

Les vaccins et leur utilisation intégrée dans les stratégies de lutte contre les grandes maladies infectieuses du porc

P. VANNIER, Marylène KOBISCH, Marie-Frédérique LE POTIER, A. MESPLÈDE, F. MADEC, E. ALBINA

C.N.E.V.A., Laboratoire Central de Recherches Avicoles et Porcines
Zoopôle Les Croix, BP 53, 22440 Ploufragan

Les vaccins et leur utilisation intégrée dans les stratégies de lutte contre les grandes maladies infectieuses du porc

À partir de l'étude des principales caractéristiques des grandes maladies infectieuses du porc en focalisant sur les propriétés des agents pathogènes, les modes de transmission, la pathogénie, les principales stratégies de lutte sont examinées. La Peste Porcine Classique (PPC), la Fièvre Aphteuse (FA), la maladie d'Aujeszky (MA), le Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP) et l'Actinobacillose à *Actinobacillus pleuropneumoniae* font l'objet d'une étude particulière. Pour chacune d'entre elles, les effets attendus des vaccins sont évalués. Des connaissances acquises, des résultats obtenus des diverses prophylaxies mises en oeuvre en Europe, les auteurs tentent de montrer le rôle joué par les vaccins qui sont des composantes importantes des plans de prophylaxie mais non déterminants pour atteindre l'éradication.

Vaccines and their integrated use in prophylactic programs against the major infectious pig diseases

Different prophylactic programs were examined by studying the main characteristics of the most important infectious pig diseases, the emphasis was placed on the properties of the pathogenic agents ; pathogenicity and the means of transmission. Particular attention is paid to Classical Swine Fever (CSF), Foot and Mouth Disease (FMD), Aujeszky's Disease (AD), Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) and Actinobacillosis (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). For each of these diseases, the expected effects of vaccines were assessed. From present day knowledge and the results obtained through the different prophylactic programs carried out in Europe, the authors try to show the role played by vaccines, because they are important factors for the success of prophylactic plans even though they do not by themselves completely eradicate the disease against which they have been developed.

INTRODUCTION

L'épidémie de Peste Porcine Classique qui sévit aux Pays-Bas a relancé la polémique sur les stratégies de lutte contre les maladies virales : sanitaire ou médicale, médico-sanitaire ? Or, il n'y a pas de réponse simple à un problème épidémiologique et prophylactique rendu d'autant plus complexe que le nombre de facteurs qui interagissent est important. De nombreux facteurs doivent être pris en considération, pour comprendre les mécanismes en jeu : les espèces animales infectées, la densité d'animaux et d'élevages, les caractéristiques des agents pathogènes, leur mode de transmission, la pathogénie... mais aussi pour définir les objectifs (protection clinique, maîtrise des coûts en élevage, contrôle de la maladie, éradication) et l'incidence économique des mesures de lutte adoptées.

L'examen des mesures de lutte contre quatre grandes maladies virales affectant le porc : Peste Porcine Classique (PPC), Fièvre Apathétique (FA), maladie d'Aujeszky (MA) et Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP), à la lumière de leurs caractéristiques, est riche d'enseignements sur l'efficacité des stratégies face aux grandes maladies virales du porc. Les mesures de lutte adoptées en France constituent une expérience particulièrement intéressante par leur originalité et surtout les résultats obtenus depuis maintenant 15 années, les deux années charnières ayant été 1983 (interdiction de la vaccination contre la Peste Porcine Classique) et 1984 (début des plans de lutte régionaux contre la maladie d'Aujeszky).

Il est intéressant d'évaluer les moyens de lutte contre une infection bactérienne telle que l'Actinobacillose afin de compléter l'étude des stratégies de lutte.

C'est pourquoi nous étudierons les faits marquants relatifs à ces cinq grandes pathologies et tenterons d'en tirer les leçons majeures afin de dégager les principes essentiels des stratégies optimales de lutte.

1. LES MALADIES VIRALES

1.1. La maladie d'Aujeszky (MA)

1.1.1. Pathogénie et réplication virale

Après inhalation par aérosol, le virus se réplique dans les cellules des muqueuses oro-nasales, puis dans les amygdales et les poumons. Une phase de virémie a été mise en évidence, le virus étant également acheminé vers les ganglions lymphatiques par voie lymphatique (HAESEBROUCK et al., 1996). Il atteint le système nerveux central en cheminant le long des nerfs olfactifs vers le bulbe olfactif et le long des nerfs glossopharyngés vers le *nucleus solitarius*, la moelle et le bulbe rachidien. Ayant atteint le système nerveux central, le virus se dissémine par voie centrifuge dans tout l'encéphale.

Si le porc survit à l'infection, le virus persiste dans les sites de latence et plus particulièrement dans le ganglion trigéminal.

Le rôle des amygdales dans la latence est encore controversé.

Dans les premières 24 heures après l'infection, le virus se réplique abondamment dans les poumons et plus précisément dans les macrophages broncho-alvéolaires et les monocytes. En revanche, les cellules épithéliales du poumon ne sont pas infectées de façon primaire. Les virus nouvellement produits par les macrophages sont excrétés dans les sécrétions nasopharyngées (BASKERVILLE, 1973 ; PENSAERT, 1989). La figure 1 montre les quantités de virus retrouvées à partir des écouvillons nasaux réalisés pendant les 15 jours qui suivent une infection expérimentale. Chez des animaux témoins non vaccinés, on peut remarquer que ces quantités virales présentes au niveau de la muqueuse nasale sont très importantes et reflètent le niveau de l'excrétion virale dans l'air au contact du porc infecté (VANNIER, et al, 1991).

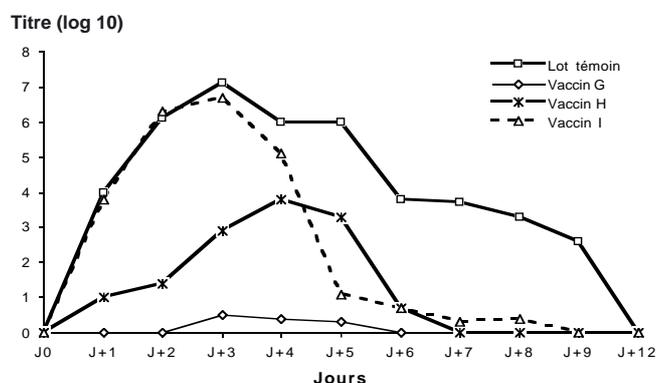
Ainsi, la compréhension des mécanismes pathogéniques permet de mieux cerner les différentes phases de l'infection. Au cours de l'infection aiguë, le porc infecté multiplie le virus qui est abondamment excrété. A l'issue de cette phase aiguë qui dure 10 à 15 jours, s'installe une infection latente. La réactivation du virus sous forme latente n'est pas systématique, mais peut survenir plusieurs semaines, mois ou années après l'infection initiale. La connaissance de ces différentes phases d'infection est essentielle pour mesurer les effets attendus de la vaccination sur le contrôle de l'infection.

