant la vaccination (Steck *et al.*, 1980). Deux autres études ont montré qu'il est vain de vacciner des animaux infectés persistants à l'aide de vaccin à virus atténué. Liess *et al.* (1983) vaccinèrent cinq animaux, dont tous réagirent bien à la souche vaccinale ainsi qu'à deux autres souches de laboratoire, mais aucun d'entre eux ne produisit d'anticorps neutralisants à un titre décelable vis-à-vis d'un virus cytopathogène isolé de l'un d'entre eux. La virémie persista chez les veaux jusqu'à ce qu'ils succombent ou soient sacrifiés suite à une maladie chronique, 21 à 93 semaines après la vaccination. Un autre essai de vaccination dans un troupeau infecté de manière permanente a également apporté la preuve que les veaux pouvaient mourir de maladie des muqueuses sans présenter de séroconversion ou après séroconversion vis-à-vis de la souche vaccinale (Ernst et Butler, 1983).

Le contrôle des maladies provoquées par le virus BVD peut dès lors se concevoir de deux manières : l'identification et l'isolement de tous les veaux infectés persistants ou la protection des vaches gestantes contre l'infection. La première

de ces approches requiert l'usage extensif de tests de laboratoire mais est essentielle si l'on veut prévenir la dissémination fortuite du virus dans un troupeau. Une fois identifiés, les animaux porteurs pourraient être utilisés pour infecter et immuniser les futurs génitrices avant leur première gestation, mais leur protection serait certainement mieux assurée par la vaccination. Le manque de confiance dans les vaccins vivants a mené à la production de vaccins inactivés (Fernelius *et al.*, 1972) mais ils ne sont pas encore largement utilisés sur le terrain. Il y a un réel besoin d'un vaccin inoffensif et efficace contre tous les variants antigéniques du virus BVD susceptibles d'être rencontrés. La vaccination systématique des futurs reproducteurs sains devrait prévenir tant les avortements que la production de veaux infectés de manière persistante. Ceci éliminerait les cas sporadiques de maladie des muqueuses et réduirait l'incidence des autres maladies associées au virus BVD.

## CONCLUSIONS ET RESUME

Le virus BVD est répandu dans les populations de bétail du monde entier. Beaucoup d'infections demeurent subcliniques mais le virus peut être associé à un large éventail de maladies. Les conséquences les plus sérieuses de l'infection surviennent lorsque le virus BVD infecte du bétail sensible en début de gestation. L'infection fœtale qui en dérive peut se traduire par des avortements, de la momification fœtale ou de la mortinatalité, mais la faible pathogénicité de beaucoup de souches virales autorise la naissance de veaux vivants. Certains d'entre eux présentent des tares congénitales alors que d'autres apparaissent cliniquement normaux. Les veaux survivants qui ont

été infectés avant leur période d'immunocompétence sont infectés de manière persistante par le virus et immunotolérants envers celui-ci.

Les mécanismes impliqués dans l'immunotolérance ne sont qu'imparfaitement compris mais les conséquences pratiques en sont que, lorsque l'immunité d'origine maternelle s'est évanouie, les animaux affectés demeurent virémiques, sont totalement dépourvus ou ne possèdent qu'un faible taux d'anticorps neutralisant le virus BVD et excrètent du virus infectieux de manière continue. En fonction de la sévérité de leur infection, ils peuvent demeurer en bonne santé pendant des années, mais pour des raisons encore inconnues, ils peuvent succomber à tout moment à une attaque aiguë ou chronique de maladie des muqueuses. L'admission de l'existence de pareils animaux a aidé à comprendre l'éclosion de cas sporadiques de la forme d'infection par le virus BVD originellement décrite sous le nom de maladie des muqueuses, caractérisées par une forte mortalité associée à une faible morbidité. Les animaux victimes de maladie des muqueuses présentent des symptômes cliniques sévères, principalement digestifs, et, à l'autopsie, on observe des lésions entériques. L'autre forme de maladie entérique provoquée par le virus BVD est la forme épidémique, la première décrite, sous l'appellation de diarrhée à virus bovine. Elle se caractérise par une forte morbidité associée à une faible mortalité ; les symptômes cliniques et les lésions sont bénins. Elle est aisément reproductible chez des animaux normaux sensibles. La reproduction expérimentale de la maladie des muqueuses sévère et fatale n'a par contre été réussie que récemment, en surinfectant par le virus BVD des animaux déjà infectés de manière persistante.

