

LA TRAÇABILITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ANIMALES

Professeur P.-P. PASTORET

« Si une maladie atteint un grand nombre de personnes, c'est une épidémie ; si la plupart d'entre elles meurent, c'est une peste »

Galien

Résumé

La traçabilité des maladies infectieuses animales est un problème abordé de longue date, notamment dans le cadre de la réglementation mise en place par l'Office international des Epizooties basé à Paris.

Il était malheureusement impossible jusqu'il y a peu d'opérer la distinction entre un animal infecté et un animal simplement vacciné sur base des techniques de diagnostic disponibles. Une évolution remarquable permet actuellement de faire cette distinction grâce à l'emploi de vaccins marqués assortis de tests de diagnostic compagnons. Des exemples sont fournis par la peste porcine classique et la maladie d'Aujeszky chez le porc, la rhinotrachéite infectieuse bovine, la fièvre aphteuse, la grippe équine et, dans une moindre mesure, par la rage et la leucose féline.

La question de la traçabilité sera également évoquée pour l'encéphalopathie spongiforme.

MOTS-CLES : Traçabilité, maladies infectieuses animales, vaccins marqués, tests de diagnostic compagnon

Abstract

TITLE : Traceability of animal infectious disease

Traceability of animal infectious diseases is one of the oldest problems taken into account by veterinary officials. Regulations are put in place by the Office international des Epizooties based in Paris.

It was previously often impossible to distinguish between an animal infected with a wild strain of infectious agent or simply vaccinated using the available diagnostic tools. Nowadays it is sometimes possible to do it using marker vaccines associated with a companion diagnostic test. Examples can be found with classical swine fever and pseudorabies in pigs, infectious bovine rhinotracheitis, foot and mouth disease, equine influenza and, to a lesser extent, rabies and feline leukaemia. Traceability of spongiform encephalopathies will also be discussed.

KEY-WORDS : Traceability, animal infectious diseases, marker vaccines, companion diagnostic tests

Introduction

La traçabilité des maladies infectieuses animales est un problème qui a préoccupé les responsables de la Santé animale depuis longue date comme en témoignent les sources historiques (Pastoret et Bodson, 1990).

Une étape importante dans cette direction a été la création de l'Office international des Epizooties à Paris en 1924 (Pastoret, 1986), à la suite de la réintroduction de la peste bovine en Belgique quatre ans auparavant.

En 1920, la peste bovine se déclara en effet à nouveau accidentellement dans notre pays. Un troupeau de zébus infectés, en provenance des Indes anglaises et à destination du Brésil, réintroduisit la maladie. Ces animaux, en transit au port d'Anvers, y séjournèrent pendant quinze jours environ dans les locaux de quarantaine où ils furent mis en contact avec du bétail américain de boucherie, expédié ensuite aux marchés de Bruxelles et de Gand. Dans cette dernière localité, ce bétail contamina des bovins récupérés d'Allemagne qui, distribués ensuite dans le pays, disséminèrent la maladie. Celle-ci éclata en de multiples foyers et ne fut reconnue qu'après trois semaines, malgré la mort de sept des zébus en transit. Une prophylaxie exclusivement hygiénique (abattage, séquestration, désinfection), faisant le vide autour des foyers, eut raison de l'épizootie au bout de cinq mois environ (août 1920 à janvier 1921). La réapparition de la peste bovine en Europe, d'où elle avait été éliminée, a mis en évidence la nécessité d'une collaboration internationale pour lutter contre les principales maladies contagieuses des animaux domestiques et sauvages. En effet, effrayée par l'extension de la peste bovine en Belgique, la France suscita en 1920 la tenue d'une réunion internationale afin d'organiser la lutte contre les maladies contagieuses des animaux domestiques sur le plan mondial. Cette réunion fut à l'origine de la création de l'Office international des Epizooties.

La peste bovine n'a cependant pas encore fini de faire parler d'elle. A la suite des remarquables travaux de Walter Plowright en Afrique de l'Est, la vaccination systématique des bovins à l'aide d'une souche atténuée du morbillivirus responsable (Plowright, 1985) permet d'envisager à terme son éradication complète de notre planète, à l'instar de l'éradication de la variole humaine (Taylor, 1997). Des vaccins recombinants de nouvelle génération sont actuellement disponibles (Yamanouchi, 1997).

L'élimination des principales maladies infectieuses animales peut actuellement être envisagée à l'aide de nouveaux vaccins, en particulier marqués, obtenus à l'aide des nouvelles biotechnologies. Un des exemples les plus frappants est l'actuelle élimination de la rage sylvatique terrestre en Belgique à l'aide d'un vaccin recombinant vaccine-rage (Pastoret et Brochier, 1996 ; Brochier *et al.*, 1991 ; Brochier *et al.*, 2001). Malheureusement, on ne dispose pas encore des vaccins contre certaines maladies comme la peste porcine africaine (Saliki *et al.*, 1985) et seules les mesures de prophylaxie hygiénique (abattage, ...) sont disponibles. La même chose vaut pour de nouvelles maladies émergentes comme l'infection des porcs par le virus Nipah en Asie, surtout lorsqu'il s'agit d'une anthroponose (Mohdnor *et al.*, 2000).