1.1.2. Effets attendus des vaccins

- Immunisation et excrétion virale

Dans cet exposé, nous n'évoquerons pas la protection clinique qui est le premier effet attendu d'un vaccin attestant de son efficacité. Il est maintenant évident que la vaccination n'empêche pas l'infection par un virus virulent. Lorsqu'un porc a été correctement immunisé à l'aide de vaccins efficaces puis est expérimentalement infecté, il excrète moins de virus et moins longtemps (figure 1).

Figure 1 - Excrétion virale (VANNIER et al., 1991)



Néanmoins, la figure 1 montre que le niveau d'excrétion est variable selon les vaccins utilisés et qu'il y a une assez grande hétérogénéité des résultats obtenus. Avec le vaccin I, la durée d'excrétion virale est plus courte que dans le lot témoin ; en revanche, les titres maximaux du virus excrété ne

sont pas différents dans le lot vacciné et le lot témoin. Plusieurs essais ont montré que les titres d'anticorps neutralisants, en particulier dirigés contre les glycoprotéines membranaires gB et gC du virus, présents au moment de l'épreuve dans le sérum des porcs vaccinés étaient corrélés aux niveaux d'excrétion virale. Plus les titres d'anticorps neutralisants sont élevés, moins les porcs excrètent du virus après l'épreuve (PENSAERT et al, 1990 ; VANNIER et al, 1991).

Cet effet des vaccins sur l'excrétion virale est capital pour le contrôle de l'infection dans les zones à forte densité et où la prévalence est élevée. En effet, dans un cheptel bien immunisé, le virus diffusera moins vite mais surtout, le niveau d'excrétion virale sera considérablement diminué limitant, voire annulant, les risques de transmission aérienne. Si ce schéma pouvait paraître théorique, il y a quelques années, des conséquences très pratiques sont actuellement observées. Le Danemark est aujourd'hui indemne de maladie d'Aujeszky. Cependant, à partir de 1986, plus d'une cinquantaine de foyers ont été identifiés au Sud du Pays. Il a été démontré que ces foyers étaient survenus à la suite d'une infection par voie aérienne provenant d'élevages infectés localisés au Nord de l'Allemagne dans le Schleswig-Holstein. Ainsi un programme de vaccination systématique des truies et porcs charcutiers (double injection) a été mis en place sur une bordure de 25 à 50 km de profondeur au Sud de la frontière danoise. Cette vaccination a été réalisée pendant cinq années successives. Après 3 ans de vaccination, la prévalence du virus MA au sein des élevages naisseurs est passée de 27,2 % à 3,8 % et de 4,6 % à moins de 1 % au sein des élevages d'engraissement (ANONYME, 1995). Dans une zone isolée abritant 105 élevages, une expérience similaire a été conduite aux Pays-Bas. Après trois années de vaccination intensive, la prévalence moyenne des truies infectées au sein des élevages est passée de 63 % à 29 % bien que tous les élevages soient encore infectés à la fin de l'essai (au moins une truie trouvée positive dans chaque élevage) (STEGEMAN et al, 1994). Ainsi, en associant un niveau d'immunité maintenu élevé et homogène au sein d'un élevage à la réforme normale des truies infectées, on arrive progressivement à abaisser la prévalence du virus de la MA au sein d'un troupeau. De plus, depuis la mise en place de ce programme de vaccination en Allemagne, plus aucun nouveau foyer n'a été observé au Danemark, ce qui semble bien montrer que la vaccination massive et régionale a porté ses fruits et a totalement empêché toute contamination par voie aérienne.

- Immunisation et latence

Il semble bien acquis que la vaccination n'empêche ni l'infection et la réplication virale en phase aiguë ni l'installation de l'infection sous forme latente. En revanche, des résultats contradictoires ont été obtenus sur la fréquence et l'importance de la réactivation du virus latent après injection de corticoïdes chez des porcs vaccinés et éprouvés. Ainsi, MENGELING et al (1992) ont montré que, dans la grande majorité des cas, la vaccination n'induisait pas d'effet notable sur l'intensité et la durée d'excrétion virale après la réactivation par comparaison avec des lots de porcs non vaccinés. À l'opposé, d'autres travaux antérieurs indiquent que la vaccination avant l'infection virulente réduisait la fréquence de la

réactivation et l'excrétion virale (SCHOENBAUM et al, 1990 ; VAN OIRSCHOT et GIELKENS, 1984). Ces divergences peuvent être dues aux difficultés expérimentales inhérentes à ce type de problème et aux modèles utilisés. On peut estimer que la vaccination peut avoir un effet bénéfique en maintenant à un niveau élevé et homogène l'immunité d'un troupeau notamment de truies. Toutefois, des résultats récents obtenus en élevage montrent que sur les plans économique et prophylactique, il est plus efficace d'abattre tous les reproducteurs infectés latents après une période plus ou moins longue de vaccination de masse (McINERNEY, 1995)

Dans une prophylaxie, les coûts totaux et cumulés dans le temps doivent toujours être évalués et des bilans réguliers doivent être réalisés afin que les stratégies adoptées prennent en compte ces aspects économiques.

Dans le cadre d'une prophylaxie médicale, les informations et expériences étaient limitées jusqu'à présent ; or, l'étude germano-danoise (WILLEBERG et al., 1996) apporte un éclairage tout à fait intéressant sur les coûts cumulés des différentes stratégies prophylactiques. D'une part, les auteurs montrent nettement que le risque de circulation virale en porcherie d'engraissement diminue fortement après la mise en place d'un programme de vaccination efficace mais que la courbe est de nature asymptotique, le risque se maintenant, certes à un niveau faible mais réel, pendant longtemps (figure 2). D'autre part, les auteurs ont comparé les coûts cumulés sur 10 ans des différentes mesures de lutte contre la maladie d'Aujeszky en Allemagne du Nord après le début de mise en place de la prophylaxie (tableau 1, p 392). Parmi les cinq stratégies possibles, la plus économique est la G4 qui correspond au plan mis en place en Bretagne pour la vaccination avec un dépistage des élevages infectés, mais avec en plus l'abattage des truies positives. Il est bien évident qu'il s'agit d'un coût cumulé prenant toutes les dépenses en compte : celles de l'Etat, des structures et des éleveurs. Les auteurs sont catégoriques constatant que, les deux premières années, la prévalence de l'infection diminue, mais la vaccination seule est insuffisante pour éliminer l'infection ; au cours des dernières années du programme, demeure un petit nombre d'élevages dans lesquels le virus de la maladie d'Aujeszky persiste. Après 3,5 ans de vaccination, il reste peu d'élevages abritant encore des reproducteurs infectés. La détection et l'élimination de ces reproducteurs entraîne une chute brutale de la prévalence de l'infection des troupeaux reproducteurs alors que le risque d'infection des engrais-