De même qu'il produit une immunotolérance spécifique lors d'infection fœtale précoce, le virus BVD peut provoquer d'autres dysfonctionnements du système immunitaire par sa capacité d'infecter les cellules lymphoïdes. Pareille infection des tissus lymphoïdes rendrait compte de certains cas de débilité chronique que l'on observe après une infection par le virus BVD. L'infection des tissus lymphoïdes pourrait également entraîner de l'immunodépression : un tel effet immunodépresseur prédisposerait les animaux à des affections sérieuses provoquées par d'autres microorganismes pathogènes. Le virus BVD peut ainsi contribuer à des syndromes d'étiologie multifactorielle comme les maladies respiratoires ou les diarrhées néonatales du veau.

Le virus BVD peut infecter le mouton, le porc, la chèvre et le cerf et des évidences sérologiques montrent qu'il peut également infecter une grande variété de ruminants sauvages. Même si une transmission est possible au départ de ces espèces, le bétail est l'hôte principal du virus. Celui-ci est aisément transmis par contact et circule librement parmi les veaux normaux qui ne sont plus sous couvert de l'immunité maternelle. Ces veaux excrètent le virus jusqu'à 21 jours après l'infection et développent ensuite une immunité de longue durée envers la souche infectante. Les souches de virus BVD peuvent différer antigéniquement, mais l'infection naturelle par l'une d'entre elles confère probablement un certain degré d'immunité envers les autres souches sauvages. La transmission de veau à veau entre animaux normaux rend compte de beaucoup d'infections, mais ce sont les veaux infectés précocement en cours de gestation qui demeurent infectés de manière persistante et assurent le maintien du virus dans le milieu. Si ces veaux atteignent la maturité sexuelle, ils

ont tendance à présenter une fertilité réduite, mais peuvent produire, par transmission épigénétique, de nouveaux veaux infectés permanents.

Le contrôle des maladies dues au virus BVD devrait viser un double but : identifier et isoler tout veau infecté de manière persistante et protéger les vaches gestantes contre l'infection. Ce dernier but serait réalisable par la vaccination de tous les futurs animaux reproducteurs avant leur première reproduction. Malheureusement, certains vaccins atténués contre le virus BVD provoquent l'apparition de maladie des muqueuses post-vaccinale chez un faible pourcentage d'animaux. Certaines souches atténuées provoquent des avortements et ne devraient dès lors jamais être utilisées chez des vaches gestantes. Comme elles peuvent également exacerber d'autres maladies, leur utilisation doit être envisagée avec une extrême prudence. Il existe un besoin évident d'un vaccin efficace et inoffensif contre le virus BVD, puisque la vaccination régulière de tous les jeunes animaux sains avant la reproduction préviendrait la perte de fœtus et la génération de veaux infectés persistants, ce qui éliminerait les cas sporadiques de maladie des muqueuses et, par la construction d'une immunité de troupeau, réduirait l'incidence des autres maladies liées à l'infection par le virus BVD.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le Docteur J. Connel, du Directeurat général pour l'Agriculture, Commission des Communautés Européennes, pour la préparation de l'échange de visites qui ont conduit à la rédaction de ce manuscrit. Nous remercions également les Drs. Anne Schwes et Isabelle Thomas pour leur aide dans la préparation du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

