

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences vétérinaires

## Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

En

Médecine vétérinaire

**THEME**

# Etude Bibliographique de la Diarrhée Virale Bovine (BVD)

**Présenté par :**

Melle BENHAMIDA Meryem.

Mme BOULHAYA Amira.

Soutenu publiquement, le **22 novembre 2020.** Devant le jury :

Mme MIMOUNE.N

Maitre de conférences A (ENSV)

Présidente

Mr BAROUDI.D

Maitre de conférences A (ENSV)

Examinateur

Mme BAAZIZI.R

Maitre de conférences B (ENSV)

Promotrice

## ***DECLARATION SUR L'HONNEUR***

« Je soussignée **BENHAMIDA Meryem** déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

».

Signature

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines, positioned below the word 'Signature'.

## DECLARATION SUR L'HONNEUR

« Je soussignée **BOULHAIA Amira** déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire ».

Signature



## ***Dédicaces***

Je dédie ce modeste travail à :

### ***A mes très chers parents***

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour  
que je leur porte

En particulier à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur, ma  
mère **SALIHA** .Puisse Dieu, le très haut, t'accorder de santé, bonheur et longue vie.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifier pour me voir  
réussir, a toi papa **AMAR** .tu as toujours été à mes cotés ; j'implore le tout puissant pour qu'il  
t'accorde une bonne santé et une longue vie.

### ***A mes très chers sœurs GHANIA et YASMINE***

Pour leur soutien tout au long de mes études et sa patience infinie, mes amies fidèle, qui  
m'ont assisté dans les moments difficiles, je vous remercie infiniment et je vous souhaite une  
vie pleine de joie et de succès.

### ***A mes sœurs HASSINA et AICHA***

Pour son encouragement, sa gentillesse « Que dieu vous garde et vous protège ».

### ***A mes chers frères ABD ELRAHIM et MOULOUD***

Merci pour votre soutien moral, votre confiance en moi, vous êtes tout ce que j'ai de plus cher  
dans la vie.

*A mes frères HOCINE et BELKACEM*

Merci infiniment pour l'encouragement, pour l'aide et pour le soutien morale

*A mon futur mari MEHDI*

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments, d'amour et de tendresse envers toi. Aucun mot, ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

« Que Dieu le tout puissant pour qu'il te garde a mes cotés pour toujours et de nous accorde un avenir meilleur ».

*A ma chers binôme AMIRA*

Ma sœur, au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs. *A sa mère TaTa LYNDA* merci infiniment, j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une longue vie.

*A mes chères amies : FARAH, NAWAL, RACHIDA, RYMA, OUARDIA, ABIR, NESRINE*

En témoignage de l'amitié qui nous unit et les souvenirs de tous les moments.

*Meryem*

## *Dédicaces*

Je dédie cette thèse à ...

### *À A ma très chère mère Linda*

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

### *A la mémoire de mon Père Mouloud*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

### *A mon très cher mari Hamid*

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

### *A ma très chère jumelle Basma , son mari Abd selam*

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère

*Ames chers et adorable frères et sœur*

La prunelle de mes yeux, *Nour* , *Mehddine* et *Chamesddine* et *Abdnour* mes petit frères que j'adores,. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

*A la mémoire de mon grand-père et ma grande mère*

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

*A ma chère belle mère Farida et mon beau père Mohammed*

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

*A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses* a mes chers cousins cousines et  
tout la famille *Boulhaia*

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection

*A toi Meryem*

pour s'être serré les coudes pendant tout ses années d'étude et avoir su garder le sourire notre amitié ne s'arrête pas là .

***Amira***

## ***Remerciement***

Nous tenons d'abord à remercier Dieu de nous avoir donné la puissance, la patience le courage ainsi que la volonté pour réaliser ce modeste travail.

A notre promotrice Dr. BAAZIZI Ratiba, maitre de conférence classe B, d'avoir acceptée de nous encadrer, pour ses conseils, son orientation, sa disponibilité et son aide durant toute la période de notre travail. Votre gentillesse, vos encouragements. Puisse Dieu, le très haut, t'accorder de santé et de bonheur.

Nos sincères remerciement s'adressent également à :

Dr MIMOUNE .N . Maitre de conférences A. Pour nous avoir honorés en présidente le jury de notre soutenance.

A Mr BAROUDI.D, Sincères Maitre de conférences A. ENSV, vos immenses qualités humaines et votre remarquable amour du travail. Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Mes hommages respectueux.

Sincères remerciement à :

A Dr CHANEH .A, Dr MAABOUT .M, Dr Ladada les vétérinaires de la subdivision d'agronomie de DELLYS.

A Dr OUMELLAL responsable de laboratoire.

A Yassine responsable de la Bibliothèque de l'ENSV.

A Ami Ahmed responsable de laboratoire de parasitologie de l'ENSV.

Enfin, nos remerciement à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à

l'accomplissement de ce travail.

## Résumé

La Diarrhée Virale Bovine BVD est une maladie virale, infectieuse et contagieuse atteint principalement les bovins, causée par le virus de la diarrhée virale bovine BVDV. Le BVDV appartient au genre *Pestivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Elle est caractérisée par une pathogénie complexe d'où son polymorphisme clinique et donc le recours aux outils de diagnostic spécifique est primordial ; ils permettent la détection d'anticorps propre du virus mais aussi d'évaluer le statut de la BVD des troupeaux.

Dans le plan de contrôle de la BVD, en fonction de l'épidémiologie, les mesures préventives sanitaires et médicales peuvent être utilisées ensemble ou séparément. Il existe des programmes d'éradication du virus mais difficilement applicables dans notre pays du manque de connaissance de propagation du virus dans les troupeaux. Ces stratégies doivent concilier à la fois les objectifs de dépistage du BVD et toutes attentes économique.

**Mots clés :** BVD ; virus ; épidémiologie ; IPI ; maladie de muqueuse ; diarrhée ; avortement.

## Summary

Bovine Viral Diarrhea BVD is a viral, infectious and contagious disease mainly affecting cattle, caused by the bovine viral diarrhea virus BVDV. BVDV belongs to the *Pestivirus* genus of the *Flaviviridae* family. It is characterized by a complex pathogenesis from which its clinical polymorphism and therefore the use of specific diagnostic tools is essential; they allow the detection of antibodies specific to the virus but also to assess the status of BVD in herds.

In the BVD control plan, depending on the epidemiology, preventive health and medical measures can be used together or separately. There are virus eradication programs that are difficult to apply in our country due to the lack of knowledge of the spread of the virus in herds. These strategies must reconcile both BVD screening objectives and all economic expectations.

**Keywords:** BVD; virus; epidemiology ; IPI; mucous membrane disease; diarrhea; abortion.

## ملخص

الإسهال الفيروسي البقري BVD هو مرض فيروسي ومعدٍ يصيب الماشية بشكل رئيسي ، وينتج عن فيروس الإسهال الفيروسي البقري BVDV. ينتمي BVDV إلى جنس *Pestivirus* من عائلة *Flaviviridae* ، ويتميز بمرض معقد يكون تعدد أشكاله السريري ، وبالتالي استخدام أدوات تشخيص محددة أمرًا ضروريًا ؛ أنها تسمح باكتشاف الأجسام المضادة الخاصة بالفيروس ولكن أيضًا لتقييم حالة BVD في القطعان.

في خطة مكافحة BVD ، اعتمادًا على علم الأوبئة ، يمكن استخدام التدابير الصحية الوقائية والطبية معًا أو بشكل منفصل. هناك برامج للقضاء على الفيروس يصعب تطبيقها في بلدنا بسبب نقص المعرفة بانتشار الفيروس في القطعان ، ويجب أن توفق هذه الاستراتيجيات بين أهداف فحص BVD وجميع التوقعات الاقتصادية

**الكلمات الرئيسية:** BVD؛ الفيروس؛ علم الأوبئة. IPI ؛ مرض الغشاء المخاطي، إسهال؛ الإجهاض.

## ***LISTE DES FIGURES***

<b>Figure01</b> : Organisation structurale d'un <i>Pestivirus</i> .....	04
<b>Figure02</b> :Composition du génome des <i>Pestivirus</i> .....	05
<b>Figure03</b> : Représentation schématique simplifiée du cycle de multiplication du BVD.....	09
<b>Figure 04</b> :Carte de distribution de la BVD dans le monde au premier semestre 2016.....	14
<b>Figure05</b> : Épidémiologie et pathogénie du BVDV.....	18
<b>Figure 06:</b> Les différentes conséquences de l'infection par le BVDV de la femelle gestante naïve en fonction de son stade de gestation.....	24
<b>Photo07</b> :Génisse IPI présentant un retard de croissance, un poil hirsute et un amaigrissement. Les flèches indiquent les zones de poil hirsute.....	26
<b>Figure 08</b> :Conséquences immunitaires de l'infection pendant la gestation .....	27
<b>Figure 09</b> :Bilan des troubles observés .....	28
<b>Photo10</b> :Ulcères coalescents sur un muflle .....	30
<b>Photo11:</b> Trace de saignement au niveau des narines .....	34

## ***LISTE DES TABLAEUX***

<b>Tableau 01</b> : Principales différences entre ces deux types de biotypes.....	11
<b>Tableau 02</b> :Tropisme cellulaire des souches cytopathogènes et non cytopathogènes.....	12
<b>Tableau 03</b> : Malformations congénitales associées à l'infection du fœtus par le BVDV.....	28
<b>Tableau 04</b> : interprétation sérologique et virologique.....	39

## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

- ADN** : acide désoxyribonucléique.
- Ag**: Antigène.
- ARN**: acide ribonucléique.
- BHV1** : bovine *herpesvirus* de type 1.
- BHV4** : bovine *herpesvirus* de type 4.
- BVD-MD** : Diarrhée Virale Bovine - Maladie des Muqueuses.
- BVDV** : virus de la diarrhée virale bovine.
- CD** : Cluster of différenciation.
- CP** : Cytopathogène.
- nCP** :non cytopathogène.
- E** : Enveloppe.
- ELISA** : Enzym Linked Immuno-Sorbent Assay.
- gp**: glycoprotéine.
- IA** : Insémination artificielle.
- IFN**: Interféron.
- INF** : Interféron.
- IPB** : Balanoposthite Pustuleuse Infectieuse.
- IRES**: Internal Ribosomal Entry Site.
- Kb** : kilobase.
- N pro** : Proteinase amino-terminale.
- NS** : Non structurale.
- PCR** : Polymerase Chain Reaction.
- Ph** : Potentiel hydrogène.
- Poly A** : PolyAdénine.
- Rt- PCR** : Real-time PCR.
- RT PCR** : Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction.
- IPI** : infecté permanent immunotolérant .

# ***SOMMAIRE***

## **Introduction**

I. Généralités .....	2
II. Synonymie .....	2
III. Historique .....	2
IV. les propriétés de structure .....	3
IV.1 Morphologie.....	3
IV.2 Les génome et les particules de virus.....	4
IV.3 Protéines virales .....	5
IV.3.1 Caractéristique et fonction des protéines structurelles.....	6
IV.3.2 Caractéristiques et fonction des protéines non structurelles.....	7
V. Cycle viral.....	7
VI. Propriété biologique.....	9
VI.1 Notion de biotype.....	9
VI.2 Variabilité antigénique .....	11
VI.3 Tropicité virale.....	11
VII. Propriétés physico-chimique.....	12
VIII. Epidémiologie .....	13
VIII.1 Epidémiologie descriptive .....	13
VIII.1.1 Espèces et animaux concernés.....	13
VIII.1.2 Répartition géographique et fréquence de l'infection.....	13

VIII .1.3	Importance de l'infection .....	14
VIII .2	Épidémiologie analytique.....	14
VIII .2.1	Contact direct avec un animal infecté .....	14
VIII .2.2	Semence des taureaux (insémination artificielle).....	15
VIII .2.3	Transmission verticale et transfert d'embryons .....	16
VIII .2.4	Piqûres et injections .....	17
VIII .3	Epidémiologie synthétique .....	19
VIII .3.1	Introduction du virus = origine de la contamination de l'élevage	19
VIII .3.2	Persistance de l'infection au sein de l'élevage .....	19
IX.	Pathogénèse, interactions hôte-pathogène .....	19
IX .1	Diffusion du virus au sein de l'hôte .....	19
IX.2	Cas particulier de l'infection d'une femelle gravide .....	20
IX.3.	Conséquences sur l'hôte ; effet pathogène .....	21
IX.4	Cas particulier de la maladie des muqueuses (MD) .....	22
IX.5	Réponses de l'hôte .....	23
X.	L'expression clinique.....	24
X.1	L'infection durant la gestation .....	25
X.1.1	Infection intra-utérine lors du premier stade de gestation.....	25
X.1.2	Infection intra-utérine lors du deuxième stade de gestation .....	25
X.1.2.1	Cas particulier de l'infection entre 1 et 4 mois de gestation (40-120 jours).....	26

X.1.2.1.1	Caractéristiques des IPI .....	26
X.1.2.1.2	Bilan des troubles observés (Figure 09).....	27
X.1.3	Infection intra-utérine lors troisième stade de gestation .....	28
X.2	L'infection d'un animal immunocompétent non gestant par le BVDV .....	29
X.2.1	Manifestation sub-clinique et clinique de BVDV .....	29
X.2.2	Troubles digestifs.....	30
X.2.2.1	Diarrhée virale bovine aiguë bénigne .....	31
X.2.2.2	Entérite diarrhéique néonatale .....	31
X.2.2.3	Trouble de la reproduction .....	31
X.2.2.3.1	Infections vénériennes .....	31
X.2.2.3.2	La rétention placentaire .....	32
X.2.2.3.3	Les mammites .....	32
X.2.2.4	Autres affections liés au BVDV .....	32
X.2.2.4.1	Le syndrome du veau « têtu » .....	32
X.2.2.4.2	Le syndrome du veau faible.....	32
X.2.2.5	Troubles hémorragiques .....	33
X.2.2.6	Troubles respiratoires .....	33
X.2.2.7	La maladie de muqueuse .....	34
X.2.2.7.1	Expression clinique .....	34
XI.	Diagnostic .....	35
XI.1	Diagnostic clinique et épidémiologique .....	35

XII.	le Diagnostic au laboratoire .....	36
XII.1	les testes de diagnostic direct : (virologie ou antigénémie).....	36
XII.1.1	Isolement virale en culture cellulaire ( la culture virale ).....	36
XII.1.2	Les tests E .L .I.S.A.....	36
XII.1.3	L'immunofluorescence ou l'immuno histochimie.....	37
XII.1.3.1	Immunofluorescence .....	38
XII.1.4	Le test immunoperoxydase.....	38
XII.1.6	Mise en évidence du génome viral RT-PCR : (amplification en chaine par la polymérase ou «Reverse Transcriptase polymerasechainreaction »).....	38
XII.2	les testes de diagnostic indirect : ( la sérologie).....	39
XII.2.1	La séroneutralisation.....	39
XII.2.2	ELISA (Enzyme-LinkedImmunosorbentAssay).....	39
XIII.	Diagnostic différentiel .....	40
XIV.	Traitement.....	42
XV.	Prophylaxie .....	42
XV.1	Prophylaxie sanitaire.....	42
XV.2	Prophylaxie médicale.....	43
XV.2.1.	Objectifs de la vaccination .....	43
XV.2.2.	Vaccination .....	44
XV.2.3	Le protocole de vaccination .....	44
XVI.	Impact économique .....	45

## Introduction

La Diarrhée Virale Bovine BVD – Maladie de Muqueuse également connu sous le nom de BVD/MD ( Bovine Viral Diarrhea /MucosalDesease ) est une maladie virale atteint principalement les bovins ainsi d'autres espèces , causée par le virus de la diarrhée virale bovine BVDV. Le BVDV appartient au genre *Pestivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Le virus de la diarrhée (BVD) peut se retrouver dans toutes les régions du monde du fait des échanges internationaux (exportations et importations de bovins) (LINDBERG, 2003).

La BVD est l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes, elle entraîne des conséquences économiques très importants dans l'industrie de l'élevage a cause de leur mécanisme complexe. Cependant, la variation des symptômes et l'invisibilité des manifestations cliniques sont des principaux problèmes rencontré lors de la détection du virus par les vétérinaires, d'où le recours aux outils de diagnostic spécifiques qui permettent la détection d'anticorps propre du virus mais aussi d'évaluer le statut de la BVD des troupeaux.

Il existe des programmes d'éradication du virus et des recours à la vaccination accompagnée de mesures sanitaires. Ces stratégies doivent concilier à la fois les objectifs de dépistage du BVD et toutes attentes économique. Différentes actions de maîtrise ont été mises en place (LINDBERG et ALENIUS, 1999,) mais difficilement applicables dans notre pays du manque de connaissance, de la dynamique de propagation du virus dans les troupeaux.