Figure 2 - Risque de circulation virale

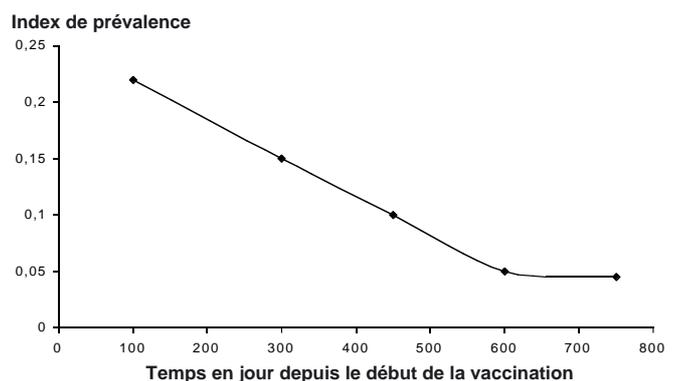


Tableau 1 - Coûts totaux des différentes mesures de lutte contre la maladie d'Aujeszky en Allemagne du Nord sur les 10 ans qui suivent le démarrage de la prophylaxie (WILLEBERG et al., 1996) - (en milliers d'Écus)

	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅
Mesures alternatives	Vaccination des truies 2 fois/an	Vaccination des truies 3 fois/an	Vaccination des truies 3 fois/an, des porcs charcutiers 1 fois	Vaccination des truies 3 fois/an, des porcs charcutiers 1 fois Contrôles sérologiques et abattage des porcs positifs quand la prévalence < 10 %	Contrôle et abattage des porcs positifs MA
Coût cumulé sur 10 ans	18 085	18 143	13 534	9 907	19 342

seurs ou de la partie engraissement devient nul (WILLEBERG et al., 1996). Or, en France, certains départements comme le Finistère ont déjà atteint le niveau de prévalence qui justifierait une telle évolution de la prophylaxie !

1.1.3. La vaccination et le contrôle de l'infection

À la lumière de toutes les informations données précédemment, il est possible d'élaborer une stratégie de l'utilisation des vaccins pour contrôler l'infection par le virus de la maladie d'Aujeszky. Une vaccination de masse rigoureusement appliquée et contrôlée est le seul moyen réaliste pour diminuer la prévalence de l'infection dans les régions de forte concentration porcine où la prévalence de l'infection est, au départ élevée. Les premiers résultats obtenus en Allemagne, aux Pays-Bas, ainsi qu'en France (Nord et Pas-de-Calais, Bretagne) confirment totalement la justesse de ce principe de base. Toutefois, les expériences acquises notamment en Allemagne (WILLEBERG et al, 1996) montrent qu'après deux années de vaccination intensive, la courbe de la réduction de la prévalence de l'infection dans les élevages d'engraissement et chez les truies des élevages naisseurs-engraisseurs décrit une asymptote, le niveau 0 n'étant jamais atteint. Un tel profil ne se retrouve pas dans les élevages naisseurs. Après les deux premières années de vaccination intensive, il est apparu que la vaccination seule ne sera pas suffisante pour l'élimination du virus de la maladie d'Aujeszky. L'identification et l'abattage des reproducteurs infectés sont nécessaires pour atteindre l'éradication, tout en poursuivant la vaccination au moins deux ans après l'élimination de la dernière truie infectée.

L'utilisation des vaccins et, tout particulièrement, des vaccins déléétés est particulièrement intéressante pour l'assainissement des élevages infectés en associant l'induction, d'une immunité forte et homogène à une réforme plus ou moins accélérée des reproducteurs infectés. Depuis près de 20 ans, de tels plans d'assainissement ont été parfaitement efficaces

et ont été souvent adoptés lorsque, pour différentes raisons notamment économiques, l'abattage total de l'élevage n'était plus possible. En général, un tel plan a été mis en oeuvre, y compris dans des régions à prophylaxie sanitaire, après un foyer clinique de MA et lorsque, dans des élevages de taille importante, la séroprévalence chez les truies était supérieure à 20 %.

En revanche, dans les zones à faible densité ou lorsque la prévalence est faible et surtout lorsque le nombre de foyers cliniques est limité avec une infection des troupeaux exprimée principalement sous forme latente, l'élimination des animaux infectés voire l'abattage total de certains élevages s'avère totalement efficace et certainement le mode d'éradication le plus économique. L'expérience acquise en France (Pays de Loire, Poitou-Charentes, Aquitaine et Midi-Pyrénées) pendant dix années en apporte suffisamment la preuve.

1.2. La Fièvre Aphteuse

1.2.1. Site de répllication et excrétion virale

La voie naturelle de l'infection des porcs est le tractus respiratoire. Le virus pénètre dans l'organisme par le pharynx. Mais le site de répllication primaire dépend de la forme de présentation du virus à l'animal infecté. Les travaux réalisés par TERPSTRA (1972) ont montré l'importance de la voie d'infection et de la dose infectieuse sur la pathogénie de la F.A. chez le porc, ce qui n'est pas sans conséquence sur l'épidémiologie notamment au regard de la transmission par voie aérienne. Si le virus aéroporté est associé à des particules de petite taille, il pénètre dans le tractus respiratoire inférieur et initie l'infection au niveau alvéolaire. En revanche, si le virus aéroporté est associé à des particules de plus grande taille, il peut être piégé dans le tractus respiratoire supérieur et l'infection peut être initiée dans les amygdales et la région pharyngée.

Après l'infection, les porcs excrètent une grande quantité de particules virales, 10^8 ou plus, particules virales infectieuses peuvent être excrétées chaque jour par le porc au moment du pic de l'infection. Le virus est excrété avant l'apparition des signes cliniques. Cette quantité élevée de particules virales excrétées par voie aérienne est un facteur essentiel de l'épidémiologie de la Fièvre Apteuse, la voie aérienne jouant un rôle majeur dans la dissémination du contagé (MANN et SELLERS, 1989). Notamment dans les zones ou régions de production porcine intensive, la diffusion du virus peut être rapide, conséquence d'une concentration élevée de virus aéroportés générée par les unités abritant un grand nombre de porcs (MANN et SELLERS, 1989).

Des différentes infections expérimentales, il ressort que le virus de la Fièvre Apteuse apparaît très contagieux du fait même de son excrétion précoce et massive par voie aérogène.