- BADMAN R.T., MITCHELL G., JONES R.T., WESTBURY H.A. Association of bovine viral diarrhoea virus infection to hydranencephaly and other central nervous system lesions in perinatal calves. *Aust. Vet. J.*, 1981, **57**, 306.
- BAKER J.A., YORK C.J., GILLEPSIE J.H., MITCHELL G.B. Virus diarrhea in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1954, **15**, 525.
- BARLOW R.M., GARDINER A.C., NETTLETON P.F. The pathology of a spontaneous and experimental mucosal disease-like syndrome in sheep recovered from clinical border disease. *J. Comp. Pathol.*, 1983, **93**, 451.
- BISTNER S.I., RUBIN L.F., SAUNDERS L.Z. The ocular lesions of bovine viral diarrhea — mucosal disease. *Vet. Pathol.*, 1970, **7**, 275.
- BORGEN H.C. Mucosal disease au Danemark. II. Renseignements virologiques et sérologiques. *Nord. Veter. Med.*, 1963, **15**, 346.
- BRAUN R.K., OSBURN B.I., KENDRICK J.W. Immunologic response of bovine fetus to bovine viral diarrhea virus. *Am. J. Vet. Res.*, 1973, **34**, 1127.
- BROWN T.T., DELAHUNTA A., BISTNER S.I., SCOTT S.W., McENTEE K. Pathogenetic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhea virus. I. Cerebellar atrophy. *Vet. Pathol.*, 1974, **11**, 486.
- BROWN T.T., DELAHUNTA A., SCOTT F.W., KAHRS R.F., McENTEE K., GILLEPSIE J.H. Virus induced congenital anomalies of the bovine fetus. II. Histopathology of cerebellar degeneration (hypoplasia) induced by the virus of bovine viral diarrhea — mucosal disease. *Cornell Vet.*, 1973, **63**, 561.
- BROWN T.T., SCHULTZ R.D., DUNCAN R.J., BISTNER S.I. Serological response in the bovine fetus to bovine viral diarrhea virus. *Inf. Immun.*, 1979, **25**, 93.
- BROWNLIE J., CLARKE M.C., HOWARD C.J. Experimental production of fatal mucosal disease in cattle. *Vet. Rec.*, 1984, **114**, 535.
- CASARO A.P.E., KENDRICK J.W., KENNEDY P.C. Response of the bovine fetus to bovine viral diarrhea — mucosal disease virus. *Am. J. Vet. Res.*, 1971, **32**, 1543.
- CASTRUCCI G., CILLI V., PEDINI B., McKERCHER D.G., VALENTE C. A study of immunologic relationships among serologically heterologous strains of bovine viral diarrhea virus by cross immunity tests. *Cornell Vet.*, 1975, **65**, 65.
- CHILDS T. X disease of cattle — Saskatchewan. *Can. J. Comp. Med.*, 1946, **X**, 316.
- CORIA M.F., McCLURKIN A.W. Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhea virus. *J. A. V. M. A.*, 1978a, **172**, 449.
- CORIA M.F., McCLURKIN A.W. Duration of active and colostrum-derived passive antibodies to bovine viral diarrhea virus in calves. *Can. J. Comp. Med.*, 1978b, **42**, 239.
- CORIA M.F., McCLURKIN A.W., BOLIN S.R. Total protein and immunoglobulins G1, G2 and M in serum of calves persistently infected with bovine viral diarrhea virus. *Am. J. Vet. Res.*, 1983, **44**, 1938.
- CUTLIP R.C., McCLURKIN A.W., CORIA M.F. Lesions in clinically healthy cattle persistently infected with the virus of bovine virus diarrhea — glomerulonephritis and encephalitis. *Am. J. Vet. Res.*, 1980, **41**, 1938.
- DARBYSHIRE J.H. A serological relationship between swine fever and mucosal disease of cattle. *Vet. Rec.*, 1960, **72**, 331.
- DONE J.T., TERLECKI S., RICHARDSON C., HARKNESS J.W., SANDS J.J., PATTERSON D.S.P., SWEASEY D., SHAW I.G., WINKLER C.E., DUFFELL S.J. Bovine virus diarrhea — mucosal disease virus : pathogenicity for the fetal calf following maternal infection. *Vet. Rec.*, 1980, **106**, 473.
- DOW C., JARRETT W.F.H., McINTYRE W.I.M. A disease of cattle in Britain resembling the virus diarrhoea — mucosal disease complex. *Vet. Rec.*, 1956, **68**, 620.
- ERNST P.B., BUTLER D.G. A bovine virus diarrhea calfhood vaccination trial in a persistently infected herd : effects on titres , health and growth. *Can. J. Comp. Med.*, 1983, **47**, 118.
- FERNELIUS A.L., CLASSICK L.G., SMITH R.L. Evaluation of  $\beta$ -propiolactone — inactivated and chloroform treated virus vaccines against bovine viral diarrhea — mucosal disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1972, **33**, 1421.
- FERNELIUS A.L., LAMBERT G., BOOTH G.D. Bovine viral diarrhea virus — host cell interactions : serotypes and their relationship to biotypes by cross neutralisation. *Am. J. Vet. Res.*, 1971, **32**, 229.
- FERNELIUS A.L., LAMBERT G., HEMNESS G.J. Bovine viral diarrhea virus — host cell interactions : adaptation and growth of virus in cell lines. *Am. J. Vet. Res.*, 1969, **30**, 1561.
- FRENCH E.L., SNOWDON W.A. Mucosal disease in Australian cattle. *Aust. Vet. J.*, 1964, **40**, 99.