Le rôle de l'Office international des Epizooties

En matière de traçabilité des maladies infectieuses animales, l'Office international des Epizooties (OIE) basé à Paris a toujours joué un rôle fondateur fondamental. L'OIE, encore dénommé l'organisation mondiale de la Santé animale répond aux attributions suivantes :

- Collecter et disséminer auprès des Etats membres toutes les informations (y compris les situations d'urgence) sur la survenue, le déroulement et le traitement des maladies animales ;
- Fournir des lignes directrices et des standards pour les réglementations en matière de Santé animale d'application dans le cadre des échanges internationaux ;
- Promouvoir et coordonner la recherche sur la pathologie, le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies animales lorsqu'une collaboration internationale est souhaitable.

Dans cette optique, l'OIE publie deux ouvrages de référence internationale, tout d'abord, le code ZOO-sanitaire international (règles recommandées pour les échanges d'animaux et de leurs produits), ensuite le manuel des standards pour les tests de diagnostic et des vaccins.

En mai 1964, la session générale du Comité de l'OIE approuvait la constitution de deux listes de maladies animales.

Une première liste A de maladies au nombre de quinze, caractérisées par un grand pouvoir de diffusion, une gravité particulièrement importante pour l'économie nationale ou régionale. Parmi celles-ci figurent la peste porcine classique, la peste porcine africaine, la peste bovine, la fièvre aphteuse et la peste équine.

La liste B. (au nombre de 40) reprend les maladies dont les conséquences sont sensibles au niveau de l'exploitation ou de l'animal, mais qui n'ont pas le caractère de gravité des premières ; parmi celles-ci figurent la maladie d'Aujeszkzy, la rhinotrachéite infectieuse bovine, la grippe équine et la rage.

Histoire de la traçabilité des animaux et de leurs produits

L'histoire de la traçabilité des animaux et de leurs produits vient d'être retracée (Blancou, 2001).

L'identification individuelle des animaux vivants a longtemps été réalisée à l'aide de marques corporelles. Le marquage au feu, accompagné (ou non) d'un relevé écrit des caractéristiques de l'animal a été pratiqué dans la plupart des civilisations de l'Antiquité.

Cette méthode de marquage était employée essentiellement pour les animaux de valeur, notamment les chevaux, et elle s'accompagnait d'un enregistrement écrit. Le marquage individuel indélébile de diverses autres espèces animales, domestiques ou sauvages, s'est poursuivi au cours des siècles suivants, par exemple celui des cygnes appartenant aux rois d'Angleterre dès le XIII^e siècle.

La marquage à visée sanitaire ne s'est développé que plus tard, à l'occasion de grandes épizooties (peste bovine, péripneumonie contagieuse bovine, morve, rage, etc., ...). Il s'est alors accompagné de mesures très pratiques et de sanctions sévères en cas d'infraction. Sans disposer des méthodes modernes de traçabilité, nos prédécesseurs

s'étaient bien assurés dès le XVII^e siècle, d'un marquage indélébile des animaux (fer rouge) et d'une certification sanitaire rigoureusement appliquée.

Les produits d'origine animale ont été également très surveillés. Certains de ces produits ne pouvaient faire l'objet d'échanges internationaux sans être accompagnés d'un certificat d'origine garantissant leur innocuité. Lors des grandes épizooties du XVIII^e siècle, certains produits contaminés (viandes, cuirs) étaient découpés, entaillés ou recouverts de chaux afin de les reconnaître et de les rendre inconsommables ou impossibles à négocier. Un des exemples les plus récents en Belgique était le marquage d'un D appliqué par fer rouge au niveau des sabots des chevaux atteints de Dourine au cours du siècle dernier.

Les vaccins vétérinaires

La vaccinologie vétérinaire est une discipline scientifique en plein développement (Pastoret, 1999).

Les vaccins vétérinaires ne sont pas seulement utilisés pour prévenir (rarement traiter) les maladies infectieuses des animaux, mais également dans beaucoup d'autres domaines, comme celui de la Santé publique et pour diminuer les conséquences néfastes pour l'environnement résultant de l'emploi éventuel de certains médicaments vétérinaires. L'emploi de certains vaccins permet de pallier l'émergence de résistances bactériennes ou parasitaires à l'égard de certaines des molécules employées. Enfin, les vaccins sont le plus souvent le meilleur moyen d'assurer le bien-être animal, en prévenant les souffrances engendrées par la maladie.

Les vaccins marqués et les tests de diagnostic compagnons

En Santé animale, les autorités sanitaires peuvent selon les cas, soit choisir de vacciner envers une maladie en vue de la prévenir, soit décider d'éliminer l'infection par l'application de mesures strictes de police sanitaire qui font intervenir l'abattage systématique des animaux infectés ou suspects de l'être. En certaines circonstances, en l'absence de vaccin et particulièrement s'il s'agit d'une anthroozoonose, l'abattage systématique des animaux infectés est la seule solution disponible.

Le diagnostic des infections est d'une importance capitale quelles que soient les mesures prises. Il peut être direct, par la mise en évidence de l'agent infectieux à l'aide de techniques immunologiques comme l'ELISA ; un bon exemple est fourni par la détection des bovins infectés persistants immunotolérants, vis-à-vis du Pestivirus BVD/MD (Mignon *et al.*, 1991 ; 1992). La sensibilité des méthodes directes peut souvent être améliorée par l'emploi de la réaction dite de PCR (Polymerase Chain Reaction) qui permet la détection de séquences nucléotidiques après amplification.

Les autres méthodes sont dites indirectes, parce que basées sur la détection chez l'animal des anticorps spécifiques de l'agent incriminé. Ces méthodes présentent l'éventuel désavantage de ne pouvoir être utilisées que passé un certain délai suivant l'infection ou la vaccination. Ces méthodes indirectes, largement utilisées, ne permettent cependant généralement pas la distinction entre la réponse immune qui suit une vaccination et celle qui résulte d'une infection par un agent sauvage.