1.2.2. Effets attendus des vaccins

Les bovins vaccinés contre la FA et éprouvés deux semaines plus tard ne présentent pas de lésions de FA ; en revanche, ils contaminent avec une expression subclinique des bovins indemnes mis à leur contact. L'expression subclinique est alors caractérisée par une virémie fugace sans réponse en anticorps détectable. Mais plus la période est courte entre le moment de la vaccination et l'infection expérimentale, plus la probabilité d'infection de bovins mis à leur contact est élevée et plus l'intensité du tableau lésionnel est grande (DONALDSON et KITCHING, 1989). Après vaccination des porcs et des bovins, l'infection peut évoluer sous forme cliniquement inapparente, les animaux excrétant alors beaucoup moins de virus que ceux qui n'ont pas été vaccinés (MANN et SELLERS, 1989).

1.2.3. La vaccination et le contrôle de l'infection

Entre 1949 et 1953, la FA a décimé la population bovine de l'Europe Continentale, plus de 100 000 foyers annuels étant recensés dans certains pays. Par exemple, 1952 fut une année particulièrement désastreuse puisqu'en France, 320 016 foyers étaient identifiés chez les porcs et les bovins. Ainsi progressivement la seule stratégie possible fut la vaccination de masse. Il en résulta très rapidement une diminution généralisée du nombre de foyers malgré les épisodes occasionnels d'épidémie au cours des années soixante et début des années soixante dix. Depuis les années quatre vingts, seuls l'Italie (1984 - 1987 et 1988 et 1989) et le Portugal ont connu des épidémies sévères, la France (Département des Côtes d'Armor) était touchée en 1981 (DONALDSON et DOEL, 1984).

La vaccination est apparue comme un outil très efficace du contrôle de l'infection, mais lors d'apparition d'un foyer, c'est toujours une prophylaxie médico-sanitaire qui a été utilisée : abattage des foyers, vaccination en anneau afin de diminuer le nombre d'animaux sensibles et donc l'excrétion massive du virus tout en mettant en place un dispositif lourd et contraignant visant à maîtriser les facteurs de dissémination du contagé. Mais en 1988-1989, un groupe du Comité

Scientifique Vétérinaire de l'Union Européenne (UE) a examiné l'origine des foyers de fièvre apteuse survenus en Europe entre 1977 et 1987. Sur 34 foyers primaires recensés, 8 provenaient de l'extérieur de l'UE et 13 étaient d'origine intra européenne. Une insuffisance d'inactivation des vaccins utilisés ou l'échappement hors des laboratoires travaillant sur le virus ont été considérés comme les sources majeures d'infection des élevages (DONALDSON et DOEL, 1994). L'utilisation de vaccins incomplètement inactivés est suspectée dans l'apparition des foyers de FA en France en 1981 (KING et al, 1981). Face à cette suspicion, mais aussi pour conquérir des marchés à l'extérieur, l'arrêt de la vaccination systématique des bovins est décidé en Europe. En France, l'arrêt de la vaccination est fixé au 1er Janvier 1992. Actuellement la prophylaxie est devenue strictement sanitaire.

1.3. La Peste Porcine Classique (PPC)

1.3.1. Réplication et excrétion virales

Dans les conditions naturelles, les porcs s'infectent habituellement par la voie oronasale. Dans la forme aiguë de PPC, la distribution du virus chez le porc suit une chronologie assez précise et le virus se retrouve dans les voies lymphatiques, le sang et différents organes.

Les amygdales sont les sites primaires de réplication. Ultérieurement, probablement par les vaisseaux lymphatiques, le virus est retrouvé dans les ganglions lymphatiques. Puis le virus atteint les vaisseaux capillaires efférents, la phase virémique débutant alors. Le virus est ensuite retrouvé dans la rate. Les tissus-cibles secondaires sont des foyers de multiplication intense du virus associé à des titres infectieux élevés dans le sang périphérique. Puis, le virus de la PPC se réplique dans d'autres tissus du système immunitaire comme les ganglions lymphatiques viscéraux annexés plus particulièrement à l'appareil digestif et à la moelle osseuse. C'est au stade plus terminal de la phase virémique que le virus envahit les organes parenchymateux (VAN OIRSCHOT et TERPSTRA, 1989).

L'étude de cette pathogénie montre que la transmission par voie aérienne joue probablement un rôle mineur dans la dissémination du contagé (ANONYME, 1977).

1.3.2. Les effets attendus des vaccins

Une étude tout à fait intéressante permet de mieux comprendre le rôle des vaccins dans la lutte contre la PPC (BIRONT et LEUNEN, 1987). Après une infection expérimentale par voie oronasale, le virus de la PPC peut être détecté dans les amygdales dès le 2ème jour et jusqu'à la mort. Quand les porcs sont infectés par voie oronasale en présence d'anticorps passifs colostraux, la réplication virale dans les amygdales est néanmoins observée. Des titres élevés d'anticorps colostraux limitent la multiplication virale aux cryptes épithéliales des amygdales et à quelques lymphocytes, alors que des titres faibles n'ont pas d'influence sur la multiplication virale qui est semblable à celle observée chez des animaux nés de mères non immunes.

Après vaccination, la multiplication virale est pratiquement inhibée dans les amygdales pendant toute la période d'engraissement à condition bien entendu que les animaux soient totalement dépourvus d'anticorps passifs. Par ailleurs, LEUNEN et STROBBE (1997) ont montré que l'efficacité des vaccins PPC dépend principalement des doses protectrices 50 % (DP₅₀) utilisées. Lorsque les porcs reçoivent des vaccins dont le titre est inférieur à 20 DP₅₀, le virus d'épreuve peut être détecté jusqu'à la 6ème semaine après l'infection expérimentale.

En général les vaccins ont un titre supérieur à 100 DP₅₀, mais la limitation de la réplication virale au niveau des amygdales dépendra du nombre de DP₅₀ reçues effectivement par l'animal.

Plusieurs équipes ont mis au point des vaccins « marqués » contre la Peste Porcine Classique qui pourraient être utilisés pour différencier les porcs infectés de ceux qui ont été vaccinés. La glycoprotéine E₂ du virus de la PPC a été exprimée par la souche vaccinale 783 du virus de la maladie d'Aujeszky. Cette même glycoprotéine a également été exprimée dans un vecteur baculovirus. Enfin, une souche chinoise du virus de la PPC a été génétiquement modifiée pour être utilisée comme vaccin « marqué » (MOORMANN et al, 1996). Mais l'efficacité de ces nouveaux vaccins, notamment en les comparant aux vaccins classiques, n'est pas encore bien connue.

