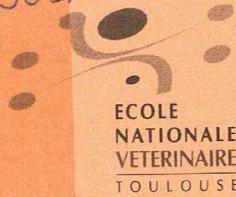


39812

6608-2002



ECOLE
NATIONALE
VÉTÉRINAIRE
TOULOUSE

BIBLIOTHÈQUE
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

ANNEE 2002

THESE : 2002 - TOU 3 - 418

LA VACCINATION CONTRE L'HERPESVIROSE CANINE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2002
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Mélanie, Marie NOULLET
Née, le 23 juin 1977 à LIBREVILLE (GABON)

Directeur de thèse : M. le Docteur Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Stéphane BERTAGNOLI
Mme Frédérique MESSUD-PETIT

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

LA VACCINATION CONTRE L'HERPESVIROSE
CANINE

6608-2002-189



MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	:	M.	P. DESNOYERS
Directeurs honoraires.....	:	M.	R. FLORIO
		M.	J. FERNEY
		M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	:	M.	A. BRIZARD
		M.	L. FALIU
		M.	C. LABIE
		M.	C. PAVAUX
		M.	F. LESCURE
		M.	A. RICO
		M.	A. CAZIEUX
		Mme	V. BURGAT
		M.	D. GRIESS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES 1^{ère} CLASSE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
Mme **PRYIMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES 2^e CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- M. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*
M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie chirurgicale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

A Monsieur le Professeur Henri DABERNAT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Bactériologie - Virologie

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur le docteur Stéphane BERTAGNOLI

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie infectieuse

qui a bien voulu accepter le sujet de thèse et qui nous a toujours réservé un accueil bienveillant.

Pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et pour ses précieux conseils, qu'il trouve ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre considération.

A Madame le Docteur Frédérique MESSUD-PETIT

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie infectieuse

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

Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A ma famille, mes amis, mon homme et nos animaux

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	9
INDEX DES TABLEAUX	11
INDEX DES FIGURES	13
INDEX DES PHOTOGRAPHIES	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : L'HERPESVIROSE CANINE	18
I. HISTORIQUE	18
II. ETIOLOGIE	18
1. Classification.....	18
2. Structure et propriétés biologiques	19
3. Propriétés antigéniques et pouvoir immunisant.....	21
4. Propriétés physico-chimiques	22
5. Pouvoir pathogène.....	22
III. EPIDEMIOLOGIE	23
1. Epidémiologie descriptive.....	23
2. Epidémiologie analytique	24
IV. PATHOGENIE	27
1. Chez les chiots de moins de deux semaines.....	27
2. Chez les chiots de plus de deux semaines.....	29
3. Chez les adultes.....	29
V. FORMES CLINIQUES	30
1. L'infection néonatale	30
2. L'infection systémique de la femelle gestante.....	31
3. L'infection des muqueuses.....	32
VI. LESIONS	33
1. Lésions macroscopiques	35
2. Lésions microscopiques	36
VII. DIAGNOSTIC	37
1. Diagnostic épidémiologique et clinique.....	37
2. Diagnostic de laboratoire	39
VIII. PRONOSTIC	42

IX. TRAITEMENT	42
X. PROPHYLAXIE	43
1. Prophylaxie sanitaire.....	43
2. Prophylaxie médicale.....	43
 DEUXIEME PARTIE : LA VACCINATION	 45
I. Les différents types de vaccins	45
1. Les vaccins à agents vivants	46
2. Les vaccins à agent inerte	47
3. Les vaccins marqueurs.....	48
4. les vaccins anti-idiotype.....	48
II. Les stratégies vaccinales adoptées selon les espèces.....	49
1. La vaccination contre l'herpesvirus humain de type 1 (HHV1).....	49
2. La vaccination contre la maladie d'Aujeszky	49
3. La vaccination contre l'herpèsvirose féline	53
4. La vaccination contre l'herpèsvirose équine.....	54
5. La vaccination contre l'herpèsvirose bovine	57
III. La vaccination contre l'herpèsvirose canine	60
 CONCLUSION	 70
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 71

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1. CLASSIFICATION DES HERPESVIRUS. D'APRES MURPHY [77].....	19
TABLEAU 2. PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	23
TABLEAU 3. DIFFERENTES FORMES DE L'INFECTION PAR LE CHV1 D'APRES ANVIK [6].....	33
TABLEAU 4. PRINCIPALES LESIONS OBSERVEES LORS D'HERPESVIROSE AIGUE D'APRES POULET [85].	34
TABLEAU 5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CONCERNANT LES AFFECTIONS ENTRAINANT UNE MORTALITE NEONATALE [36, 45].	38
TABLEAU 6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CONCERNANT LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES ET GENITALES [36].	38
TABLEAU 7. QUELQUES VACCINS AYANT UNE AMM POUR LES EQUIDES POUR LE CONTROLE DE LA MALADIE CAUSEE PAR L'EHV1 OU L'EHV4 [5].	57
TABLEAU 8. TITRES EN ANTICORPS NEUTRALISANTS CHEZ LES 12 CHIENNES A DIFFERENTS MOMENTS ET CHEZ LES CHIOTS A 24 JOURS D'AGE. D'APRES POULET [86].	62
TABLEAU 9. RESULTATS DE L'INFECTION EXPERIMENTALE DES CHIOTS AVEC UNE SOUCHE VIRULENTE DE CHV1. D'APRES POULET [86].	63
TABLEAU 10. RESUME DES RESULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE AVEC INFECTION EXPERIMENTALE, D'APRES POULET [86].	65
TABLEAU 11. STATUT DES SEPT ELEVAGES VIS A VIS DU CHV1 D'APRES POULET [86].	67

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1. STRUCTURE DE L'HERPESVIRUS CANIN [85].	19
FIGURE 2. MODES DE TRANSMISSION DE L'HERPESVIROSE CHEZ LE CHIOT D'APRES POULET [85]	26
FIGURE 3. PATHOGENIE DE L'HERPESVIROSE D'APRES POULET [85].	28

INDEX DES PHOTOGRAPHIES

PHOTO 1 : HERPESVIRUS CANIN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE. VISUALISATION DE L'ENVELOPPE ET DE LA NUCLEOCAPSID. CLICHE MERIAL.....	20
PHOTO 2 : EFFET CYTOPATHOGENE SUR CULTURE CELLULAIRE MDCK. MARQUAGE EN IMMUNOFLUORESCENCE. CLICHE MERIAL.....	20
PHOTO 3 : REIN EN ŒUF DE DINDE. LESION HEMORRAGIQUE CARACTERISTIQUE DE L'HERPESVIROSE CANINE. CLICHE MERIAL.....	35
PHOTO 4 : LESION MACROSCOPIQUE : POUMON HEMORRAGIQUE. CLICHE MERIAL.....	36
PHOTO 5 : CHIOT DECEDE 4/5 JOURS APRES L'INFECTION PAR L'HERPESVIRUS CANIN. COUPE HISTOLOGIQUE DE REIN. CORPS D'INCLUSION CARACTERISTIQUES. CLICHE MERIAL.....	37

INTRODUCTION

L'herpès-virose canine est une maladie infectieuse, contagieuse et sexuellement transmissible. Elle est due à un herpesvirus spécifique des canidés. Cette affection intéresse plus particulièrement le monde de l'élevage canin car elle revête une importance économique considérable. En effet, cette virose entraîne non seulement des troubles de la reproduction, souvent insidieusement (stérilité, infertilité, infécondité), mais elle est également responsable de mortalité néonatale.

Ainsi, la connaissance de cette affection est importante et même incontournable pour le praticien en charge de collectivités canines. Il est essentiel pour le praticien de maîtriser les possibilités diagnostiques et les moyens de prévention de cette maladie afin de répondre au mieux à l'attente et à l'inquiétude souvent justifiée des éleveurs.

Notre étude bibliographique aura pour but, dans un premier temps, de faire une synthèse des connaissances actuelles sur le virus et ses particularités, la pathologie sous toutes ses formes, l'épidémiologie qui associée aux techniques de laboratoire permet d'aboutir à un diagnostic de certitude, le traitement, et enfin les possibilités de prévention.

Ensuite nous aborderons la vaccination contre l'herpès-virose. Tout d'abord seront étudiés les technologies et protocoles vaccinaux à notre disposition. Ceci nous amènera à considérer les enjeux de la vaccination contre ce type de virus. Ensuite, nous évoquerons les stratégies vaccinales mises en œuvre contre les herpesvirus dans différentes espèces, avant d'exposer les résultats obtenus lors de la mise au point du premier vaccin contre l'herpès-virose canine.

PREMIERE PARTIE : L'HERPESVIROSE CANINE

I. HISTORIQUE

En 1964 aux USA, Carmichael décrivait une affection fatale du chiot nouveau-né qu'il pensait due à un mycoplasme [24]. L'année suivante, il isolait le virus herpès canin (CHV), responsable de ce qu'il définit comme une maladie septicémique fatale touchant le jeune chiot [25, 26].

En 1967, De Ratuld et Werner [37], en France, isolaient le même virus chez un chien adulte présentant des symptômes respiratoires : rhinite et broncho-pneumonie. Ils mirent ainsi en évidence la double affinité du virus pour les appareils génital et respiratoire.

Puis le virus fut identifié dans différents pays : Grande Bretagne [89], Australie [51], Afrique [98], Irlande [9]...

Aujourd'hui, l'herpèsvirose canine est considérée comme une maladie prépondérante de l'élevage canin [72], causant d'importantes pertes économiques en affectant la reproduction [6].

II. ETIOLOGIE

1. Classification

Le CHV appartient à la grande famille des *Herpesviridae* [93], comprenant trois sous-famille : les *Alphaherpesvirinae*, les *Betaherpesvirinae* et les *Gammaherpesvirinae*.

Cette division repose sur des propriétés biologiques différentes [77].

Parmi les virus herpès alpha (Tableau 1), on peut citer les virus herpès simplex de type 1 et 2 (HHV1 et HHV2), le virus de la varicelle chez l'homme (HHV3), l'herpès félin (FHV1), les herpès équins (EHV1 et EHV4) responsables de la rhinopneumonie équine, le virus de la maladie d'Aujeszky chez le porc (PHV1 ou PRV), et les virus de la rhinotrachéite bovine (BHV1 surtout et BHV5).

TABLEAU 1. CLASSIFICATION DES HERPESVIRUS. D'APRES MURPHY [77].

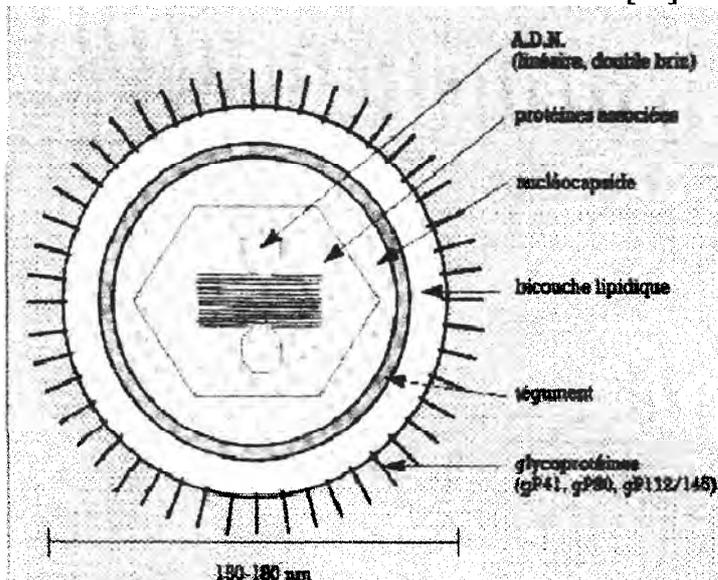
Sous-famille	genre	Espèces nous intéressant
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	HHV1, HHV2
	<i>Varicellovirus</i>	BHV1, EHV1, EHV4, PRV, FHV1, CHV1
<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	
	<i>Muromegalovirus</i>	
	<i>Roseolovirus</i>	
<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	
	<i>Rhadinovirus</i>	

2. Structure et propriétés biologiques

Le CHV1 est un gros virus (102 à 200 nm de diamètre) à ADN double brin, formé d'une capside icosaédrique et d'une enveloppe lipidique, séparés par un tégument [59, 77]. (figure 1 et photo 1)

L'enveloppe comporte des glycoprotéines (gp41, gp80, gp112/145) de surface jouant un rôle dans le cycle viral, et qui pourront être reconnues par les cellules du système immunitaire.

FIGURE 1. STRUCTURE DE L'HERPESVIRUS CANIN [85].



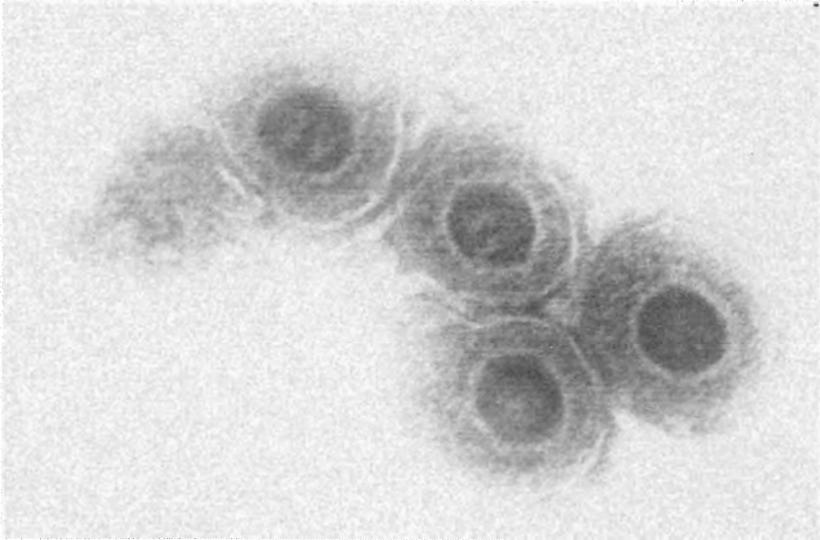


PHOTO 1 : HERPESVIRUS CANIN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE. VISUALISATION DE L'ENVELOPPE ET DE LA NUCLEOCAPSIDE. CLICHE MERIAL.

Les *Alphaherpesvirinae* sont caractérisés par une multiplication rapide en culture cellulaire (moins de 24h) aboutissant à la lyse des cellules infectées. Cet effet cytopathogène, qui peut être mis en évidence en immunofluorescence (photo 2), montre des cellules qui s'arrondissent, leurs noyaux gonflent puis apparaissent des inclusions intranucléaires caractéristiques [36, 85], que la coloration à l'hémalum-éosine permet de révéler.

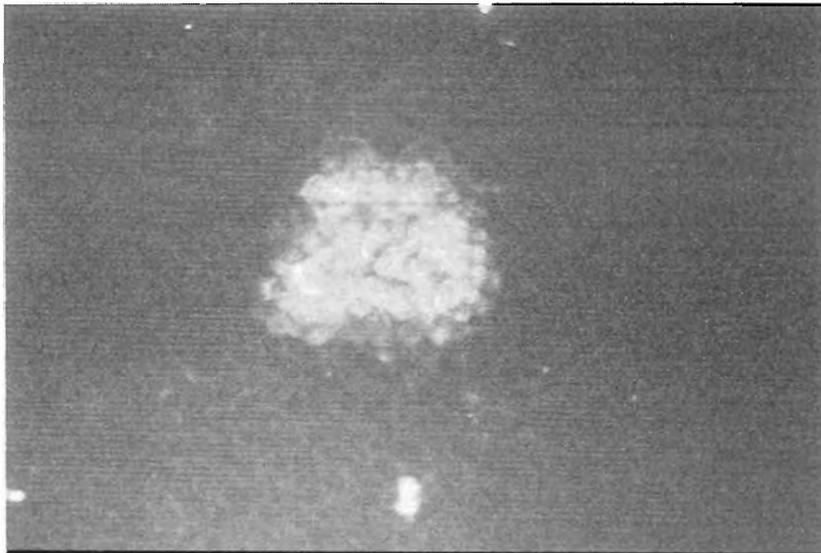


PHOTO 2 : EFFET CYTOPATHOGENE SUR CULTURE CELLULAIRE MDCK. MARQUAGE EN IMMUNOFLUORESCENCE. CLICHE MERIAL.

Une particularité importante de cette sous-famille est son tropisme particulier pour les cellules nerveuses, où les virus comme le CHV1 ou son modèle humain : l'herpès simplex de type 1 (HHV1 ou HSV1), établissent une infection latente en s'associant au génome des cellules hôtes au niveau des ganglions trigémînés et lombo-sacré.