Ce problème peut être résolu par l'emploi de vaccins marqués associés à un test de diagnostic compagnon.

Les systèmes utilisés sont de deux types : ils sont soit basés sur la détection d'une réponse sérologique vis-à-vis d'une protéine structurale dont le gène est délété dans la souche vaccinale (délétion unique ou vaccins sous-unitaires), soit sur la détection de la réponse sérologique de l'animal à l'égard d'une protéine non-structurale (vaccins purifiés). Dans le cas particulier de la délétion d'un seul gène codant pour une protéine non-essentielle, la propriété de marqueur est toujours liée à la protéine délétée ; dans le cas de vaccins sous-unitaires (ex. : E2 du pestivirus de la peste porcine classique) le choix du marqueur peut éventuellement se porter sur plusieurs protéines structurales. Par souci d'harmonisation, il faut néanmoins faire un choix. Dans le premier type de vaccins marqués, le marqueur doit toujours être négatif car un marqueur positif, comme l'insertion d'un gène codant pour une protéine étrangère, ne fournit pas la solution : cela ne permet en effet que de détecter si l'animal a été effectivement vacciné mais non si l'animal a été infecté. Du fait de leur capacité à détecter les animaux infectés, qu'ils aient ou non été vaccinés, les vaccins marqués sont obligatoirement associés à un test de diagnostic compagnon et peuvent être utilisés dans le cadre d'une campagne de prophylaxie menée en vue d'éliminer une infection. Dans cette optique, ces vaccins doivent également avoir un impact épidémiologique. Les vaccins d'ancienne génération ne visaient le plus souvent qu'à prévenir chez l'animal les signes cliniques de la maladie en cas d'infection sans trop se préoccuper de l'impact épidémiologique qu'ils peuvent avoir sur l'excrétion du virus sauvage après infection et sur sa dissémination/circulation.

Cette médaille a son revers car si la multiplication du virus sauvage est trop inhibée par la vaccination antérieure, l'animal pourrait ne pas répondre suffisamment à la protéine marqueur et, dès lors, ne pas se séropositer.

L'attitude du public étant de plus en plus hostile à l'égard des mesures de prophylaxie hygiénique (abattage systématique et incinération des carcasses), les vaccins marqués paraissent promis à un bel avenir s'ils possèdent les qualités requises, souvent contradictoires. La plupart des vaccins marqués actuellement disponibles ne sont utilisables que pour la certification d'un troupeau et non à titre individuel.

Les vaccins marqués par délétion : les exemples de la maladie d'Aujeszky et de la rhinotrachéite infectieuse bovine

La maladie d'Aujeszky chez le porc et la rhinotrachéite infectieuse bovine sont deux infections dues à des Herpèsvirus qui s'installent à l'état latent chez l'animal, même après vaccination (Pastoret *et al.*, 1980a ; 1984 ; 1986). Le premier exemple d'un vaccin marqué a été fourni par la maladie d'Aujeszky (pseudo-rage) chez le porc (Van Oirschot *et al.*, 1990) du fait de l'existence d'une souche atténuée du virus de la maladie d'Aujeszky développée en Hongrie par Bartha (1961), spontanément délétée en glycoprotéine gE. Par analogie et consécutivement à la première description des protéines de structures du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (Pastoret *et al.*, 1980b) des vaccins similaires ont été développés pour le contrôle de la rhinotrachéite infectieuse bovine (Pastoret *et al.*, 1989). Celle-ci fournit un excellent exemple.

Les vaccins d'ancienne génération destinés à prévenir la rhinotrachéite infectieuse bovine étaient essentiellement destinés à prévenir les conséquences cliniques de

l'infection par un virus sauvage. La rhinotrachéite infectieuse bovine appartient à la liste B de l'Office international des Epizooties, et cette infection peut freiner les échanges internationaux si certains pays, en particulier appartenant à l'Union européenne, mettent en œuvre une politique d'élimination.

Dans l'Union européenne, en effet, plusieurs pays ont choisi ou ont été forcés de mettre sur pied un programme d'élimination de cette infection (Limbourg *et al.*, sous presse). Comme mentionné auparavant, l'Herpèsvirus responsable de la rhinotrachéite infectieuse bovine s'installe à l'état latent après infection. Le virus sauvage peut s'installer à l'état latent chez un animal préalablement vacciné que ce soit à l'aide d'un vaccin atténué ou inactivé et un animal demeure porteur latent de la souche de virus sauvage s'il est vacciné après infection. De plus toutes les souches vaccinales atténuées s'installent à l'état latent après vaccination, et ce y compris les souches marquées délétées en gE. En conséquence, dans les zones où l'on vaccine le bétail à l'aide d'un vaccin atténué ou inactivé conventionnel (non marqué), on ne peut faire la distinction entre les animaux vaccinés ou infectés ; dans celles où la vaccination n'est pas autorisée, tout animal sérologiquement positif vis-à-vis du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine doit être considéré comme potentiellement infecté et porteur latent d'un virus sauvage. Si un programme d'élimination est mis en place dans une zone où l'on vaccine les animaux à l'aide d'un vaccin conventionnel, tous les animaux séropositifs doivent être retirés du troupeau. En fait dans une zone où l'on vaccine, un animal sérologiquement positif peut être :

- simplement vacciné ;
- simplement infecté ;
- vacciné puis infecté ;
- infecté puis vacciné.