Devant le peu voir l'inexistence de données épidémiologiques de la BVD en Algérie, un certain nombre de questions restent sans réponse. Quel est le statut de l'Algérie vis-à-vis d'une pathologie aussi importante telle que la BVD ? Quelle serait en Algérie la stratégie à mettre en place afin de détecter dans un premier temps le BVD si ce dernier existe, dans un deuxième temps comment maîtriser la propagation du virus si la positivité est confirmée ?

Dans ce synthèse bibliographique, il récapitule les connaissances actuelles sur le syndrome de la diarrhée virale bovine.

## **I- Généralités**

La Diarrhée Virale Bovine (BVD/MD) est une maladie infectieuse, virulente, inoculable, due à un *Pestivirus* (Brugere, 1989 ), de la famille des *Flaviviridae*(Schweizer et Peterhans, 2014).

## **II- Synonymie**

Depuis des années, divers termes ont été utilisés vis-à-vis leur grande variabilité d'expression clinique. Ainsi, la maladie a été nommée successivement « *Viral Diarrhea*» par (OLAFSON et al,1946) (Olafson., Rickard , 1947 ; Olafson., Mac Callum, 1946), « X disease» la même année puis « *Virus diarrhea*», « *EpizooticEnteritis*», « *Erosive Gastroenteritis* », « *MuzzleDisease* », « *AtypiskKatarrh Fever* », « *Cow Cholera* ». (Prichard, 1963), le sigle BVD/MD est le plus couramment utilisé.

## **III- Historique**

La connaissance du syndrome BVD/MD a demandé de nombreuses décennies :

- en 1946, Olafson et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois dans le cadre d'une maladie épidémique touchant les bovins adultes et provoquant une gastro-entérite contagieuse révélée par une diarrhée aiguë bénigne assimilée à une « grippe intestinale » (Olafson et al, 1946), ils la décrivent de diarrhée virale bovine.
- Une année plus tard en 1947, ils reproduisent expérimentalement la maladie et mettent en évidence le virus (Olafson et al, 1947).
- En 1953, Ramsey et ses collaborateurs ont de nouveau isolé le virus, cette fois-ci dans le cadre d'une maladie sporadique extrêmement sévère touchant les jeunes bovins, létale dans 100 % des cas, et provoquant l'apparition d'ulcères sur tous les épithéliums pavimenteux malpighiens (Ramsey et al, 1953). Ils la décrivent ainsi Maladie des Muqueuses. Ce n'est qu'en 1961 et pour la première fois, Gillespie et ses collaborateurs démontrèrent une parenté antigénique entre les virus responsables de ces deux entités cliniques (Gillespie et al, 1961).
- En 1963, les deux entités ont été regroupées au sein du « complexe Diarrhée Virale Bovine / Maladie des Muqueuses », ou complexe BVD / MD (Pritchard, 1963).
- En 1973, la relation pathogénique entre les deux affections a été introduite par Liess (Liess et al, 1974).

- En 1984-1985, Brownlie et Bolin introduisent la notion d'animal infecté permanent (IPI) et reproduisent expérimentalement la maladie des muqueuses ( Boulanger, 1990).
- Entre 1985 et 1987, Renard et ses collaborateurs ont caractérisé antigéniquement le virus grâce à l'obtention d'anticorps monoclonaux et au niveau moléculaire du génome viral (Renard et al,1988).

## **IV- les propriétés de structure**

### **IV. 1 Morphologie**

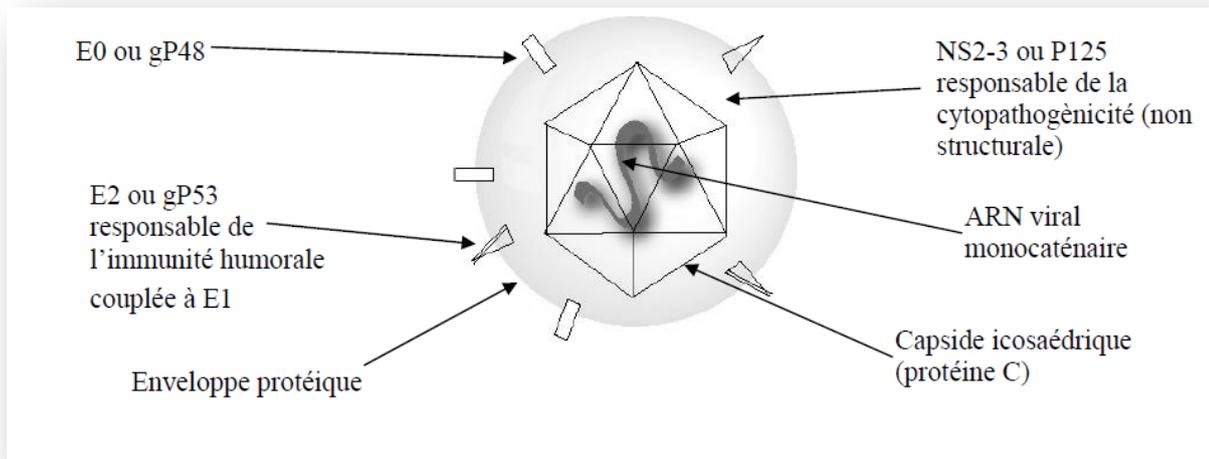
Les virions de BVD se présentent sous la forme de particules de 45 à 55 nm de diamètre, relativement sphériques (mais pléomorphes, voire figure 01) (BielefeldtOhmann, Bloch, 1982).

Ces particules ont une densité de flottement d'environ 1,134 g/mL (comprise entre 1,101 et 1,174, avec une infectivité maximale des particules de 1,122 g/mL) (Neill, 2013).

L'enveloppe est constituée d'une bicouche lipidique de 5 à 7 nm d'épaisseur, avec des excroissances de 4 à 5 nm de diamètre plus ou moins visibles selon la technique d'observation (Neil, 2013).

Lors de la morphogenèse, les virions bourgeonnent à partir du réticulum endoplasmique de la cellule infectée, cependant la composition de l'enveloppe virale diffère significativement de celle de la membrane cellulaire : elle est enrichie en cholestérol et sphingomyéline (qui interviennent dans la pénétration du virion dans sa cellule-cible), enrichie en hexosyl-céramide et pauvre en glycérophospholipides (Callens *et al*, 2016).

À l'intérieur de l'enveloppe se trouve la capsid virale, structure d'environ 30-35 nm de diamètre qui englobe le génome viral.



**Figure 01** : Organisation structurale d'un *pestivirus* (Sellal, 2004).

#### IV.2 Les génome et les particules de virus

Le génome est composé d'un unique fragment d'ARN monocaténaire, de polarité positive, d'environ 12 à 13 kb de long (Vilcek et Nettleton, 2006). Il possède une coiffe en 5' mais pas de poly A en 3'. Le génome contient une seule fenêtre de lecture ouvert (open reading frame ou ORF) permettant la formation d'une unique protéine qui sera par la suite clivée en protéines structurales et non structurales (Peterhanset al, 2010). Encadré par des régions 5' UTR et 3' UTR non transcrites (ou UTR pour UnTranslatedRegion) et se terminant par une queue poly C, ce ORF code pour une polyprotéine de près de 4000 acides aminés (Vantsis et al, 1990).

Du côté 5' UTR, l'ORF code quatre protéines structurales, obtenues à partir d'une polyprotéine, clivée en plusieurs protéines virales.

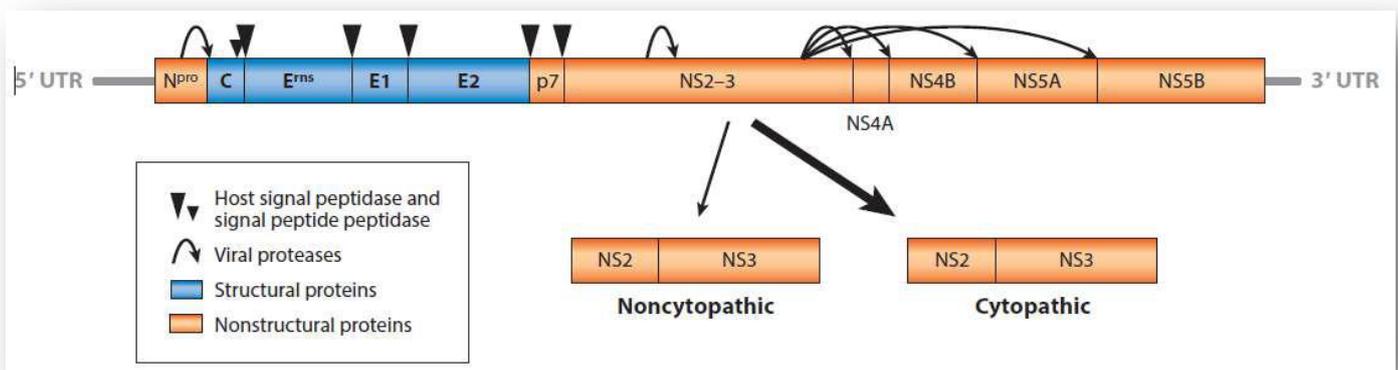
La partie restante de l'ORF, du côté 3'-UTR, code les protéines non structurales. le reste de l'ORF (75% du génome complet) représenterait des régions non codantes (Figure2) ( Vilcek et al, 1997).

Les régions non codantes UTR jouent un rôle crucial dans le cycle virale des *Pestivirus* en se repliant pour former des structures secondaires et interagissant ensuite avec des protéines virales et cellulaires pour réguler la réplication de l'ARN, la transcription ainsi que la traduction de l'ORF (Moes et Wirth, 2007).

Le 5' UTR se replie pour former des structures secondaires nommée IRES (Internal Ribosomal Entry Site), reconnues par des protéines cellulaires traductionnelles qui orientent le ribosome pour se lier au bon codon AUG de l'ORF et d'initier la traduction des protéines (Isken et

al,2004). il a été révélé également que d'importants signaux qui seraient impliqués lors de la réplication de l'ARN viral sont situés dans la région 3'UTR du BVDV (Isken et al, 2004).

La séquence 5'UTR Nucléotidique est hautement conservée entre tous les membres du genre *Pestivirus*, ainsi étant utile pour la caractérisation d'espèces ou de génotypes (Harasawa, 2004).



**Figure 02:** Composition du génome des *Pestivirus* (Schweizer et Peterhans, 2014).

### IV.3 Protéines virales

L'expression des gènes se traduit par la synthèse d'une polyprotéine.

Celle-ci sera ensuite clivée par des enzymes virales et cellulaires permettant ainsi la production des protéines virales matures (figure 3) (Rümenapf et Thiel,2008), Cette polyprotéine est codée de l'ordre de NH<sub>2</sub>-Npro-capside-Erns-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b-COOH (Collett et al.,1988).

La première protéine de la phase de lecture est la protéine Npro (ou p20). C'est une autoprotéase, qui consiste à cliver le premier site entre Nproet la protéine de la capsid C.

Elle est spécifique du genre *Pestivirus* et ne se retrouve pas chez les autres *flavivirus* (RümenapfThiel, 2008).

A l'exception de Npro, la première région codante de l'ORF code pour les protéines structurales, ou les protéines qui font partie intégrante de la particule virale.

Il s'agit notamment de la capsid et les glycoprotéines d'enveloppe Erns, E1 et E2. Les protéines E1 et E2 sont insérées dans la membrane par l'intermédiaire de tronçons de résidus d'acides aminés hydrophobes.

La protéine Erns n'est pas insérée directement dans la membrane, mais plutôt elle a un domaine C-terminal unique qui interagit avec la membrane extérieure par une fixation faible, où elle peut être sécrétée dans la matrice extracellulaire (Fetzer et al, 2005).

#### **IV.3.1 Caractéristique et fonction des protéines structurales**

La protéine C'est le principal constituant de la capsid, qui participe à la protection du génome viral (Murray et al, 2008).

Le protéine de capsid ne se replie pas en une structure complexe plus élevée, mais apparaît plutôt comme une structure simple en interagissant avec l'ARN génomique par de résidus des acides aminés chargés (Murray et al,2008).

Les protéines virales structurales de l'enveloppe (E0 ou Erns, E1 et E2) qui constituent des cibles de choix pour les anticorps protecteurs contre le virus, en particulier E0 et E2.

La protéine Erns est une protéine homodimère fortement glycosylée, il est associée à la fois à la particule virale et sécrétée sous forme soluble par les cellules infectées (Rumenapfetal, 2003). De ce fait, elle est considérée comme indicateur de l'infection virale (Schweizer et Peterhans, 2013).

Elle induit aussi la production des anticorps neutralisants (Weiland et al,1992), cette protéine possède aussi une activité ARNase, qui est active dans la dégradation de l'ARN simple brin et double-brin (Hausmann et al, 2004), Cette fonction peut limiter la réponse immunitaire innée de l'hôte contre l'ARN double brin (Matzener et al,2009).

La glycoprotéine E2 est transmembranaire. Elle est présente sous forme des homodimères (E2-E2) ou des hétérodimères (E2-E1) ,Cette glycoprotéine est à l'origine de la variabilité antigénique des *pestivirus*. Elle est impliquée dans l'attachement et la pénétration dans les cellules de l'hôte (Liang et al,2003).

La glycoprotéine E2 joue un rôle primordial dans le phénomène d'inhibition de la surinfection.

En effet, l'incubation des cellules avec une glycoprotéine E2 recombinante avant ou pendant une infection par une souche cytopathique de BVD inhibe la pénétration du virus.

Finalement, E2 est une glycoprotéine immuno dominante qui induit une forte réponse en anticorps neutralisants lors d'infection ou de vaccination (Plante et al, 2005).

#### **IV.3.2 Caractéristiques et fonction des protéines non structurales**

Les deux tiers du génome viral (dans la partie 3') codent pour huit protéines dites non structurales : protéines Npro, P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B.

La protéine Npro en plus de son action protéasique qui lui permet de se cliver de la polyprotéine.

La protéine p7 semble avoir un rôle dans la maturation glycoprotéique et/ou dans la morphologie du virus (Elbers et al, 1996). Il a été démontré qu'elle est nécessaire à la production de virus infectieux, par la formation des canaux ioniques membranaires permettant le passage du virus d'une cellule à une autre, mais pas pour la réplication de l'ARN, (Griffin,2004).

Les protéines NS2 et NS3 sont synthétisées immédiatement après la protéine p7. Ces protéines se trouvent principalement non clivées NS2/3 dans les cellules infectées par des virus non cytopathogène et principalement clivé comme NS2 et NS3 dans les cellules infectées par des virus cytopathogènes (Figure 03) ( Lackner et al, 2004).

Le N-terminale contient un domaine de serine protéase qui est responsable du clivage des sites 6, 7, 8, 9 et 10 permettant ainsi la production des protéines non structurales NS4a, NS4b, NS5a et NS5b (figure 3) (Lee et al, 2005).

L'extrémité C-terminale de la protéine NS3 contient un domaine d'hélicase en déroulant l'ARN pour permettre la réplication et la transcription d'avoir lieu(Gu et al, 2000).

La protéine NS4a agit comme cofacteur pour la serine NS3 protéase et la protéine NS4b est associée avec NS4a et NS5a au complexe de réplication d'ARN (Weiskirche et al, 2009).

En effet, Grassmann et ses collaborateurs ont montré que lors de mutations d'une de ces protéines, la réplication ne peut pas s'effectuer correctement (Grassmann et al, 2001).

Les protéines NS5a et NS5b sont codées à l'extrémité C-terminale de la polyprotéine de BVDV et peuvent être présentes dans les cellules infectées sous forme non clivées NS5a-NS5b ou séparées (Weiskirche et al, 2009). NS5b est une ARN polymérase dépendante.

Elle contient tous les motifs fonctionnels caractéristiques de l'ARN polymérase virale (Lai et al, 1999).

## **V- Cycle viral**

Le cycle viral de BVDV comme tout virus à ARN positif est cytoplasmique. La réplication et la transcription sont dues à une polymérase virale. La traduction est assurée par la machinerie cellulaire, ce cycle passe par plusieurs étapes (Figure 04).

- **Attachement, pénétration et décapsidation**

La fixation de la particule virale à la surface cellulaire se produit probablement en deux étapes :

D'abord, la particule virale se lie par la glycoprotéine d'enveloppe Erns d'une manière non spécifique à la glycosaminoglycane de surface cellulaire suivie de la liaison spécifique de E2 à son récepteur CD46 membranaire (récepteur régulateur de complément) (Krey et al,2006).

Après l'attachement, le virus pénètre dans une cellule par endocytose via les vésicules à clathrine (type de vésicules d'endocytose) où l'abaissement du pH favorise la fusion des deux membranes et la pénétration de l'ARN dans le cytosol (Krey et al,2005).