Si les défenses immunitaires sont suffisantes pour contrôler l'infection, le virus entre en **latence** en s'intégrant à l'ADN cellulaire. Chez l'adulte, la persistance de l'infection latente a été confirmée par réactivation de l'infection après traitement aux corticostéroïdes [79].

De même, l'isolement du CHV1 à l'occasion de la mise en culture de cellules de reins de chiots cliniquement sains démontre la réalité de ce portage latent.

L'infection par le CHV1 doit donc être considérée comme une infection à vie.

L'infection par le CHV1 peut **se réactiver** périodiquement après l'infection primaire à la faveur du froid, d'un stress, de l'oestrus ou de la mise bas, d'une immunodépression consécutive à certaines maladies virales (parvovirose, maladie de Carré), et donner lieu à des infections récurrentes. Celles-ci passeront cependant souvent inaperçues si elles accompagnent une infection par un agent plus pathogène.

3. Propriétés antigéniques et pouvoir immunisant

En ce qui concerne le CHV1, il n'existe à ce jour qu'un seul sérotype désigné F205 [26]. Seize souches différentes, isolées de par le monde, ont été comparées par neutralisation virale, immunodiffusion, immunofluorescence et microscopie électronique. Aucune variation antigénique n'a été décelée entre elles et la souche F205 de référence.

L'infection par le CHV entraîne la production d'anticorps neutralisants et fixant le complément. Le taux des anticorps neutralisants n'est en aucun cas le reflet de l'état d'immunité du sujet vis-à-vis de l'infection car les anticorps décelables ne persistent que 2 à 4 mois [90]. On peut seulement dire qu'un taux élevé témoigne toujours d'un contact récent avec le virus, mais les tests sérologiques révélant les anticorps totaux ne permettent pas de différencier les infectés récents des porteurs latents réactivés.

Ce virus possède un pouvoir immunogène très faible, comme tous les herpesvirus. Mais il semble que l'immunité passive (transmission d'immunoglobulines maternelles via le

colostrum) puisse protéger les chiots nouveau-nés contre la maladie septicémique néonatale, mais pas contre l'infection [36].

4. Propriétés physico-chimiques

Le CHV ne se multiplie que dans des limites de température bien définies [36]. Mortalité cellulaire et réplication sont optimales entre 33°C et 37°C. Ceci constitue une donnée importante pour le traitement et la prévention de l'affection.

Le CHV est très stable en dessous de 4°C, ce qui permet d'acheminer les prélèvements dans de bonnes conditions sans milieu spécifique.

Le pH de développement optimal est situé entre 6,5 et 7,6.

Le CHV est peu résistant dans le milieu extérieur. Son enveloppe le rend sensible aux agents physiques (chaleur, UV) et chimiques (désinfectants usuels). Il est également sensible aux solvants des lipides [8].

5. Pouvoir pathogène

Il ne s'exerce que sur les animaux du genre canis [36]. Dans les conditions naturelles, chez l'adulte, il est le plus souvent limité aux voies respiratoires supérieures, aux muqueuses génitales sans atteinte de l'état général. Chez le nouveau-né, par contre, l'infection se traduit par une atteinte généralisée.

III. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie descriptive

Importance

L'infection par l'herpès virus canin est de répartition mondiale.

C'est une affection que l'on rencontre essentiellement dans les rassemblements de chiens comme les élevages canins (tableau 2). Mais la prévalence reste élevée dans la population canine en général.

TABLEAU 2. PREVALENCE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Pays	Auteurs	Population	% de résultats positifs
USA	Fulton (1974) [50]	100 chiens au hasard	6 %
Belgique	Schwerts (1980) [97]	100 chiens au hasard	1 %
Suisse	Engels (1980) [44]	632 chiens isolés	6,3 %
France	Delisle (1982) [36]	185 chiens de particuliers 433 chiens de collectivité	0,5 % 28,4 %
France	Poulet (1988-1991) [85]	345 chiens de chenil	15,9 %
Pays-bas	Rijsewijk (1997) [92]	135 chiens de collectivité	40,7 %
Angleterre	Reading (1998) [89]	325 chiens au hasard	> 70 %
Belgique	Ronsse (2002) [94]	102 chiens de particuliers 545 chiens de collectivités	45,75 %

Dans certains chenils, plus de 90 % des chiens sont séropositifs, et dans 48 % des chenils où l'on rencontre des problèmes de reproduction, plus de 50 % des chiens sont séropositifs. De plus, dans 67,6 % des élevages où plus de 50 % des chiens sont séropositifs, il y a des problèmes de reproduction [85].

Ces éléments de séroprévalence montrent que le CHV est présent et circule dans les chenils mais ne prouvent pas sa responsabilité dans les problèmes de reproduction rencontrés.

Il est important de noter que ces chiffres sont certainement en dessous de la vérité, car le CHV est faiblement immunogène et les anticorps ne sont décelables guère plus de 2 mois après l'infection. Les tests sérologiques ne détectent donc que les animaux ayant eu un contact récent avec le virus ou ceux chez lesquels le virus s'est réactivé. Nombre d'animaux infectés latents doivent échapper au dépistage.

Espèces atteintes

Le CHV est très spécifique de l'espèce canine.

2. Epidémiologie analytique

Sources virulentes

Les animaux susceptibles de transmettre le virus sont [72] :

- les chiots cliniquement malades de la forme néonatale,
- les chiots nés de mère infectée, porteurs latents du virus,
- les adultes cliniquement atteints de la forme muqueuse,
- les adultes porteurs latents qui peuvent ré excréter le virus après une période cliniquement « saine » de séronégativité.

Matières virulentes

Elles sont constituées par :

- les sécrétions nasales pendant les 15 jours qui suivent l'infection,
- les sécrétions génitales pendant les 16 jours suivant l'infection chez la femelle, et pendant 20 jours chez le mâle [58],
- la plupart des excréments des chiots malades (salives, larmes, expectorations, urines, selles),
- les fœtus et annexes fœtales lors d'avortement d'origine herpétique,
- les urines des chiots infectés latents,
- le sperme de l'étalon précédemment infecté (donc l'insémination artificielle, en ce qui concerne l'espèce canine chez laquelle le sperme n'est pas contrôlé en routine, ne protège pas

les femelles contre la contamination par le mâle, mais peut éviter la contamination d'un étalon sain par une femelle malade),

- la salive des adultes, de façon tardive et fugace,
- le sang lors de passage de la barrière placentaire,

La réceptivité et la sensibilité

Le devenir du virus dans l'organisme hôte dépend de facteurs intrinsèques et extrinsèques :

Les facteurs intrinsèques sont :

- l'âge : les chiots de moins de deux semaines, considérés comme poïkilothermes sont les plus sensibles à l'infection herpétique chez lesquels elle sera le plus souvent fatale ; contrairement aux chiots plus âgés et aux adultes.
- le sexe et le cycle oestral

Les deux sexes sont réceptifs mais les lésions apparaissent plus sévères chez la femelle [58]. Infectée en pro-œstrus, la chienne va guérir dès le début de l'anoestrus, mais une résurgence virale peut avoir lieu lors du pro-œstrus suivant [84].

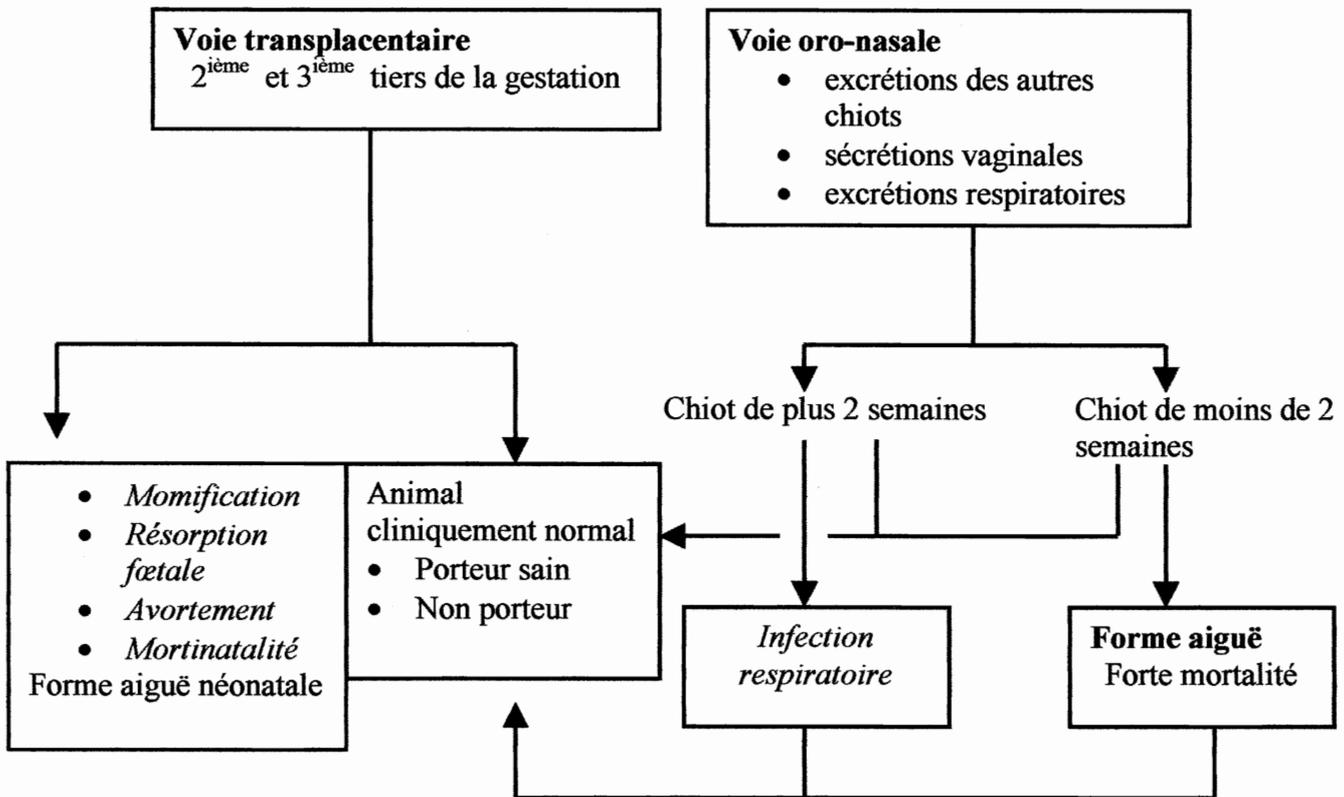
Les facteurs extrinsèques sont le stress, les variations de température, le transport, les modifications alimentaires, les thérapeutiques..., toutes agressions susceptibles de favoriser la réceptivité et la sensibilité.

Mode de transmission

Il existe trois modes de transmission du CHV1 : (figure 2)

- la voie oro-nasale, la plus souvent responsable de la contamination des chiots lors de la mise bas (excrétions vaginales de la mère, excrétions oro-nasales de congénères infectés)
- la voie transplacentaire,
- la voie vénérienne.

FIGURE 2. MODES DE TRANSMISSION DE L'HERPESVIROSE CHEZ LE CHIOT D'APRES POULET [85]



Bien que le CHV soit peu résistant dans le milieu extérieur, les personnes manipulant les animaux peuvent en être le véhicule [83].

On considère en général que la transmission vénérienne du CHV1 est un mode de contamination moins fréquent que la contamination oro-pharyngée. Pourtant, il a été constaté dans des élevages abritant plusieurs races dans des locaux communs, des problèmes de reproduction limités à une seule race. De plus, sur le terrain, les enzooties d'herpès-virose ne sont pas systématiquement précédées par des symptômes respiratoires [83].

IV. PATHOGENIE

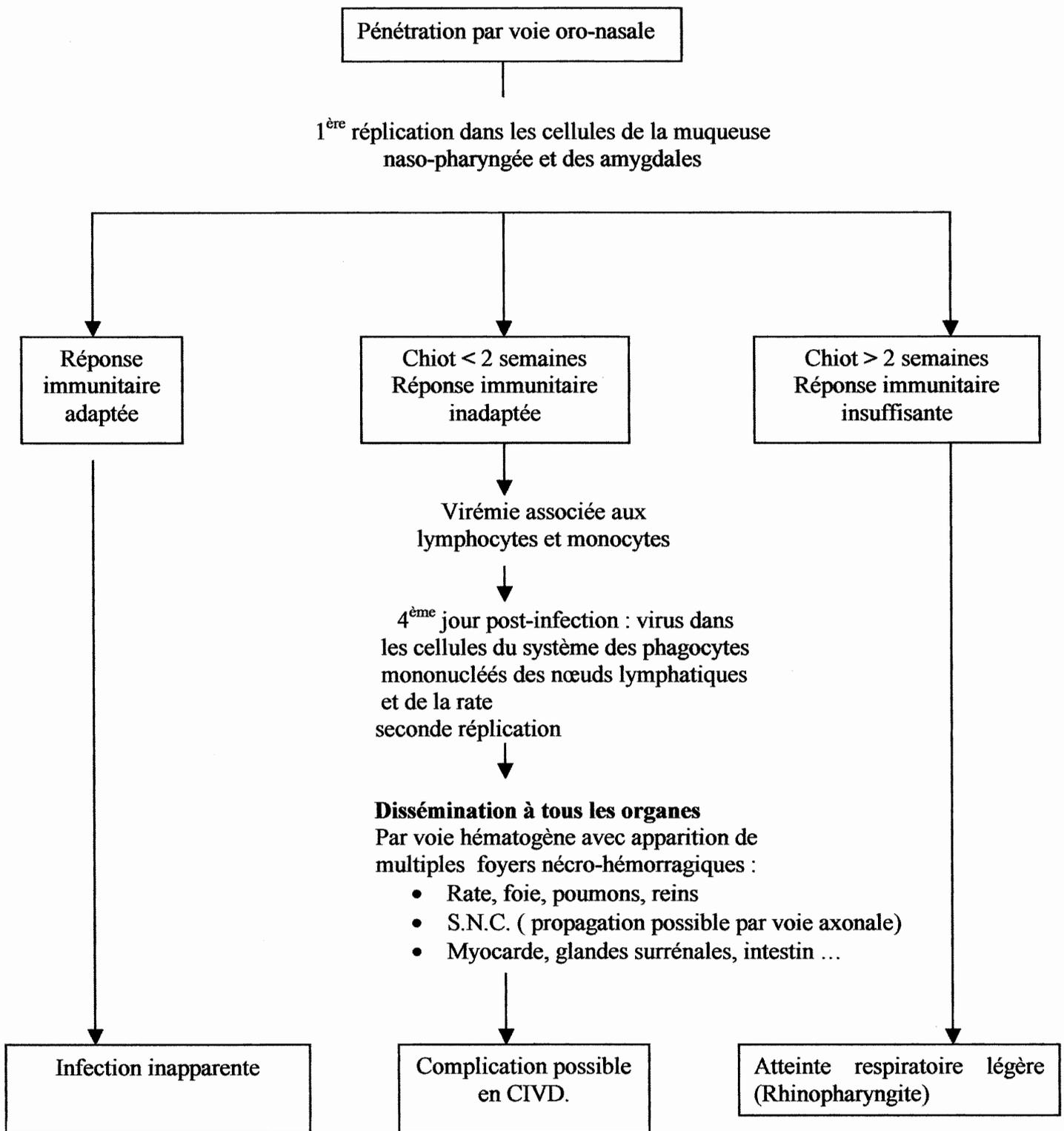
Tous les auteurs s'accordent à distinguer de façon assez formelle la pathogénie, selon qu'elle concerne de très jeunes chiots ou au contraire des chiots plus âgés et les adultes. Cette différence de pathogénie entraîne des tableaux cliniques très distincts.

1. Chez les chiots de moins de deux semaines

Chez le chiot nouveau-né, après inoculation par voie intranasale, l'antigène viral peut être détecté dans les cellules des muqueuses nasales. La réplication s'effectue dans les cellules épithéliales et dans les macrophages. Trois ou quatre jours plus tard, le CHV peut être isolé dans les cellules réticulo-endothéliales des noeuds lymphatiques et de la rate, la dissémination du virus se faisant vraisemblablement par les macrophages. Ensuite il y a généralisation de l'infection à tous les viscères. Cette généralisation aboutit à la mort du chiot. Après autopsie, on constate que le virus se trouve en plus grande quantité dans les surrénales, les reins, le poumon, la rate et le foie.

On assiste aussi à une colonisation du système nerveux et des méninges. Ceci explique les symptômes nerveux que l'on peut observer chez le chiot atteint et les séquelles des chiots survivants. (figure 3)

FIGURE 3. PATHOGENIE DE L'HERPESVIROSE D' APRES POULET [85].