La solution peut donc venir de l'emploi d'un vaccin marqué par délétion. La protéine délétée doit cependant répondre à plusieurs attentes :

- être non-essentielle en vue de permettre la production de vaccin ;
- ne pas être un immunogène protecteur majeur, de manière à maintenir l'efficacité du vaccin ;
- susciter une réponse sérologique intense et de longue durée lorsqu'elle est présente de manière à constituer un marqueur ;
- être présente dans toutes les souches sauvages du virus ;
- susciter une réponse sérologique chez des animaux préalablement vaccinés.

Si l'on utilise un vaccin marqué, dès qu'un animal présente une séropositivité à l'égard de la protéine délétée, il doit être considéré infecté et être éliminé.

La glycoprotéine gD des herpèsvirus, immunogène protecteur majeur, ne peut être candidate à la délétion mais, au contraire, permet l'obtention de vaccins sous-unitaires (Denis *et al.*, 1993).

Le principal problème lié à l'utilisation des vaccins marqués envers la rhinotrachéite infectieuse bovine est leur impact épidémiologique, c'est-à-dire la prévention de la circulation virale dans le cadre d'une lutte collective contre la maladie. Aucun vaccin ne peut actuellement prétendre à une protection épidémiologique complète. Il faut y associer un protocole de vaccinations répétées plus contraignant que le programme de vaccination conventionnel pratiqué pour obtenir la protection clinique. Ce protocole doit être complété par des mesures sanitaires strictes. Dans la perspective d'une lutte collective, la protection

épidémiologique doit prévenir l'excrétion du virus sauvage chez des animaux naïfs et prévenir la réexcrétion chez les animaux porteurs latents. Les vaccins atténués obtenus à l'aide d'une souche identique, délétée ou non, sont supérieurs en efficacité à leur équivalent inactivé (Bosch *et al.*, 1996 ; Kaashoek *et al.*, 1994 ; 1995).

L'efficacité d'une vaccination répétée à l'aide d'un vaccin inactivé gE négatif a été étudiée en conditions de terrain aux Pays-Bas. L'étude a montré une incidence significativement moindre de séroconversion envers le virus sauvage dans le groupe vacciné par rapport à des animaux témoins placebo. La circulation du virus, sans être empêchée, est significativement diminuée (Bosch *et al.*, 1996). Le vaccin marqué (gE⁻) atténué réduit la transmission du virus sauvage de bovins infectés à des animaux indemnes et l'empêche même dans certains cas (Van Oirschot *et al.*, 1996). Une expérience pratiquée sur le terrain a confirmé ces résultats en démontrant que l'administration intramusculaire d'un vaccin atténué gE négatif réduisait l'incidence de séroconversion envers le gE, et donc la circulation virale, dans les troupeaux vaccinés par rapport aux témoins.

La vaccination contre la peste porcine classique et les vaccins sous-unitaires

La peste porcine classique provoquée par un pestivirus est une maladie d'un impact souvent dramatique qui justifie son insertion parmi les maladies de la liste A de l'OIE. Une politique d'élimination est menée à l'échelle de l'Union européenne qui a interrompu la vaccination systématique à l'aide de vaccins conventionnels au profit de mesures drastiques de prophylaxie hygiénique. Cette politique est contrariée par l'existence d'une parenté antigénique avec d'autres pestivirus comme le virus de la diarrhée virale bovine (BVD/MD) ce qui peut fausser le diagnostic sérologique, la circulation à bas bruit de souches hypovirulentes (Biront *et al.*, 1983) et la présence d'un réservoir sauvage, le sanglier (*Sus scrofa*) (Aubert *et al.*, 1994). Les vaccins classiques, d'une efficacité démontrée (Précausta *et al.*, 1975) permettaient même de prévenir l'émergence de porteurs asymptomatiques de virus sauvage si leur teneur (potency) était suffisante (Leunen et Strobbe, 1977 ; Biront *et al.*, 1987), les vaccins atténués s'avérant à nouveau supérieurs à leur contrepartie inactivée (Corthier *et al.*, 1975). Ils ont puissamment contribué à l'élimination de la maladie, leur seul désavantage étant de sérologiquement positiver les animaux ; ce qui est inacceptable dans le cadre d'une politique de contrôle basée uniquement sur la prophylaxie hygiénique.

La solution, pour les pays qui ont interdit la vaccination mais qui demeurent confrontés à des épisodes récurrents de peste porcine classique, pourrait être l'emploi de vaccins sous-unitaires.

Certains ont été récemment mis au point, par l'expression de l'immunogène majeur (E2) dans le système du virus de la vaccine (Rumenaf *et al.*, 1991) ou du virus de la maladie d'Aujeszky (E1) (Van Zijl *et al.*, 1991) ou plus récemment, dans le système d'expression en baculovirus (Konig *et al.*, 1995 ; Van Rijn *et al.*, 1999). Ce dernier système a permis la mise au point de vaccins qui devraient permettre d'opérer la distinction entre un animal vacciné et un animal infecté. Ces vaccins qui ont reçu l'aval de l'EMEA (European Medicinal Evaluation Agency) en procédure centralisée réclament la coexistence de tests de diagnostic fiables détectant des anticorps dirigés contre d'autres immunogènes majeurs du virus de la peste porcine, non contenus dans ces vaccins sous-unitaires, comme la protéine NS2, qui de plus possède l'avantage d'être constante.

Malheureusement, les essais pratiqués de manière indépendante ne confirment pas les espérances. En effet, ces vaccins obligatoirement inactivés ne démontrent pas une efficacité, surtout épidémiologique (Dewulf *et al.*, 2002), comparable à celle des vaccins classiques autrefois utilisés (Uttenthal *et al.*, 2001 ; Depner *et al.*, 2001).