1.3.3. La vaccination et le contrôle de l'infection

Avant 1983, les mesures de lutte contre la PPC en France étaient médico-sanitaires à savoir que la vaccination à titre préventif pouvait être mise en oeuvre ou était effectuée en anneau autour de foyers cliniques. Dans tous les cas, les porcs des foyers de PPC étaient en totalité abattus et détruits.

À partir de 1983, dans tous les pays d'Europe, la vaccination a été progressivement arrêtée puis interdite. Actuellement la prophylaxie est strictement sanitaire dans toute l'Union Européenne.

1.4. Le Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP)

1.4.1. Réplication et excrétion virale

Après infection, le virus se réplique de préférence dans les macrophages alvéolaires mais il peut aussi se multiplier dans les monocytes circulants. Il est retrouvé dans les macrophages alvéolaires du poumon, les macrophages ou les cellules dendritiques des amygdales des noeuds lymphatiques, du thymus, de la rate, des plaques de Peyer, du foie, des reins, des glandes surrénales et du coeur. Le virus est également retrouvé dans la semence des verrats (ALBINA, 1997).

La voie de transmission principale du virus est le contact direct entre le porc infecté et le porc sensible. L'infection a lieu par un contact nez à nez ou par un contact avec l'urine ou les matières fécales. Le virus est en effet présent dans les

écouvillons nasaux, les matières fécales et l'urine (CHRISTIANSON et al, 1993).

Il peut être excrété parfois jusqu'à 28 jours après infection, mais dans ce cas son excrétion n'est pas constante tout au long de la période considérée. Du fait d'une réplication intense du virus au niveau pulmonaire, la transmission par voie aérienne jouerait également un rôle important dans la dissémination du contagion, bien que les rares essais de reproduction expérimentale aient conduit à des échecs (ALBINA, 1997). Dans le cas général, la diffusion a lieu sur de courtes distances (moins de 3 km). Ainsi, le taux d'infection des cheptels situés dans un rayon de 500 m autour d'un élevage infecté peut atteindre 45 % (BLANQUEFORT, 1995). Ce taux descend à 10 % dans la zone de 500 m à 1 km et n'est que de 2 % au-delà d'un kilomètre. Les résultats montrent que la diffusion du virus à partir d'un élevage infecté s'effectue principalement sur des distances inférieures à un kilomètre. Dans cette étude, il s'agissait d'une transmission de proximité, incluant la transmission par voie aérienne, mais également toutes les autres voies possibles de contamination par relations de voisinage.

La transmission aéroportée augmenterait l'hiver quand la température est basse, l'humidité élevée et quand la vitesse du vent et l'exposition au soleil sont faibles (ALBINA, 1997).

1.4.2. Les effets attendus des vaccins

Ces vaccins sont relativement récents puisque le premier vaccin a été développé par PLANA DURAN et al. (1992) (nom déposé : cyblue®). Deux autres vaccins ont été développés aux USA (nom déposé : Resp PRRS® ou Ingelvac PRRS® et le prime Pac PRRS®). Les données relatives à l'efficacité de ces vaccins sur l'excrétion virale sont limitées. Chez les verrats, le premier vaccin vivant américain a empêché l'excrétion dans la semence du virus virulent lors d'épreuves expérimentales réalisées à 28 et 35 jours post-vaccination, mais pas à 50 jours post-vaccination (ALBINA, 1997). En revanche le virus vaccinal est excrété dans la semence de tous les verrats vaccinés, mais l'excrétion est d'une durée plus courte qu'après infection avec le virus virulent (CHRISTOPHER-HENNINGS et al., 1997). Dans une étude réalisée par MENGELING et al (1996), les effets du vaccin sur les truies gestantes ont été étudiés. Le virus vaccinal est retrouvé sur trois truies sur quatre, 49 jours après vaccination. Dans une étude expérimentale de diffusion, TORRISON et al (1996), ont observé que la transmission du virus vaccinal pouvait s'effectuer à distance entre deux parcs d'animaux séparés de quelques mètres. On ne connaît pas encore les effets des vaccins sur les titres de virus virulent excrétés par les porcs vaccinés et infectés.

1.4.3. La vaccination et le contrôle de l'infection

Dans les zones fortement infectées, il y a peu de chances de parvenir à éliminer l'infection sans vaccin. Dans les zones où la prévalence est faible, des mesures de contrôle peuvent être proposées et ont été validées pour la première fois en Pays de Loire et dans le Sud Ouest de la France (ALBINA, 1997). Dans ces régions, le plan de contrôle suivant a été mis en place.

Les introductions d'animaux en provenance de régions infectées ne sont pas autorisées, à moins d'un contrôle sérologique régulier des élevages d'origine donnant des résultats négatifs. La semence est achetée dans des CIA indemnes et régulièrement contrôlés comme tels. Autour des élevages infectés un dispositif est mis en place et des mesures d'abatage total ont été adoptées pour des élevages présentant un grand risque de diffuser l'infection vers d'autres élevages. L'abattage est suivi de nettoyage, désinfection et vide sanitaire (BLANQUEFORT, 1995). Dans d'autres élevages, où la circulation virale semblait diminuer progressivement, des mesures d'assainissement progressif avec dépeuplement des bâtiments d'engraissement ont été tentées. L'ensemble de ces mesures a permis de maintenir la prévalence en dessous de 2 % et l'éradication de l'infection semble à portée de main (ALBINA, 1997). Toutefois, dans un petit pourcentage d'élevages infectés, le virus SDRP circule en permanence, malgré un certain nombre de mesures prises et, dans ces cas particuliers, une vaccination pourrait peut être contribuer à leur assainissement.

2. L'EXEMPLE D'UNE MALADIE BACTÉRIENNE : L'ACTINOBACILLOSE

2.1. Infection et Pathogénie

Tous les pays producteurs de porcs sont concernés par l'infection à *Actinobacillus pleuropneumoniae* qui évolue généralement sous une forme aiguë ou suraiguë se traduisant par une pathologie pulmonaire grave (pleuropneumonie hémorragique), associée parfois à une mortalité élevée et évoluant vers une phase chronique (pleurésie, nécrose du parenchyme pulmonaire). Les conséquences économiques sont alors considérables. Il existe aussi des animaux porteurs asymptomatiques de la bactérie (en particulier au niveau des voies aériennes supérieures, des amygdales) qui constituent des candidats potentiels à la dissémination d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* dans la population porcine (GRAM et al, 1996).