2. Chez les chiots de plus de deux semaines

Chez le chiot âgé de plus de deux semaines, le CHV provoque une infection inapparente, une rhinite ou une pharyngite bénignes. Dans ce cas, on retrouve le virus pendant deux semaines dans les cavités nasales et oropharyngiennes. Pour tous ces animaux, qu'il y aie eu présentation de signes cliniques ou pas, l'infection devient latente (figure 3).

A l'origine de cette différence de sensibilité, on trouve :

- la non-maturité physiologique du chiot, à l'origine d'une hypothermie favorable à la réplication et à la dissémination du virus dans l'organisme [25]. En installant des nouveau-nés infectés expérimentalement dans un environnement maintenant leur température corporelle entre 38,4 et 39,5 °C, la réplication virale est ralentie et les chiots survivent plus longtemps [26].
- L'état de maturité du système réticulo-endothélial (possibilité de phagocytose) et du système immunitaire en général, et son état de stimulation.
- L'état immunitaire conféré par la mère [36, 85]. Les anticorps maternels protègent les chiots contre la maladie mais pas contre l'infection.

Dans certains cas, on peut mettre en évidence une transmission transplacentaire du virus pendant la gestation. Ses effets sont variables en fonction du stade de la gestation.

Après un épisode de virémie, le virus atteint les cellules endothéliales du placenta, de la veine ombilicale et des vaisseaux sanguins de l'endomètre, entraînant ainsi des phénomènes de thrombose. L'atteinte vasculaire chez la mère peut être suffisante pour provoquer l'expulsion des fœtus. On parle alors d'infertilité, d'avortements plus ou moins tardifs sans aucun signe clinique chez la mère ; il est également possible que la gestation soit menée à son terme avec des mort-nés, des chiots chétifs, des chiots vivants et porteurs latents ou des chiots qui développeront la maladie avant dix jours d'âge [55, 56].

3. Chez les adultes

Chez les adultes, l'infection herpétique peut demeurer inapparente mais les animaux restent cependant porteurs.

Le virus peut alors être retrouvé dans les ganglions trigéminés ou dans les nœuds lymphatiques rétropharyngiens à l'état latent [73]. Il peut être réactivé sous l'action de facteurs externes : oestrus, mise bas, immunodépression, stress, utilisation de corticostéroïdes [80], maladies intercurrentes..., entraînant une augmentation des titres en anticorps.

On assiste alors à une ré excrétion par voie oro-nasale ou par voie génitale.

Dans ce cas, le virus se multiplie dans la muqueuse vaginale ou préputiale entraînant la formation de lésions vésiculeuses pouvant entraîner la contamination de l'étalon ou de la liche lors de la saillie.

Aucune publication ne fait état d'une transmission possible par voie oro-nasale entre les reproducteurs lors de la saillie. Ni s'il existe une transmission de museau à vulve ou de museau à pénis, et réciproquement, lors de la saillie dans l'espèce canine.

V. FORMES CLINIQUES

La clinique revêt différentes formes car la pathogénie est variable selon les caractéristiques de l'individu.

La période d'incubation est fonction de la voie d'inoculation et de la forme clinique considérée, donc de l'âge de l'animal.

1. L'infection néonatale

Chez le chiot nouveau-né contaminé *in utero*, au moment du part ou dans les premiers jours suivant la naissance, on parle de maladie néonatale.

La période d'incubation dure de 6 à 15 jours pour les premiers, et de 6 à 10 pour les chiots contaminés de manière directe en *post-partum*.

Chez les chiots bénéficiant d'une protection immunitaire d'origine maternelle, l'affection est moins dramatique, car si le taux d'anticorps est suffisant chez la mère, on considère que les petits sont protégés contre la maladie septicémique mortelle. L'affection reste localisée, et jugulée par les défenses maternelles qui seront relayées par les immunoglobulines des chiots, après deux semaines.

La maladie peut évoluer sur un mode suraigu ou aigu chez les chiots démunis de protection immunitaire d'origine maternelle, et se caractérise par une mortalité importante.

Souvent le diagnostic est fait quand toute la portée est atteinte [111]. Dans tous les cas, la mère ne présente aucun signe clinique et la sécrétion lactée n'est pas perturbée.

Les principaux signes cliniques chez le nouveau-né sont : [6, 60]

- anorexie, les chiots se désintéressent de la mère,
- frissons, tremblements
- dyspnée, jetage parfois hémorragique,
- selles molles jaune-gris,
- douleurs abdominales avec plaintes permanentes,
- signes nerveux : opisthotonos surtout en fin d'évolution,
- œdème sous cutané, érythème et papules parfois visibles sur le ventre.

La gravité de l'atteinte du nouveau-né est inversement proportionnelle au taux d'anticorps transmis par la mère dans le colostrum.

La quasi-totalité de la portée meure en 24/48 heures, parfois brutalement sans aucun signe clinique.

Les chiots survivant resteront porteurs latents. Ils pourront présenter des séquelles neurologiques irréversibles comme une cécité, une ataxie ou des déficits vestibulaires importants [83].

2. L'infection systémique de la femelle gestante

Chez la femelle gestante contaminée par voie respiratoire ou vénérienne, l'infection peut devenir systémique entraînant une placentite. Celle-ci se traduira au niveau clinique par des résorptions embryonnaires, des avortements, des momifications ou des naissances prématurées [6, 54, 55]. Sinon, et c'est le plus souvent le cas, l'infection chez les reproductrices sera associée aux manifestations de la maladie néonatale.

En général, après un ou deux épisodes cliniques, l'apparition d'anticorps protecteurs chez la femelle interrompt ce type de problèmes, sauf si de très mauvais facteurs d'élevage abaissent son taux d'immunité.

3. L'infection des muqueuses

Chez le chiot âgé de plus de 2 semaines ou chez l'adulte vieillissant, l'infection par le CHV provoque une forme bénigne de la maladie se localisant essentiellement au niveau des muqueuses respiratoires. L'infection se réalise par voie oro-nasale, et l'incubation est de 9 à 12 jours. Cette forme est permise par un système immunitaire non suffisamment efficace (immaturité, stress, maladies intercurrentes). Le CHV peut alors être considéré comme un agent secondaire du syndrome « toux de chénil ».

Les principaux signes cliniques sont [36]:

- jetage bilatéral séro-muqueux pendant 3 à 4 jours,
- éternuements, toux,
- hypertrophie des nœuds lymphatiques rétropharyngiens et des amygdales,
- conjonctivite bilatérale.

Chez l'adulte, on peut aussi rencontrer la forme génitale qui s'extériorise cliniquement dans les deux sexes.

Le lien entre ces symptômes locaux et des troubles de la reproduction, associés au CHV, a été révélé par Poste en 1971 [84].

Chez le mâle, l'infection par le CHV se traduit par une balanoposthite discrète : la muqueuse du pénis peut être hyperémique avec des pétéchies et/ou une muqueuse plus ou moins rugueuse, un écoulement séro-muqueux apparaissant à l'ouverture du fourreau. Des lésions nodulaires lymphoïdes ou papulaires (1 à 3 mm de diamètre) sont parfois mises en évidence sur des males infectés [58]. Ces lésions peuvent parfois induire une douleur au moment du coït ou un refus de saillie. Il existe souvent une conjonctivite associée.

Chez la femelle, les signes sont le plus souvent discrets. Au niveau de la muqueuse vaginale et vestibulaire, on trouvera des pétéchies ou des nodules lymphoïdes responsables d'une vulvo-vaginite associée à des pertes. Une conjonctivite avec épiphora est souvent rencontrée. Tous ces symptômes régressent spontanément en 15 jours environ, et peuvent réapparaître au pro-oestrus suivant.

Ceci rend la transmission vénérienne particulièrement importante et contribue à la persistance et à la propagation du virus au sein d'un élevage atteint [55, 58].

Tous les animaux infectés par le CHV le restent définitivement et peuvent donc extérioriser l'affection à n'importe quel stade de leur vie à la faveur d'une immunodépression... ainsi, il est possible de se trouver face à des infections intercurrentes. Le reste du temps, ils sont cliniquement sains [21].

Les différentes formes cliniques sont résumées dans le tableau 3.

TABLEAU 3. DIFFERENTES FORMES DE L'INFECTION PAR LE CHV1 D'APRES ANVIK [6]

<i>Forme clinique</i>	Animaux à risque	pronostic
Virémie néonatale aiguë	Nouveau-nés jusqu'à trois semaines	Très sombre, souvent fatal
Infection systémique des femelles gestantes	Femelles gestantes	Sombre, momification fœtale, avortements
Infection des muqueuses froides	Jeunes et adultes	Bon, souvent infection inapparente
Infection oculaire	Nouveau-nés, jeunes et adultes	Maladies oculaires graves conjonctivites légères
Infections mixtes	Jeunes et adultes	Variable selon la sévérité de l'autre affection
Infection latente	Jeunes, adultes, et survivants des formes néonatale ou muqueuse	Réactivation possible

VI. LESIONS

Concernant la forme néonatale, les lésions macroscopiques et microscopiques observées confirment le pantropisme du CHV.

Dans les formes aiguës de maladie néonatale, les lésions d'hémorragie et de nécrose dominent le tableau nécropsique. Les lésions observées sont identiques dans les cas spontanés et dans les cas induits (Tableau 4).

TABLEAU 4. PRINCIPALES LESIONS OBSERVEES LORS D'HERPESVIROSE AIGUE D'APRES POULET [85].

organe	Lésions macroscopiques	Lésions microscopiques
<i>reins</i>	Surface mottée, hémorragies sous-capsulaires sur fond de pâle nécrose dans l'épaisseur du cortex, aspect en noix de muscade	Nécrose tubulaire et glomérulaire, prolifération fibroblastique et infiltration par des cellules mononuclées, inclusions acidophiles et basophiles dans les glomérules
<i>Poumons et voies respiratoires</i>	Oedèmes, aires blanchâtres de nécrose, pétéchies et ecchymoses, exsudat sanguinolent ou mucus dans les bronches et la trachée	Foyers de pneumonie fibrino-nécrosante, corps d'inclusion dans les macrophages et les cellules épithéliales en périphérie des foyers, nécroses périvasculaires et desquamation des cellules septales et bronchiolaires
<i>foie</i>	Surface mottée, avec des aires décolorées de nécrose non spécifique et des aires sombres d'hémorragie	Foyers de nécrose de coagulation, infiltration mononuclée périportale, œdème interstitiel, corps d'inclusion,
<i>rate</i>	splénomégalie	Nécrose périvasculaire, foyers de lympholyse, déplétion lymphocytaire au sein d'une pulpe rouge abondante
<i>encéphale</i>	Congestion des méninges	Méningoencéphalite non suppurée, foyers de microgliose et d'astrogliose, hémorragies, infiltration périvasculaire de cellules mononuclées, oedème
<i>coeur</i>	Pétéchies sur les valves et l'endocarde, hémorragies, zones pâles de nécrose	Myolyse, œdème interstitiel, nécrose de coagulation avec prolifération des cellules mononuclées et infiltration périvasculaire par des lymphocytes
<i>Tube digestif (intestin surtout)</i>	Pétéchies sous-séreuses, hémorragies et nécrose de la muqueuse	Foyers de nécrose dans les cryptes intestinales, hémorragies de la muqueuse

1. Lésions macroscopiques

A l'examen externe du cadavre, on peut noter la présence de jetage et une sphère anale souillée par des excréments gris-jaunâtres. On remarque aussi de nombreuses pétéchies et ecchymoses sous-cutanées. A l'ouverture des cavités thoraciques et abdominales, on peut trouver un épanchement de type sérohémorragique.

Le rein est l'organe considéré comme pouvant présenter des lésions pathognomoniques de l'affection. Dans ce cas, relativement peu fréquent en pratique, il présente des foyers hémorragiques disséminés dans l'épaisseur du cortex rénal, associés à des zones grisâtres de nécrose du parenchyme (Photo 3).

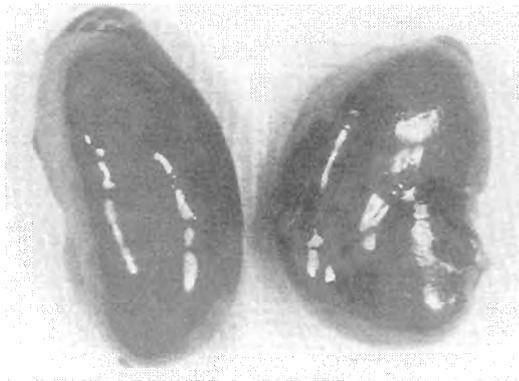


PHOTO 3 : REIN EN ŒUF DE DINDE. LÉSION HÉMORRAGIQUE CARACTÉRISTIQUE DE L'HERPESVIROSE CANINE. CLICHE MERIAL

Les poumons et les voies respiratoires ont un aspect hyperémique et oedémateux. Le parenchyme présente des lésions hémorragiques spécifiques apparaissant sous la forme de foyers rouges ou grisâtres selon l'état d'avancement (Photo 4).

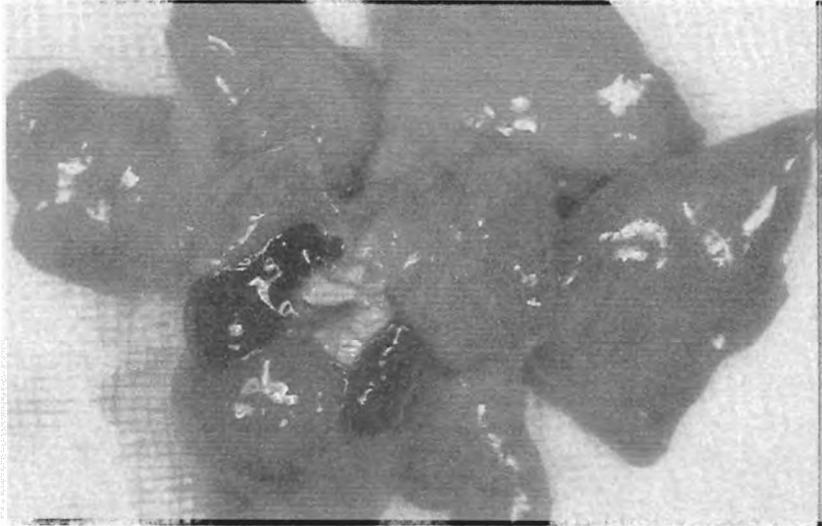


PHOTO 4 : LESION MACROSCOPIQUE : POUMON HEMORRAGIQUE. CLICHE MERIAL

Ces foyers hémorragiques et nécrotiques peuvent aussi être observés sur la plupart des autres viscères.

La rate et tous les nœuds lymphatiques sont hypertrophiés.

2. Lésions microscopiques

L'examen histopathologique révèle des foyers nécro-hémorragiques dans les reins, le foie et le poumon.

Le cerveau présente des lésions de méningo-encéphalite non suppurée.

Des corps d'inclusions intranucléaires ou plus rarement intracytoplasmiques dans les cellules infectées situées en périphérie des foyers de nécrose peuvent être mis en évidence sur des prélèvements de rein, poumon et foie (Photo 5).

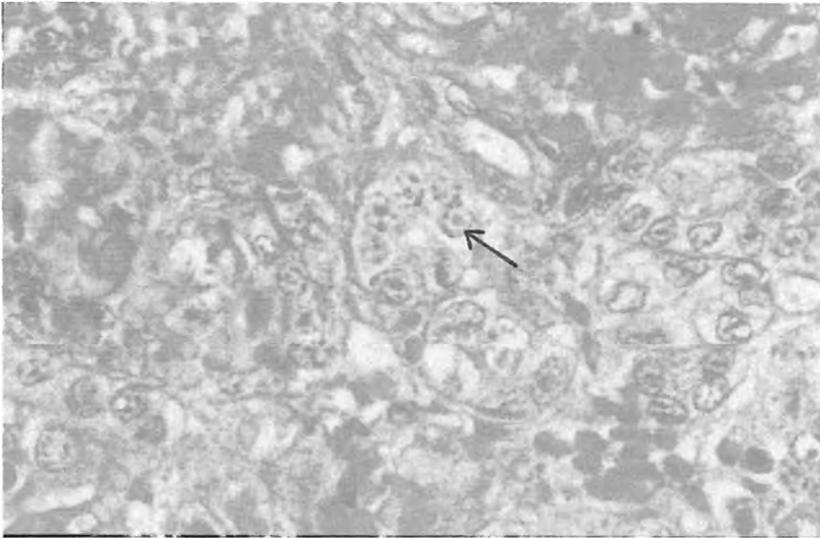


PHOTO 5 : CHIOT DECEDÉ 4/5 JOURS APRES L'INFECTION PAR L'HERPESVIRUS CANIN. COUPE HISTOLOGIQUE DE REIN. CORPS D'INCLUSION CARACTERISTIQUES. CLICHE MÉRIAL

Chez l'adulte atteint de forme respiratoire, on retrouve ces inclusions intranucléaires caractéristiques dans l'épithélium respiratoire.