De plus, les tests de diagnostic compagnon actuellement associés ne donnent pas toutes les garanties de fiabilité attendues et limitent dès lors considérablement les possibilités d'emploi des vaccins sous-unitaires sur le terrain.

Ceci est particulièrement préoccupant car il paraît actuellement difficile en Europe de complètement juguler la peste porcine classique sans l'aide de la vaccination (Vandeputte et Chappuis, 1999), d'autant que l'opinion publique est de plus en plus hostile aux hécatombes de porcs que chaque épisode de la maladie entraîne par l'application de strictes mesures de prophylaxie hygiénique.

La vaccination contre la fièvre aphteuse et les vaccins purifiés

Il faut attendre la Renaissance pour trouver la première description de la fièvre aphteuse (Mammerickx, 1990). Depuis le XVII^e siècle, on possède une documentation importante sur cette maladie extrêmement contagieuse qui a pris plus d'importance après que l'on ait mis en place des mesures sanitaires efficaces pour lutter contre la peste bovine. Les mesures prophylactiques qui avaient fait leur preuve contre la peste bovine, maladie nettement moins contagieuse, se sont révélées inopérantes pour lutter contre la fièvre aphteuse. Seule l'utilisation généralisée de la vaccination, après la Seconde Guerre mondiale a porté ses fruits malgré des difficultés communes à toutes les vaccinations (Declercq *et al.*, 1989). Depuis 1977, la Belgique est indemne de cette terrible épizootie. La vaccination préventive des bovins contre la fièvre aphteuse est interdite en Belgique depuis le 1^{er} avril 1991. Cette interdiction marquait la fin d'une période de 30 années de lutte par la vaccination avec comme conséquence l'apparition progressive d'un cheptel totalement naïf (Strobbe, 1992). Cette situation rend le cheptel beaucoup plus vulnérable en cas de réintroduction (Donaldson et Doel, 1994). Depuis l'arrêt de la vaccination, le système préventif s'est développé différemment et est essentiellement basé sur l'information et la formation de tous les partenaires concernés. Le coût des deux schémas (vaccination/information) a été estimé en France avant (1990) et après (1992) l'arrêt de la vaccination ; il en ressort que sur base du postulat d'une efficacité identique, une économie substantielle a été réalisée par l'arrêt de la vaccination (Dufour et Moutou, 1994).

Pour pallier les risques inhérents à la vulnérabilité du cheptel européen, des banques d'antigènes concentrés avaient été constituées tant au niveau national qu'au niveau de l'Union européenne (Lombard, 1992 ; Salt, 1997) et il existe une réelle perspective de pouvoir utiliser des vaccins marqués en cas d'urgence (Declercq, 2002).

En effet, si l'on détecte chez un animal des anticorps dirigés contre les protéines non-structurales (NSP) codées par le virus de la fièvre aphteuse au moyen d'un test ELISA (De Diego *et al.*, 1997), il s'agit d'un témoin d'une infection antérieure par un virus sauvage. Les NSP ne sont en effet produites qu'à l'occasion d'un cycle de multiplication virale et ne sont pas contenues dans le virion extracellulaire. Afin d'éliminer les NSP contaminantes produites à l'occasion de la production des vaccins, ceux-ci doivent être soumis à un procédé de purification afin de ne contenir que les protéines de structure avant formulation.

Malheureusement, les tests disponibles ne permettent à l'heure actuelle que de certifier l'absence de contamination d'un troupeau et ne peuvent pas encore servir à certifier l'absence de contamination au niveau individuel.

Le cas particulier de la grippe équine

Une approche similaire à celle de la fièvre aphteuse a été suivie pour la grippe équine dans un contexte différent (Pastoret, 2001). Lors d'études de durée de protection conférée en temps réel par les vaccins développés contre la grippe équine (virus influenza), il est important de posséder un outil permettant d'exclure une contamination intercurrente par un virus sauvage. Un test a été développé par l'équipe de Newmarket, en Grande-Bretagne (Birch-Machin *et al.*, 1997) ; il est également basé sur la réponse sérologique de l'animal à une protéine non-structurale codée par le virus.

La traçabilité de la rage et de l'encéphalopathie spongiforme bovine

La rage pose également un problème particulier ; dans ce cas, il s'agit moins d'opérer la distinction entre animaux vaccinés ou non, que d'identifier la source d'une éventuelle contamination. La vaccination des renards envers la rage à l'aide d'un vaccin recombinant vaccine-rage aurait pu permettre d'établir la distinction entre animaux vaccinés ou non (Pastoret *et al.*, 1992). Cette distinction est cependant sans intérêt puisque les animaux infectés ne présentent pas de trace sérologique de l'infection (Aguilar-Setien *et al.*, 1985). Grâce à la vaccination systématique du réservoir sauvage, la rage a pu être éliminée de Belgique (Pastoret *et al.*, 1988 ; Brochier *et al.*, 1991 ; Brochier *et al.*, 2001). Le séquençage de l'acide nucléique des souches a permis d'identifier la source de la recontamination intervenue en 1994 (Brochier *et al.*, 1995) de même que l'application de techniques moléculaires permet d'identifier, de manière relativement simple, l'origine (vampire ou terrestre) des contaminations humaines au Mexique (Loza-Rubio *et al.*, 1999) et de démontrer que la source historique des lyssavirus étaient les chiroptères (Badrane et Tordo, 2001).