Selon FENWICH et HENRY (1994), les conséquences de l'introduction d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* dans un élevage, dépendent du statut immunitaire des animaux de l'élevage de réception. En effet, l'existence d'une infection endémique à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ou d'une infection intercurrente associée à des conditions d'élevage défavorables augmentent la probabilité d'expression de la maladie. D'autre part, il existe un risque certain lors de l'introduction de porcs indemnes dans un élevage infecté. En effet, ces animaux en s'infectant relancent le processus infectieux dans l'élevage. Le fait que l'infection à *Actinobacillus pleuropneumoniae* n'entraîne pas obligatoirement de symptômes peut occulter la présence de la bactérie dans un élevage. Ceci est particulièrement important à prendre en compte lors de l'introduction d'animaux reproducteurs dans un élevage. Des modifications de l'environnement (augmentation de la concentration des animaux, stress...), une variation de l'état sanitaire, une forte multiplication de la bactérie, peu-

vent entraîner une évolution de l'infection et l'expression de la maladie clinique (NICOLET, 1992).

CRUIJSEN et al (1992), montrent, par une étude séro-épidémiologique, que les jeunes porcelets en maternité sont protégés par le colostrum mais néanmoins exposés à l'infection. Ces animaux peuvent ainsi constituer un « réservoir » de la bactérie dont le pouvoir pathogène s'exprime plus tardivement. L'expression clinique survient lorsque la concentration bactérienne est suffisante (NICOLET, 1992). Ce sont surtout les porcs âgés de 2 à 6 mois qui sont concernés, mais toutes les catégories d'âge sont sensibles (NIELSEN, 1995). Le porc est le vecteur principal mais d'autres paramètres peuvent intervenir : ainsi les aérosols joueraient un rôle déterminant dans la dissémination de l'infection (HENSEL, 1994).

La persistance de la bactérie dans les organes respiratoires est assez mal connue, cependant les études de SEBUNYA et al (1983) ont montré que la bactérie est principalement retrouvée dans les lobes diaphragmatiques, après une infection par aérosol. La bactérie est éliminée de certaines zones du poumon, alors qu'elle continue à se multiplier activement dans d'autres secteurs et entraîne une pleuropneumonie hémorragique. *Actinobacillus pleuropneumoniae* est ensuite éliminé en fonction de l'immunité locale induite (HENSEL, 1994). Ainsi, si la bactérie est isolée facilement dans les cas d'infection aiguë, ou suraiguë, il est plus difficile de la mettre en évidence, par les méthodes classiques de bactériologie, lors d'une infection chronique ou dans le cas d'un portage. Les techniques de biologie moléculaire devraient apporter une aide dans ce domaine.

2.2. Les vaccins et leurs effets attendus

L'existence de 2 biotypes et de 12 sérotypes qui n'engendrent pas de protection croisée chez l'animal, n'a pas facilité la mise au point de vaccins (CRUIJSEN et al, 1995). Les facteurs de virulence de la bactérie sont considérés comme des éléments essentiels des vaccins de nouvelle génération. Ainsi, les toxines Apx, décrites par FREY et al (1993), toxines RTX au pouvoir hémolytique et/ou cytotoxique, sont considérées à l'heure actuelle comme des immunogènes majeurs capables d'induire, chez le porc, la synthèse d'anticorps neutralisants. Cependant, d'autres facteurs (les protéines de la membrane externe en particulier) peuvent être impliqués dans la protection croisée, ainsi que l'indiquent les travaux de BUNKA et al (1995) et ceux de HAESBROUCK et al (1996). Les vaccins sous-unitaires, destinés au porcelet de 6-10 semaines, se sont développés. Ils sont généralement capables de prévenir la mortalité, les lésions pulmonaires graves et les symptômes. Ces vaccins ont aussi une action positive sur les performances zootechniques mais ne réduisent pas la multiplication bactérienne (KOBISCH et VAN DEN BOSCH, 1992 ; POMMIER et al, 1996).

Les résultats obtenus par les vaccins de nouvelle génération sont encourageants, mais encore fractionnaires et des travaux complémentaires sont à envisager afin d'approfondir les connaissances.

DISCUSSION

Tous les exemples cités précédemment montrent que la vaccination seule n'aboutit pas à l'éradication. La rage, en médecine vétérinaire et en Occident, demeure jusqu'à présent une exception. En effet, des programmes de lutte basés sur la vaccination orale des renards sur des territoires parfois très étendus ont abouti dans de nombreux cas à une éradication complète de la rage (AUBERT et al, 1994).

Pour les autres maladies, notamment les grandes maladies infectieuses du porc, la vaccination seule ne permet pas d'obtenir l'éradication. Le fait que la vaccination ne prévient pas la réplication de l'agent infectieux constitue une des raisons majeures de l'incapacité des vaccins à permettre l'éradication d'une maladie, mais surtout de l'agent qui en est responsable. La Peste Porcine Classique peut être considérée comme un cas marginal, par rapport aux autres exemples cités, surtout parce que le virus se multiplie peu ou pas au niveau de l'appareil respiratoire ; en revanche, les amygdales constituent un site privilégié de réplication. Or, il a été précisé que la dose vaccinale reçue influait sur le degré de réplication virale au niveau des amygdales.

Il est nécessaire, dans un programme de vaccination généralisée, de prendre en considération le fait que les porcs vaccinés constituent une population d'individus vaccinés. Après vaccination, le degré d'immunisation induit dépendra de très nombreux facteurs : niveau d'immunité passive, conditions d'injection du vaccin, état de santé des animaux... Dans tous les cas, la population doit être considérée comme hétérogène et les effets attendus de la vaccination différeront, plus ou moins, d'un animal à l'autre.

Nombreux sont ceux qui pensent que la situation actuelle aux Pays-Bas aurait pu être évitée si la vaccination avait été autorisée rapidement. Rien n'est moins sûr quand on sait que lorsque le foyer primaire a été officiellement déclaré le 4/02/97, 22 autres élevages de la région de VENHORST étaient déjà contaminés. La situation s'est alors très rapidement détériorée car d'une part, les autorités n'ont pas procédé au blocage immédiat de la zone tant qu'il n'y avait que suspicion et d'autre part, les éleveurs, profitant de cette liberté et craignant les conséquences d'un blocage, qu'ils devinaient imminent, ont procédé à de nombreuses sorties d'animaux de la zone concernée. Cette attitude a entraîné l'éclatement de l'épizootie dans tout le Sud des Pays-Bas (CANTALOUBE, 1997).

Dans un début d'épizootie, le succès des mesures de contrôle dépend de la rapidité de leur mise en place après l'apparition du foyer primaire qui doit être détecté dans les plus brefs délais. Une vaccination ne peut donc se substituer à des mesures de base pour la lutte contre des épizooties quelles qu'elles soient. Dans ces circonstances, l'utilisation d'un vaccin délégué ne change pas les données du problème car il faut toujours intervenir sur les animaux potentiellement infectés, les identifier, les prélever avant qu'ils ne soient transportés vers un autre site d'élevage et donc contrôler strictement tout mouvement d'animaux. Or, ces mesures capitales n'ont pu être prises précocement au début de l'épizootie des Pays-Bas en 1997.