- **Traduction du génome viral et réplication**

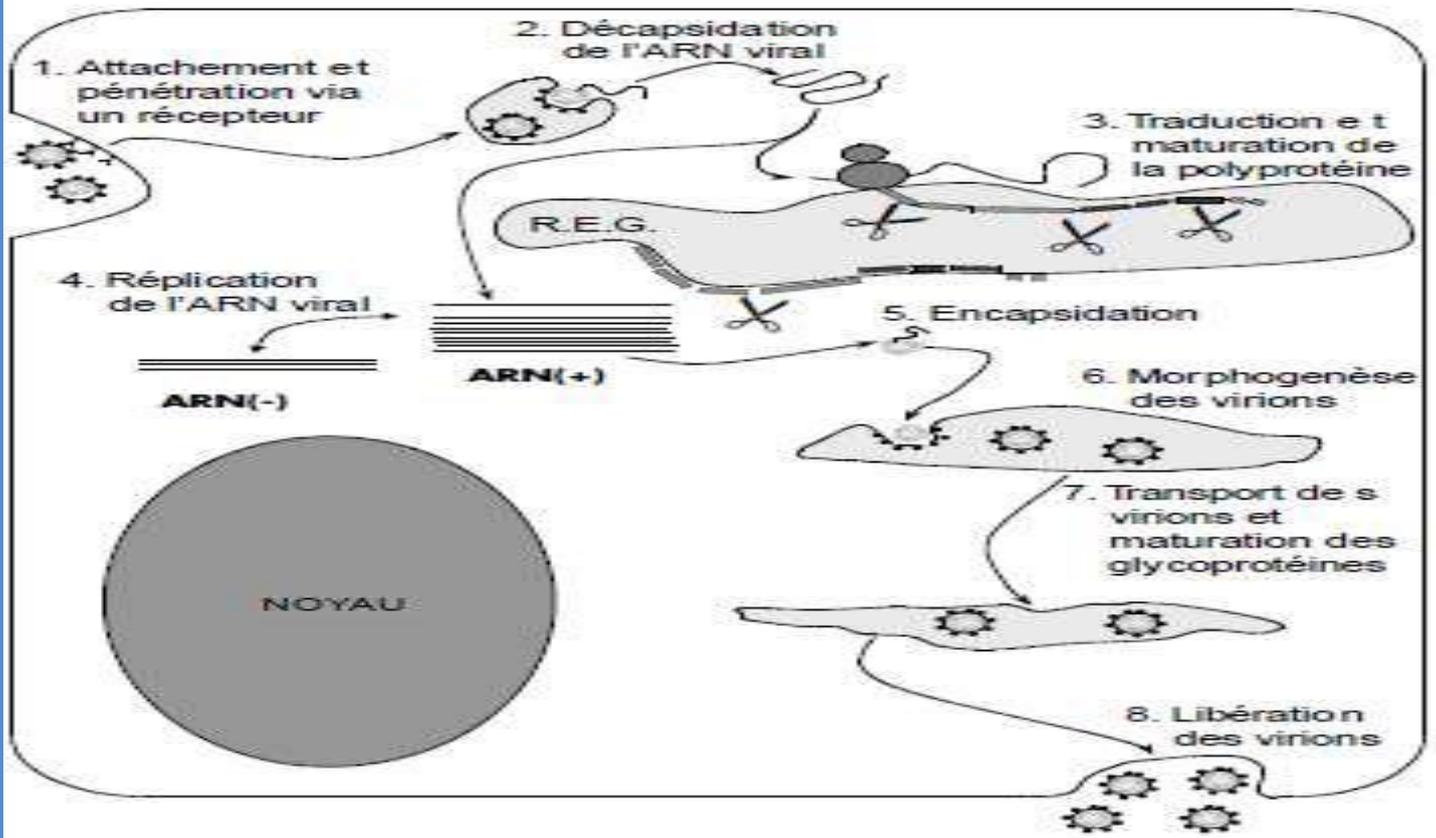
Les virus à ARN de polarité positive, ont un génome qui possède les signaux requis pour être traduit directement par les ribosomes de la cellule hôte et la fixation de ribosomes à l'IRES situé à l'extrémité 5'UTR initie la traduction de l'ARN indépendant de coiffe 5'.

La polyprotéine ainsi produite est ensuite clivée par des protéases cellulaires et virales en protéines structurelles et non structurelles. La réplication du génome est assurée par une polymérase virale qui recopie l'ARN génomique (+) en ARN anti-génomique (-) et ensuite recopie cet ARN antigénomique en ARN génomique.

Cet ARN sera ensuite encapsidé dans les nouveaux virions(Figure 04) (Hamers et al, 2001).

- **Assemblage et libération**

Suite à l'encapsidation, la nucléocapside est entourée par une membrane phospholipidique décorée de glycoprotéines virales qui formera un virion immature. Les glycoprotéines virales subiront ensuite une maturation et une glycosylation au cours de leur transfert vers l'espace extracellulaire dans des vésicules d'exocytose. Les virus enveloppés sont libérés des cellules infectées par bourgeonnement (Ridpath, 2010).



**Figure 03:** Représentation schématique simplifiée du cycle de multiplication du BVDV (Dehan, 2001).

## VI- Propriété biologique

### VI.1 Notion de biotype

Il existe deux biotypes du virus BVD qui correspondent à l'effet du virus sur des cultures cellulaires. Le virus provoque soit un effet cytopathogène qui induit l'apparition de lésions lytiques on parle alors de biotype cytopathogène (CP), soit aucun effet cytopathique n'est observé sur les cultures cellulaires infectées dans ce cas on parle de biotype non cytopathogène(nCP) (Neill, 2013).

Sur le plan moléculaire, une souche de biotype nCP est caractérisée par la présence de la protéine NS2-3, d'un poids moléculaire de 125 kDa. En revanche, le biotype CP dérive du biotype nCP par clivage de la protéine NS2-3 en deux protéines de plus petite taille (NS2 et NS3) (Hamers et al, 2001).

Plusieurs caractéristiques permettent de différencier les biotypes cytopathogènes et non cytopathogènes.

Sur le plan épidémiologique, le biotype nCP est le biotype circulant, prédominant dans les populations de bétail, alors que le biotype CP n'est que sporadique (Nettleton et Entrican, 1995).

La majorité biotypes isolés sont nCP sauf ceux isolés à partir des animaux atteints de la maladie des muqueuses (Hamers et al, 2001). Il est transmis de manière horizontale et verticale, contrairement au biotype CP qui est transmis uniquement de façon horizontale et ne passe pas la barrière placentaire (Grooms et al., 2009).

Donc le biotype nCP est le seul responsable des infections transplacentaires : avortements, malformations congénitales et formation de veaux infectés permanents immunotolérants (IPI) (Grooms et al, 2009).

En revanche, un veau qui héberge le biotype nCP surinfecté ultérieurement par le biotype CP, une maladie des muqueuses rapidement mortelle est provoquée. Cette surinfection peut être extérieure mais elle provient généralement d'une mutation de la souche nCP déjà présente chez l'animal IPI.

D'un point de vue clinique, le biotype nCP est le seul responsable de la manifestation clinique de la maladie BVD (Douart, 2000).

Au niveau du tropisme cellulaire, chez l'animal vivant, le biotype nCP possède un tropisme beaucoup plus large au sein de l'organisme à savoir les leucocytes, les organes lymphoïdes et l'arbre respiratoire. Alors que le biotype CP à un tropisme relativement plus étroit pour le tube digestif (Hamers et al, 2001).

Au niveau de la cinétique des anticorps lors d'inoculations expérimentales, pour le biotype nCP, il est classique avec apparition des anticorps au bout de quelques jours et atteint le plateau en 3 semaines. En revanche, pour le biotype CP, les titres en anticorps sont faibles et tardifs (Masanauve, 2008).

**Tableau 01** : Principales différences entre ces deux types de biotypes (**Biotype nCP CP**)

	<b>Biotype Non-cytopathogène</b>	<b>Biotype Cythopathogène</b>
<b>Transmission horizontale</b>	+++	+
<b>Transmission verticale</b>	+++	–
<b>Clinique</b>	Signe très variable	Signes minime IPI : MDs
<b>Réponse humorale</b> <b>(Anticorps neutralisants</b>	Apparition précoce (14j) Titre très élevés Persistance longue	Apparition tardive (25 j) Titre faible Persistance courte
<b>Distribution tissulaire</b>	Large	Réduite
<b>Virémie</b>	Fréquente	Rare

### **VI.2 Variabilité antigénique :**

Le virus de la BVD se caractérise par une variabilité antigénique marquée pour la protéine E2, qui permet de différencier deux génotypes différents, BVDV-1 et BVDV-2, eux-mêmes divisés en 13 sous-types génétiquement distincts : 1a à 1k et 2a, 2b (Chabalgoity, 2012).

Les souches de génotype 2 (BVDV-2) ont été associées à des formes cliniques sévères de la BVD (Chabalgoity, 2012) après avoir été isolés dans des élevages vaccinant contre le BVDV de type 1 (Dean et Leyh, 1999).

Les réactions croisées entre les différents sous génotypes de BVDV-1 sont plus importantes que les réactions croisées entre BVDV-1 et BVDV-2 .

L'immunisation contre le BVDV-1 entraîne une protection croisée limitée contre le BVDV-2 (Ridpath et al, 2000).

### **VI.3 Tropisme virale :**

Les *Pestivirus* présentent un tropisme marqué pour le système réticulo-endothélial (Ames, 1986), notamment pour les cellules lymphocytaires et monocytaires, mais aussi pour les cellules endothéliales et même pour les cellules épithéliales kératinisées (Gamet, 1990).

Des tropismes différents pour les deux biotypes ont cependant été notes : alors que les souches cytopathogènes ont un tropisme relativement étroit pour le tractus digestif, les

souches non cytopathogènes ont un tropisme beaucoup plus large au sein de l'organisme. Le tableau 2 résume ces deux situations (Pastoret *et al*, 1997).

**Tableau 02** : Tropisme cellulaire des souches cytopathogènes et non cytopathogènes  
(Pastoret *et al*, 1997).

	<b>Souches Cytopathogènes(CP)</b>	<b>Souches Non Cytopathogènes(NCP)</b>
<b>LOCALISATION</b>	Majoritaires dans le tractus digestif : Duodénum, jéjunum, rumen, réseau.	Cellules sanguines Organes associés à la circulation sanguine Tractus respiratoire Système nerveux central.

## VII- Propriétés physico-chimique

Le BVDV bien qu'enveloppé est relativement résistant puisqu'il persiste jusqu'à 10 j dans le fumier, 6 j à 4°C dans les tissus infectés (Vaast, 1986). Il est très sensible aux détergents usuels ,cette sensibilité est due à la structure lipidique de leur enveloppe (Gardiner et al., 1972), à la dessiccation et aux ultra-violets (Chappuis, 1993 ).

Il est rapidement inactivé par la chaleur à une température supérieure à 56°C (Vaast, 1986). En revanche, il peut rester virulent après 6 jours à 4°C, dans les tissus infectés par exemple. Il n'est pas détruit par la congélation pendant plusieurs mois, le risque persiste donc lors d'insémination artificielle (Gardiner et Barlow, 1972), mais cela permet de conserver les virus, afin de différer les analyses de laboratoire.

Le pH « idéal » est de 7,4 mais le virus est relativement stable entre 5,7 et 9,3. Au-dessus de 9,3 la dégradation est rapide (Liess, 1990).

## **VIII- Epidémiologie**

### **VIII .1 Epidémiologie descriptive**

#### **VIII .1.1 Espèces et animaux concernés**

Le virus infecte essentiellement les bovins domestiques mais aussi les ovins, les caprins, les porcins et les ruminants sauvages (Stober, 1984).

En revanche, les suidés et en particulier les sangliers, sont des culs-de-sac épidémiologiques et ne jouent donc pas de rôle dans la circulation virale (Passler et Walz, 2010).

En revanche, seuls les bovins infectés permanent immunotolérants peuvent être atteints de la maladie des muqueuses (Dannacher et Moussa,1986).

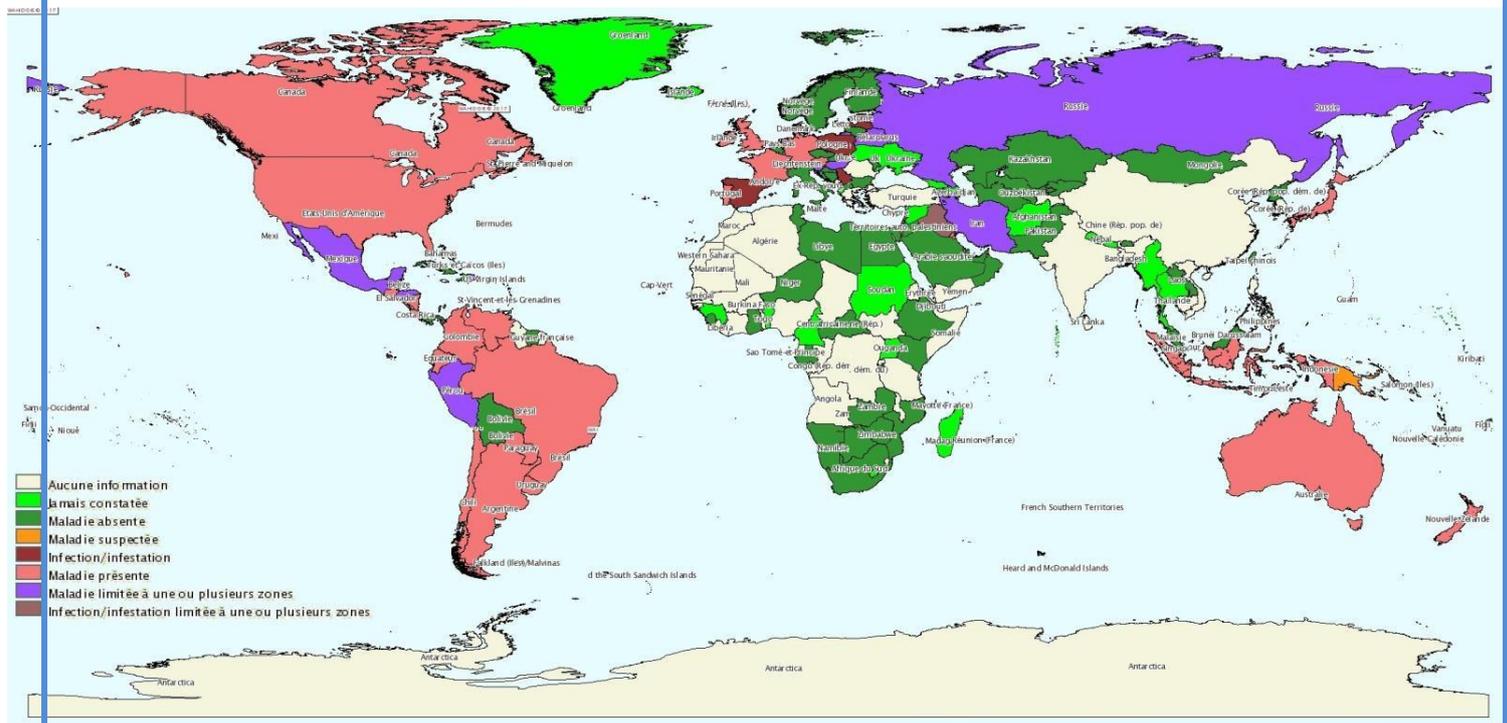
Les IPI ne représentent généralement qu'un faible pourcentage de la population bovine(entre 0-2%) (Lindberg et al, 2006).

#### **VIII.1.2 Répartition géographique et fréquence de l'infection**

Le syndrome BVD/MD est l'une des maladies les plus cosmopolites qui existent. Il est rencontré dans tous les pays où il a été recherché (Talfaha et al, 2009).

Des enquêtes sérologiques ont permis de mettre en évidence la grande prévalence de l'infection par ce virus : 31.6 % en Jordanie (Talfaha et al, 2009). 31,1% en Italie (Luzzago et Frigerio,2008), 69% en Uruguay (Guarino et Nunez ,2008) et de 50% en France (Houe, 1999,).

Aussi, même si les IPI ne représentent qu'un faible pourcentage de la population bovine (entre 0-2%), il y aurait 15% des troupeaux qui en hébergeraient aux USA, 53% au Danemark, 45% en Allemagne et entre 20 et 30% dans l'Ouest de la France (Groom, 2009).



**Figure 04 :** Carte de distribution de la BVD dans le monde au premier semestre 2016 (OIE, 2017).

### VIII .1.3 Importance de l'infection

L'importance médicale et économique de la maladie repose en partie sur les pertes provoquées par les signes cliniques. Les pertes économiques directes comme les mortalités des IPI, l'avortement, la baisse de production laitière, l'infertilité, et des pertes indirectes liées à l'augmentation de l'incidence d'autres maladies, due à l'immunodépression transitoire associée à l'infection (Dufour, 1999).