La traçabilité de l'encéphalopathie spongiforme bovine relève davantage de la traçabilité des animaux eux-mêmes surtout depuis l'application systématique des tests de diagnostic immunologiques rapides (Pastoret *et al.*, 2001) après leur première application en Suisse (Schaller *et al.*, 1999). Ces tests sont pratiqués post mortem sur base de prélèvements réalisés au niveau de l'obex de l'animal après abattage. Il est primordial de pouvoir identifier de manière certaine un animal éventuellement positif, au vu des conséquences dramatiques que cette éventualité peut avoir pour l'élevage. Cette reconnaissance est basée sur l'identification par ADN des animaux à l'aide des poils en cas de contestation.

Lectures complémentaires

Veterinary Vaccinology

P.P. Pastoret, J. Blancou, P. Vannier, C. Verschueren, Editors

Elsevier. Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo, 1997

Handbook of vertebrate immunology

P.P. Pastoret, P. Griebel, H. Bazin, A. Govaerts

Academic Press. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto, 1998

Code ZOO-Sanitaire international

(Règles recommandées pour les échanges d'animaux et de produits animaux)

Office international des Epizooties, Paris, dernière édition en date

Manual of standards for diagnostic tests and vaccines

Office international des Epizooties, Paris, dernière édition en date.

Bibliographie

Aguilar-Setién A., Thomas I., Brochier B., Thiriart Cl., Schwers A., Pastoret P.P.

Aubert M., Picard M., Fouquet E., Condé J., Crucière C., Ferry R., Albina E., Barrat J., Vedeau F.

La peste porcine classique du sanglier en Europe

Ann. Méd. Vét., 1994, 138, 239-247

Badrane H., Tordo N.

Host switching in Lyssavirus history from the chiroptera to the carnivora orders

J. Virol., 2001, 75, 8096-8104

Bartha A.

Experiments to reduce the virulence of Aujeszky's virus

Magy. Allartov. Lapja., 1961, 16, 42-45

Birch-Machin I., Rowan A., Pick J., Mumford J.A., Binns M.M.

Expression of the non structural protein NS1 of equine influenza A virus : detection of anti-NS1 antibody in post infection equine sera

J. Virol. Meth., 1997, 65, 255-263

Biront P., Leunen J., Depierreux R., Vandeveldé A., Pastoret P.P., Dewaele A.

La peste porcine classique : diagnostic, transmission et prophylaxie.

Ann. Méd. Vét., 1983, 127, 547-563

Biront P., Leunen J., Vandeputte J.

Inhibition of virus replication in the tonsils of pigs previously vaccinated with a Chinese strain vaccine and challenged oronasally with a virulent strain of classical swine fever virus.

Vet. Microbiol., 1987, 14, 105-113

Blancou J.,

Histoire de la traçabilité des animaux et des produits d'origine animale

Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2001, 20(2), 413-419

Bosch J.C., Kaashoek M.J., Kroese A.H., Van Oirschot J.T.

An attenuated bovine herpesvirus 1 marker vaccine induces a better protection than two inactivated marker vaccines

Vet. Microbiol., 1996, 52, 223-234

Brochier B., Costy F., De Coninck V., Hallet L., Bourhy H., Peharpré D., Mosselmans F.,

Beyer R., Lecomte L., Mullier P., Bauduin B., Pastoret P.P.

Epidémiologie et surveillance de la rage en Belgique : recrudescence en 1994.

Ann. Méd. Vét., 1995, 139, 263-273.

Brochier B., Dechamps P., Costy F., Hallet L., Leuris J., Villers J., Peharpré D.,

Mosselmans F., Blier R., Lecomte L., Mullier P., Roland H., Bauduin B., Kervyn T.,

Renders C., Escutenaire S., Pastoret P.P.

Elimination de la rage en Belgique par la vaccination du renard roux (*Vulpes vulpes*).

Ann. Méd. Vét., 2001, 145, 293-305

Brochier B., Kieny M.P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.P., Languet B., Chappuis G., Desmettre P., Afiademanyo K., Libois R., Pastoret P.P.

Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine.

Nature, 1991, 354, 520-522

Corthier G., Galicher C., Gelfi J.

Peste porcine : étude comparée du pouvoir immunogène des vaccins à virus vivant et à virus inactivé par la cinétique des anticorps neutralisants dans le sérum.

Ann. Rech. Vét., 1975, 6, 93-101

De Diego M., Brocchi E., Marckay D., De Simone F.

The non-structural polyprotein 3 ABC of foot-and-mouth disease virus as a diagnostic antigen

n ELISA to differentiate infected from vaccinated cattle.

Arch. Virol., 1997, 142, 2021-2033

Declercq C.

La vaccination comme outil de lutte contre la fièvre aphteuse
Ann. Méd. Vét., 2002, sous presse

Declercq K., Strobbe R., Vanopdenbosch E., Debecq J., Theys H.

Evolution des anticorps d'origine maternelle dirigés contre le virus de la fièvre aphteuse et leur influence sur la vaccination des veaux
Ann. Méd. Vét., 1989, 133, 599-607

Denis M., Slaoui M., Keil G., Babiuk L.A., Ernst E., Pastoret P.-P., Thiry E.

Identification of different target glycoproteins for bovine herpesvirus type-1 specific cytotoxic T lymphocytes depending on the method of in vitro stimulation.
Immunology, 1993, 78, 7 - 13.

Depner K.R., Bouma A., Koenen F., Klinkenberg D., Lange E., De Smit H., Vanderhallen H.