Par opposition, on peut citer l'efficacité des mesures mises en place en Belgique dès l'apparition des premiers foyers en Juin 1997. Huit foyers ont été identifiés au total, dont deux découverts a posteriori grâce aux abattages préventifs dans 56 élevages à risque (DEDET, 1997). Le recours à la vaccination est apparu comme totalement inutile.

L'actinobacillose est un bon exemple pour démontrer que l'assainissement des élevages ne peut se faire par la seule vaccination. L'approche, là encore, doit être plus globale et il est impératif que les cochettes ne soient pas infectées lors de leur introduction dans un élevage. En conséquence, un programme d'assainissement vis-à-vis de cet agent qui peut causer de lourdes pertes en élevage doit être abordé au niveau de la filière et commence en sélection-multiplication. Le problème est identique dans le cadre des plans de lutte contre la MA et la PPC où, en France, des mesures très strictes ont été prises pour les centres d'insémination artificielle et pour tout élevage commercialisant des reproducteurs.

L'expérience acquise en France pour lutter contre la maladie d'Aujeszky est particulièrement probante. Un programme de lutte contre la maladie d'Aujeszky, quel que soit le type de mesures adoptées, ne peut réussir que s'il est composé d'un ensemble de mesures complémentaires. C'est la voie adoptée en France où le programme de lutte contre la MA est basé sur des mesures spécifiques et générales. Les mesures générales tendent à garantir le statut indemne des élevages de sélection et de multiplication et des centres d'insémination artificielle. Depuis 1990, le programme comprend un contrôle du mouvement des animaux, une séparation des flux de porcelets indemnes et infectés dans les régions où la prévalence est plus forte. Progressivement, seuls les élevages indemnes de maladie d'Aujeszky pourront commercialiser des porcelets. Ces mesures générales sont complétées par l'obligation d'assurer un recensement, mis à jour régulièrement, de tous les élevages de porcs et d'un dépistage sérologique, au moins annuel, dans tous les élevages de porcs.

Deux types de mesures spécifiques ont été adoptées selon les situations épidémiologiques locales : une prophylaxie sanitaire et une prophylaxie médicale.

Après 7 à 11 années de mise en oeuvre de ces mesures, il est possible d'en tirer des enseignements concrets.

Par la voie sanitaire, dans les régions à faible ou moyenne densité et lorsque la prévalence est faible, il a été relativement facile d'aboutir à l'éradication avec un coût très faible (30 F par truie et par an). Même lorsque les statuts sanitaires ont été différents entre les régions françaises, il a été possible, pour plusieurs d'entre elles, d'obtenir la reconnaissance communautaire d'un statut officiellement indemne. Or, les conditions du succès ne dépendent pas seulement de la nature des mesures adoptées, mais aussi d'autres facteurs difficilement quantifiables tels que la motivation des producteurs de porcs, la rigueur de tous les acteurs d'un plan de prophylaxie : éleveurs, négociants, groupements, vétérinaires, autorités...

Il apparaît, à l'évidence, beaucoup plus difficile de contrôler l'infection et, de surcroît, d'éradiquer la maladie par la voie médicale. Par exemple, en Bretagne ainsi que dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais, après 7 à 9 ans de prophylaxie médicale systématique, les résultats sont différents selon les départements. Il est difficile de comprendre toutes les causes de ces variations de résultats mais, d'ores et déjà, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Le sérieux de la mise en oeuvre des mesures, leur degré de réalisation et de contrôle sont certainement des facteurs majeurs qui expliquent le succès ou l'échec d'un programme. Par exemple, il est beaucoup plus facile d'évaluer et de contrôler le degré de réalisation d'une prophylaxie sanitaire (résultats sérologiques, abattages de porcs...) que de contrôler la mise en place régulière et dans des conditions satisfaisantes d'une vaccination systématique. La motivation des acteurs (vétérinaires, éleveurs...) est déterminante pour le succès d'un programme. Mais des facteurs techniques jouent également un rôle majeur. La structure de la production qui conditionne le sens des flux d'animaux est important. Fort heureusement, en France, les éleveurs naisseurs-engraisseurs sont les plus nombreux. D'autres facteurs sont également importants comme le déficit ou l'excès de la production de porcelets dans une zone considérée (ANONYME, 1995). La densité des élevages porcins est toujours corrélée avec la séroprévalence de la M.A. dans les régions infectées. Toutefois ce facteur est pondéré par d'autres paramètres ce qui signifie qu'à densité et prévalence égales, les mesures de prophylaxie médicale seront plus ou moins efficaces pour réduire le taux d'infection (AUVIGNE, 1995). Parmi ces autres facteurs, le type de vaccin utilisé et le schéma vaccinal sont certainement importants.

Dans le cas d'un début d'épizootie dans une zone de densité élevée d'élevages due à des virus très contagieux comme celui de la Fièvre Aphteuse et, dans une mesure moindre, de la maladie d'Aujeszky, pour lesquels la voie aérienne est un facteur majeur de la dissémination du contagion, la vaccina-

tion en anneau pourrait être envisagée par choix tactique. En effet, cette vaccination en empêchant une amplification virale trop importante peut limiter le nombre d'élevages abattus préventivement dont le coût est très élevé. Mais dans ce cas, les mesures de contrôle précédemment évoquées doivent être appliquées avec la plus stricte rigueur. Ces élevages, pour des raisons de reconnaissance de statut et de maintien des possibilités d'exportation, doivent néanmoins être abattus à plus ou moins brève échéance. De telles mesures peuvent s'envisager seulement si les contrôles des mouvements d'animaux sont réels.

CONCLUSION

Les vaccins constituent certes une composante importante d'un plan de prophylaxie mais ils n'en sont qu'un élément.