## VIII .2 Épidémiologie analytique

### VIII .2.1 Contact direct avec un animal infecté

Les animaux infectés (de façon transitoire ou persistante) sont excréteurs de virus infectieux dans de nombreuses sécrétions :

- **la salive et les sécrétions nasales** ; il s'agit de la voie de transmission principale. Le contact direct « nez à nez » entre un animal infecté et un animal non infecté constitue le mode le plus aisé de transmission (1h de contact suffit). Par voie aérienne, le

BVDV peut se transmettre lorsque des animaux naïfs sont mis dans des cases ayant abrité peu de temps auparavant des animaux infectés, mais aussi sur des distances supérieures à 10 mètres (Niskanen, Lindberg, 2003).

- **Les excréments** (le virus peut survivre plusieurs jours) .
- **le lait.**
- **les sécrétions génitales** : le contact avec des fluides fœtaux, des lochies ou du placenta de vaches ayant mis bas d'un veau infecté peut conduire à la contamination d'animaux naïfs (Lindberget *al*, 2004).

Le contact avec du matériel contaminé par les sécrétions des animaux infectés (mouchettes, gants de fouille, matériel d'élevage), peut également conduire à une transmission virale, bien que le virus persiste peu de temps sur ce type de matériel (Houe, 1999).

En raison de leur excrétion de virus en quantité plus importante et persistante, les animaux IPI constituent la source principale d'infection par rapport aux animaux IT ; ceux sont les IPI qui sont responsables du maintien du BVDV au sein d'un troupeau ou de sa propagation à l'extérieur (Graham *et al*, 2015).

### **VIII .2.2 Semence des taureaux (insémination artificielle)**

La semence d'un taureau infecté persistant est infectieuse ; elle conduit généralement à une infection transitoire puis à une séroconversion de la femelle naïve suite à l'insémination (et donc à l'introduction potentielle du BVDV dans un troupeau sain).

Cependant dans de rares cas, une insémination avec de la semence contaminée peut également conduire à la naissance de veau IPI (Kirkland *et al*, 1994). La semence de taureaux IT est également infectieuse lorsque la collecte a lieu pendant la phase de virémie (Rikula *et al*, 2008).

Une infection post-natale (transitoire) d'un taureau peut parfois conduire à une infection testiculaire chronique : le virus est excrété dans la semence bien plus longtemps qu'il n'est détecté dans le sérum. Suite à des inoculations intranasales (expérimentales), de l'ARN viral a pu être détecté dans la semence jusqu'à 1 000 jours après inoculation. Du virus potentiellement infectieux a été retrouvé plus d'un an après l'inoculation (Givens *et al*, 2003 ; 2009). Cependant une élimination naturelle du virus au niveau testiculaire a été décrite dans une autre étude (à l'âge de 42 mois, soit 2 ans après la découverte de l'infection testiculaire de ce taureau) (Newcomer *et al*, 2014).

La semence de ces taureaux à infection persistante est infectieuse : lorsqu'elles sont inséminées avec, des femelles naïves peuvent présenter une séroconversion, bien que cela ne soit pas systématique. Une diminution de la fertilité serait potentiellement observée (Newcomer *et al*, 2014).

Ces taureaux pourraient avoir été infectés au moment de la puberté, la mise en place de la barrière hémato-testiculaire permettant ensuite la protection du virus vis-à-vis du système immunitaire alors même que l'animal développe une réponse immunitaire systémique contre le BVDV (Vogeset *al*, 1998). Cependant expérimentalement, des taureaux infectés plus tardivement (vers l'âge de 2 ans) ont également pu développer une infection testiculaire chronique (Givenset *al*, 2003).

### **VIII .2.3 Transmission verticale et transfert d'embryons**

Une femelle IPI, si elle se reproduit, donnera systématiquement naissance à un veau IPI, l'immunotolérance du virus par le système immunitaire chez la mère engendrant la même immunotolérance dans sa descendance ( McClurkin *et al*, 1984).

Une insémination de vaches séronégatives avec de la semence infectée (provenant d'un taureau IPI) peut conduire à la récupération d'embryons « contaminés » suite à la migration du virus dans le tractus reproducteur de la femelle. Les embryons étant collectés 7 jours après insémination, la zone pellucide encore présente autour les protège contre une entrée du virus.

Cependant, le virus peut être détecté sur certains embryons, y compris après lavage selon les protocoles recommandés (détection du virus dans 1/4 des embryons non lavés et 10% des embryons lavés).

Suite au transfert des embryons lavés à des vaches naïves, aucune séroconversion des receveuses et aucune naissance d'IPI ni de veau séropositif n'a été décrite. Le transfert d'embryon ne constituerait donc pas une potentialité de transmission du BVDV ( Bielanski *et a.*, 2013).

## VIII .2.4 Piqûres et injections

Expérimentalement, le virus de la BVD est transmissible à un animal naïf par injection sous-cutanée ou intraveineuse de sang (ou d'émulsion de rate) d'un animal infecté en phase d'hyperthermie (Olafson *et al*, 1946).

Mais le virus peut persister beaucoup plus longtemps dans le sang d'un animal apparemment guéri après une infection transitoire : une infection a pu être réalisée à partir du sang d'animaux infectés 98 jours auparavant et redevenus vironégatifs, car le virus persiste plus longtemps sous forme liée aux cellules mononuclées périphériques que sous forme libre (et détectable) dans le sérum (Collins *et al*, 2009).

Les injections à l'aide d'aiguilles à usage multiple sont donc susceptibles de transmettre le BVDV.

La transmission peut également se faire par l'intermédiaire d'un médicament contaminé, par inoculation du BVDV dans le flacon ou sur son bouchon suite à une injection réalisée sur un animal infecté, puis injection sur un autre animal naïf ( Houe, 2006).

Enfin, la transmission par des mouches hématophages est possible bien que très rare en conditions de terrain. Expérimentalement, le BVDV a été retrouvé dans *Haematopotapluvialis* et *Stomoxys calcitrans* 4 jours après un repas infectant (sur un animal IPI) et ces mouches ont pu transmettre le virus à des veaux naïfs (Tarry *et al*, 1991).

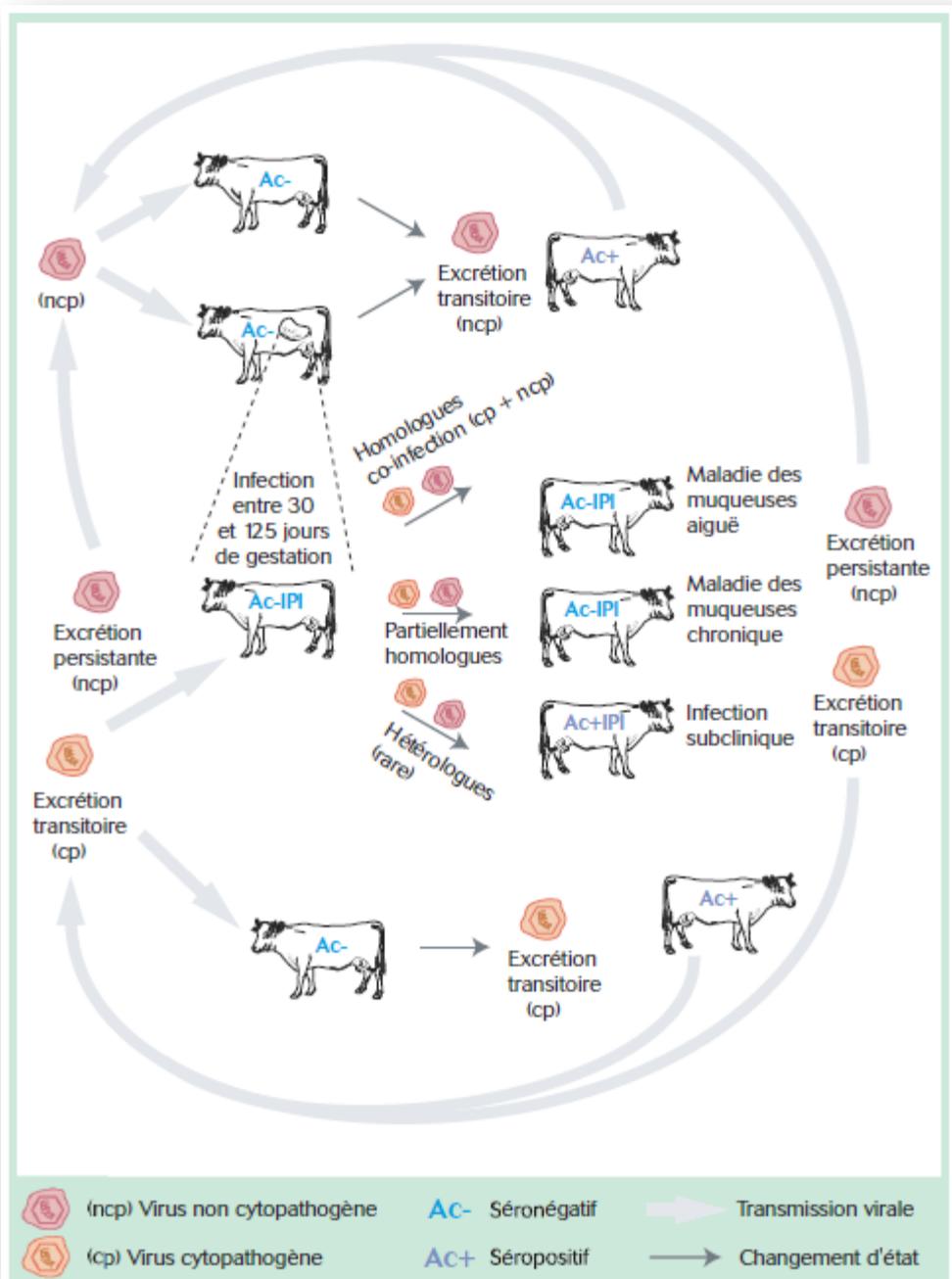
Au contraire, aucune transmission n'a été prouvée par l'intermédiaire de *Haematobia irritans* et *Hydrotaea irritans* bien que le virus ait également été retrouvé dans ces mouches (Chamorro *et al*, 2011).

Les animaux IPI sont la principale source de virus ; ce sont ces animaux qui introduisent ou maintiennent l'infection dans un troupeau. La transmission se fait de manière plus limitée en l'absence d'IPI (contact avec un animal IT, transmission indirecte, transmission par un ruminant sauvage) (Houe, 1995).

La diffusion au sein d'un troupeau dépend en partie de l'immunité des animaux et de la virulence de la souche de BVDV qui circule. En l'absence de persistance d'un animal IPI au sein d'un troupeau, le virus peut s'éliminer de lui-même.

L'introduction du virus dans un troupeau naïf se fait par introduction d'un animal infecté (ou d'une vache porteuse d'un fœtus IPI), contact lors de mélange de troupeaux (estives, rassemblements), contact entre des pâturages proches. Avec une prévalence d'IPI de 2%, le risque d'introduire un IPI pour 20 animaux achetés est de 33% ; le risque d'introduire un

animal IT est d'environ 8% (Houe,1999).



**Figure 05 :** Épidémiologie et pathogénie du BVDV (Maillard et Vandaële, 2004).

## **VIII .3 Epidémiologie synthétique :**

### **VIII .3.1 Introduction du virus = origine de la contamination de l'élevage :**

Les achats d'animaux IPI ou bien de femelles gestantes d'un veau IPI sont considérés comme les modes d'introduction les plus répandus du BVDV en élevage (Graham *et al*, 2016).

Le partage de pâtures ou dans une moindre mesure le voisinage avec d'autres troupeaux présente un risque, les animaux pouvant avoir des contacts directs dans la pâture ou à travers les clôtures (Graham *et al*, 2016).

En revanche, le risque d'introduction du BVDV dans un élevage naïf par le biais de la faune sauvage est considéré comme très faible (Foddai *et al*, 2014) .De même, le risque d'importation du virus dans un élevage par un vétérinaire est considéré comme très faible (Foddai *et al*, 2014) .

### **VIII .3.2 Persistance de l'infection au sein de l'élevage**

La persistance de l'infection par le BVDV au sein d'un élevage peut-être due à deux causes majeures. Tout d'abord, il peut s'agir de réinfection régulière du cheptel par voisinage ou par achat. La cause la plus fréquente reste tout de même la persistance d'un animal IPI dans le troupeau. Cet IPI contamine sans cesse ces congénères et permet la formation de nouveaux IPI qui maintiennent eux aussi la charge virale dans l'élevage. Cette notion importante sera évidemment prise en compte dans les mesures de lutte (Tiphaine *et al*,2004).

## **IX- Pathogenèse, interactions hôte-pathogène**

### **IX .1 Diffusion du virus au sein de l'hôte**

La pénétration du BVDV dans son hôte a lieu la plupart du temps via les muqueuses oro-nasales et oculaires, plus rarement via la muqueuse génitale. Puis le virus passe dans le sang (virémie) où il circule sous forme associée aux cellules mononuclées (majoritairement) et sous forme libre dans le plasma ; la virémie est détectable dès les premiers jours suivant l'infection (Spagnuolo-Weaver *et al.*, 1997).

Le virus atteint ensuite de nombreux organes, avec un tropisme pour les cellules épithéliales et de l'immunité.

On le retrouve ainsi :

- dès le premier jour post-infection, dans le système lymphoïde : noeuds lymphatiques (parotidien, bronchique, rétropharyngé, abomasique, mésentérique, plaques de Peyer), pharynx, thymus
- dans les 3 à 15 jours post-infection, dans l'ensemble de l'organisme : système gastro-intestinal (oesophage, réseau-rumen, intestin grêle, caecum, côlon), système respiratoire (muqueuse nasale, trachée, poumons), système reproducteur et autres tissus (foie, pancréas, rate, rein, hypophyse, muscles lisses des vaisseaux, moelle osseuse, cerveau) (Spagnuolo-Weaver *et al*, 1997).

En présence d'anticorps neutralisants (veaux nourris avec du colostrum de mères séropositives vis-à-vis du BVDV ou animal ayant subi une infection précédente), la diffusion du virus est moindre.

Les souches de biotype CP semblent alors capables de se développer dans plus de tissus que les souches nCP. En cas d'infection mixte (CP + nCP), la souche CP semble inhiber la diffusion et la réplication de la souche nCP (Spagnuolo-Weaver *et al.*, 1997).

Comme le BVDV diffuse dans tout l'organisme, il peut être excrété par de nombreuses voies : aérienne principalement (jetage et salive) mais aussi fécale, urinaire, génitale (semence et sécrétions génitales) et lactée. Lorsque le virus infecte un animal immunocompétent, il est progressivement éliminé par son hôte, l'infection est transitoire.

Cependant, des cas d'infection chronique sont également décrits, bien que rares : le virus pourrait persister dans le tissu testiculaire (protection vis-à-vis du système immunitaire par la barrière hémato-testiculaire), dans le tissu ovarien (portions avasculaires des follicules, cellules de la granulosa, oocytes), dans le système nerveux central (protection par la barrière hémato-méningée) et dans les globules blancs circulants (Givens, Marley, 2013).

## **IX.2 Cas particulier de l'infection d'une femelle gravide**

Lors de sa diffusion dans l'organisme de l'hôte, le BVDV atteint le système reproducteur. Il a la capacité de traverser le placenta et d'aller provoquer une infection *in utero* du fœtus (Scott *et al*, 1973).

Chez les bovins, l'attachement entre le conceptus et l'endomètre de la mère débute entre 18 et 22 jours de gestation et l'implantation de l'embryon a lieu entre 35 et 42 jours de gestation.

Avant le 18<sup>ème</sup> jour de gestation, le virus ne peut pas parvenir jusqu'à l'embryon. Entre 18 et 42 jours de gestation, bien que la nidation ne soit pas achevée, le BVDV peut être retrouvé dans les membranes et fluides allantoïdiens ainsi que sur l'embryon (Tsuboi *et al*, 2011).

Après 35-40 jours de gestation, suite à la phase de virémie de la vache, le virus traverse le placenta et atteint le fœtus, dans lequel il diffuse également.

Le fœtus commence à développer son système immunitaire autour de 90-100 jours de gestation, mais ce dernier n'est pleinement compétent qu'après 120-125 jours de gestation (ou plus).

Si le fœtus est en contact avec le BVDV avant 125 jours de gestation, il pourra reconnaître le virus comme faisant partie du « soi » et ne pas développer de réaction immunitaire contre lui (bien que capable de développer une réaction immunitaire contre d'autres agents pathogènes).

Un tel veau naîtra porteur du virus mais sans anticorps dirigés contre lui ; on parle alors de veau Infecté Persistant Immunotolérant (IPI). Il sera porteur et excréteur du virus tout au long de sa vie. S'il s'agit d'une femelle, sa descendance sera également IPI. Seules les souches nCP de BVDV ont la capacité d'entraîner une infection persistante (Brownlie *et al.*, 1989).