En ce qui concerne la forme génitale, les inclusions typiques peuvent être mises en évidence dans l'épithélium vaginal.

On en trouve également dans le trophoblaste et dans les cellules des vaisseaux sanguins lors de passage transplacentaire du virus [55].

VII. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic épidémiologique et clinique

La co-existence dans un élevage d'une mortalité importante des chiots de moins de 3 semaines, de troubles de la reproduction et de symptômes respiratoires est évocatrice d'un contexte herpétique.

Il faudra cependant faire le diagnostic différentiel entre la forme néonatale et toutes les autres affections entraînant une mortalité néonatale (Tableau 5), la forme respiratoire et les autres affections entraînant des troubles respiratoires chez les adultes, et la forme génitale avec les autres affections pouvant être responsables des mêmes symptômes (Tableau 6).

TABLEAU 5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CONCERNANT LES AFFECTIONS ENTRAINANT UNE MORTALITE NEONATALE [36, 45].

causes	D'avortement	De mortinatalité	Diagnostic
<i>diverses</i>	Traumatisme Intoxication Malnutrition Erreurs alimentaires Anomalies génétiques Hypothyroïdie Hypolutéinisme Iatrogène	Anomalies génétiques Cannibalisme Part dystocique Prématurité Troubles de l'allaitement Mauvaises conditions environnementales Malnutrition de la chienne Hypothyroïdie Erreurs alimentaires	Commémoratifs observation
<i>bactériennes</i>	Brucella Mycoplasmes Salmonella Streptococcus Escherichia coli Pasteurella Campylobacter	Brucella Leptospira Mycoplasmes Campylobacter Streptococcus Staphylococcus Escherichia coli Pasteurella et Bordetella	Isolement bactérien Sérologie (Brucella)
<i>virales</i>	Paramyxovirus Adénovirus Herpès virus	Adénovirus(H Rubarth) Herpès virus Paramyxovirus (Carré)	Isolement viral Histologie PCR Sérologie
<i>parasitaires</i>	Toxoplasma gondii	Toxoplasma gondii Ankylostoma Toxocara canis Coccidies Neospora caninum	Microscopie Sérologie

TABLEAU 6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CONCERNANT LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES ET GENITALES [36].

causes	D'affection respiratoire	D'affection génitale	Diagnostic
<i>bactériennes</i>	multiples	multiples	Isolement
<i>virales</i>	<i>Adenoviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i>		Commémoratifs
<i>tumorale</i>		Sarcome de Sticker	Clinique

2. Diagnostic de laboratoire

➤ *Histopathologie*

Les tissus devront être en parfait état de conservation pour être examinés. De ce fait, l'autopsie rapide des chiots ou avortons et la fixation rapide dans du formol des tissus prélevés : foie, rein, rate et poumon (obligatoirement) sont hautement recommandés.

L'observation des lésions microscopiques (inclusions typiques) permet un diagnostic de quasi-certitude.

➤ *Isolement et identification du virus*

C'est une méthode de diagnostic direct.

L'isolement viral constitue la méthode de choix pour obtenir un diagnostic de certitude. C'est une technique délicate et la fragilité du virus demande que les conditions d'acheminement vers le laboratoire soient respectées : prélèvements stériles, température inférieure à +4°C sans atteindre la congélation, transport rapide.

Les prélèvements sont effectués sur les animaux morts (tissus : foie, rein, poumon, rate) ou vivants (écouvillonnages oro-pharyngiens ou génitaux).

L'isolement est effectué sur une lignée de cellules de reins de chiots appelées cellules MDCK (Mading Darby Canine Kidney), en culture, et consiste à mettre en évidence l'effet cytopathogène spécifique du CHV.

On peut également avoir recours à l'immunofluorescence indirecte qui consiste à faire réagir les cellules infectées avec des anticorps anti-CHV spécifiques, réactions qui seront révélées par des anti-globulines couplées à un fluorochrome [31].

L'immunofluorescence apparaît comme une méthode sûre et rapide de diagnostic à condition qu'elle soit réalisée avant le 10^{ième} jour suivant l'infection [7].

➤ *Diagnostic sérologique*

C'est une méthode de diagnostic indirect.

La technique de référence est la séroneutralisation. On utilise aussi à ce jour l'ELISA ou l'immunofluorescence indirecte pour mettre en évidence la présence d'anticorps anti-CHV.

L'intérêt des tests sérologiques est d'apprécier la circulation du virus dans l'élevage. Ils ne sont d'aucune aide sur les chiots, car ceux-ci n'ont généralement pas le temps de développer une réponse immunitaire à médiation humorale avant de mourir.

Un résultat positif chez une femelle qui vient d'avorter ou de perdre sa portée doit faire suspecter une infection à herpesvirus canin.

En l'absence de commémoratifs évoquant une atteinte herpétique, l'interprétation des tests sérologiques est généralement rendue délicate par l'aptitude que détient le CHV1 à disparaître de la circulation sanguine pour se mettre en latence, et par son faible pouvoir immunogène:

- une sérologie positive (titre log supérieur à 1,2) confirme que l'individu réagit contre le virus, elle ne permet pas de savoir si l'animal s'est ou non correctement défendu contre l'infection, une seule sérologie positive ne peut pas être considérée comme une preuve d'herpèsvirose [85].
- une sérologie négative ne permet pas de confirmer que le jour de l'examen, l'animal n'était pas contaminant pour ses partenaires, du fait du délai de séroconversion après infection ou réactivation.

Dans tous les cas, on n'aura de certitude d'« infection » que s'il y a séroconversion. C'est pourquoi, il est préférable de faire 2 prélèvements à 15 jours d'intervalle. Cependant, l'interprétation d'une séroconversion est difficile : primo-infection ou réactivation d'une infection latente ?

La sérologie a donc des limites.

➤ *Diagnostic par PCR (Polymerase Chain Reaction)*

C'est une méthode de diagnostic direct.

Il s'agit d'une méthode d'amplification du génome, par synthèse *in vitro* de séquences d'ADN. A partir d'une séquence spécifique, on synthétise de manière exponentielle la même séquence, appelée « séquence cible » et qui permettra la mise en évidence du génome, s'il était présent en quantité indécélable dans l'échantillon primaire [21].

Sur un animal suspect, on fera 2 prélèvements :

- un prélèvement vaginal et un prélèvement oro-pharyngé à l'aide de cytobrosses chez la femelle,
- un prélèvement de sperme et un prélèvement oro-pharyngé chez le mâle.

Sur un chiot mort, on prélèvera à l'autopsie : poumon et rein de préférence, foie, ganglion lombo-sacré, amygdales...

Il est également possible de travailler sur les avortons ou placenta.

Deux techniques peuvent être utilisées :

- la PCR nichée permet d'augmenter la spécificité et la sensibilité en amplifiant une plus petite séquence au sein d'une première séquence amplifiée [96].

- la PCR quantitative permet à l'aide d'une sonde fluorescente appelée « TaqMan R » de révéler les produits de PCR pendant l'amplification. C'est lors de la phase d'élongation par la Taq polymérase que la fluorescence est émise. Cette technique automatisée permet d'obtenir une courbe représentant la fluorescence émise en fonction du nombre de cycles, ce qui correspond à la courbe de rendement de la réaction PCR.

Pour un même échantillon, deux mesures sont toujours réalisées.

On appelle cycle seuil, le numéro du cycle permettant de dépasser le seuil de positivité. Il est représentatif de la richesse de l'échantillon en ADN cible.

En ce qui concerne le diagnostic de routine du CHV aujourd'hui, et depuis un an au Laboratoire SCANELIS à Toulouse, on utilise la PCR quantitative.

Une PCR positive sur un chiot mort est suffisante pour poser un diagnostic. De plus, la technique quantitative permet de différencier un portage (charges virales très faibles) d'une herpèsvirose.

Par contre, une PCR positive sur un adulte constitue un critère d'orientation, et non une certitude car cette technique met en évidence de l'ADN et non le virus infectieux.

Cependant, cette technique représente un progrès non négligeable dans la mesure ou elle permet de dépister les porteurs sains. Les seuils de détection sont de 120 copies de génome viral dans le prélèvement.

Chez la femelle, la sensibilité du test est maximale lors des chaleurs, pendant la gestation ou dans les 15 jours suivant la mise-bas (ou l'avortement).

Un avantage non négligeable est la rapidité d'obtention des résultats : 24 heures. De plus les prélèvements peuvent être conservés plusieurs jours à 4°C ou congelés.

Dans l'espèce féline, l'efficacité, en termes de sensibilité et de spécificité, de la PCR a été comparée , avec l'isolement viral et l'immunofluorescence indirecte par Burgess en 1999 [18]. Les résultats de ces recherches donnent la PCR comme la technique de choix pour la détection du FHV1.

VIII. PRONOSTIC

Le pronostic médical de l'infection respiratoire ou génitale est bon en l'absence de complications bactériennes, surtout sur des animaux isolés.

Par contre, le pronostic est beaucoup plus réservé si l'infection apparaît dans un effectif comprenant des femelles reproductrices. Les animaux atteints des formes respiratoires et génitales contaminent les autres animaux et en particulier les femelles gestantes qui verront à la mise-bas, leur portée décimée. Le pronostic économique de la maladie est donc très sombre.

IX. TRAITEMENT

Le traitement de la forme respiratoire n'a pour but que de prévenir des complications bactériennes. Dans la forme génitale, l'utilisation d'antibiotiques a le même objectif. Il semble que des cautérisations des lésions au nitrate d'argent à 2 ou 5 % entraînent une diminution de l'importance des lésions et une régression des symptômes [61].

Des essais expérimentaux de traitement de femelles contaminées ont eu lieu avec de l'acyclovir, molécule antivirale utilisée dans le traitement des herpès viroses chez l'homme. Ceux-ci n'ont pas apporté de véritables succès [85].

Il n'existe pas de traitement médical de la forme néonatale.

En prévention, on peut avoir recours à la sérothérapie. Elle doit être effectuée avant l'apparition des symptômes, sur des portées jugées à risque : cela suppose que l'on dispose d'un sérum positif (provenant de femelles immunisées ayant récemment perdu leur portée) qui sera administré par voie intrapéritonéale, à raison de 1 ou 2 ml pendant les deux premiers jours [28].

Lorsque la maladie apparaît, certaines mesures hygiéniques peuvent cependant être prises qui réduisent notablement la mortalité, si elles interviennent avant que l'infection ne se soit totalement déclarée : c'est le traitement « physique » par la chaleur (lampes infra-rouge), le but étant de maintenir la température corporelle des chiots au-dessus de 37°C, ce en ayant soin de vérifier leur état d'hydratation [27].

X. PROPHYLAXIE

1. Prophylaxie sanitaire

L'éradication du CHV1 dans le cheptel français est impossible, étant donné la très large diffusion du virus [49] et sa biologie, mais il convient :

- de procéder à une bonne désinfection des locaux d'élevage. La plupart des désinfectants détruisent le virus efficacement (ammonium quaternaires par exemple). De plus des locaux sains évitent les multiplications bactériennes qui peuvent immunodéprimer les chiens et favoriser le développement de l'herpèsvirose ;
- de procéder à une mise en quarantaine des animaux nouvellement introduits. Durant cette période, deux contrôles sérologiques effectués à trois semaines d'intervalle étaient préconisés, mais aujourd'hui, il s'avère plus intéressant de procéder à une recherche du virus par PCR.
- de procéder à un examen clinique systématique de l'appareil génital des deux partenaires avant saillie ;
- de procéder par insémination artificielle pour protéger un étalon indemne ;
- d'isoler les chiennes gestantes dans les trois semaines précédant et suivant la mise-bas, ce dans des locaux correctement chauffés et désinfectés ;
- de procéder à un assainissement de l'élevage par dépistage et isolement des animaux infectés...

2. Prophylaxie médicale

Qu'en est-il de la vaccination ?

Les vaccins vivants sont inutilisables car ils présenteraient le risque d'entraîner des infections latentes.

Dans certains cas, l'utilisation de vaccin tué contre le coryza du chat (Corifélin ND) a été préconisée, à raison d'une injection à la saillie et une deuxième injection dix jours avant la mise-bas. En effet, il contiendrait des déterminants antigéniques du virus FHV (Feline Herpès Virus) qui croiseraient avec le CHV. Les résultats seraient bons mais non publiés à ce jour.

Un vaccin canin destiné à protéger les nouveau-nés contre l'atteinte néonatale doit être commercialisé prochainement en France. Il devrait être administré en 2 injections à 6 semaines d'intervalle chez la chienne gestante.

DEUXIEME PARTIE : LA VACCINATION

Nous étudierons dans un premier temps les différents types de vaccins utilisables contre les virus herpès.

Ensuite, nous aborderons les stratégies vaccinales et leurs résultats chez les différentes espèces atteintes par des virus herpès.

Lors d'une étude menée en 1988 [67], le CHV a été comparé à quatre autres herpès virus par plusieurs techniques sérologiques. C'est ainsi qu'une neutralisation croisée a été démontrée entre le CHV et les virus herpès simplex de type 1 et 2, ainsi que entre le CHV et le virus porcin responsable de la maladie d'Aujeszky (PRV). Aucune réaction croisée n'a pu être mise en évidence entre les herpès simplex et le PRV, de même qu'entre le CHV et le virus équin (EHV1) ou le virus herpès bovin (BHV).

Les données suggèrent donc que le CHV est immunologiquement plus proche des herpès simplex de type 1 et 2 que des autres virus étudiés jusqu'alors.

C'est donc par l'étude de la vaccination contre l'herpesvirus humain de type 1 (HHV1) que nous commencerons la seconde partie. Suivront l'étude de la vaccination contre les herpesvirus porcin (PRV), félin (FHV1), équin (EHV1), bovin (BHV1) et enfin canin (CHV1).

I. Les différents types de vaccins

La latence est importante dans l'épidémiologie de l'infection par les herpesvirus. L'objectif des vaccins herpès n'est pas donc pas limité, comme pour la plupart des autres virus, à la prévention d'un premier épisode de la maladie, mais concerne aussi le contrôle des récurrences.

La prévention de la latence ne peut être considérée comme un but réaliste. Cependant la prévention de la maladie, la réduction de la transmission et de l'importance de l'infection latente, ainsi que la réduction de la fréquence des rechutes peuvent être réalisables.

1. Les vaccins à agents vivants

Ceux-ci présentent des avantages et des inconvénients [40, 95].

a) les souches atténuées

Souches spontanément avirulentes

Un variant avirulent de la souche originale F205 a été isolé en 1978 [29] après 300 passages en culture cellulaire canine à 35°C et 20 passages supplémentaires à 30°C. Ce variant, produisant des microplages lors du test de titrage par plages, n'est pas pathogène pour les chiots nouveau-nés.

Cependant, il est impossible de prévoir la stabilité de l'atténuation ainsi que les risques de recombinaison avec les souches sauvages. De ce fait, il n'a pas été utilisé comme souche vaccinale contre l'herpesvirose canine.

Souches atténuées par délétion de gènes

La délétion de gènes de virulence permet d'atténuer de manière raisonnée les souches vaccinales.

La **Thymidine kinase** (TK) joue un rôle essentiel dans la virulence de tous les herpesvirus [100], en intervenant dans le mécanisme de réplication. Des souches dont la région codant pour la TK a subi des lésions par mutation ou délétion sont dépourvues de virulence. Par exemple, une délétion de 148 nucléotides dans le gène codant pour la TK entraîne une atténuation importante du virus mutant et permet de réduire de façon non négligeable le risque de retour à la virulence [63, 64].

Un autre type de virus délété a été développé : les **DISC** (Disabled Infectious Single Cycle). Une délétion au niveau d'un gène essentiel, comme celui de la protéine gH (qui permet l'entrée du virus dans la cellule hôte), permet d'obtenir un virus qui, produit sur système trans-complémentant, ne peut réaliser qu'un seul cycle de réplication dans le tissu cible après injection. Se faisant, il libère des particules virales délétées et donc non infectieuses [69].

b) les vaccins vectorisés

Le principe est d'identifier les protéines majeures contre lesquelles la réponse immune de l'hôte est dirigée. Le gène codant pour cette protéine peut alors être transféré dans un autre microorganisme vecteur (virus ou bactérie). Ce vecteur peut être répliquatif ou non répliquatif et sera injecté à l'animal à vacciner [40].