De plus, la vaccination peut être un handicap lorsqu'épidémiologiquement, elle ne s'impose pas et, dans tous les cas, les résultats obtenus pour lutter contre la maladie d'Aujeszky par une stricte prophylaxie sanitaire, au Danemark, en Grande-Bretagne, en Suède et dans plusieurs régions françaises montrent que l'éradication est tout à fait possible sans mesures médicales. Une telle approche n'est possible que si des régions voisines à forte densité porcine et dans lesquelles la prévalence de l'infection est forte, ne constituent pas des sources de contamination. Dans tous les cas, le contrôle des mouvements d'animaux est un élément majeur de tout programme de lutte.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Messieurs J.M. GOURREAU (CNEVA Alfort) et M. AUBERT (CNEVA Nancy) pour leur aide afin de compléter les données bibliographiques relatives à la Fièvre Aphteuse et la Rage.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALBINA E., 1997. *Vet. Res.*, 28, 305-352.
- ANONYME, 1977. In : « Studies on the epidemiology and economics of swine fever eradication in the EEC ». Ellis, James, Shaw, CEC Ed., Bruxelles, 90p.
- ANONYME, 1995. Document UGPVB.
- AUBERT M.E.A., MASSON E., ARTOIS M., BARRAT J., 1994. *Current topics in Microbiology and immunology*, Vol. 187 : *Lyssaviruses*. Rupprecht C.E., Dietzschold B and Koprowski M. Ed., Germany, 243 p.
- AUVIGNE, V., HERY, D., 1995. 2nd International Symposium on the eradication of Aujeszky's disease, Copenhagen : 29.
- BASKERVILLE A., Mc FERRAN J.B., DOW C., 1973. *The Vet. Bulletin*, 43 (9), 465-480.
- BIRONT P., LEUNEN J., VANDEPUTTE J., 1987. *Vet. Microbiol.*, 14, 105-113.
- BLANQUEFORT P., 1995. *Épidémiologie et Santé Animale*, 28, 47-60.
- BUNKA S., CHRISTENSEN C., POTTER A., WILLSON P., GERLACH G., 1995. *Inf. & Immun.*, 63 (7), 2797-2800.
- CANTALOUBE A.C., 1997. *G.D.S. Info*, 125, 13-20.
- CHRISTIANSON W.J., CHOI C.S., COLLINS J.E., MOLITOR T.W., MORRISON R.B., JOO H.S., 1993. *Can. J. Vet. Res.*, 57, 262-268.
- CHRISTOPHER-HENNINGS J., NELSON E.A., NELSON J.K., BENFIELD A., 1997. *Am. J. Vet. Res.*, 58 (1), 40-45.
- CRUIJSEN A., VAN LEENGOED L., KAMP E., RIEPEMA K., BARTELSE A., VERHEIJDEN J., 1992. *Proceeding IPVS Congress*, 227 p.
- CRUIJSEN T., VAN LEENGOED L., HAM-HOFFIES M., VERHEIJDEN J., 1995. *Inf. & Immun.*, 63 (6), 2341-2343.
- DEDET V., 1997. *La semaine Vétérinaire* n° 56. Supplément.
- DONALDSON A.I., KITCHING R.P., 1980. *Res. in vet. Sci.* 46, 9-14.
- DONALDSON A.I., DOEL R.R., 1994. *Ann. Med. Vet.*, 138, 283-293.
- FENWICH B., HENRY S., 1994. *Porcine pleuropneumonia*. *JAVMA*, 204 (9), 1334-1340.
- FREY J., BOSSE J.T... et al, 1993. *J. Gen. Microbiol.*, 139, 1723-1728.
- GRAM T., AHREUS P., NIELSEN J.P., 1996. *Vet. Microbiol.*, 51, 95-104.
- HAESBROUCK F., VAN de KERKHOF A., DOM P., CHIERS K., DUCATELLE R., 1996. *Vet. Microbiol.* 52, 277-284.

- HENSEL A., 1994. An aerosol exposure system for immunization of pigs against *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. Mémoire de thèse, Université d'Utrecht, 153 p.
- KING A.M.O., UNDERWOOD B.O., Mc CAHON D., NEWMAN J.W.I., BROWN F., 1981. Nature, 293, 479.
- KOBISCH M., VAN DEN BOSCH J.F., 1992. Proceeding IPVS Congress, 216 p.
- LEUNEN J., STROBBE R., 1977. Arch. Exp. Vet. Med. Leipzig, 8, 533-536.
- MANN J.A., SELLERS R.F., 1989. In : Virus infections of porcines, Vol 2, Pensaert Ed. Elsevier, 283 pp.
- Mc INERNEY, J.P., 1995. 2nd International symposium on the eradication of Aujeszky's Disease, Copenhagen, 20.
- MENGELING, W.L., LAGER, K.M., VOLZ, D.M., BROCKMEIER, S.L., 1992. Am. J. Vet. Res. 53 (11) 2164-2173.
- MENGELING W.L., VORWALD A.L., LARGER K.M., BROCHMEIR S.L., 1996. Am. J. Vet. Res., 57, 834-839.
- MOORMANN R.J.M., VAN RIJN P.A., DE SMIT H.J., WENSVOORT G., TERSTRA C., 1996. Proc. 14e IPVS Congress, 25-29.
- NICOLET J., 1992. *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Diseases of Swine (7th Ed.). LEMAN A.D., STRAW B., MENGELING W., D'ALLAIRE S., TAYLOR D. I.S.U. Press. 401-408.
- NIELSEN R., 1995. Vet. Microbiol., 43, 277-281.
- PENSAERT, M.B., 1989. AFMVP, 33-37.
- PENSAERT, M.B., DE SMET, K., De WAELE, K., 1990. Vet. Microbiol., 22, 1-11.
- PLANA DURAN J., VAYREDA M., VILAROSSA J.B., BASTONS M., PORQUET L., URNIZA A., 1992. Am. Assoc. of Swine Practitioners Newsletter, 4, 16-18.
- POMMIER P., RIDREMONT B., WESSEL-ROBERT S., KEITA A., 1996. Proceeding IPVS Congress, 206 p.
- SCHOENBAUM, M.A., BERAN, G.W., MURPHY, D.P., 1990. Am. J. Vet. Res. 51 (3), 334-338.
- SEBUNYA T., SAUNDERS J., OSBORNE A., 1983. Can. J. Comp. Med., 47, 48-53.
- STEGEMAN, A., Van OIRSCHOT, J.T., KIMMAN, T.G., TIELEN, M.J.M., HUNNEMAN, W.A., BERNDSEN, F.W., 1994. Am. J. Vet. Res. 55 (10), 1381-1385.
- TERPSTRA C., 1972. Bulletin de l'Office International des Epizooties, 77, 859-864.
- TORRISON J., KNOLL M., WISSEMAN B., 1996. Am. Assoc. of Swine, Practitioners 27th Annual meeting, 89-91.
- VAN OIRSCHOT J.T., GIELKENS, A.L.J., 1984. Am. J. Vet. Res. 45 (10), 2099-2103.
- VAN OIRSCHOT J.T., TERPSTRA C., 199 . In : « Virus Infections of Porcine », Vol 2, Pensaert Ed., Elsevier, 283 p.
- VANNIER, P., HUTET, E., BOURGUEIL, E., CARIOLET, R., 1991. Vet. Microbiol., 29, 213-223.
- WILLEBERG P., LEONTIDES L., EWALD C., MORTENSEN S., Mc INERNEY J.P., HOWE H.S., KOOIJ D., 1996. Acta. Vet. Scand. Suppl. 90, 25-51.