- FRENCH E.L., HORE D.F., SNOWDON W.A., PARSONSON I.M., UREN J. Infection of pregnant ewes with mucosal disease virus of ovine origin. *Aust. Vet. J.*, 1974, **50**, 45.
- GARDINER A.C., NETTLETON P.F., BARLOW R.M. Virology and immunology of a spontaneous and experimental mucosal disease-like syndrome in sheep recovered from clinical border disease. *J. Comp. Pathol.*, 1983, **93**, 463.
- GIBBONS D.F., WINKLER C.E., SHAW I.G., TERLECKI S., RICHARDSON C., DONE J.T. Pathogenicity of the border disease agent for the bovine foetus. *Br. Vet.*, 1974, **130**, 357.
- GILLEPSIE J.H., BAKER J.A., McENTEE K. A cytopathic strain of virus diarrhea virus. *Cornell Vet.*, 1960, **50**, 73.
- GILLEPSIE J.H., COGGINS L., THOMPSON J., BAKER J.A. Comparison by neutralisation tests of strains of virus isolated from virus diarrhea and mucosal disease. *Cornell Vet.*, 1961, **51**, 155.
- HAMBLIN C., HEDGER R.S. The prevalence of antibodies to bovine viral diarrhoea/mucosal disease virus in African wildlife. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1979, **2**, 295.
- HUCK R.A. A mucosal disease of cattle. *Vet. Rec.*, 1957a, **69**, 1207.
- HUCK R.A. Mucosal disease complex. *J. Comp. Pathol.*, 1957b, **67**, 267.
- JARRETT W.F.H. British mucosal diseases. *Vet. Rec.*, 1958, **70**, 48.
- JUBB K.V.F., KENNEDY P.C. Pathology of domestic animals. Academic Press Inc., New York, 1970, vol. 2, p. 14.
- KAHRS R.F. Effects of bovine viral diarrhoea on the developing foetus. *J.A.V.M.A.*, 1973, **163**, 877.
- KARSTAD L.H. Bovine virus diarrhoea. In: Infectious diseases of wild animals. Iowa State University Press, U.S.A. 2nd edit., 1981, p. 209.
- KENDRICK J.W. Bovine viral diarrhoea — mucosal disease virus infection in pregnant cows. *Am. J. Vet. Res.*, 1971, **32**, 533.
- KNIAZEFF A.J., HUCK R.A., JARRETT W.F.H., PRITCHARD W.R., RAMSEY F.K., SCHIPPER I.A., STOBBER M., LIESS B. Antigenic relationship of some bovine viral diarrhoea — mucosal disease viruses from the United States, Great Britain and West Germany. *Vet. Rec.*, 1961, **73**, 768.
- LAMBERT G., FERNELIUS A.L. Bovine viral diarrhoea virus and *Escherichia coli* in neonatal calf enteritis. *Can. J. Comp. Med.*, 1968, **32**, 440.
- LAMBERT G., FERNELIUS A.L., CHEVILLE N.F. Experimental bovine viral diarrhoea in neonatal calves. *J.A.V.M.A.*, 1969, **154**, 181.