2. Les vaccins à agent inerte

Ils sont totalement incapables de se multiplier *in vitro* aussi bien qu'*in vivo*. Ceci induit des avantages et des inconvénients [40].

Pour ce type de vaccins, l'adjuvant joue un rôle essentiel dans la stimulation efficace du système immunitaire de l'animal [16].

a) Les vaccins à agent inactivé

Pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante, ces vaccins doivent contenir une quantité importante d'antigènes [40]. Ils sont obtenus après traitement physique ou chimique de l'agent infectieux, aboutissant à son inactivation.

b) Les fractions antigéniques

Il s'agit des vaccins sous-unités et des vaccins peptidiques. Leur mise au point est permise par une meilleure connaissance des agents pathogènes.

Ces vaccins peuvent autoriser une différenciation sérologique entre les animaux infectés et les animaux vaccinés.

Les fractions antigéniques nécessitent souvent un biovecteur pour être efficaces. C'est une capsule protectrice qui amène l'antigène intact jusqu'aux sites cibles [78]. On peut entre autres utiliser les ISCOMs [74] qui contiennent en plus un adjuvant dans leur structure [65].

Enfin, l'immunisation génétique est un mode de vaccination intermédiaire qui correspond à l'inoculation directe du gène codant pour la protéine immunogène à l'animal [109].

3. Les vaccins marqueurs

Ces vaccins présentent l'intérêt majeur de permettre une différenciation sérologique entre les animaux vaccinés et les animaux infectés [17]. Ils peuvent être à virus vivant atténué ou à virus inactivé avec comme principe l'introduction d'une délétion dans un gène codant pour une glycoprotéine non essentielle d'un point de vue immunogène. Cette délétion peut être présente naturellement ou être introduite par génie génétique. Ces vaccins peuvent aussi être sous-unitaires.

Pour être candidate à la délétion, une glycoprotéine d'herpès virus doit réunir plusieurs caractéristiques :

- Etre non-essentielle pour la réplication virale
- Ne pas constituer un immunogène protecteur majeur
- Susciter une réponse immune sérologiquement détectable chez l'animal lorsqu'il est infecté par une souche sauvage, qu'il soit ou non vacciné préalablement
- Induire une réponse sérologique durable.

4. les vaccins anti-idiotypique

Xuan [110], en 1991 a élaboré un vaccin expérimental contre le CHV1.

Il a produit chez des souris des anticorps monoclonaux dirigés contre les glycoprotéines du CHV. Ces anticorps ont ensuite été inoculés à des lapins qui ont produit en réponse des anticorps anti-idiotypique inhibant l'activité (neutralisation et inhibition de l'hémagglutination) des immunoglobulines de souris suggérant que les anticorps de lapin miment les épitopes du CHV en se liant aux sites complémentaires des anticorps de souris.

Les anticorps de lapin, injectés à des souris, induisaient une réponse spécifique contre le CHV.

Ce type de vaccin reste du domaine de la recherche.

II. Les stratégies vaccinales adoptées selon les espèces

1. La vaccination contre l'herpesvirus humain de type 1 (HHV1)

Le HHV1 (virus herpès simplex type 1, infection de la sphère buccale) et le HHV2 (virus herpès simplex de type 2, infection génitale) causent une infection persistante avec de nombreuses manifestations cliniques.

L'infection par le HHV1 en France montre une séroprévalence de 70 à 80% chez les adultes. L'infection par le HHV2 est répandue dans la population du monde entier, mais ne présente qu'une séroprévalence de 10 à 20% en France du fait de sa transmission essentiellement vénérienne. Un vaccin protégeant contre l'infection ou permettant de maîtriser une infection génitale établie est en développement depuis des dizaines d'années [75]. Cependant, une protection vaccinale contre une infection virale persistante peut être extrêmement difficile à obtenir.

De plus, après l'exposition au HHV2 par voie sexuelle, seulement quelques jours sont nécessaires au virus pour établir une infection latente chez son hôte. Or, nous savons que la réponse immunitaire induite par la vaccination chez l'individu vacciné doit être d'autant plus efficace que le virus atteint son tissu cible rapidement pour se mettre en latence [75].

En dépit de nombreuses améliorations, les approches vaccinales traditionnelles à base de virus inactivé ou de sous-unités protéiques n'ont eu que peu de succès [75].

Il a été montré que les virus DISC présentent un potentiel prophylactique et thérapeutique contre la maladie induite par le HSV, un seul cycle permettant de provoquer une réponse immunitaire [69].

2. La vaccination contre la maladie d'Aujeszky

Depuis quelques années et avec le développement d'un système d'élevage intensif, la maladie d'Aujeszky est devenue la maladie virale numéro 1 dans les élevages porcins [10], provoquant des pertes économiques importantes sous la forme d'avortements, de mortinatalité et de performances diminuées en engraissement.

La maladie d'Aujeszky est une maladie infectieuse et contagieuse due à un herpès virus porcin, également appelé PRV (Pseudorabies Virus).

La vaccination contre la maladie d'Aujeszky a comme conséquence d'augmenter la résistance des animaux face à l'infection (la quantité de virus nécessaire pour initier une infection sera plus importante) [108], et d'autre part permet de diminuer la quantité et la durée de l'excrétion virale dans les sécrétions nasales [52].

La protection vaccinale maximale ne peut être obtenue que chez des animaux en parfait état de santé. Ainsi entre en jeu l'état sanitaire global en porcherie [104].

Législation

Chez les reproducteurs, seuls les vaccins à virus inactivé sont autorisés, alors qu'en règle générale, les vaccins à virus vivants sont recommandés chez le porc charcutier [105].

Il est conseillé de privilégier, dans tous les cas, l'usage des vaccins délétés, seules les souches vaccinales délétées gE étant autorisées en France.

Choix de la délétion pour les vaccins marqueurs

Les premiers vaccins apparus portaient une délétion au niveau du gène codant pour la glycoprotéine gI, qui est une protéine non nécessaire à la réplication. C'est Van Oirschot et ses collaborateurs qui, en 1986, mirent au point une méthode ELISA utilisant un anticorps monoclonal anti-gI pour distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés [106].

Cependant cette méthode efficace en théorie l'est beaucoup moins en pratique [10]. En effet, des porcelets issus de truies vaccinées avec ce type de vaccin ne possèdent pas d'anticorps colostraux anti-gI ; la multiplication virale étant inhibée par cette immunité passive, le contact de ces porcelets avec une souche virale induit la formation d'anticorps anti-gI, mais les titres sont faibles et la réponse souvent retardée par rapport à l'infection. Ainsi la production d'anticorps dirigés contre une protéine virale peut être inhibée par la présence d'anticorps maternels non dirigés contre cette protéine spécifique. Les tests ELISA utilisés pour différencier les animaux infectés des animaux vaccinés pourraient alors fournir des résultats erronés, des porcelets à forte immunité colostrale pouvant excréter du virus et devenir porteurs latents après infection sans que des anticorps anti-gI puissent être détectés.

D'autres délétions ont été testées, dans le cadre de la mise au point des vaccins marqueurs.

Un vaccin à virus gG- a ainsi été comparé à un vaccin à virus gG- et gE-. Les résultats de l'étude [47] montrent que la délétion supplémentaire au niveau du gène codant pour la glycoprotéine E diminue l'immunogénicité du vaccin PRV en présence d'anticorps maternels.

Protocoles et voies d'inoculation

En ce qui concerne **la prévention de l'avortement** induit par le PRV, il a été montré que suite à une infection par un virus sauvage, des mécanismes cellulaires cytotoxiques de l'immunité seraient capables de capturer les cellules mononuclées infectées avant qu'elles ne se logent dans la microcirculation utérine, permettant d'éviter un avortement [10].

Dieuzy et ses collaborateurs ont montré qu'une truie vaccinée, gestante, puis infectée par voie intra nasale 60 jours après l'insémination, a moins de chance d'avorter qu'une truie non vaccinée [38]. De plus, les porcelets contaminés dans les premières heures de la vie, ne présentent alors pas de signes cliniques car ils bénéficient de l'immunité colostrale transmise par leur mère.

Par contre, cela n'a pu être démontré pour des truies vaccinées, gestantes, infectées au moment de l'insémination [38].

Dieuzy a également montré que le moindre dépôt de virus sur la vulve d'une truie, par l'intermédiaire du groin d'un animal infecté, peut entraîner la contamination de l'appareil génital profond par continuité des muqueuses [38].

Mengeling a comparé trois méthodes de vaccination contre la maladie d'Aujeszky : vaccination intramusculaire avec un virus vivant atténué, vaccination intramusculaire avec un virus inactivé, et vaccination intra nasale avec un virus vivant atténué [70].

Seule la vaccination intra nasale avec un virus vivant atténué est efficace pour réduire l'ampleur et la durée de l'excrétion virale après réactivation du virus sauvage par injection de Dexaméthasone.

Quant à la vaccination intra nasale avec un virus inactivé, elle est sans effet mesurable sur l'immunité.

Aucune méthode de vaccination ne peut prévenir l'établissement d'une latence avec un virus sauvage, mais par contre, cela réduit le nombre de tissus et de cellules infectées après exposition.

L'efficacité de la vaccination intra nasale dépend de la capacité de réplication de la souche utilisée au niveau des sites primaires que sont les portions hautes du tractus respiratoire et de l'oropharynx, et donc de sa capacité à induire une bonne immunité locale.

L'usage de la vaccination intra nasale est peu généralisé du fait des contingences matérielles qui y sont associées. De plus, la réplication et l'invasion tissulaire par le virus vaccinal doivent être suffisante pour entraîner une bonne immunité, mais pas au point d'induire des signes cliniques. La détermination de la dose efficace d'un vaccin avec un virus optimalement atténué est délicate, surtout quand ce sont des porcelets avec un statut immunitaire inconnu qui sont vaccinés.

De plus, Dieuzy a montré qu'au niveau du tractus génital, les titres en anticorps ont des niveaux très faibles chez les truies ayant été vaccinées, à la différence des truies ayant subi une infection par voie génitale [39].

Cependant, il n'est pas si judicieux d'utiliser la même voie de pénétration pour le vaccin que celle du virus sauvage susceptible d'infecter l'animal, à cause du risque de double latence et réactivation ou de recombinaison [70].

Ceci dit, cette approche est quand même intéressante à mettre en place dans les élevages où les autres méthodes vaccinales ont échoué.

L'avenir de la vaccination contre le PRV est dans la production d'un vaccin capable de stimuler l'immunité locale au niveau de l'appareil respiratoire supérieur pour diminuer le plus possible, voire empêcher la formation de virus à partir des sites primaires de réplication et de stimuler les mécanismes de l'immunité cellulaire au niveau de l'appareil respiratoire profond. Actuellement les recherches s'orientent vers la vaccination par aérosol [82].

En ce qui concerne la **protection des porcelets**, plus les titres en anticorps vaccinaux chez la truie seront élevés, plus la protection clinique des porcelets sera bonne [81]. Cependant, la présence d'anticorps maternels, même à un niveau élevé, n'empêche pas la contamination du porcelet, ni l'excrétion du virus par celui-ci [81].

La présence d'anticorps maternels a une influence sur l'efficacité de la vaccination [10]. C'est ainsi que la qualité de la protection conférée par la vaccination des porcelets apparaît très hétérogène selon le taux d'anticorps colostraux résiduels [104]. Il a été montré que deux injections en primovaccination réduisaient de façon importante le risque de transmission virale [14].

3. La vaccination contre l'herpèsvirose féline

Le FHV1 est responsable d'une atteinte de la partie haute de l'appareil respiratoire. Très contagieux, ce virus est un problème majeur pour les chats vivant en collectivité. L'atteinte est plus sévère chez les jeunes chatons, chez lesquels le taux de mortalité peut être très élevé. L'infection des chatons nouveau-nés peut se généraliser et se traduire par une faiblesse à la naissance ou une mortalité néonatale. L'herpès virus félin est également connu comme étant responsable de conjonctivites et de kératites pouvant préexister à l'ouverture des yeux des jeunes, provoquant une infection sous les paupières. Sont également décrites des lésions vésiculeuses, croûteuses et ulcératives du planum nasal [101].

En dépit de l'homogénéité structurale du FHV, des souches moins virulentes ont pu être sélectionnées ou développées pour être utilisées comme vaccin à virus vivant [107]. La prévalence et la gravité de la maladie due au FHV sont largement contrôlées par l'usage de ces vaccins. La plupart sont administrés par voie parentérale après avoir montré des niveaux inacceptables de virulence lors d'administration par voie naturelle [87]. Pourtant les vaccins à virus vivant atténué administrés par voie intra nasale sont indiqués si une protection rapide est requise. Les avantages de la vaccination intra nasale résident d'une part dans l'induction d'une réponse immunitaire complète dès les jours suivants la vaccination, et d'autre part dans l'absence d'interférences entre le vaccin et un taux d'anticorps maternels éventuellement élevé [99]. L'administration de ces vaccins est alors possible dès dix à quatorze jours d'âge [91].

Des vaccins à virus inactivés sont également utilisables. C'est ainsi que des chercheurs ont montré que la vaccination avec un vaccin à virus inactivé pouvait induire la présence d'anticorps à faible taux pendant de longues périodes, jusqu'à six ans [33].

4. La vaccination contre l'herpès-virose équine

Les virus EHV1 et EHV4 sont responsables d'une atteinte respiratoire, appelée Rhinopneumonie, chez les jeunes adultes principalement.

L'infection d'une jument gestante se traduit par un avortement sans autres signes cliniques. L'atteinte virale utérine et fœtale se fait par l'intermédiaire de leucocytes sanguins infectés par l'EHV. La formation d'immuns complexes au niveau des vaisseaux capillaires de l'endomètre provoque l'apparition de lésions de vasculite, de thrombose et d'ischémie qui vont déclencher l'avortement [46]. Cet avortement est le plus fréquemment rencontré lors d'infection à EHV1.

Le plus souvent, une jument n'avortera qu'une seule fois à cause de l'EHV.

Lors d'infection du poulain en fin de gestation, on assiste à une maladie néonatale le plus souvent fatale.

Cette maladie entraîne d'énormes pertes économiques. Chez le cheval à l'entraînement, la Rhinopneumonie est à l'origine de méforme, de la baisse des performances athlétiques. Mais la survie de l'animal est rarement mise en jeu.

Par contre, pour l'éleveur, la perte de produits de grande valeur est dramatique.

L'élimination de l'EHV en élevage est illusoire du fait de la capacité de latence du virus. Associée à de bonnes pratiques d'élevage, la prévention de la maladie par la vaccination reste le moyen le plus efficace de lutter contre ce virus [5].

Historique

Historiquement [103], le premier vaccin anti-EHV1 a été préparé à partir d'organes infectés de fœtus équin et fut utilisé entre 1943 et 1952. Ce vaccin à virus inactivé n'induisait guère de protection contre l'avortement tandis que les protéines fœtales furent responsables de sérieux effets secondaires incluant une anémie hémolytique alloimmune [42].

De ce fait, un vaccin similaire a été fait à partir de foie de Hamster [41]. L'efficacité de ce vaccin se révéla également faible, tandis que les protéines de hamster induisaient des réactions anaphylactiques chez de nombreux chevaux ayant reçu des administrations répétées.

Dans les années 1970 et 1980, des vaccins à virus vivant ou inactivé ont été développés à partir de virus produits sur cultures cellulaires [15, 22 et 71].

Choix du vaccin

Selon les études [19, 20 et 23], les vaccins à virus vivant ou inactivé protègent plus ou moins bien les juments gestantes vaccinées et infectées expérimentalement par l'EHV1, contre la virémie et l'avortement.

Aucune protection contre l'avortement n'a pu être démontrée avec un vaccin de type ISCOM (Complexe Stimulant l'Immunité) [76].

Par contre, un vaccin anti-EHV1 et 4 à virus inactivé adjuvé au « carbomer » induit une protection effective contre l'avortement, en dépit d'un manque d'effet sur la fréquence et la durée de la virémie [48, 57].

Un vaccin peu efficace contre l'avortement au niveau individuel, dans des conditions expérimentales, n'implique pas forcément une faible efficacité au niveau d'une population. Dans une étude importante menée au Kentucky utilisant un vaccin anti-EHV1 à virus inactivé, l'incidence de l'avortement dans le groupe vacciné a diminué de 65% en comparaison avec le groupe des animaux non vaccinés [3]. Les effets de la vaccination ont plus sûrement consisté en une diminution de l'excrétion virale à partir du tractus respiratoire, qu'en l'induction d'une protection individuelle contre la virémie et ses conséquences.