Si le foetus est en contact avec le BVDV après 125 jours de gestation, son système immunitaire est alors compétent et il fabriquera des anticorps dirigés contre le virus. Un tel veau naîtra non porteur du virus (ou de façon seulement transitoire) et porteur d'anticorps dans le sang avant la buvée colostrale.

### **IX.3. Conséquences sur l'hôte ; effet pathogène**

*In vitro*, les souches de biotype CP provoquent des destructions cellulaires (apoptose) alors que ce n'est pas le cas des souches nCP. *In vivo*, cet effet n'est pas aussi marqué, cependant on observe une atteinte importante des tissus contenant une forme cytopathogène (atteinte du système immunitaire, digestif, respiratoire) (Kameyama *et al*, 2008).

C'est principalement la réaction immunitaire de l'hôte qui explique la destruction des cellules infectées par le BVDV. Cependant des macrophages infectés seraient capables de relarguer un facteur antiviral induisant l'apoptose des macrophages infectés mais aussi de ceux non infectés et des lymphocytes, affaiblissant les défenses immunitaires de l'hôte (Chase *et al*, 2004). On observe une leucopénie (neutropénie, lymphopénie et monocytopénie), qui

apparaît quelques jours après infection et se résout en 5 à 15 jours lors d'une infection transitoire (Corapi et al, 1989).

De plus le BVDV contrarie aussi directement le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte : une infection des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages, lymphocytes B, cellules dendritiques) empêche ces dernières d'interagir correctement avec les lymphocytes T, bloquant en partie la composante cellulaire de la réponse immunitaire acquise (Givens, Marley, 2013).

Enfin, une thrombocytopénie marquée à sévère est observée dans les animaux infectés : la quantité de plaquettes dans le sang peut être inférieure à 5000/ $\mu$ L pendant plusieurs jours (intervalle de référence chez l'adulte 100 000 à 800 000/ $\mu$ L). L'intensité de l'expression clinique de la maladie est corrélée à la baisse des plaquettes ; celle-ci serait plus importante en cas d'infection par une souche nCP par rapport à une souche CP. La thrombocytopénie se met en place par une consommation périphérique et une séquestration des plaquettes (sans phénomène de coagulation intravasculaire disséminée) ; le BVDV pourrait aussi entraîner une destruction directe des plaquettes en y adhérant (Corapi et al., 1989).

Chez les femelles cyclées, l'infection par le BVDV conduit à une diminution de l'intensité du pic de LH à l'ovulation et des concentrations en oestradiol post-oestrus. L'effet sur le taux de progestérone est moins net, certaines études mettent en évidence une diminution de ce taux alors que d'autres non (Tsuboi et al., 2011).

#### **IX.4 Cas particulier de la maladie des muqueuses (MD)**

Seuls les animaux IPI, infectés *in utero* par une souche nCP de BVDV, sont susceptibles de développer au cours de leur vie une MD. Celle-ci survient lors d'une surinfection d'un animal IPI par une souche CP (Brownlie et Clarke, 1993).

Pour qu'une maladie des muqueuses se développe, la souche CP arrivant dans un second temps doit impérativement être antigéniquement proche de la souche nCP responsable de l'infection persistante ; on parle de souches homologues.

Si la souche CP est totalement différente de la souche nCP, alors le veau IPI peut développer une réaction sérologique contre la souche CP.

Si les deux souches sont partiellement homologues, une maladie des muqueuses peut se développer, mais d'évolution moins aiguë que dans le cas de souches vraiment proches (Nakajima et al, 1993).

La souche CP responsable du déclenchement de la MD peut provenir d'un animal autre que le veau IPI. Si elle est antigéniquement proche de la souche nCP de l'IPI, la MD se développe rapidement (en environ 2 semaines). Si elle est plus éloignée, elle peut subir des recombinaisons avec la souche nCP de l'IPI, se rapprochant progressivement de son profil antigénique jusqu'à en être assez proche pour le développement de la MD, auquel cas celui-ci prend plus de temps (quelques mois entre la surinfection et le déclenchement de la MD).

La souche CP peut également se développer dans l'animal IPI à partir de sa souche nCP, sans nécessité d'une surinfection, ce qui conduit également à une apparition tardive de la MD (Fritzemeier *et al.*, 1997).

### **IX.5 Réponses de l'hôte**

La réponse immunitaire innée d'un hôte infecté par un virus repose en grande partie sur la production d'interféron de type I (IFN  $\alpha$  notamment). Lors d'une infection transitoire, l'IFN est détectable dans le sérum de l'animal entre 2 et 9 jours post-inoculation du BVDV. Lors d'une infection transplacentaire avec une souche CP, le fœtus produit lui-aussi de l'IFN à partir de 95 jours de gestation ; on retrouve l'IFN dans les organes du fœtus dès 4 jours après inoculation et dans son sérum après 13 jours et il persiste jusqu'à environ 3 semaines après inoculation. Les fœtus plus jeunes (avant 90 jours de gestation) ne produisent pas d'IFN (Rinaldo *et al.*, 1976). Lors d'une infection transplacentaire avec une souche nCP, la production d'interféron est inhibée, ce qui permet l'établissement d'une infection persistante (Hansen *et al.*, 2010).

La réponse innée repose également sur les monocytes et macrophages. Infectés, ils peuvent subir un phénomène d'apoptose, induire l'apoptose d'autres monocytes, macrophages et lymphocytes. Les monocytes infectés ont une diminution de leur capacité de présentation d'antigènes et les macrophages voient leur capacité de phagocytose diminuer également. On observe aussi une diminution de la production de TNF  $\alpha$  qui intervient dans les phénomènes inflammatoires non spécifiques (Chase *et al.*, 2004).

En ce qui concerne l'immunité acquise (adaptative), elle repose sur l'immunité humorale et cellulaire :

la production d'anticorps (immunité humorale) débute entre une et deux semaines suite à l'inoculation du virus et ces anticorps peuvent persister jusqu'à 3 ans au moins post-infection (Fredriksen *et al.*, 1999). Il y a tout d'abord apparition des immunoglobulines (Ig) de type M,

puis des IgG, puis des anticorps neutralisants. La cible majeure des anticorps neutralisants est la glycoprotéine E2.

Lors d'infection d'une vache gravide, le fœtus peut produire des Ig à partir d'environ 90 jours de gestation. Sa réponse immunitaire est retardée par rapport à celle de la mère : les IgM apparaissent dans le sérum 2 semaines après infection de la mère, les IgG 3 semaines après infection et les anticorps neutralisants environ 8 semaines après infection (Brown *et al*, 1979).

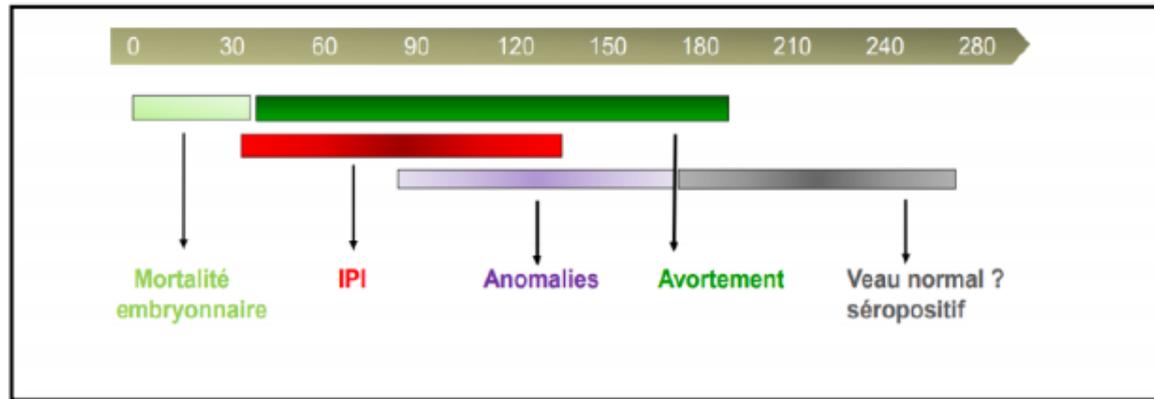
Les veaux infectés *in utero* gardent des titres élevés en anticorps pendant plusieurs mois après la naissance (Coria, McClurkin, 1978).

La réponse lymphoproliférative (immunité cellulaire reposant sur les lymphocytes T) est significative 3 semaines après infection, une fois passée la phase de lymphopénie (Chase *et al*, 2004).

Les animaux exposés à une souche de type nCP de BVDV ont une réponse humorale plus précoce (apparition des anticorps neutralisants 3 semaines après infection pour une souche nCP, 4 semaines pour une souche CP) et plus intense (taux d'anticorps plus élevés) que lors d'une infection avec une souche de type CP. Les animaux exposés à une souche de type CP ont une réponse cellulaire plus intense par rapport à une infection avec une souche nCP (Lambotet *et al*, 1997).

## **X- L'expression cliniques**

Le résultat d'une infection intra utérine par le virus de la BVD dépend principalement du stade de développement atteint par le fœtus lors de sa contamination, donc (stade de gestation) (Maillard, 2003) (figure 06). On distingue 04 phases principales :



**Figure 06 :** Les différentes conséquences de l'infection par le BVDV de la femelle gestante naïve en fonction de son stade de gestation (Maillard, 2003).

## X.1 L'infection durant la gestation

### X.1.1 Infection intra-utérine lors du premier stade de gestation

Avant la nidation, soit pendant les 18 premiers jours de gestation aucune infection par le BVDV ne peut avoir lieu, car celui-ci ne traverse pas la zone pellucide (Thiry et al., 2002) Mais Moennig et Liess ont montré que le fœtus peut ne pas être infecté en raison de l'incapacité du virus à pénétrer dans la zone pellucide.

Une fois l'embryon séparé, il devient vulnérable et l'est d'autant plus lorsque l'implantation a lieu. A ce stade, une infection au BVDV conduit à la mort embryonnaire et à la résorption du fœtus (Goyal et al, 2005), et par conséquent de l'infertilité.

### X.1.2 Infection intra-utérine lors du deuxième stade de gestation

L'infection fœtale à partir de 30 jours de gestation jusqu'à 125 jours environ est suivie d'un développement d'une immunotolérance au virus de la BVD (Bolin et al., 1985).

Le BVDV chez le fœtus est reconnu comme appartenant au soi et peut se répliquer et survivre (McClurkin et al, 1984).

Les animaux issus de cette contamination sont qualifiés d'individus "PI animals" (Persistently Infected animals) (McClurkin et al, 1984) ou animaux infectés permanents immunotolérants (IPI). De même une primo infection par le BVDV du fœtus durant cette période critique peut conduire à la mort du conceptus, suivie d'un avortement ou de la

naissance de veau mort-nés ou momifiés (Ames T.R , 1986 ). Ce n'est qu'à la fin de cette période (jour 100), que le fœtus établit une immunocompétence ; c'est à ce moment que la reconnaissance des antigènes du soi a lieu (McClurkin et al, 1984).

### **X.1.2.1 Cas particulier de l'infection entre 1 et 4 mois de gestation (40-120 jours)**

#### **X.1.2.1.1 Caractéristiques des IPI :**

Le développement d'une infection persistante repose intégralement sur l'immaturation du système immunitaire du fœtus au moment de l'infection .Incapable de produire une réponse immune acquise contre le virus, le virus est alors « compris comme faisant partie du soi » (Peterhans et al, 2010) .

Ces animaux seront donc toujours virologiquement positifs car porteurs du virus, mais malgré l'absence de synthèse d'anticorps contre la souche infectante ils peuvent présenter une sérologie positive.

En effet, le colostrum d'une vache infectée pendant sa gestation peut contenir des anticorps spécifiques contre le BVDV, ainsi le veau IPI peut présenter une sérologie positive pendant 4 à 6 mois après la naissance (Chastant S et Maillard R. BVD, 1999).

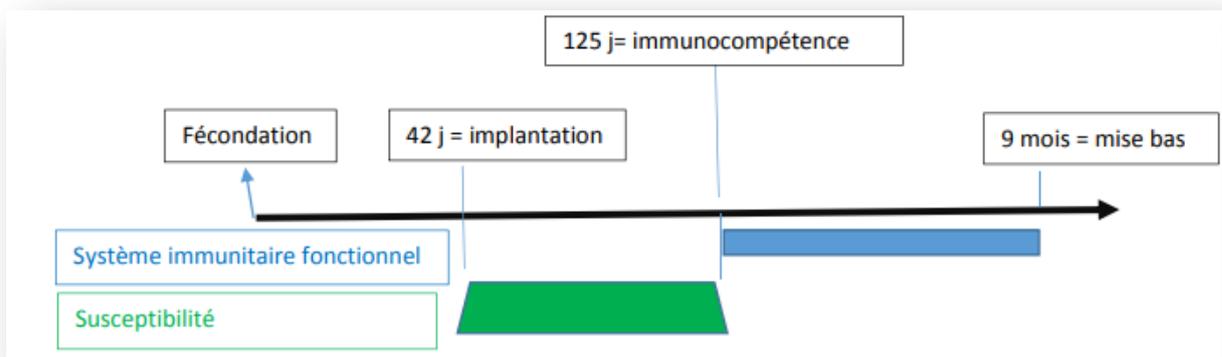
Même s'ils ne présentent pas la clinique classique du BVD, les IPI peuvent présenter des retards de croissance, et ceci dès la naissance, ainsi qu'un poil hirsut. (Grooms et al., 2009) , et vont développer une pathologie incurable avec évolution mortelle, la maladie des muqueuses. La présence d'un animal IPI dans un troupeau reproducteur peut avoir de graves conséquences :

En plus de l'excrétion massive et continue massive du virus BVDV NCP, une vache IPI par transmission placentaire va obligatoirement donner naissance à un IPI, un transfert d'embryon à partir d'une vache donneuse IPI peut plus rarement donner naissance à un IPI. Un taureau IPI peut aussi transmettre le virus par son sperme (Schelcher et al, 1993).

Les IPI sont des veaux chétifs, aux poils ébouriffés, une tête de taille importante par rapport au reste du corps et ayant des troubles de croissance, mais ils peuvent être tout à fait normaux, à croissance normale, ce qui rend beaucoup plus difficile leur détection clinique sur le terrain (Yamane et al, 2008).



**Photo 07 :**Génisse IPI présentant un retard de croissance, un poil hirsute et un amaigrissement. Les flèches indiquent les zones de poil hirsute (Bernard, 2011).



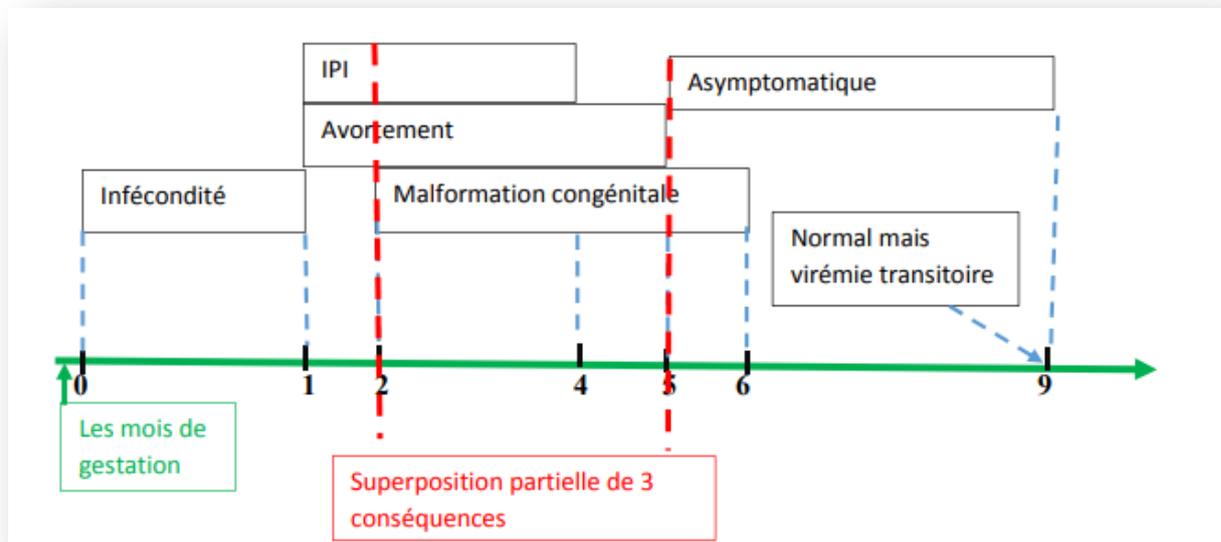
**Figure 08 :**conséquences immunitaires de l'infection pendant la gestation (Grooms, 2009).