Classical swine fever (CSF) marker vaccine. Trial II. Challenge study in pregnant sows.
Vet Microbiol., 2001, 83, 107-120

Dewulf J., Laevens H., Koenen F., Mintiens K., De Kruif A.

An E2 sub-unit marker vaccine does not prevent horizontal or vertical transmission of classical swine fever virus.
Vaccine, 2001, 20, 86-91

Donaldson A.J., Doel T.R.

La fièvre aphteuse : le risque pour la Grande-Bretagne après 1992
Ann. Méd. Vét., 1994, 138, 283-293

Dufour B., Moutou F.

Etudes économiques de la modification de la lutte contre la fièvre aphteuse en France
Ann. Méd. Vét., 1994, 138, 97-105

Floegel-Niesmann G.

Classical swine fever (CSF) marker vaccine. Trial III. Evaluation of discriminatory ELISAs
Vet. Microbiol., 2001, 83, 121-136

Kaashoek M.J., Moerman A., Madic J., Rijsewijk F.A., Quak J., Gielkens A.L., Van Oirschot J.T.

A conventionally attenuated glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus type 1 is an efficacious and safe vaccine.
Vaccine, 1994, 12, 439-444

Kaashoek M.J., Moerman A., Madic J., Weerdmeester K., Maris-Veldhuis M., Rijsewijk F.A., Van Oirschot J.T.

An inactivated vaccine based on a glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus 1 induces protective immunity and allows serological differentiation.

Vaccine, 1995, 13, 342-346

Konig M., Lengsfeld T., Pauly T., Stark R., Thiel H.J.

Classical swine fever virus : independent induction of protective immunity by two structural glycoproteins

J. Virol., 1995, 69, 6479-6486

La rage vulpine.

Cahiers d'Ethologie appliquée, 1985, 5, 51-70.

Leunen J., Strobbe R.

Capacity of attenuated swine fever vaccines to prevent virus carriers in the vaccinated pigs, after contact with field virus.

Arch. exp. vet. Med., 1977, 31, 533-536

Limbourg B., Kerkhofs P., Massard C., Michelet S., Saegerman C., Thiry E.

Avantages et inconvénients d'un plan de lutte contre la rhinotrachéite infectieuse bovine en Belgique.

Ann. Méd. Vét., sous presse

Lombard M.

Constitution d'une banque d'antigènes congelés et préparation d'urgence des vaccins antiaphteux.

Ann. Méd. Vét., 1992, 136, 523-524

Loza Rubio E., Aguilar-Setién A., Bahloul Ch., Brochier B., Pastoret P.P., Tordo N.

Discrimination between epidemiological cycles of rabies virus in Mexico.

Archives of medical research, 1999, 30, 144-149.

Mammerickx M.

Historique de la fièvre aphteuse du bétail en Europe avant un changement important des méthodes prophylactiques

Ann. Méd. Vét., 1990, 134, 277-286

Mignon B., Dubuisson J., Baranowski E., Koromyslov I., Ernst E., Boulanger D., Waxweiler S., Pastoret P.P.

A monoclonal ELISA for bovine viral diarrhoea pestivirus antigen detection in persistently infected cattle.

J. Virol. Methods, 1991, 35, 177-188

Mignon B., Waxweiler S., Thiry E., Boulanger D., Dubuisson J., Pastoret P.P.
Epidemiological evaluation of a monoclonal ELISA detecting bovine diarrhoea pestivirus antigen in field blood samples of persistently infected cattle.
J. Virol. Methods, 1992, 40, 85-94

Mohdnor M.N., Gan C.H., Ong B.L.
Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia.
Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2000, 19(1), 160-165

Pastoret P.P.
International harmonisation of vaccine standards (Equine influenza vaccines inactivated).
Proceedings, EDQM, Strasbourg, 2001, sous presse

Pastoret P.P.
La peste bovine et la profession vétérinaire
In. De l'Art à la Science, Pastoret P.P., Mees G., Mammerickx M., Editeurs. De l'Art à la Science, 150 ans de Médecine vétérinaire à Cureghem, 1836-1986, Annales de Médecine Vétérinaire, 1986, pp 117-122

Pastoret P.P.
Veterinary Vaccinology- Vaccinologie Vétérinaire
C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie/Life Sciences, 1999, 322, 967-972

Pastoret P.P., Babiuk L.A., Misra V., Griebel P.
Reactivation of temperature-sensitive and non-temperature-sensitive infectious bovine rhinotracheitis vaccine virus with dexamethasone.
Infect. Immun., 1980, 29, 483-488.

Pastoret P.P., Bodson L.
Historique et introduction
In. Immunologie animale
Pastoret Paul-Pierre, Govaerts André, Bazin Hervé, editeurs.
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1990, pp 3-12.

Pastoret P.P., Brochier B.
The development and use of a vaccinia-rabies recombinant oral vaccine for the control of wildlife rabies, a link between Jenner and Pasteur
Epidemiol. Infect., 1996, 116, 235-240

Pastoret P.P., Brochier B., Blancou J., Artois M., Aubert M., Kieny M.P., Lecocq J.P., Languet B., Chappuis G., Desmettre P.
Development and deliberate release of a vaccinia-rabies recombinant virus for the oral vaccination of foxes against rabies.
In : Recombinant Poxviruses, Matthew M. Binns and Geoffrey L. Smith, Editors.
CRC Press, Baton Roca, USA, 1992, 163-206.