Une immunité contre l'avortement et l'atteinte neurologique doit requérir des anticorps préformés dans la muqueuse, des anticorps circulant pour neutraliser les virions extracellulaires rapidement, et une population de lymphocytes T cytotoxiques mémoires activables rapidement dans la muqueuse pour éliminer les cellules infectées par l'EHV1.

Le développement de vaccins stimulant les deux composantes de la réponse immunitaire est un objectif séduisant [4].

C'est ainsi que sont à l'étude des vaccins sous-unité, des vaccins recombinants (baculovirus ou poxvirus exprimant des protéines de l'herpès virus équin), et de nouveaux adjuvants [69].

Des chercheurs [32] ont démontré l'innocuité d'un vaccin EHV1 délété pour la Thymidine Kinase. Cependant, ni la sécurité, ni l'efficacité en ce qui concerne l'avortement n'ont été documentés.

D'autres [35] ont montré une protection totale de jeunes poulains contre une infection expérimentale à EHV4, avec une souche vaccinale EHV4 gE- et gI-. Cependant, les mêmes délétions n'ont que partiellement protégé les poulains contre une atteinte respiratoire suite à une infection expérimentale à EHV1.

Ainsi, l'efficacité des vaccins pour induire une immunité à l'échelle du groupe, la diminution de la transmission et l'influence de l'immunité maternelle sur l'efficacité de la vaccination nécessitent d'être évalués expérimentalement.

Protocoles

L'immunité vaccinale étant de courte durée, les programmes de vaccination actuels (tableau 7) nécessitent des rappels fréquents, particulièrement en début de gestation. Chez la jument gestante, le but de la vaccination est de limiter au maximum la virémie afin d'empêcher le virus d'atteindre les enveloppes fœtales et d'induire les lésions vasculaires responsables de l'avortement.

Une stratégie vaccinale intéressante consiste à vacciner pour la première fois les juments avant leur première saillie (deux injections vaccinales à un mois d'intervalle), puis d'effectuer des rappels au cinquième et sixième mois de gestation. La vaccination régulière de l'ensemble de l'effectif, incluant étalons et jeunes chevaux, est également à recommander [46].

La primo-vaccination des juments gestantes effectuée après le cinquième mois de gestation risque de s'avérer inefficace pour protéger la gestation en cours si la jument est en incubation de l'EHV. Cependant, elle constituera une base immunitaire solide pour la protection de la gestation suivante.

TABLEAU 7. QUELQUES VACCINS AYANT UNE AMM POUR LES EQUIDES POUR LE CONTROLE DE LA MALADIE CAUSEE PAR L'EHV1 OU L'EHV4 [5].

<i>vaccin</i>	<i>fabriquant</i>	<i>type</i>	<i>composants</i>	<i>indications</i>
Duvaxyn EHV1,4	Fort Dodge	inactivé	EHV1 et EHV4	Avortement Atteinte respiratoire
Equiffa	Mérial	inactivé	EHV1 ; EIV1 et EIV2	Atteinte respiratoire
Pneumabort (a)	Fort Dodge	inactivé	EHV1	Avortement Atteinte respiratoire
Prodigy	Intervet	inactivé	EHV1	Avortement
Resequin	Intervet	inactivé	EHV1 et EHV4	Atteinte respiratoire
Rhinomune	Pfizer	atténué	EHV1	Atteinte respiratoire

EHV : Herpès virus équin

EIV : Virus de l'influenza équine

(a) Protocole de vaccination des juments gestantes avec le vaccin Pneumabort : administrations au cinquième, septième et neuvième mois de gestation [1].

5. La vaccination contre l'herpèsvirose bovine

L'herpès bovin de type 1 (BHV1) est responsable d'un complexe symptomatologique réunissant deux entités cliniques : la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR, infectious bovine rhinotracheitis) et la vulvo-vaginite pustuleuse infectieuse (IPV, infectious pustular vulvovaginitis). Ce virus peut aussi être responsable de conjonctivite, d'encéphalite, d'avortement, de métrite et d'une forme septicémique mortelle néonatale [62]. Il peut également se présenter sous une forme asymptomatique avec comme seule preuve de l'infection la présence d'anticorps sériques.

Dans les conditions actuelles d'élevage, l'avortement fait le plus souvent suite à une infection respiratoire. En cas de forme génitale, l'infection foetale se fait par l'intermédiaire d'une virémie [102].

L'infection durant le dernier trimestre de gestation peut conduire, en plus des avortements, à de la mortalité soit néonatale, soit dans les douze jours suivant la naissance.

Le problème du BHV1 a été mis en évidence lors du développement de l'insémination artificielle, le virus se disséminant par le biais de paillettes contaminées.

Aujourd'hui, les taureaux des centres d'insémination subissent un dépistage pour le BHV1 : tests sérologiques, tests intradermiques, et traitement aux corticoïdes pour révéler les porteurs latents [11].

Choix du vaccin

En France, seuls les vaccins à virus inactivé sont autorisés, à cause du risque de diffusibilité de la souche vaccinale par mutation lors de la vaccination avec un vaccin à virus vivant atténué. Cependant, les vaccins à virus vivant atténué pourraient être utilisés sur les bovins à l'engraissement, car l'immunité conférée est plus complète [17].

Actuellement, un vaccin marqueur portant une délétion sur le gène codant pour la glycoprotéine gE est étudié. Il montre une bonne immunogénicité et une virulence diminuée. Les tests ELISA permettant de détecter spécifiquement les anticorps dirigés contre gE, souffrent d'un manque de spécificité, qui n'est pas dûe à des interférences avec d'autres agents pathogènes [66]. Les faux-positifs résultent de sérums collectés à partir de bovins (ou de porcins car il en est de même avec le virus responsable de la maladie d'Aujeszky) ayant subi une vaccination à valences multiples. La liaison des anticorps monoclonaux utilisés comme traceurs peut alors être gênée du fait de l'encombrement stérique causé par des anticorps dirigés contre d'autres glycoprotéines virales [66].

Les chercheurs [66] ont montré qu'en saturant l'échantillon testé avant l'ELISA d'antigènes exempt de la glycoprotéine gE, la diminution de la concentration en anticorps dirigés contre des glycoprotéines majeures permettait clairement une meilleure discrimination des échantillons positifs (les infectés) et négatifs (les multivaccinés), et ce sans perte significative de sensibilité.

Un autre type de vaccin a été développé : le vaccin sous-unité. Seule la glycoprotéine gD semble conférer une bonne protection contre la maladie et diminuer l'excrétion nasale. C'est le gène de cette glycoprotéine gD qui a été utilisé en immunisation génétique [17], avec de bons résultats.

Une étude [12] a comparé trois types de vaccins :

- le vaccin à virus vivant atténué gE-
- le vaccin à virus inactivé gE-
- le vaccin sous-unité gD.

Des trois, le vaccin à virus vivant atténué gE- est celui qui procure la meilleure protection clinique et la plus importante diminution de l'excrétion virale, suite à l'exposition à un virus sauvage. De plus, c'est le seul qui protège (jusqu'à six fois sur dix) des animaux indemnes contre l'infection par contact avec des animaux contaminés. Par contre, c'est le moins efficace pour réduire la ré-excrétion virale après la réactivation d'une infection à BHV1 latente.

Choix de la voie d'administration

Castrucci [30] a comparé huit vaccins commercialisés contre le BHV : les animaux auxquels ont été inoculés des vaccins vivants par voie intra nasale ont tous été protégés contre la maladie clinique. Par contre, les animaux vaccinés par voie intra-musculaire avec un vaccin à virus vivant ou modifié ou un vaccin sous-unité, ont montré de légers signes cliniques avec excrétion de virus dans les sécrétions nasales.

Protocole

En ce qui concerne la reproduction, des études ont montré l'intérêt de la vaccination contre le BHV1.

A la suite de la vaccination (deux injections d'un vaccin à virus vivant modifié) pendant le dernier mois de gestation, Ellis et ses collaborateurs [43] ont montré la constitution d'une immunité humorale et cellulaire efficaces, détectables avant la mise-bas.

De plus, des veaux vaccinés à dix jours d'âge montrent une mémoire cellulaire spécifique au virus pouvant persister jusqu'au sevrage [43].

Cravens [34] a montré que la vaccination des génisses de renouvellement, un mois avant la saillie, avec un vaccin à virus vivant atténué, induisait une protection fœtale durant les six premiers mois de la gestation. Ceci apparaît être une précaution raisonnable pour contrôler les pertes économiques associées au BHV1.

Aujourd'hui, les vaccins ne sont plus seulement destinés à protéger les bovins des maladies induites par le BHV1, ils sont également utilisés pour réduire la circulation du virus. Aucun vaccin actuel ne peut assurer une protection virologique complète. Il faut lui associer un protocole de vaccinations répétées, et des mesures sanitaires et hygiéniques strictes.

III. La vaccination contre l'herpèsvirose canine

Les travaux effectués par Poulet [86] s'intéressent aux effets de la vaccination au cours de la gestation sur le développement de la maladie néonatale chez les chiots.

Essai clinique en laboratoire

1. Protocole

12 femelles « *germ free* » et n'ayant jamais rencontré l'herpesvirus canin, ont été réparties au hasard dans deux groupes. Six femelles reçoivent le vaccin : une première injection 10 jours après la saillie et une deuxième injection 10 jours avant la mise-bas, d'une souche F205 purifiée, inactivée et lyophilisée. Les six femelles de l'autre groupe reçoivent un placebo.

Les chiots appartenant aux douze portées sont infectés expérimentalement à trois jours d'âge. Ensuite les chiots sont surveillés chaque jour pendant trois semaines, puis euthanasiés pour autopsie.

Des prélèvements sanguins sont faits, pour procéder à des tests sérologiques :

- sur les femelles lors de chaque injection vaccinale, et lors de l'infection expérimentale des chiots ;
- sur les chiots le jour de l'infection expérimentale, et à la fin de la période de surveillance.

Le groupe vacciné et le groupe témoin sont comparés en termes de :

- mortalité,
- présence de lésions post-mortem spécifiques de l'infection par le CHV,
- mise en évidence du CHV par isolement viral et/ou PCR.

Tous les chiots qui meurent pendant les trois semaines d'observation et qui présentent des lésions caractéristiques sont considérés comme infectés par le CHV. L'isolement du virus et/ou une PCR positive sont considérés comme une confirmation.

2. Résultats

Résultats des tests sérologiques (86)

Les deux injections vaccinales entraînent une importante séroconversion et les titres en anticorps neutralisants apparaissent uniformément élevés (Titre $\log > 1,7$).

Quant aux femelles témoins, elles restent séronégatives ($< 0,6$).

Après l'infection expérimentale des chiots, presque toutes les femelles témoins présentent une séroconversion, résultat de la diffusion du virus. Quant aux femelles vaccinées, le taux d'anticorps reste constant ou s'élève.

Les chiots vivants trois semaines après l'infection expérimentale présentent des taux d'anticorps allant de $< 0,2$ à $2,3$ (Tableau 8).

TABLEAU 8. TITRES EN ANTICORPS NEUTRALISANTS CHEZ LES 12 CHIENNES A DIFFERENTS MOMENTS ET CHEZ LES CHIOTS A 24 JOURS D'AGE. D'APRES POULET [86].

chienne	groupe	Première injection	Deuxième injection	Infection expérimentale	Fin d'observation	Chiots à 24 jours
1	témoin	ND	ND	>0,2	1,0	0,9
2	témoin	<0,2	<0,2	0,5	1,7	2,2; <0,2; 2,2
3	témoin	<0,2	<0,2	<0,2	1,8	1,0; 2,3
4	témoin	<0,2	<0,2	<0,2	0,4	ND
5	témoin	<0,2	<0,2	<0,2	1,5	1,7;2,2;1,7 ;1,7 ;1,7
6	témoin	<0,2	<0,2	<0,2	1,0	ND
7	vacciné	0,6	1,2	2,2	2,2	1,2 ;1,2 ;1,2;1,1;1,7
8	vacciné	<0,2	1,0	1,7	1,7	1,2;0,7;1,7;1,2;0,9;2,2
9	vacciné	<0,2	0,4	1,7	2,6	1,4; 1,5
10	vacciné	<0,2	1,2	1,7	2,8	2,3; 1,7; 2,2
11	vacciné	0,6	1,4	1,7	1,7	0,7;2,2;0,6;0,7;0,4;<0,2;1,5
12	vacciné	<0,2	1,0	1,7	1,7	1,5;1,2;1,2;1,4;1,2

Signes cliniques

Trois chiots des portées 1, 2 et 8 sont morts le jour de leur naissance de cause non liée au CHV.

La mortalité liée à l'infection par le CHV est observée dans cinq des six portées témoins, avec un taux moyen de 62 % (18/29). Les chiots sont morts entre le 6^{ième} et le 14^{ième} jour après l'infection expérimentale, le plus souvent après une courte période de jetage, éternuements, plaintes, perte d'intérêt pour la mère, incoordination des mouvements, mais parfois sans signes cliniques notables.

Aucune mortalité imputable sans équivoque au CHV n'a été observée dans le groupe vacciné, et les chiots ne présentent pas de signes cliniques sauf un léger jetage (Tableau 9).

TABLEAU 9. RESULTATS DE L'INFECTION EXPERIMENTALE DES CHIOTS AVEC UNE SOUCHE VIRULENTE DE CHV1. D'APRES POULET [86].

chiots	Mort (jours post infection)	Lésions dues au CHV	Isolement viral	PCR gD	Diagnostic du CHV
Groupe témoin					
<i>Portée 1 : 1</i>	1	-	ND	ND	-
2	9	+	Bactérie	ND	+
3	9	+	Bactérie	ND	+
4	9	+	+	ND	+
5	12	+	Bactérie	ND	+
6	S	-	+	ND	-
<i>Portée 2 : 1</i>	1	-	-	ND	-
2	S	+/-	-	+	
3	S	+/-	Bactérie	+	
4	S	+/-	-	+	
<i>Portée 3 : 1</i>	12	+	+	+	+
2	9	+	+	+	+
3	11	+	+	+	+
4	S	+/-	-	+	
5	S	+/-	-	-	
<i>Portée 4 : 1</i>	8	+	+	+	+
2	9	+	+	+	+
3	9	+	+	+	+
4	14	+	ND	+	+
<i>Portée 5 : 1</i>	12	+	+	+	+
2	13	+	+	+	+
3 à 7	S	-	-	-	-
<i>Portée 6 : 1</i>	6	+	+	+	+
2	8	+	+	+	+
3	8	+	+	+	+
4	10	+	+	+	+
5	11	+	+	+	+
Groupe vacciné					
<i>Portée 7 : 1 à 5</i>	S	-	-	-	-
<i>Portée 8 : 1</i>	1	-	-	-	-
2 à 6	S	-	-	-	-
<i>Portée 9 : 1</i>	4	-	-	-	-
2 et 3	S	-	-	-	-
<i>Portée 10 : 1</i>	3	-	-	+	- (pneumonie)
2	4	-	-	-	- (pneumonie)
3	6	-	-	-	- (pneumonie)
4	9	-	-	+	- (pneumonie)
5 à 7	S	-	-	-	-
<i>Portée 11 : 1 à 7</i>	S	-	-	-	-
<i>Portée 12 : 1 à 5</i>	S	-	-	-	-

ND Donnée non précisée

S Survivant à 24 jours d'âge

En ce qui concerne la colonne des lésions : + lésions macroscopiques aiguës

+/- lésions macroscopiques subaiguës

Résultats histopathologiques

Dans le groupe témoin, des lésions typiques de l'infection par le CHV sont observées sur les chiots qui sont morts entre le 6^{ième} et le 14^{ième} jour après l'infection expérimentale.

L'aspect général des chiots est souvent normal avec cependant un poids corporel insuffisant.

Chez les chiots vivants à la fin de la période d'observation, il n'y a pas de lésions particulières sauf dans quelques cas : poids et taille insuffisants, pneumonie interstitielle subaiguë, néphrite interstitielle subaiguë, ou lésions inflammatoires sur le foie. Toutes ces lésions sont attribuées aux effets de l'infection par le CHV.

Dans le groupe vacciné, aucune lésion caractéristique n'a pu être observée sur les chiots qui sont morts. Les chiots de la portée 10 sont morts d'une pneumonie suppurative (Tableau 9).

Isolement viral

Dans le groupe témoin, le virus est isolé à partir des reins et poumons de tous les chiots qui sont morts entre le 6^{ième} et le 14^{ième} jour post-infection, exceptés ceux dont les prélèvements pâtaient d'une contamination bactérienne.

Le virus a été impossible à isoler à partir des chiots survivants à l'infection, sauf sur le chiot 6 de la portée 1.

Dans le groupe vacciné, aucun isolement du virus n'a été possible, y compris pour les chiots morts pendant l'étude.