#### X.1.2.1.2 Bilan des troubles observés (Figure 09).

- Si l'infection est précoce (premier mois) : mort embryonnaire
- Si l'infection a lieu dans les deux premiers trimestres de la gestation, elle peut aboutir à une, deux ou trois des conséquences suivantes :
  - Malformations congénitales
  - Avortement

- Naissance d'un animal infecté permanent immunotolérant (IPI)

- Si l'infection est tardive (dernier trimestre) : l'infection est asymptomatique.



**Figure09** : Bilan des troubles observés (Grooms, 2009).

### X.1.3 Infection intra-utérine lors troisième stade de gestation :

Dans cette période, le fœtus a acquis son immunocompétence et possède la capacité à reconnaître le virus BVD comme faisant partie du « non-soi » immunitaire, il développera donc des défenses immunitaires pour se défendre contre l'infection et pourra naître séropositif et vironégatif (Kelling et Topliff, 2013).

Cependant, lors d'une infection quelques jours avant la mise bas, l'animal naît normal mais présentera une virémie transitoire jusqu'à l'apparition des anticorps neutralisants quelques jours après la mise bas. En quelques sortes, ce cas peut être considéré comme un cas « classique » d'infection transitoire (Hewicker et al, 1995)

Lorsque le fœtus est infecté après le 150ème jour de gestation jusqu'au terme à environ 280 jours, il développe une immunité spécifique active et stérilisante contre le BVDV (Maillard, 2003).

Suite à cette immunocompétence, on pourra avoir la naissance d'un veau tout à fait normal (Gamet KM, 1993) et présentant des anticorps de BVDV même avant d'avoir reçu le colostrum (Goyal et al, 2005). Cependant, de nombreuses anomalies congénitales sont

décrites à la suite d'infection in utéro par le BVDV entre le 100ème et le 150ème jour de gestation (Goyal et al, 2005).

La multiplication virale pendant l'organogenèse est génératrice de lésions qui sont majoritairement nerveuses mais peuvent également atteindre d'autres organes (Tableau03).

Toutefois, l'infection virale pendant cet intervalle de temps peut également entraîner une mort fœtale ou un avortement (Lanyon et al, 2014).

**Tableau 03 :** Malformations congénitales associées à l'infection du fœtus par le BVDV (Grooms et al, 2004).

Anomalies impliquant le système nerveux central	Anomalie impliquant le système oculaire	Autres anomalies
Hypoplasie cérébelleuse	Cataracte	Hypoplasie thymique
Micro encéphalopathie	Microphthalmie	Hypo trichose
Hydrocéphalie	Dégénérescence rétinienne	Malformation osseuses
Ponencéphalie	Névrite optique	Brachygnathisme mandibulaire
		Retard de croissance

## **X.2 L'infection d'un animal immunocompétent non gestant par le BVDV**

### **X.2.1 Manifestation sub-clinique et clinique de BVDV**

Il s'agit de la forme la plus fréquente : 70 à 90 % des infections seraient subcliniques chez les animaux immunocompétents séronégatifs (Baker, 1995).

Cette forme se caractérise principalement par : une diarrhée modérée, leucopénie de courte durée, légère chute de la production laitière et un ramollissement des bouses. La forte prévalence d'animaux à sérologie positive sans commémoratifs de maladie est souvent attribuée à ces infections sub-cliniques (Harkness, 1978).

Les animaux touchés vont guérir au bout de quelques jours (Schelcher et al, 1993). Cette forme est très souvent non détectée par les éleveurs d'où sa classification de subclinique (Grooms et al, 2009).

Durant l'expression clinique des signes ; on parlera de « Diarrhée Virale Bovine», cette forme est classiquement rencontrée chez des animaux âgés de 6 à 24 mois ainsi que chez de jeunes adultes. Les symptômes observés sont :

- une hyperthermie

- une anorexie, un abattement, une chute de production laitière, associés à une diarrhée inconstante, séreuse à mucoïde parfois teintée de sang (Hessman et al, 2012).

- L'érosion des muqueuses gingivale et linguale (figure 6) est observée tardivement (5-10 jours) faible (Schelcher et al, 1993), ces ulcérations peuvent parfois devenir coalescentes et se présenter en larges plages ulcératives; elle provoque un ptyalisme proportionnel à l'étendue des lésions. La morbidité est généralement élevée tandis que la mortalité reste faible (Schelcher et al, 1993).

L'infection par le virus du BVD provoque une immunodépression marquée qui semble être à l'origine de la plupart des effets pathogènes observés (Bolin et al, 1985).



**photo10** : Ulcères coalescents sur un mufle (Bernard, 2011).

## **X.2.2 Troubles digestifs**

Les troubles digestifs causés par le BVDV surviennent à n'importe quel âge, du nouveau-né à l'adulte (Fulton, 2008), le virus induit deux formes selon l'âge de l'animal.

### **X.2.2.1 Diarrhée virale bovine aiguë bénigne :**

La forme aiguë survient généralement chez les bovins de 6 à 24 mois d'âge (Grooms et al., 2009). Cette forme se manifeste par une fièvre, une anorexie, une dépression, une diarrhée avec éventuellement des ulcères buccaux et sur la langue (Deregt, 1995).

En raison des effets immunosuppresseurs du virus, il est souvent associé à des infections concomitantes notamment *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Cryptosporidium* et le *rotavirus* (Al-Haddawi et al, 2007). Le virus endommage les épithéliums du tractus digestif en induisant des ulcères et des érosions dans l'ensemble du tractus digestif. Dans certains cas les plaques de Peyer peuvent être infectées car le virus présente une forte affinité pour les organes lymphoïdes .

Ce type d'infection apparaît sous forme d'épizootie et se caractérise par une forte morbidité et une très faible mortalité (Hessman et al., 2012).

### **X.2.2.2 Entérite diarrhéique néonatale**

Le virus peut également être à l'origine de diarrhées chez le nouveau-né, touchant ponctuellement des veaux de moins de 15 jours. Dans la plupart des cas l'immunodépression provoquée par le BVDV favorisent l'action d'autres agents pathogènes, principalement des virus de type *coronavirus* ou *rotavirus* (Dufour, 1999).

### **X.2.2.3 Trouble de la reproduction**

#### **X.2.2.3.1 Infections vénériennes**

La semence de taureau peut être contaminée (Grooms et al. 2009), d'où la contamination vaginale est possible .

**A l'échelle individuelle,** Ils sont représentés par l'infertilité.

Chez le mâle, le virus va altéré la qualité du sperme . Il cause une diminution du volume récolté, une baisse de la motilité et de concentration , une augmentation du pourcentage des spermatozoïdes morts et anormaux (Paton et al, 1989).

Ces conséquences ne sont pas systématiques. Il est donc possible de rencontrer un taureau infecté, sans pour qu'il y ait d'altération de la fertilité (Chastang et Maillard, 1999).

Chez la femelle, l'infection hors gestation peut également provoquer de l'infertilité lorsqu'elle a lieu peu avant l'insémination. Le virus BVDV est en effet susceptible, en provoquant une inflammation des différentes parties de l'appareil génital femelle, d'entraîner des anomalies du fonctionnement ovarien (croissance folliculaire et ovulation anormales) et de perturber la fécondation (Schelcher, 2008) ; des lésions ovariennes, des modifications des profils hormonaux de LH, œstradiol et progestérone et une diminution de la qualité des ovocytes.

#### **X.2.2.3.2 La rétention placentaire**

Le risque de rétention placentaire est multiplié par trois lors d'infection par le BVDV au sein d'un élevage (Larsson et al, 1994).

#### **X.2.2.3.3. Les mammites**

Les infections à BVDV peuvent être pré disposantes pour les mammites (Beaudeau et al,2001).

**A l'échelle du troupeau**, il a été constaté en élevage laitier, une diminution du taux de réussite en première insémination artificielle (IA), une augmentation du nombre de vaches en retour de chaleurs décalé à cause d'une mortalité embryonnaire, une augmentation du nombre de vaches nécessitant plus de 3 IA. En élevage allaitant, une augmentation du nombre de saillies, un décalage dans la saison de la mise-bas et plus rarement une absence de saillie due au taureau (Schelcher, 2008).

#### **X.2.2.4 Autres affections liés au BVDV**

**X.2.2.4.1 Le syndrome du veau « tête »** : Le veau refuse de téter et meurt en quelques jours (Duclairoir, 2017).

**X.2.2.4.2 Le syndrome du veau faible** : Naissance d'un veau faible et mort en quelques jours, sans pour autant que l'animal soit IPI ( Scott , 2007).

#### **X.2.2.5 Troubles hémorragiques :**

C'est la Conséquence d'une infection par le BVDV 2 (Goyal et Ridpath, 2005) ; Il se caractérise par une hémorragie diverses ; d'hématurie , d'épistaxis , des pétéchies ou des suffusions sur toutes les séreuses et les muqueuses et des saignements persistants aux sites d'injection (Grooms et al., 2009) ainsi d'ecchymose dans de nombreux organes (Baker, 1995).

Les troubles de la coagulation observés sont dus à une thrombocytopenie sévère (Corapi et al, 1989 ).

Le mécanisme de l'hémorragie et de thrombopénie n'est pas entièrement comprise et la maladie est souvent mortelle (Fulton, 2013).



**Photo 12:**Trace de saignements (Bernard, 2011).

#### **X.2.2.6 Troubles respiratoires**

Le BVDV est le plus souvent isolé chez des jeunes bovins présentant de troubles respiratoires (Richard et al, 1988), mais son rôle n'est pas clairement défini.

Le BVDV ne serait pas un agent pathogène respiratoire direct, il entraîne peu de lésions pulmonaires lorsqu'il est seul. En revanche, En outre, le virus agit en synergie et potentialise les agents pathogènes majeurs responsables de troubles respiratoires sévères (Potgieter et al, 1984), comme les Pasteurelles ou BHV1 probablement à travers son effet immunodépresseur ( Fulton et al, 2008).

#### **X.2.2.7. La maladie de muqueuse :**

La maladie des muqueuses ne se déclenche lorsque un animal est infecté par une souche NCP(IPI) est surinfecter par une souche CP (Bolin et al, 1985) suffisamment proche génétiquement de la souche NCP. Elle s'observe généralement chez les animaux de 6 mois à 2 ans (Chabalgoity, 2012).

Les conséquences cliniques dépendront du degré d'homologie entre ces deux souches (Pastoret, 1997).

L'origine de la souche CP peut être extérieure (exogène) ou la conséquence d'une mutation de la souche NCP hébergée par l'animal IPI qui est la plus probable (Grooms et al., 2009).

Si les deux biotypes sont différents sur le plan antigénique, l'animal fabriquera des anticorps protecteurs contre la souche surinfectant et ne développera pas de maladie des muqueuses.

Une infection par une CP homologue de la NCP ; l'animal immunotolérant acceptera l'intrusion virale et déclarera une maladie des muqueuses dite aiguë, tandis qu'une infection par une souche hétérologue de la NCP produira plutôt une clinique plus modérée, et chronique (Bernard, 2011).

#### **X.2.2.7.1 Expression clinique**

##### **▪ La forme aiguë**

L'incubation dure de 10 à 14 jours (Gamet, 1990) ; La forme aiguë touche les animaux IPI entre 3 semaines et 3 mois d'âge avec une évolution rapide vers la mort en 2 à 3 jours jusqu'à 2 ou 3 mois. Elle apparaît généralement de façon sporadique et son évolution est létale (Van Dreumel et al, 1998) .

Les symptômes sont relativement caractéristiques :

En début d'évolution une hyperthermie allant de 39,5°C à 40,5°C, abattement, anorexie (Collectif, 2008) , mais elle a généralement disparu très rapidement , suivie du ptyalisme, d'une démarche anormale (l'animal marche sur des œufs), d'une diarrhée pouvant être de nature très diverse : aqueuse, mucoïde, hémorragique ou avec présence de caillots sanguins (Schelcher, 2008).

Cette diarrhée entraîne rapidement une forte déshydratation avec enfoncement des globes oculaires (Stober, 1990) aboutissant à un amaigrissement et l'apparition d'un état d'acidose (Gamet, 1993).

La mort intervient le plus fréquemment 3 à 10 jours après le début des signes cliniques, mais dans la forme suraiguë elle peut arriver avant même l'apparition de la diarrhée (Brownlie et al, 1987).

Sur le plan lésionnel, l'animal présente des ulcères fusiformes en coup d'ongles dans la cavité buccale, dans les espaces inter digités et sur l'appareil digestif. La caillette peut présenter des exulcérations hémorragiques et parfois une iléotiphlocolite (Fulton, 2013).

##### **▪ La forme chronique**

Egalement surnommée « maladie du dépérissement » « runtingdisease» (Collectif, 2008).Les circonstances d'apparition sont identiques à celles de la forme aiguë (Schelcher, 2008).

Les symptômes sont par contre moins spécifiques et d'intensité moindre, caractérisés par L'anorexie conduisant a un amaigrissement progressif et une apparence globale chétive (Radostits et Littlejohns, 1988), amaigrissement, un retard de croissance, une phase de diarrhée intermittente puis d'une diarrhée continue (Collectif, 2008), et parfois quelques ulcères buccaux et interdigités qui guérissent puis réapparaissent (Schelcher, 2008 ; Fulton, 2013).

## **XI- Diagnostic**

### **XI.1 Diagnostic clinique et épidémiologique**

Le diagnostic clinique et épidémiologique reprend l'ensemble des symptômes décrits dans la partie précédente. Ces éléments ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude. Cependant, l'observation de certains signes doit faire suspecter la maladie (baisse de fertilité, augmentation du taux de mortalité périnatale, augmentation du nombre d'avortements et de malformation congénitale). cependant dans un certain nombre de cas, l'infection d'un troupeau peut être asymptomatique (Grooms et al., 2009).

Le diagnostic de l'infection par le BVD est très difficile a établir sur des critères épidémiocliniques et nécrosiques .le retours au laboratoire est une obligation .

Il importe de diagnostiquer le diagnostic individuel de l'approche du troupeau par rapport à l'approche "historique" du B.V.D (sérologie, puis virologie /antigénémie ) sont apparus récemment des outils plus fiable (sensibilité/ spécificité ),plus pratiques (amplification génomique )et plus économiques (utilisation sur lait ou sérums de mélange ).

ces derniers ont permis une autre approche (vers l'éradication ) de la gestion du B.V.D .en effet , la culture cellulaire , long- temps considérée comme le « golden standard » en matière de recherche virale .

## **XII- le Diagnostic au laboratoire**

### **XII.1 les testes de diagnostic direct : (virologie ou antigénémie)**

#### **XII.1.1 Isolement virale en culture cellulaire ( la culture virale )**

L'isolement viral en culture cellulaire est généralement considéré comme la méthode de référence pour le diagnostic virologique. Il s'agit de la seule méthode permettant l'identification du biotype CP (Dubovi, 2013).

La technique consiste à inoculer une culture de cellules-cibles (préférentiellement les cellules embryonnaires de cornets nasaux ou celles de testicules bovins) à l'aide de l'échantillon à tester (L'échantillonnage de choix étant un prélèvement de sang total mais peut se faire sur le sperme dilué à 1/10 au moins ), suivie d'une identification virale par des techniques immunologiques (Saliki et al., 2004).

Les résultats du test peut se révéler faussement négatif sur des échantillons sanguins provenant d'individus sous prise colostrale (Jacqueline vialard,2007 )

Les échantillons à tester sur les animaux morts peuvent être préférentiellement la rate, la thyroïde, les reins, l'encéphale, les nœuds lymphatiques et les intestins. Le délai de réponse de ce test est de 6 à 8 jours si c'est positif et le double si c'est négatif (Douart et Simon, 1997).

#### **XII.1.2 Les tests E .L .I.S.A**

**L'E.L.I.S.A. antigène p80** est le 1<sup>er</sup> test de type immunoenzymatique proposé pour le dépistage des animaux virémiques ; cette technique repose sur la détection de la protéine p80, protéine non structurale , fortement conservée d'une souche virale à l'autre .

La recherche se fait sur sang totale ( sang sur anticoagulant ) et sur organes , y compris la peau .

Cette protéine est produite lors de la réplication dans la cellule , la lyse de cette dernière favorise la détection .

c'est pourquoi la sensibilité du test peut être augmenter en travaillant sur la fraction leucocytaire ( "buffycoat" ) alors que la mise en évidence est très difficile sur sérum.

Des résultats faussement négatifs , même sur fraction leucocytaire , peuvent être observés chez les veaux sous couverture colostrale , au moins jusqu'à l'âge de 3 à 4 mois chez un infecté

permanent immunotolérant (IPI).cette situation résulte , soit du masquage de la protéine par les anticorps colostraux soit d'une répllication virale très limités , entrainant une quantité de la protéine p80 inferieure au seuil de détection du test .

L'autolyse pourrait altérer la structure de la protéine p80 . de ce fait , la technique Ag80 n'est pas conseillée pour la recherche sur organes de fœtus altérés .