Pastoret P.P., Brochier B., Languet B., Thomas I., Paquot A., Bauduin B., Costy F., Antoine H., Kiény M.P., Lecocq J.P., Debruyne J., Desmettre Ph.
First field trial of fox vaccination against rabies with a vaccinia-rabies recombinant virus.
Vet. Rec., 1988, 123, 481-483.

Pastoret P.P., Burtonboy G., Aguilar-Setién A., Godart M., Lamy M.E., Schoenaers F.
Comparison between strains of infectious bovine rhinotracheitis virus (Bovine herpesvirus 1) from respiratory and genital origins, using polyacrylamide gel electrophoresis of structural proteins.
Vet. Microbiol., 1980, 5, 187-194.

Pastoret P.-P., Detal G., Dive M., Waxweiler S., Wellemans G., Marcourt J., Magonet P., Dernelle E.
Mesures à prendre au centre de sélection bovine de Ciney en vue de répondre aux nouvelles normes sanitaires imposées par la Commission des Communautés européennes.
Ann. Méd. Vét., 1989, 133, 247-256.

Pastoret P.P., Gouffaux M., Saegerman C., Roels S., Dechamps P., Thiry E., Vanopdenbosch E.
Le diagnostic immunologique rapide des encéphalopathies spongiformes transmissibles.
Ann. Méd. Vét., 2001, 145, 164-173.

Pastoret P.P., Thiry E., Brochier B., Derboven G., Vindevogel H.
The role of latency in the epizootiology of infectious bovine rhinotracheitis. In: Latent herpesvirus infections in veterinary medicine. Wittmann G., Gaskell R.M., Rziha H.J., Editors. Martinus Nijhoff Publishers for the Commission of the European Communities, 1984

Pastoret P.P., Thiry E., Thomas R.
Logical description of bovine herpesvirus 1 latent infection.
J. Gen. Virol., 1986, 67, 885-897.

Plowright W.
La peste bovine aujourd'hui dans le monde
Contrôle et possibilité d'éradication par la vaccination
Ann. Méd. Vét., 1985, 129, 9-32

Précausta P., Brun A., Kato F., Terre J., Marcon C.
Peste porcine classique. Etude d'un vaccin préparé à partir de la souche chinoise CL adaptée à la culture cellulaire.
Revue Méd. Vét., 1975, 126, 7, 969-981.

Rumenaf T., Stark R., Meyers G., Thiel H.J.
Structural proteins of hog cholera virus expressed by vaccinia virus : further
characterization and induction of protective immunity.
J. Virol., 1991, 65, 589-597

Saliki J.T., Thiry E., Pastoret P.P.
La peste porcine africaine (African Swine Fever)
Institut d'Elevage et de Médecine vétérinaire des pays tropicaux, 11, Etudes et synthèses de
l'IEMVT, Paris, 1985

Salt J.S.
Vaccination against foot and mouth disease. In. Veterinary Vaccinology, P.P. Pastoret, J.
Blancou, P. Vannier, C. Verschueren, Editors. Elsevier. Amsterdam, Lausanne, New York,
Oxford, Shannon, Tokyo, 1997, pp 641-652.

Schaller O., Fatzer R., Stack M., Clark J., Colley W., Biffiger K., Egli S., Doberr M.,
Vandevelde M., Heim D., Oesch B., Moser M.
Validation of a Western immunoblotting procedure for bovine PrP^{sc} detection and its use
as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy
(BSE).
Acta. Neuropathol., 1999, 98, 437-443

Strobbe R.
Diminution de l'immunité du cheptel bovin belge après l'arrêt de la vaccination
antiaphteuse et conditions d'une vaccination d'urgence.
Ann. Méd. Vét., 1992, 136, 513-519

Taylor W.P.
Vaccination against rinderpest
In. Veterinary Vaccinology, Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P., Verschueren C., Editors.
Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo, 1997, pp 653-656

Utenthal A., Lepotier M.F., Romero L., Demia G.M., Floegel-Niesmann G.
Classical swine fever (CSF) marker vaccine. Trial I. Challenge studies in weaner pigs
Vet. Microbiol., 2001, 83, 85-106

Vandeputte J., Chappuis G.
Classical swine fever : the European experience and a guide for infected areas.
Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 1999, 18, 638-647

Van Oirschot J.T., Gielkens A.L.J., Moormann R.J.M., Berns A.J.M.
Marker vaccines, virus protein-specific antibody assays and the control of Aujeszky's
disease
Vet. Microbiol., 1990, 23, 85-101

Van Oirschot J.T., Kaashoek M.J., Rijsewijk F.A.M.
Advances in the development and evaluation of bovine herpesvirus 1 vaccines.
Vet Microbiol., 1996, 53, 43-54

Van Rijn P.A., Van Gennip H.G., Moormann R.J.
An experimental marker vaccine and accompanying serological diagnostic test both based
on envelope glycoprotein E2 of classical swine fever virus (CSFV)
Vaccine, 1999, 17, 433-440

Van Zijl M., Wensvoort G., De Kluyver E., Hulst M., Vander G.H., Gielkens A., Berns A.,
Moormann R.
Live attenuated pseudorabies virus expressing envelope glycoprotein E1 of hog cholera
virus protects swine against both pseudorabies and hog cholera.
J. Virol., 1991, 65, 2761-2765

Yamanouchi K.
New approaches for rinderpest vaccine
In: Veterinary Vaccinology. Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P., Verschuere C., Editors.
Elsevier Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Tokyo, 1997, pp 657-661

Professeur Paul-Pierre PASTORET, Faculté de Médecine vétérinaire (B43 bis), Université
de Liège, B-4000 Liège, Belgique.