Résultats d'amplification par PCR

Tous les prélèvements dans lesquels du virus a été isolé, sont positifs en PCR, sauf pour les chiots 4 et 6 de la portée 1.

De plus, certains prélèvements négatifs à l'isolement viral se sont positivés en PCR.

Dans le groupe vacciné, les prélèvements testés sont tous négatifs en PCR excepté pour deux chiots de la portée 10 morts de pneumonie (Tableau 9).

Comparaison des deux groupes

Les groupes sont comparés après élimination des chiots dont la mort ne peut être rattachée à l'infection par le CHV (Tableau 10). Donc, cela fait pour le groupe témoin 29 chiots (31-2) ; et pour le groupe vacciné : 27 chiots (33-6).

Aucun chiot mort de maladie imputable au CHV, sans équivoque, n'a été détecté dans le groupe vacciné (0/27) alors que 18 chiots sont morts d'herpèsvirose dans le groupe témoin (18/29).

L'efficacité du vaccin contre les manifestations de l'herpèsvirose néonatale est très significative (Test du χ^2 et Test de Fisher).

TABLEAU 10. RESUME DES RESULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE AVEC INFECTION EXPERIMENTALE, D'APRES POULET [86]

chiennne	groupe	Mortalité par chiennne	Lésions dues à l'infection par le CHV	Isolement viral	PCR gD
1	témoin	5/6	4/6	2/5	ND
2	témoin	1/4	0/4	0/4	3/3
3	témoin	3/5	3/5	3/5	4/5
4	témoin	4/4	4/4	4/4	4/4
5	témoin	2/7	2/7	2/7	2/7
6	témoin	5/5	5/5	5/5	5/5
Chiennes 1 à 6	témoin	20/31	18/31	16/30	18/24
7	vacciné	0/5	0/5	0/5	0/5
8	vacciné	1/6	0/6	0/6	0/6
9	vacciné	1/3	0/3	0/3	0/3
10	vacciné	4/7	0/7	0/7	2/7
11	vacciné	0/7	0/7	0/7	0/7
12	vacciné	0/5	0/5	0/5	0/5
Chiennes 7 à 12	vacciné	6/33	0/33	0/33	2/33

1. Discussion

Parce que le CHV infecte les chiots très tôt dans leur vie, la vaccination des mères est la seule solution pour prévenir activement la maladie.

L'immunité passive apportée par les anticorps neutralisants présents dans le colostrum est connue pour être protectrice [60]. Lorsque le titre en anticorps maternels est supérieur à 4 (dilution supérieure à $\frac{1}{4}$) au moment de la mise-bas, la portée est considérée comme protégée efficacement contre la forme systémique [28]. Selon l'expérience des auteurs, des taux élevés sont cependant nécessaires, ce qui suggère que vacciner les femelles pour induire un fort taux d'anticorps à la mise bas peut aider à diminuer la perte de chiots dans les élevages infectés par le CHV.

Le virus est peu immunogène et le taux d'anticorps décroît rapidement. Pour une protection optimale, il est alors nécessaire de vacciner la femelle en fin de gestation, ce afin d'optimiser la réponse en anticorps neutralisants à la mise bas.

En laboratoire, l'infection par le CHV chez les chiots témoins cause la perte totale ou partielle des portées sauf pour la portée 2 pour laquelle la plupart des chiots survécurent à l'infection expérimentale. Cependant, ces chiots avaient un poids et une taille insuffisants, et présentèrent à l'autopsie des lésions pulmonaires associées à une PCR positive, donc attribuées au CHV.

Les signes cliniques, quand ils ont pu être détectés, étaient caractéristiques de l'infection par le CHV. De plus, l'âge moyen de la mort des chiots correspond à la période d'incubation de la maladie.

La maladie a été confirmée par histopathologie ou par isolement viral dans de nombreux cas.

La vaccination entraîne une séroconversion uniforme et un titre élevé en anticorps neutralisants chez les femelles, au moment de l'infection des chiots.

Aucun cas de maladie due au CHV n'a été détecté dans le groupe vacciné, même dans les portées nombreuses. Le seul signe de l'infection par l'herpès virus est la PCR positive chez deux chiots de la portée 10 morts de pneumonie.

La présence d'ADN du virus dans les reins et poumons de ces chiots est expliquée par la faible clairance du virus due à l'infection bactérienne [86].

Essai clinique sur le terrain

1. Protocole

Sept élevages infectés par le CHV ont participé à cette étude, ce qui représente 89 femelles de races diverses.

Le statut de chaque élevage vis à vis du CHV a été déterminé sur la base de résultats sérologiques (séroprévalence élevée et/ou présence de femelles avec des titres d'anticorps >2,0 en ELISA), et de commémoratifs de troubles de la reproduction attribués au CHV.

61 femelles ont été vaccinées selon le protocole vu plus haut, et 28 femelles ont reçu le placebo.

Les femelles ont été incluses dans l'étude juste après la saillie et assignées dans un des deux groupes au hasard (Tableau 11).

Les mères et leurs petits ont été surveillés jusqu'au sevrage des chiots.

Le taux de gestation, le nombre de mort-nés, et le nombre de chiots sevrés ont été comparés entre les deux groupes avec les tests du χ^2 et de Fisher.

Dans un élevage, le poids des chiots à la naissance a été comparé entre les femelles vaccinées et les femelles témoins.

TABLEAU 11. STATUT DES SEPT ELEVAGES VIS A VIS DU CHV1 D'APRES POULET [86]

élevage	Titre moyen d'AC par ELISA (titre log)	Commémoratifs de signes cliniques attribués au CHV	Nombre de chiennes	Nombre de chiennes vaccinées
1	1,4	non	21	15
2	1,4	oui	10	7
3	1,0	oui	2	1
4	1,0	oui	6	4
5	ND	oui	20	14
6	0,8	oui	10	6
7	ND	oui	20	14

ND non déterminé

2. Résultats

Le taux de gestation est augmenté significativement chez les femelles vaccinées (82 %) par rapport au groupe témoin (67,9 %).

Le taux de mortalité entre la naissance et le sevrage est diminué significativement dans le groupe vacciné (11,4 %) par rapport au groupe témoin (27,7 %).

Par contre, le taux de mort-nés est similaire dans les deux groupes.

Le vaccin testé dans l'étude est sans danger pour la femelle gestante parce qu'il ne présente aucun effet indésirable sur les performances de reproduction, plus particulièrement le taux de gestation, le nombre de fœtus et le nombre de chiots sevrés.

Le poids moyen des 22 Yorkshire terrier nés de mères vaccinées est significativement plus élevé que celui de chiots témoins de la même race.

Discussion

La maladie fatale chez les chiots n'est pas le seul effet pathogène du CHV. Les résultats des essais cliniques montrent à l'évidence l'efficacité du vaccin contre les autres effets induits par le virus. Le taux élevé de gestation chez les femelles vaccinées suggère un effet défavorable du virus sur la fertilité, or jusqu'alors seul son effet néfaste dans la seconde moitié de la gestation avait été démontré [55, 56].

Vacciner dans un environnement infecté par le CHV favorise la naissance de chiots de taille normale, un effet néfaste du CHV qui n'avait pas encore été décrit. La différence de poids à la naissance peut être reliée à la pathogénie du CHV au niveau du placenta [54].

L'immunogénicité du vaccin dans les conditions naturelles est démontrée par la séroconversion uniforme de la population vaccinée. Moins d'une semaine après la mise bas, le taux moyen d'anticorps anti-gB est de 2,3 chez les femelles du groupe vacciné et de 1,2 dans le groupe témoin.

Commentaires

La commercialisation du vaccin contre l'herpès virose canine a été retardée car les chercheurs du laboratoire Merial ont voulu obtenir l'AMM pour une modification du protocole vaccinal.

En effet, en pratique, peu de propriétaires de chiennes accepteraient de faire vacciner leur chienne en début de gestation par peur que le vaccin ne compromette la gestation. Ils attribueraient alors le moindre problème pendant la gestation, à l'utilisation du vaccin.

Donc, l'idée est venue de pratiquer la première injection vaccinale pendant les chaleurs avant la saillie. Et c'est d'autant plus pratique que la chienne est alors vue par le praticien dans le cadre du suivi de chaleurs.

Le même type d'étude a donc été réalisé avec ce nouveau protocole vaccinal. Les suivis sérologiques ont montré une séroconversion au moins aussi bonne que celle de l'ancien protocole.

L'effet de la vaccination sur l'excrétion virale n'a pas été étudié par manque de chiens indemnes d'herpès virus, et par défaut d'un protocole adapté en PCR pour suivre l'excrétion virale.

Par analogie avec les vaccins contre l'herpès virose dans d'autres espèces (bovins, équins, félins...), on sait que la vaccination avec ce type de vaccin réduit l'intensité et la durée de l'excrétion virale. Il est probable qu'il en soit de même pour l'herpès virose canine.

CONCLUSION

L'étude de l'herpès virose canine nous a permis de comprendre les enjeux d'une l'immunité antivirale. Elle nécessite l'activation de la réponse immunitaire humorale, mais aussi de la réponse immunitaire cellulaire.

Le but de la vaccination ne se limite plus seulement à prévenir un premier épisode de la maladie, mais réside aussi dans le contrôle des récurrences et la diminution de la circulation du virus.

Le législateur, en accord avec les chercheurs, n'a autorisé la vaccination contre les herpès virus dans les espèces porcine, équine et bovine, qu'avec des vaccins à virus inactivé et de préférence portant une délétion permettant de distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés. Et ce surtout en ce qui concerne les reproducteurs.

De nouveaux vaccins sont à l'étude dans toutes les espèces, y compris l'homme, tels les vaccins composés de vecteurs vivants qui apparaissent prometteurs.

Ce qui cause le plus de préjudice, en collectivité canine, lors d'infection par le CHV, c'est la perte économique due aux avortements et à la maladie néonatale. C'est pourquoi les chercheurs ont plus particulièrement orienté leur travail autour de la vaccination des femelles gestantes. Il est alors possible de se fonder sur ce qui a été fait dans les autres espèces, telles les espèces porcine et équine. Dans cette dernière, existe un protocole standardisé de vaccination des juments mises à la reproduction. A noter que dans cette espèce, les autres animaux de l'effectif sont également vaccinés.

Il est donc intéressant de se poser la question de savoir si vacciner les reproducteurs canins des deux sexes ne serait pas judicieux.

Le vaccin contre l'herpès virose canine constitue un nouvel outil indispensable pour le vétérinaire praticien en charge de collectivités canines. Il devrait lui permettre de résoudre certains problèmes de reproduction en élevage qui jusqu'à présent restaient insolubles. Mais, il faut garder à l'esprit que dans l'espèce canine, comme dans les autres espèces, le CHV agit souvent en synergie avec d'autres germes (tels les mycoplasmes), et que le problème essentiel en élevage canin reste la maîtrise de l'hygiène.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, P. DESNOYERS, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Mlle NOULLET Mélanie, Marie
a été admis(e) sur concours en : 1998
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 12 juillet 2002 (E.N.V.A.)
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, S. BERTAGNOLI, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle NOULLET Mélanie, Marie

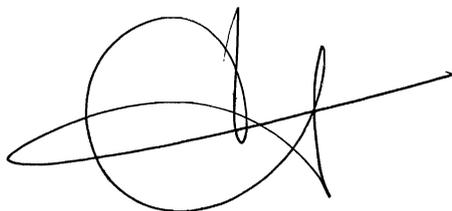
intitulée :

« *La vaccination contre l'herpès virose canine* »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Stéphane BERTAGNOLI**



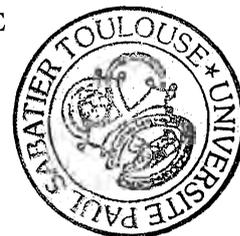
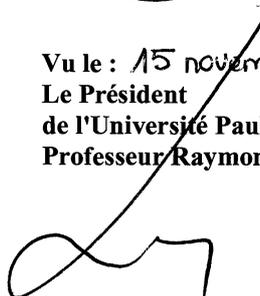
**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Henri DABERNAT**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Pierre DESNOYERS**



**Vu le : 15 novembre 2002
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Raymond BASTIDE**



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGUILE, I
Contribution à l'étude de la prophylaxie de la rhinopneumonie équine.
Th. : Med. Vet. : Alfort : 1988
2. ALLEMAND, S.
Les herpesvirus bovins encéphalitogènes, cas particulier du BHV5.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 1998
3. ALLEN G.P., BRYANS J.T.
Molecular epizootiology, pathogenesis, and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections.
Progress in Veterinary Microbiology and Immunology, 1986, **2** : 78-144
4. ALLEN G.P. et al
Advances in understanding of the pathogenesis, epidemiology and immunological control of equine herpesvirus abortion.
Proceedings 8th International Conference on Equine Infectious Diseases, Dubai, 1998 : 129-146
5. ALLEN, G.P.
Respiratory Infections by Equine Herpesvirus Types 1 and 4.
New York, USA, P. Lekeux [28 Février 2002]. Disponible sur IVIS
<http://www.ivis.org>
6. ANVIK, J.O.
Clinical considerations of canine herpesvirus infection.
Vet. Med., 1991, **4** : 394-403
7. APPEL J.G. et al
Pathogenesis of canine herpesvirus in specific-pathogen-free dogs 5-12-week-old pups.
Am. J. Vet. Res., 1969, **30** : 2067-2073
8. APPEL, M.J.
Canine herpesvirus in virus infections of vertebrates
Vol 1, Ed. : Elsevier Science Publisher, 1987 : 5-14
9. BARTSCH H. Et al
Canine herpesvirus infection : literature review and case report.
J. S. Afr. Vet. Ass., 1974, **45** : 81-85
10. BESNIER, P
Contribution à l'étude de la maladie d'Aujeszky dans l'espèce porcine : mise en évidence d'un plan de lutte dans le département de l'Ain.
Th. : Med. Vet. : Lyon : 1995, 27

11. BLANC, R
 BHV-1 et reproduction.
 Th. : Med. Vet. : Alfort : 2002, 75

12. BOSCH, J.C.
 BHV-1, marker vaccines : tools for eradication.
 Th. : Utrecht : 1997, 34135

13. BOUGEARD, C
 Méthodologie des essais de laboratoire des vaccins des carnivores.
 Th. : Med. Vet. : Nantes : 1998, 49

14. BOUMA A et al
 The influence of maternal immunity on the transmission of pseudorabies virus and on the effectiveness of vaccination.
Vaccine, 1997, **15(3)** : 287-294

15. BRYANS, J.T.
 Immunization of pregnant mares with an inactivated equine herpesvirus-1 vaccine.
 Proceedings 4th International Conference on Equine Infectious Diseases, Lyon, 1976 : 83-92

16. BUNN, T.O.
 Vaccine adjuvants and carriers.
 In PETERS AR. Vaccines for veterinary applications.
 Butterworth-Heinemann Ltd Eds. Oxford, 1993 : 295-306

17. BUREAU, J.P.
 La rhinotrachéite infectieuse bovine : prophylaxie et intérêt des vaccins délévés.
 Th. : Med. Vet. : Nantes : 1997, 13

18. BURGESSER K.M., HOTALING S., SCHIEBEL A. et al
 Comparison of PCR, virus isolation, and indirect fluorescent antibody staining in the detection of naturally occurring feline herpesvirus infections.
J. Vet. Diagn. Invest., 1999, **11** : 122-126

19. BURKI, F.
 Viraemia and abortions are not prevented by two commercial equine herpesvirus-1 vaccines after experimental challenge of horses.
Vet. Q., 1990, **12** : 80-86

20. BURKI, F.
 Attempts to immunoprotect adult horses, specifically pregnant mares, with commercial vaccines against clinical disease induced by equine herpesvirus-1 ;
J. Vet. Med., 1991, **38** : 432-440

21. BURR P.D. et al
 Detection of canine herpesvirus 1 in a wide range of tissues using the polymerase chain reaction.
Vet. Microbiol., 1996, **53** : 227-237