**L'E.L.I.S.A. E0 (gp48 ou Erns)** est apparu sur le marché après L'E.L.S.A. Ag p80, ce test repose sur la détection de la protéine E0, molecule structurale très fortement exprimée lors de la répllication virale , donc présente dans de nombreuses matrice.

- L'intérêt de cette technique est double :
  - une réalisation possible sur sérum avec une bonne fiabilité ;
  - un impact des anticorps d'origine colostarales sur le résultats moins important que pour L'E.L.I.S.A. p80.comme pour le test Ag 80 ,les animaux virémiques transitoires sont dépistés pendant environ 15jours à 3 semaines .

### **XII.1.3 L'immunofluorescence ou l'immuno histochimie**

L'identification rapide de l'antigène dans les échantillons de tissus peut être pratiquée par des méthodes immunohistochimies telles que l'immunofluorescence ou la mise en évidence immuno enzymatique (par l'immuno peroxydase) sur des coupes de tissus congelés (Vanderley et al,2011).

#### **XII.1.3.1 Immunofluorescence**

En ce qui concerne l'immunofluorescence, elle est plus adaptée sur des coupes de tissus nécroscopiques congelés (poumon ,colon ,rectum, caillette), cette méthode présente un intérêt direct dans le diagnostic post mortem d'une infection par le BVDV (Vanderley et al, 2011).

Les avantages de cette technique est la rapidité et ne nécessite pas de cultures cellulaires. Elle sera donc utilisée préférentiellement pour la recherche des bovins IPI ou souffrant de la maladie des muqueuses à tout âge et ne pas être affectée par la présence des anticorps du colostrum (Houe et al, 2006).

En revanche, son manque de sensibilité lui fera préférer l'isolement viral dans la recherche d'infections aiguës.

#### **XII.1.4 Le test immunoperoxydase**

Le test immunoperoxydase est assez proche de l'immunofluorescence. Il consiste à marquer par la peroxydase la liaison anticorps-antigène du BVDV. Il se fait sur des coupes d'organe congelées ou fixées à l'alcool et incluses dans de la paraffine.

Il peut aussi être pratiqué sur des frottis de leucocytes. La sensibilité, la spécificité et la rapidité sont équivalentes à l'immunofluorescence. Son utilisation sera donc la même que pour l'immunofluorescence (Broderson, 2004 ).

#### **XII.1.6 Mise en évidence du génome viral RT-PCR : (amplification en chaîne par la polymérase ou «Reverse Transcriptase polymerasechainreaction »)**

La PCR est l'abréviation de l'expression anglaise *Polymerase Chain Reaction* ou *reaction en chaîne par polymérase*. La technique consiste, après rétrotranscription de l'ARN viral en ADN complémentaire, à amplifier un fragment de génome présent dans un échantillon.

Ensuite, les produits d'amplification sont révélés par des méthodes telles que l'électrophorèse ou avec la variante actuelle ou les produits d'amplification sont révélés au cours même de la phase d'amplification : c'est la RT-PCR ou PCR en temps réel (Sandik, 2005 ; Dubovi, 2013).

Elle peut être utilisée sur la quasi-totalité des matrices animales : sérum, sang total, lait, lait de tank, organes, cartilage auriculaire (Le Dréan, 2016).

#### **XII.2 les testes de diagnostic indirect : ( la sérologie)**

##### **XII.2.1 La séroneutralisation**

Test de référence, c'est une méthode quantitative qui permet d'apprécier, a partir du sérum, l'existence et la dynamique d'une réponse immunitaire active(augmentation significative du taux d'anticorps neutralisants

Cette méthode d'évaluation et de protection immunitaire ,est largement employée lors de développement des vaccins . ,(jacqemine vialard ,2007)

Elle permet de détecter l'effet inhibiteur des anticorps spécifique sur la réplication du BVDV en culture cellulaire, Par dilution du sérum à tester, elle permet également une quantification des concentrations en immunoglobulines neutralisantes, qui sont exprimées en titre d'anticorps (Le Dréan, 2016).

## XII.2.2 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

C'est actuellement la technique la plus utilisée pour la détection des anticorps anti-BVDV, aussi bien sur sérum que dans le lait, en individuel ou collectivement (Sandvik, 2005)

S'il convient d'effectuer, aussi bien pour l'étude sérologique que pour l'étude virologique, 2 analyses à 3-4 semaines d'intervalle, il faut aussi coupler les épreuves sérologique et virologique (Duffell et Harkness, 1985). L'interprétation sera alors la suivantes (tableau 5).

**Tableau04** :Interprétation sérologique et virologique .

<b>METHODES</b>	<b>RESULTATS</b>			
<b>VIROLOGIE</b>	-		+	
<b>SEROLOGIE</b>	-	+	-	+
<b>INTERPRETATIONS</b>	Animal indemne ou en incubation	Animal immunisé	IPI Primo-infection	IPI vacciné ou surinfecté par une souche hétérologue Primo-infection
				Nécessite d'effectuer un 2ème test un mois plus tard Si virus (+) AC(-)=IPI Si virus (-)AC(+)=Primo-infection . Si virus(+) AC(+)=IPI vacciné ou surinfecter par une souche hétérologue

## XIII- Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome de la BVD/MD est complexe car elle provoque des symptômes polymorphe et non pathognomonique de ce syndrome .

- **Affections s'exprimant par des malformations congénitales**

La fièvre catarrhale ovine, L'infection par le virus *Schmallenberg*, Certaines intoxications : l'intoxication par le lupin (Belbis, 2016).

- **Syndromes hémorragique**

L'intoxication à la fougère grand aigle, la pancytopenie néonatale bovine, Certaines formes de septicémies (Belbis, 2016).

- **Affections s'exprimant essentiellement par des lésions de la cavité buccale**

Fièvre aphteuse, Stomatite papuleuse, Stomatite nécrotique, Fièvre catarrhale du mouton (Blue Tongue) (Brock, 1995).

- **Diarrhée et lésions buccales**

Fièvre Aphteuse, Fièvre catarrhale maligne (coryza gangreneux) , Intoxications : exemple d'intoxications par des végétaux, le sureau, les glands ou l'arsenic...( Remy, 2003) .

- **les maladies abortives**

Lors d'avortement, de multiples causes bactériennes, virales ou parasitaires peuvent intervenir (Petit, 2002) :

- **Bactéries** : *Brucella abortus*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Arcanobacterium pyogenes*

- **Virus** : BHV4

- **Protozoaires** : *Tritrichomonas foetus*, *Sarcocystis*

- **Champignons** : *Aspergillus fumigatus*

- L'incrimination de la néosporose, leptospirose, listériose, chlamydiafilose doivent être écartées (Bricout, 2014)

- **Veaux chétifs**

Erreurs d'allaitement , Colibacillose, rotavirose, coronavirose - Cryptosporidiose - Bronchopneumonie enzootique ( Gamet, 1993).....

- **Diagnostic différentiel de la maladie des muqueuses**

**\* La forme aiguë**

L'observation d'une diarrhée avec du sang doit également faire penser à une salmonellose aiguë ou une coccidiose, les ulcères oraux seuls ou accompagnés d'ulcères interdigités doivent évoquer, aux côtés de l'infection par le BVDV, la fièvre aphteuse et la stomatite vésiculeuse (Belbis2016).

## **XIV- Traitement**

A l'heure actuelle il n'existe aucun traitement contre la BVD (Goetgheluck, 2002). Les veaux issus IPI diagnostiqués doivent être éliminés (Bolin, 1990)

Pour les animaux atteints de forme BVD clinique, on peut instaurer un traitement purement symptomatique et palliatif (Rebhun et al, 1989) afin d'éviter la déshydratation et les pertes électrolytiques (Maillard, 2003).

Lors d'affections respiratoires où le BVDV a un rôle immunodépresseur, des mesures hygiéniques seront instaurées (aération, diminution de la densité dans l'étable,...). Une couverture antibiotique pourra aussi être mise en place afin d'éviter une surinfection bactérienne par *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* (Maillard, 2003), de même l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être indiqués (Baker J.C, 1990)

Il n'y a pas non plus de traitement du syndrome hémorragique, fulgurant et le plus souvent mortel (Goetgheluck, 2002).

Devant l'absence de traitement spécifique, la lutte contre cette maladie passe par une prophylaxie efficace (Gamet, 1990).

## **XV- Prophylaxie**

### **XV.1 Prophylaxie sanitaire**

Dans le plan de contrôle de la BVD, en fonction de l'épidémiologie, les mesures préventives sanitaires et médicales peuvent être utilisées ensemble ou séparément. La prévention en matière d'hygiène repose sur la détection et l'élimination des animaux IPI et sur une série de mesures de biosécurité pour empêcher l'introduction de la maladie.

La prévention de la toxicomanie repose sur la vaccination et, en plus de la prévention sanitaire, la vaccination est généralement utilisée. Afin de se protéger d'une arrivée du BVD dans le troupeau, il faut :

- **Maîtriser les introductions d'animaux : dépistage systématique**

Il s'agit d'éviter l'entrée dans l'élevage d'un animal contagieux, c'est à dire IPI ou virémique transitoire (infecté temporaire) et ce quelque soit son âge. Il faut alors combiner l'isolement effectif du bovin introduit du reste du troupeau (quarantaine) et son résultat d'analyse favorable après l'introduction (résultat obtenu sur la prise de sang d'achat). Le bovin introduit pourra ensuite intégrer le reste du troupeau.

- **Utilisation systématique d'un billet de garantie conventionnelle**

La BVD/MD ne fait actuellement pas partie des vices rédhibitoires, ce qui obligerait le vendeur d'un animal viropositif à le reprendre automatiquement. Pour faire reprendre un animal non négatif lors du contrôle d'introduction, il est impératif de signer un billet de garantie conventionnelle entre le vendeur et l'acheteur et de réaliser les analyses dans les délais impartis (dépistage virologique réalisé dans les 10 jours suivant la livraison, le vendeur étant averti dans les 30 jours après la livraison en cas de résultat positif).

**Des mesures complémentaires sont possibles :**

Une bonne hygiène des étables, l'absence de surpeuplement, la séparation des vaches ou génisses gestantes d'avec les autres classes d'âge ou des animaux à l'engraissement sont recommandées. Appliquer les mesures préconisées pour les introductions.

## **XV.2 Prophylaxie médicale**

### **XV.2.1. Objectifs de la vaccination**

La vaccination contre la BVD a plusieurs objectifs (Julia et Ridpath, 2013) :

- éviter l'apparition de formes cliniques en protégeant contre les infections transitoires.
- réduire l'excrétion virale, consécutive aux infections transitoires (même asymptomatiques) ou due à la formation d'IPI.

- empêcher, ou à défaut limiter, la naissance de nouveaux animaux IPI en protégeant le fœtus contre une infection transplacentaire en début de gestation par la vaccination des génisses avant leurs mise à la reproduction.

### **XV.2.2. Vaccination**

Il existe deux type de vaccins dans le commerce : **des vaccins vivants modifiés** (Risposal BVD et RS-BVD); la réponse humorale induite par les vaccins vivants modifiés est rapide, durable et ne nécessite qu'une injection de primo vaccination (Schelcher et al 2000).

Cependant, ces vaccins représentent certains inconvénients, ils peuvent déclencher une maladie des muqueuses chez les IPI un à quatre semaines après vaccination. Ils représentent aussi un risque pour les femelles gravides dû à la réplication virale dans l'organisme. De ce fait, ils sont contre-indiqués durant les six premiers mois de gestation par crainte d'infection fœtale,

ou **inactivé** (Mucobovin (MerialGmbH), Bovillis (IntervetDeutschlandGmbH)); elle nécessite 2 primovaccination, qui concernent principalement les animaux reproducteurs (Thiry, 2007). L'immunité induite par les vaccins inactivés est plus longue à se mettre en place et entraîne une protection de courte durée (parfois moins d'un an) (Schelcher et al, 2000).

la vaccination peut ne pas empêcher toutes les infections par le BVDV, mais elle réduit le nombre d'infections (Houe et al.,2006).

Elle permet notamment de limiter l'apparition de signes cliniques et surtout d'éviter la propagation du virus en empêchant le développement d'IPI (Van Oirschot et al. 1999), et

elle constitue le seul moyen de contrôle du BVDV dans les pays où des plans d'éradication ne sont pas mis en place (Houe et al, 2006).

### **XV.2.3 Le protocole de vaccination :**

Le protocole est le suivant :

- Les vaches et génisses reçoivent 2 injections à 3 semaines d'intervalle avant la saillie (primo-vaccination). Ensuite, les rappels de vaccination sont administrés 2 semaines avant la fécondation (Thiry, 2007).

- Pour les génisses, il est également possible de pratiquer une primo-vaccination à l'âge de 6 mois, après que l'immunité maternelle ait disparu. Ensuite, juste avant la saillie, une injection de rappel à lieu (Thiry, 2007).

## **XVI- Impact économique**

La BVD est très répandue, provoquant des pertes économiques qui sont souvent sous estimées car certaines ne sont pas faciles à imputer à l'infection.

Les animaux IPI sont en eux-mêmes une source de perte. Généralement, ces animaux n'arrivent pas à atteindre leur potentiel génétique : ils présentent une moindre prise de poids, une plus grande prédisposition aux maladies et une diminution de la fertilité. En outre, ils excrètent de manière permanente le virus, provoquant des baisses de performances en matière de reproduction chez les animaux non immunisés de l'élevage.

La BVD a également des conséquences néfastes sur la fertilité en raison de l'augmentation du risque de mortalité embryonnaire et fœtale. Cela aboutit à des taux de conception et de gestation plus faibles et à une diminution des performances de reproduction.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**Al-Haddawi M., Mitchell G.B., Clark M.E., Wood RD., Caswell JL.** Impairment of innate immune responses of airway epithelium by infection with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Immunology Immunopathology.*, 2007, 116, 153-62.

**AMES T.R .** - The causative agent of BVD : its epidemiology and pathogenesis . *Vet . Med .* 1986 , 81 , 848-869..

**Bachofen, C., Braun, U., Hilbe, M., Ehrensperger, F., Stalder, H., Peterhans, E., 2010.** Clinical appearance et pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups. *Vet. Microbiol.* 141, 258–267. doi:10.1016/j.vetmic.2009.09.022..

**BAKER J.C.** – Clinical aspects of bovine virus diarrhoea virus infection. *Rev. Sc. Tech. - O.I.E.*, 1990, 9, 25-41.

**BAKER JC.** The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Vet. Clinics of North Am.*, 1995, 11, 425-439.

**BEAUDEAU F., ASSIÉ S., SEEGER H., BELLOC C., SELLAL E., JOLY A. (2001)** Assessing the within-herd prevalence of cows antibody-positive to bovine viral diarrhoea virus with a blocking ELISA on bulk tank milk. *Vet Rec* 149 (8) : 236-40.

**BERNARD Eloïse, Georgina, Gabrielle., 2011** : les pestivirus bovine et ovine : différences cliniques, épidémiologiques et barrière d'espace.

**BIELANSKI A, ALGIRE J, LALONDE A, GARCEAC A (2013).** Embryos produced from fertilization with bovine viral diarrhoea virus (BVDV)-infected semen and the risk of disease transmission to embryo transfer (ET) recipients and offspring. *Theriogenology*, **80**, p. 451–455

**BIELEFELDT OHMANN H, BLOCH B (1982).** Electron microscopic studies of bovine viral diarrhoea virus in tissues of diseased calves and in cell cultures. *Archives of virology*, **71**, p. 57–74.

**Bolin S.R.** Control of bovine viral diarrhea infection by use of vaccination. *Veterinary Clinics North America: Food Animal Practice.*, 1995, 11, 615-625.

**BOLIN S.R.** –Control of bovine virus diarrhoea virus. *Rev. Sc. Tech. – O.I.E.*, 1990, 9, 163-171.

**BOLIN SR, GROOMS DL, 2004.** Origination and consequences of bovine viral diarrheavirus diversity. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 20(1):51-68.

**Bolin, S.R., McClurkin, A.W., Cutlip, R.C., Coria, M.F., 1985.** Severe clinical disease induced in cattle persistently infected with noncytopathic bovine viral diarrhea virus by superinfection with cytopathic bovine viral diarrhea virus. *Am. J. Vet. Res.* 46, 573–576.

**Brock K.V.** Diagnosis of bovine viral diarrhea virus infections. *Veterinary Clinics North America*, 1995, 11, 3, 549-561.

**Brock K.V.** Diagnosis of bovine viral diarrhea virus infections. *Veterinary Clinics North America*, 1995, 11, 3, 549-561.

**BROWN TT, SCHULTZ RD, DUNCAN JR, BISTNER SI (1979).** Serological response of the bovine fetus to bovine viral diarrhea virus. *Infection and immunity*, 25, p. 93–97.