- LAMBERT G., McCLURKIN A.W., FERNELIUS A.L. Bovine viral diarrhoea in the neonatal calf. *J.A.V.M.A.*, 1974, **164**, 287.
- LIESS B., FREY H.R., KITSTEINER H., BAUMANN F., NEUMANN W. Beobachtungen und Untersuchungen über die « Mucosal Disease » des Rindes einer immunobiologisch erklärten Spatform der BVD-MD-virusinfektion mit Kriterien einer « slow virus infection »? *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1974, **81**, 481.
- LIESS B., FREY H.R., ORBAN S., HAFEZ S.M. Bovine virus diarrhoea (BVD) — Mucosal Disease » : persistente BVD-feldvirusinfektionen bei serologisch selektierten Rindern. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 1983, **90**, 261.
- McCLURKIN A.W., CORIA M.F., CUTLIP R.C. Reproductive performance of apparently healthy cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *J.A.V.M.A.*, 1979, **174**, 1116.
- McCLURKIN A.W., LITTLEDIKE E.T., CUTLIP R.C., FRANK G.H., CORIA M.F., BOLIN S.R. Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhoea virus. *Can. J. Comp. Med.*, 1984, **48**, 156.
- MALMQUIST W.A. Bovine viral diarrhoea — mucosal disease : etiology, pathogenesis and applied immunity. *J.A.V.M.A.*, 1968, **152**, 763.
- MILLS J.H.L. The pathogenesis of experimental bovine mucosal disease. Ph. D. Thesis, University of Connecticut, 1966.
- MILLS J.H.L., LUGINBUHL R.E. Distribution and persistence of mucosal disease virus in experimentally exposed calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1968, **29**, 1367.
- MILLS J.H.L., NIELSEN S.W., LUGINBUHL R.E. Current status of bovine mucosal disease. *J.A.V.M.A.*, 1965, **146**, 691.
- NETTLETON P.F., HERRING J.A., CORRIGALL W. Isolation of bovine virus diarrhoea virus from a Scottish red deer. *Vet. Rec.*, 1980, **107**, 425.
- OHMANN H.B. Pathogenesis of bovine viral diarrhoea — mucosal disease : distribution and significance of BVDV antigen in diseased cattle. *Res. Vet. Sci.*, 1983, **34**, 5.
- OHMANN H.B., JENSEN M.H., SORESENSEN K.J., DALSGAARD K. Experimental fetal infection with bovine viral diarrhoea virus. I. Virological and serological studies. *Can. J. Comp. Med.*, 1982, **46**, 357.
- OLAFSON P., McCALLUM A.D., FOX F.H. An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet.*, 1946, **36**, 205.
- PETER C.P., TYLER D.E., RAMSEY F.K. Characteristics of a condition following vaccination with bovine virus diarrhoea vaccine. *J.A.V.M.A.*, 1967, **150**, 46.