22. BURROWS R., GOODRIDGE D.
Equid herpesvirus 1 (EHV1) : some observations on the epizootiology of infection and on the innocuity testing of live vaccines.
Proceedings 24th Annual Conference of the American Association of Equine Practitioners, 1979 : 17-28
23. BURROWS R., GOODRIDGE D., DENYER M.S.
Trials of an inactivated equid herpesvirus 1 vaccine : challenge with a subtype 1 virus.
Vet. Rec., 1984, **114** : 369-374
24. CARMICHAEL LE., FABRICANT J., SQUIRE R.A.
A fatal septicemic disease of infant puppies caused by cytopathogenic organisms with characteristics of mycoplasma.
P. S. E. B. M., 1964, **117** : 826-833
25. CARMICHAEL L.E. et al
Clinical and pathologic features of a fatal virus disease of newborn pups.
Am. J. Vet. Res., 1965, **26** : 803-814
26. CARMICHAEL LE et al
Identification of a cytopathic agent infectious for puppies as a canine herpesvirus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, **120** : 644-650
27. CARMICHAEL L.E. et al
Temperature as a factor in resistance of young puppies to canine herpesvirus.
J. Infect. Dis., 1969, **120** : p 669
28. CARMICHAEL, L.E.
Herpesvirus canis : Aspects of pathogenesis and immune response.
J.A.V.M.A., 1970, **156** : 1714-1721
29. CARMICHAEL LE et al
Small-plaque variant of canine herpesvirus with reduced pathogenicity for newborn pups.
Infect. Immun., 1978, **20** : 108-114
30. CASTRUCCI G et al
Vaccination of calves against BHV-1 : assessment of the protective value of 8 vaccines.
Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 2002, **25** : 29-41
31. CORMELL H.J.C., WRIGHT W.G.
Neonatal canine herpesvirus infection. A review of present knowledge.
Vet. Rec., 1969, **84** : 2
32. CORNICK J. et al
Safety and efficacy of a thymidine kinase negative equine herpesvirus 1 vaccine in young horses.
Can. J. Vet. Res., 1990, **54** : 260-266

33. COYNE M.J. et al
Duration of immunity in cats after vaccination or naturally acquired infection.
Vet. Rec., 2001, **149** : 545-548
34. CRAVENS R.L., ELLSWORTH M.A. et al
Efficacy of a temperature-sensitive modified-live BHV-1 vaccine against abortion and stillbirth in pregnant heifers.
J.A.V.M.A., 1996, **208** : 2031-2034
35. DAMIANI A.M. et al
A deletion in the gI and gE genes in the equine herpesvirus type 4 reduces viral virulence in the natural host and affects virus transmission during cell-to-cell spread.
Virus Res., 2000, **67** : 189-202
36. DELISLE, F.
L'herpès virose canine.
Rec. Med. Vet., 1982, **158** : 669-676
37. DE RATULD Y., WERNER GH.
Le virus herpétique canin.
Ann. Inst. Pasteur, 1967, **112** : 802-807
38. DIEUZY I., VANNIER P., JESTIN A.
Effects of experimental pseudorabies virus infection on vaccinated pregnant sows
Ann. Rech. Vet., 1987, **18** : 233-240
39. DIEUZY, I.
Troubles de la gestation d'origine virale dans l'espèce porcine : étude sur des truies vaccinées, des effets de l'infection par le virus de la maladie d'Aujeszky.
Th. : Med. Vet. : Alfort : 1986
40. DOLCE, F.
La vaccination par voie muqueuse : principes et réactivation.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 1999
41. DOLL E.R. et al
Propagation of equine abortion virus in Syrian hamsters.
Cornell Vet., 1955, **46** : 68-82
42. DOLL E.R., BRYANS J.T.
Immunization of young horses against viral rhinopneumonitis.
Cornell Vet., 1963, **53** : 24-41
43. ELLIS J.A., HASSARD L.E., CORTESE V.S. et al
Effects of perinatal vaccination on humoral and cellular immune responses in cows and young calves.
J.A.V.M.A., 1996, **208** : 393-400

44. ENGELS, M. Et al
The sero-epizootiology of canine herpesvirus infection in Switzerland and preliminary studies with a vaccine.
Zbl. Vet. Med., 1980, **27** : 257-267
45. FAVIER, F
Avortement et mortalité néonatale en élevage canin : approche pratique du vétérinaire.
Th. : Med. Vet. : Alfort : 2001, 39
46. FAYET, G
Herpès-virose équine : immunité, gestation, vaccination.
AERA, Immunité et gestation, 2000 : 71-75
47. FIRKINS L.D., WEIGEL R.M. et al
Field trial to evaluate the immunogenicity of pseudorabies virus vaccines with deletions for glycoproteins G and E.
Am. J. Vet. Res., 1997, **58(9)** : 976-984
48. FLORE P.H. et al
Studies on efficacy of an inactivated, carbomer-adjuvanted equine herpesvirus vaccine in pregnant mares in face of a challenge with an abortigenic strain of EHV1.
Proceedings 8th Conference on Equine Infectious Diseases, Dubai, 1998 : 422-423
49. FONTBONNE A., BUFF S., MIMOUNI P.
La pathologie infectieuse de la reproduction en élevage canin.
SFC, 15 et 16 Octobre 1999 à Cluny, p.32
50. FULTON R.W. et al
Serum antibodies against canine respiratory viruses : prevalence among dogs of eastern washington.
Amer. J. Vet. Res., 1974, **35** : 853-855
51. GELDART H. et al
Isolation of a herpesvirus from neonatal dogs in Australia.
Aust. Vet. J., 1971, **47** : 286-287
52. GUTEKUNST D.E., PIRTLE E.C.
Humoral and cellular immune responses in swine after vaccination with inactivated pseudorabies virus.
Am. J. Vet. Res., 1979, **40** : 1343-1346
53. HASCOET, F
Vaccination des reproducteurs contre la maladie d'Aujeszky dans l'espèce porcine.
Th. : Med. Vet. : Nantes : 1995, 64
54. HASHIMOTO A. et al
Pathology of the placenta and newborn pups with suspected intrauterine injection of canine herpesvirus.
Amer. J. Vet. Res., 1979, **40** : 1236-1240

55. HASHIMOTO A. et al
Experimental transplacental transmission of pregnant dogs with canine herpesvirus.
Amer. J. Vet. Res., 1982, **43** : 844-850
56. HASHIMOTO A., HIRAI K., SUZUKI Y. et al
Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation.
Amer. J. Vet. Res., 1983, **44** : 610-614
57. HELDENS J.G. et al
Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV1,4). Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares.
Vaccine, 2001, **19** : 4307-4317
58. HILL H., MARE C.J.
Genital disease in dogs caused by canine herpesvirus.
Amer. J. Vet. Res., 1974, **35** : 669-673
59. HORAUD F. et al
Les herpétidés : caractères généraux.
Virologie médicale. Ed. Flammarion médecine sciences, Paris, 1985 : 364-368
60. HUXOLL D.L., HELMET I.E.
Clinical observations of canine herpesvirus.
J.A.V.M.A., 1970, **156** : 1706-1713
61. JOAN O., JOSHNA
« Dog pox » : some clinical aspects of an eruptive condition of certain mucous surfaces in dogs.
Vet. Rec., 1975, **96** : 300
62. KAHRS R.F.
Infectious bovine rhinotracheitis : a review and update;
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1997, **171** : 1055-1064
63. KIT S., KIT M., PIRTLE E.C.
Attenuated properties of thymidine kinase-negative deletion mutants of pseudorabies virus.
Am. J. Vet. Res., 1985, **46** : 1359-1367
64. KIT, S.
Genetically engineered vaccines for control of Aujeszky's disease (pseudorabies).
Vaccine, 1990, **8** : 420-424
65. KOHN J. et al
Single-step immunization using a controlled release biodegradable polymer with sustained adjuvant activity.
J. Immunol. Methods., 1986, **95** : 31-38

66. LEHMANN D., SODOYER R., LETERME S., CREVAT D.
Improvement of serological discrimination between herpesvirus-infected animals and animals vaccinated with marker vaccines.
Vet. Microbiol., 2002, **86** : 59-68
67. MANNING A et al
The immunological relationship between canine herpesvirus and four other herpesviruses.
J. Gen. Virol., 1988, **69** : 1601-1608
68. MATSUMURA T. et al
An equine herpesvirus type 1 recombinant with a deletion in the gE and gI genes is avirulent in young horses.
Virology, 1998, **242** : 68-79
69. MCLEAN C.S. et al
Protective vaccination against primary and recurrent disease caused by herpes simplex virus (HSV) type 2 using a genetically disabled HSV1.
J. Infect. Dis., 1994, **170** : 1100-1109
70. MENGELING, W.L.
Effect of various vaccination procedures on shedding, latency, and reactivation of attenuated and virulent pseudorabies virus in swine.
Am. J. Vet. Res., 1992, **53(11)** : 2164-2173
71. MEYER H., HUBERT P.H.
Isolation and characterization of monoclonal antibodies against an attenuated vaccine strain of equine herpesvirus type 1 (EHV1).
Vet. Microbiol., 1988, **18** : 95-101
72. MIMOUNI, P.
Herpès-virose canine.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp., 2001, **36** : 595-602
73. MIYOSHI M., ISHII Y., TAKIGUCHI M. Et al
Detection of canine herpesvirus DNA in the ganglionic neurons and the lymph node lymphocytes of latently infected dogs.
J. Vet. Med. Sci., 1999, **61** : 375-379
74. MOREIN, B.
The ISCOM antigen-presenting system.
Nature, 1998, **332** : 287-288
75. MORRISON, L.A.
Vaccines against genital herpes : progress and limitations.
Drugs, 2002, **62(8)** : 1119-1129

76. MUMFORD J.A. et al
 Evaluation of protective efficacy of equid herpesvirus type 1 ISCOM vaccine for the abortigenic form of the disease.
J. Reproduction and Fertility, 1991, Suppl 44 : 730-731
77. MURPHY F.A. et al
 Virus taxonomy : sixth report of the International Committee on Taxonomy of viruses.
 Ed : Springer-Verlag Wien New York, 1995 : 114-121
78. O'HAGAN, D.T.
 Novel non replicating antigen delivery systems.
Opin. Infect. Dis., 1990, **3** : 393
79. OKUDA Y. et al
 Virus reactivation in bitches with a medical history of herpesvirus infection.
Am. J. Vet. Res., 1993, **54** : 551-4
80. OKUDA Y., HASHIMOTO A. et al
 Repeated canine herpesvirus reactivation in dogs by an immunosuppressive drug.
Cornell Vet., 1993, **83** : 291-302
81. PENSAERT M.B., ANDRIES K., VANDEPUTTE J.
 Effect of experimental infection with pseudorabies (Aujeszky's disease) virus on pigs with maternal immunity from vaccinated sows.
Am. J. Vet. Res., 1978, **39**(8) : 1282-1285
82. PENSAERT, M.B.
 Pathogenic features of pseudorabies virus infection in swine with implications to control.
 May 19-22 1991, First International Symposium on the eradication of Pseudorabies virus : 1-16
83. PIERSON P., MORAILLON A., REMOND M.
 L'herpès virose en élevage canin : aspects cliniques et diagnostiques.
Rec. Med. Vet., 1998, **174** : 87-93
84. POSTE G. et al
 Isolation of a herpesvirus from the canine genital tract : association with infertility, abortion and stillbirth.
Vet. Rec., 1971, **88** : 229-233
85. POULET H., DUBOURGET P.
 L'herpes virose canine.
Point Vet., 1993, **25** : 69-75
86. POULET H., GUIGAL P.M., SOULIER M. et al
 Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams.
Vet. Rec., 2001, **148** : 691-695

87. POVEY R.C., WILSON M.R.
A comparison of inactivated feline viral rhinotracheitis and feline caliciviral disease vaccines with live-modified viral vaccines.
Feline Pract., 1978, **8** : 35-42
88. PRYDIE J. et al
Isolation of a canine herpesvirus.
Vet. Rec., 1966, **79** : 660-661
89. READING M.J., FIELD H.J.
A serological study of canine herpesvirus-1 infection in the english dog population.
Arch. Virol., 1998, **143** : 1477-1488
90. REMOND, F.
L'herpès-virose du chien.
Bull. Soc. Vet. Prat de France, 1994, **78** : 149-154
91. RICHARDS J., RODAN I.
Feline vaccination guidelines.
Vet. Clin. N. A. Small. Anim. Pract., 2001, **31** : 455-472
92. RIJSEWIJK FAM. et al
The prevalence of herpesvirus-1 antibodies in dogs in the Netherlands in 1997 was about 40 % : abstract poster presentation.
Vet. Microbiol., 1999, **65** : 1-7
93. ROIZMAN B. et al
The family Herpesviridae : an update.
Arch. Virol., 1992, **123** : 425-449
94. RONSSE V, VERSTEGEN J, ONCLIN K et al
Comparison of canine herpesvirus-1 serodiagnostic tests and seroprevalence in the belgian dog population in 2000.
Proceeding of the third EVSSAR Congress. Liège, Belgique, May 2002 : 162-163
95. ROTH, J.A.
The principles of vaccination : the factors behind vaccine efficacy and failure.
Symposium on clinical virology, Veterinarian Medicine. April 1991 : 406-415
96. SCHULZE C., BAUMGARTNER W.
Nested polymerase chain reaction and in situ hybridization for diagnosis of canine herpesvirus infection in puppies.
Vet. Pathol., 1998, **35** : 209-217
97. SCHWERS A. et al
Fréquence de l'infection par le virus herpétique en Belgique.
Ann. Med. Vet., 1980, **124** : 353-359

98. SHEAHAN, B.J.
Canine herpesvirus infection in a litter of greyhound pups.
Irish Vet. J., 1978, **9** : 153-156
99. SLATER E., YORK C.
Comparative studies on parenteral and intranasal inoculation of an attenuated feline herpes virus.
Develop. Biol. Standard., 1975, **33** : 410-416
100. SMITH G.A., YOUNG P.L., MATTICK J.S.
Nucleotide and amino acid sequence analysis of the thymidine kinase gene of a bovine encephalitis herpesvirus.
Arch. Virol., 1991, **119** : 199-210
101. STILES, J.
Feline herpesvirus.
Vet. Clin. N. A. : Small animal pract., 2000, **30** : 1001-1014
102. THIRY, E
Stratégie vaccinale contre les avortements provoqués par les herpèsvirus et les pestivirus bovins et ovins.
AERA, Immunité et gestation, 2000 : 65-67
103. VAN MAANEN, C
Equine herpesvirus 1 and 4 infections : an update.
Vet. Q., 2002, **24**(2) : 58-78
104. VANNIER, P.
Succès et échecs en matière de vaccination contre la maladie d'Aujeszky.
Rec. Med. Vet., 1989, **165**(10) : 795-799
105. VANNIER P.
La vaccination dans le contrôle des herpèsviroses : le cas de la maladie d'Aujeszky du porc.
Les entretiens de Bourgelat, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 1995 : 30-33
106. VAN OIRSCHOT J.T. et al
Aujeszky's disease : infected pigs can be distinguished from vaccinated pigs.
Int. Pig. Vet. Sol. Congress, Barcelona, 1986 : 343
107. WILLEMSE, M
Genetically modified feline herpesvirus for oronasal vaccination of cats.
Th. : Med. Vet. : Utrecht : 1996
108. WITTMANN G., JAKUBIK J.
Colostrum immunity in piglets from sows vaccinated with inactivated Aujeszky disease virus vaccine.
Arch. Virol., 1979, **60** : 33-42

109. WOLFF J.A. et al
Direct gene transfert into mouse muscle *in vivo*.
Science, 1990, **247** : 1465-1468.
110. XUAN X.N., LIMCUMPAO J.A., HORIMOTO T. Et al
Induction of antibodies canine herpesvirus in mice by immunization with anti-
idiotypic antibodies.
Vet. Microbiol., 1991, **28**(3) : 257-267
111. YANAGISAWA T et al
Fatal herpesvirus infection in a litter of puppies.
Jpn. J. Vet. Sci., 1987, **43** : 519-522

Toulouse, 2002

NOM : NOULLET

PRENOM : MELANIE

TITRE : LA VACCINATION CONTRE L'HERPESVIROSE CANINE

RESUME :

Due à un virus spécifique de la famille des *Herpesviridae*, l'herpèsvirose canine se traduit le plus souvent en élevage par un épisode d'infertilité ou de mortalité néonatale très précoce. Elle peut donc être responsable de pertes économiques importantes.

Après avoir fait le point sur les connaissances actuelles de la maladie, l'auteur présente une synthèse bibliographique sur l'enjeu que constitue la vaccination contre les herpèsviroses dans différentes espèces, et en particulier l'espèce canine.

MOTS CLEFS : herpesvirus canin, élevage, mortalité, trouble de la reproduction, vaccination.

TITLE : VACCINATION AGAINST CANINE HERPESVIRUS

ABSTRACT : The canine herpesvirosis is due to a specific virus which is belong to the *Herpesviridae* family. In breeding units, the disease more often find expression in infertility or mortality among the pups episodes. It may be liable for important economic damages.

After taking stock of this disease present knowledge, the author make a bibliographical study on the opportunity of vaccination against herpesvirus, and especially in canine species.

KEYWORDS : canine herpesvirus, breeding, mortality, reproductive disorder, vaccination