- PHILLIP J.I.H. A study of viruses of the bovine viral diarrhoea group. Ph. D. Thesis, University of London, 1973.
- PHILLIP J.I.H., DARBYSHIRE J.H. Infection of pigs with bovine viral diarrhoea virus. *J. Comp. Pathol.*, 1972, **82**, 105.
- PLANT J.W., LITTLEJOHNS I.R., GARDINER A.C., VANTSIS J.T., HUCK R.A. Immunological relationships between border disease, mucosal disease and swine fever. *Vet. Rec.*, 1973, **92**, 455.
- PORTERFIELD J.S., CASALS J., CHUMAKOV M.P., GAIDAMOVICH S.Y., HANNOUN C., HOLMES I.H., HORZINEK M.C., MUSSGAY M., OKER-BLOM N., RUSSELL P.K., TRENT D.W. Togaviridae. *Intervirology*, 1978, **45**, 1582.
- POTGIETER L.N.D., McCracken M.D., HOPKINS F.M., WALKER R.D., GUY S. Experimental production of bovine respiratory tract disease with bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, **45**, 1582.
- PRITCHARD W.R. The bovine viral diarrhoea — mucosal disease complex. *Adv. Vet. Sci.*, 1963, **8**, 1.
- RAMSEY F. K., CHIVERS W.H. Mucosal disease of cattle. *North. Amer. Vet.*, 1953, **34**, 629.
- ROEDER P.L., DREW T.W. Mucosal disease of cattle : a late sequel to fetal infection. *Vet. Rec.*, 1984, **114**, 309.
- STEWART W.C., CARBREY E.A., JENNEY E.W., BROWN C.L., KRESSE J.I. Bovine viral diarrhoea infection in pigs. *J.A.V.M.A.*, 1971, **159**, 1556.
- STOTT E.J., THOMAS L.H., COLLINS A.P., CROUCH S., JEBBETT J., SMITH G.S., LUTHER P.D., CASWELL R. A survey of virus infections of the respiratory tract of cattle and their association with disease. *J. Hyg. Camb.*, 1980, **85**, 257.
- STRAVER P.J., JOURNEE D.L.H., BINKHORST G.J. Neurological disorders, virus persistence and hypomyelination in calves due to intrauterine infections with bovine virus diarrhoea virus. II. Virology and epizootiology. *Vet. Quart.*, 1983, **5**, 156.
- TAYLOR D.O.N., GUSTAFSON D.P., CLAFIN R.M. Properties of some viruses of the mucosal disease — virus diarrhoea complex. *Am. J. Vet. Res.*, 1963, **24**, 143.
- TAYLOR W.P., RAMPTON C.S. A survey of cattle sera from Kenya and Uganda for antibodies to bovine virus diarrhoea virus. *Vet. Rec.*, 1968, **83**, 121.
- TAYLOR W.P., OKEKE A.N.C., SHIDALI N.N. Experimental infection of Nigerian sheep and goats with bovine virus diarrhoea virus. *Trop. Anim. Hlth. Prod.*, 1977, **9**, 249.
- THOMSON R.G., SAVAN M. Studies on virus diarrhoea and mucosal disease of cattle. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.*, 1963, **27**, 207.
- TYLER D.E., RAMSEY F.K. Comparative pathologic, immunologic and clinical responses produced by selective agents of the bovine mucosal disease-virus diarrhoea complex. *Am. J. Vet. Res.*, 1965, **26**, 903.
- UNDERDAHL N.R., GRACE O.D., HOERLEIN A.B. Cultivation in tissue culture of a cytopathogenic agent from bovine mucosal disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **94**, 795.
- VAN BEKKUM J.G., STRAVER P.J. Bovine virus diarrhoea in the Netherlands. *Bull. Off. Int. Epiz.*, 1964, **62**, 843.
- VAN OIRSCHOT J.T. Congenital infections with nonarbo togaviruses. *Vet. Microbiol.*, 1983, **8**, 321.
- VAN OIRSCHOT J.T., TERPSTRA C. A congenital persistent swine fever infection. I. Clinical and virological observations. *Vet. Microbiol.*, 1977, **2**, 121.
- VAN OPDENBOSCH E., WELLEMANS G., OUDEWATER J. De synergetische werking van BVD-, corona- en rotavirus in het neonatale complex ; enkele infectieproeven bij pasgeboren kalveren. *Vl. Diergeneesk. Tijdschr.*, 1981, **50**, 163.
- VANTSIS J.T., BARLOW R.M., GARDINER A.C., LINKLATER K.A. The effects of challenge with homologous and heterologous strains of border disease virus on ewes with previous experience of the disease. *J. Comp. Pathol.*, 1980, **90**, 39.
- WARD G.M. Bovine cerebellar hypoplasia apparently caused by BVD-MD virus. A case report. *Cornell Vet.*, 1969, **59**, 570.
- WARD G.M. Experimental infection of pregnant sheep with bovine viral diarrhoea — mucosal disease virus. *Cornell Vet.*, 1971, **61**, 179.
- WARD G.M., ROBERTS S.J., McENTEE K., GILLESPIE J.H. A study of experimentally induced bovine viral diarrhoea — mucosal disease in pregnant cows and their progeny. *Cornell Vet.*, 1969, **59**, 525.
- WELLEMANS G., LEUNEN J. Maladies à virus des bovins : quelques réflexions après neuf années de recherches. *Ann. Méd. Vét.*, 1974, **118**, 95.