**BROWNLIE J, CLARKE MC (1993).** Experimental and spontaneous mucosal disease of cattle: a validation of Koch's postulates in the definition of pathogenesis. *Intervirology*, 35, p. 51–59.

**BROWNLIE J, CLARKE MC, HOWARD CJ, POCOCK DH (1987).** Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. *Annales de recherches vétérinaires. Annals of veterinary research*, 18, p. 157–166.

**Brownlie J.** The pathogenesis of bovine virus diarrhoea virus infections. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics).*, 1990, 9 (1), 43-59.

**Brownlie, J., M. C. Clarke, Howard C.J., Pocock D.H.** Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. *Annales de recherches vétérinaires.*, 1987, 18(2), 157- 166.

**Bull.Mens.** Soc. Vét. France. **1989**, 73, 435-460.

**BURGERE-PICOUX J** - Le complexe diarrhée virale bovine-maladie des muqueuses.

**CALLENS N, BRÜGGER B, BONNAFOUS P, DROBECQ H, GERL MJ, KREY T, ROMAN-SOSA G, RÜMENAPF T, LAMBERT O, DUBUISSON J, ROUILLÉ Y (2016).** Morphology and molecular composition of purified bovine viral diarrhea virus envelope.

**CHABALGOITY S., 2012 :** CARACTÉRISTIQUES DE LA CIRCULATION DU VIRUS BVD EN CENTRE D'ENGRAISSEMENT DE JEUNES BOVINS DE RACE BLONDE D'AQUITAINE DU SUD-OUEST DE LA FRANCE.

**CHABALGOITY S., 2012 :** CARACTÉRISTIQUES DE LA CIRCULATION DU VIRUS BVD EN CENTRE D'ENGRAISSEMENT DE JEUNES BOVINS DE RACE BLONDE D'AQUITAINE DU SUD-OUEST DE LA FRANCE.

**CHAMORRO MF, PASSLER T, GIVENS MD, EDMONDSON MA, WOLFE DF, WALZ PH (2011).** Evaluation of transmission of bovine viral diarrhea virus (BVDV) between persistently infected and naive cattle by the horn fly (*Haematobia irritans*). *Veterinary Research Communications*, **35**, p. 123–129.

**Chappuis G.** Caractéristiques du virus BVD-MD. Bulletin des GTV., 1993, **4**, 7.

**CHASE CL, ELMOWALID G, YOUSIF AA (2004).** The immune response to bovine viral diarrhea virus: a constantly changing picture. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, **20**, p. 95–114.

**CHU HJ, ZEE YC (1984).** Morphology of bovine viral diarrhea virus. *American journal of veterinary research*, **45**, p. 845–850.

**COLLECTIF.** Maladies des bovins, France Agricole. ed. 2008,

**Collett M.S., Larson R., Belzer S.K., Retzel E.** Proteins encoded by bovine viral diarrhea virus: the genomic organization of a pestivirus. *Virology*, **1988**, 165, 200e8.

**COLLINS ME, HEANEY J, THOMAS CJ, BROWNLIE J (2009).** Infectivity of pestivirus following persistence of acute infection. *Veterinary Microbiology*, **138**, p. 289–296.

**CORIA MF, MCCLURKIN AW (1978).**Duration of active and colostrum-derived passive antibodies to bovine viral diarrhoea virus in calves.*Canadian Journal of Comparative Medicine*, **42**, p. 239–243

**DANNACHER G., MOUSSA A.** Pathogénie et formes cliniques de l'infection par le BVD. *Revue Méd. Vét.* 1986, 137, 5, 359-365

**DEAN H.J., LEYH R.** Cross-protective efficacy of a bovine viral diarrhoea virus (BVDV) type 1 vaccine against BVDV type 2 challenge. *Vaccine*, 1999, **17**, 1117-1124.

**Deng R., Brock K.V.** 5' and 3' untranslated regions of pestivirus genome: Primary and secondary structures analyses. *Nucleic Acid Research.*, **1993**, 21, 1949-1957.

**Douart A., Simon A.** Diagnostic et contrôle de l'infection par le BVDV. *POINT VÉTÉRINAIRE.*, 1997, 28 (187), 1985-1993.

**Douart A.** Infection des bovins par le virus BVD : données virologiques et cliniques. *Bulletin des GTV.*, **2000**, 6, 29-34.

**Dubovi E.J.** Laboratory diagnosis of bovine viral diarrhoea virus. *Biologicals.*, 2013, 41, 8e13.

**Duclairoir Thierry, 2007:** <https://www.alliancelevage.com/informations/article/ladiarree-virale-bovine-bvd-ou-maladie-des-muqueuses>.

**DUFFELL S.J., HARKNESS J.W.** - Bovine virus diarrhoea-mucosal disease infection in cattle. *Vet. Rec.*, 1985, 117, 240-245.

**Dufour B., Repiquet A.** Place des études économiques dans les décisions de santé animale : exemple de rapport coût/ bénéfice de l'éradication de la diarrhée virale bovine en France. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics).*, 1999, 18 (2), 520-532.

**Dufour B., Repiquet A.** Place des études économiques dans les décisions de santé animale : exemple de rapport coût/ bénéfice de l'éradication de la diarrhée virale bovine en France. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics).*, 1999, 18 (2), 520-532.

**Elbers K., Tautz N., Becher P., Stoll D., Rumenapf T., Thiel H.J.** Processing in the pestivirus E2-NS2 region: identification of proteins p7 and E2p7. *Journal of virology.*,1996,p 4131-4135.

**Ernst P.B.** bovine viral diarrhea- an update. *Compend. Cont. Ed.*, 5,1983, S581-S598.

**Fetzer C., Tews B.A., Meyers G.** The carboxy-terminal sequence of the pestivirus glycoprotein E(rns) represents an unusual type of membrane anchor. *Journal of Virology* ,2005, 79, 11901e13.

**FODDAI A., BOKLUND A., STOCKMARR A., KROGH K., ENØE C.** Quantitative assessment of the risk of introduction of bovine viral diarrhea virus in Danish dairy herds. *Prev. Vet. Med.*.2014, **116**, 75- 88.

**FRAY MD, MANN GE, CLARK EMC, CHARLESTON B (1999).** Bovine viral diarrhea virus: its effects on estradiol, progesterone and prostaglandin secretion in the cow. *Theriogenology*, **51**, p. 1533–1546.

**FREDRIKSEN B, SANDVIK T, LOKEN T, ODEGAARD SA (1999).** Level and duration of serum antibodies in cattle infected experimentally and naturally with bovine virus diarrhoea virus. *The Veterinary record*, **144**, p. 111–114

**FRITZEMEIER J, HAAS L, LIEBLER E, MOENNIG V, GREISER-WILKE I (1997).** The development of early vs. late onset mucosal disease is a consequence of two different pathogenic mechanisms. *Archives of virology*, **142**, p. 1335–1350

**Fulton R.W.** Host response to bovine viral diarrhea virus and interactions with infectious agents in the feedlot and breeding herd. *Biologicals.*, 2013, 41, 31e38.

**Fulton R.W.** Viral diseases of the bovine respiratory tract: bovine herpesvirus-1, parainfluenza3 virus, bovine respiratory syncytial virus, bovine adenoviruses, bovine coronavirus, and bovine viral diarrhea virus. In: Anderson DE, Rings DM, editors. *Current veterinary therapy-food animal practice*. Saunders Elsevier., 2008., , vol 5,p. 171e91.

**Fulton R.W.** Viral diseases of the bovine respiratory tract: bovine herpesvirus-1, parainfluenza3 virus, bovine respiratory syncytial virus, bovine adenoviruses, bovine coronavirus, and bovine viral diarrhea virus. In: Anderson DE, Rings DM, editors.

Current veterinary therapy-food animal practice. Saunders Elsevier., 2008., , vol 5,p. 171e91.

**G.,MORE SJ.**Quantifying the risk of spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV)betweencontiguous herds in Ireland. *Prev. Vet. Med.*.2016, **126**, 30-38.

**GAMET Karine, Magali., 1993:** EVALUATION DE DEUX KITS ELISA DE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DIARRHEE VIRALE BOVINE/MALADIE DESMUQUEUSES SUR SERUM ET SUR LAIT.

**GAMET Karine, Magali., 1993:** EVALUATION DE DEUX KITS ELISA DE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DIARRHEE VIRALE BOVINE/MALADIE DESMUQUEUSES SUR SERUM ET SUR LAIT.

**GAMET Karine, Magali., 1993:** EVALUATION DE DEUX KITS ELISA DE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DIARRHEE VIRALE BOVINE/MALADIE DESMUQUEUSES SUR SERUM ET SUR LAIT.

**GAMET Y.** - Contribution à l'étude du syndrome diarrhée virale bovine-maladiesdesmuqueuses, essai d'identification d'une centaine de souches terrains par 93anticorpsmonoclonaux. Thèse Doct .Vét . Lyon, **1990**, n° 60 bis.

**GAMET Y.** - Contribution à l'étude du syndrome diarrhée virale bovine-maladie desmuqueuses, essai d'identification d'une centaine de souches terrains par 93 anticorpsmonoclonaux. Thèse Doct .Vét . Lyon, 1990, n° 60 bis.

**GAMET Y.** - Contribution à l'étude du syndrome diarrhée virale bovine-maladie desmuqueuses, essai d'identification d'une centaine de souches terrains par 93 anticorpsmonoclonaux. Thèse Doct .Vét . Lyon, 1990, n° 60 bis.

**Gardiner A.C., Barlow R.M., Rennie J.C., Keir W.A.** Experiments in Border disease. 5preliminary investigations on th nature of the agent. *Journal of Comparative Pathology.*, **1972** ,**82**, 159-161

**Giangaspero M. Harasawa R.** Genetic Variety of Bovine viral diarrhea virus 2 Strains Isolated from sheep. *The Journal of Veterinary Medical Science.*,**2004**, 66 (3), 323-326.

**Gillepsie J.H., Coggins L., Thompson J.** Comparison by neutralisation tests of strains of virus isolated from virus diarrhea and mucosal disease. *Cornell Veterinarian Journal*, **1961**, 51, 155

**GIVENS MD, HEATH AM, BROCK KV, BRODERSEN BW, CARSON RL, STRINGFELLOW DA (2003).** Detection of bovine viral diarrhea virus in semen obtained after inoculation of seronegative postpubertal bulls. *American journal of veterinary research*, **64**, p. 428–434.

**GIVENS MD, MARLEY MS (2013).** Immunology of chronic BVDV infections. *Biologicals*, **41**, p. 26–30

**GIVENS MD, RIDDELL KP, EDMONDSON MA, WALZ PH, GARD JA, ZHANG Y, GALIK PK, BRODERSEN BW, CARSON RL, STRINGFELLOW DA (2009).** Epidemiology of prolonged testicular infections with bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Microbiology*, **139**, p. 42–51.

**GOETGHELUCK V.,** Bilan comparatif des plans de lutte contre le syndrome de la BVD/MD dans les troupeaux bovins en France et en Europe. Thèse Méd. Vét., Nantes, 2002, n°29, 87p.

**Goyal S., Ridpath J.F.** Bovine Viral Diarrhea Virus Diagnosis, management and control. Ames, Blackwell Publishing., **2005**, 261 pages.

**Goyal S., Ridpath J.F.** Bovine Viral Diarrhea Virus Diagnosis, management and control. Ames, Blackwell Publishing., **2005**, 261 pages.

**Goyal, S. M. et Ridpath, J. F.** Bovine viral diarrheavirus: diagnosis, management, and control. Ames : Blackwell publishing, 2005.

**Goyal, S. M. et Ridpath, J. F.** Bovine viral diarrheavirus: diagnosis, management, and control. Ames : Blackwell publishing, 2005.

**GRAHAM DA, CLEGG TA, O’SULLIVAN P, MORE SJ (2015).** Influence of the retention of PI calves identified in 2012 during the voluntary phase of the Irish national bovine viral diarrhoea virus (BVDV) eradication programme on herd-level outcomes in 2013. *Preventive Veterinary Medicine*, **120**, p. 298–305.

**GRAHAM DA., CLEGG TA., THULKE H-H., O’SULLIVAN P., MCGRATH**

**Grassmann C.W., Isken O., Tautz N., and Behrens S.E.** Genetic Analysis of the Pestivirus Nonstructural Coding Region: Defects in the NS5A Unit Can Be Complemented in trans, *Journal of Virology.*, **2001**, 75(17), 7791–7802.

**Griffin S.D., Harvey R., Clarke D.S., Barclay W.S., Harris M. Rowlands D.J.A** conserved basic loop in hepatitis C virus p7 protein is required for amantadine-sensitive ion channel activity in mammalian cells but is dispensable for localization to mitochondria. *Journal of General Virology.*, **2004**, 85, 451e61.

**GROOMS D.L., BAKER J.C., AMES T.R. (2009)** Diseases caused by Bovine Virus Diarrhea Virus. In : SMITH B.P. Large animal internal medicine, 4th edition, Mosby, 791-798.

**GROOMS D.L., BAKER J.C., AMES T.R. (2009)** Diseases caused by Bovine Virus Diarrhea Virus. In : SMITH B.P. Large animal internal medicine, 4th edition, Mosby, 791-798.

**Grooms D.L., Baker J.C., Ames T.R.** Diseases caused by Bovine Virus Diarrhea Virus. In : SMITH B.P. Large animal internal medicine, 4th edition, Mosby, **2009**, 791-798.

**Grooms, D. L.** Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus. *The Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice.* 2004, Vol. 20, pp. 5-19.

**Gu B., Liu C., Lin-Goerke J., Maley D.R., Gutshall L.L., Feltenberger C.A.** The RNA helicase and nucleotide triphosphatase activities of the bovine viral diarrhea virus NS3 protein are essential for viral replication. *Journal of Virology.*, 2000, 74, 1794e800.

**Guarino, H., Nunez A., Repiso M.V., Gil A., Dargatz D.A.** Prevalence of serum antibodies to bovine herpesvirus-1 and bovine viral diarrhea virus in beef cattle in Uruguay. *Preventive Veterinary Medicine.*, 2008, **85**(1-2), 34-40.

**Hamers C., Dehan P., Couvreur B., Letellier C., Kerkhofs P., Pastoret P.** Diversity among bovine pestiviruses, *The Veterinary journal.*, **2001**, 161, 112-122.

**HANSEN TR, SMIRNOVA NP, VAN CAMPEN H, SHOEMAKER ML, PTITSYN AA, BIELEFELDT-OHMANN H (2010).** Maternal and fetal response to

fetal persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Reproductive Immunology*, **64**, p. 295–306.

**HARKNESS J.W., SANDS J.J., RICHARDS M.S.** - Serological studies of mucosal disease virus in England and Wales. *Res. Vet. Sci.*, 1978, 24, 98. -103.

**Hessman, B.E., Sjeklocha, D.B., Fulton, R.W., Ridpath, J.F., Johnson, B.J., McElroy, D.R., 2012.** Acute bovine viral diarrhoea associated with extensive mucosal lesions, high morbidity, and mortality in a commercial feedlot. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 24, 397–404. doi:10.1177/1040638711436244.

**Hewicker-Trautwein M., Liess B., Trautwein G.** Brain lesions in calves following transplacental infection with bovine-virus diarrhoea virus. *Journal of Veterinary Medicine.*, 1995, B 42:65–77.

**HOUE H (1995).** Epidemiology of bovine viral diarrhoea virus. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, **11**, p. 521–547.

**HOUE H (1999).** Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Veterinary microbiology*, **64**, p. 89–107

**Houe H., Lindberg A.** Test strategies in bovine viral diarrhoea virus control and eradication campaigns in Europe. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.*, 2006, 18(5), 427-436.

**Houe, 1999.** Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Vet. Microbiol.* **64**, 89–107.

**Houe, H., Lindeberg, A., & Moennig, V. (2006).** Test strategies in bovine viral diarrhoea virus control and eradication campaigns in Europe. *J. Vet. Diagn. Invest.* , 18, pp. 427-436.

**Isken O, Grassmann C.W., Yu H., Behrens S.E.** Complex signals in the genomic 3' nontranslated region of bovine viral diarrhoea virus coordinate translation and replication of the viral RNA. *Rna.*, **2004**, 10, 1637e52.

**Jacquemine vialard. 2007.**le nouveau praticien vétérinaire élevage et santé  
MARS/AVRIL/MAI 2007-395 ;E.N.V. Laboratoire Vétérinaire Département de Rhone  
1,avenue Bourgelat page 23-24. .

**KAMEYAMA K, SAKODA Y, MATSUNO K, ITO A, TAJIMA M, NAKAMURAS, KIDA H(2008).** Cleavage of the NS2-3 protein in the cells of cattle persistently infected with non-cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus. *Microbiology and Immunology*, **52**, p. 277–282.

**KATHOLM J,HOUE H (2006).** Possible spread of bovine viral diarrhoea virus by contaminated medicine. *The Veterinary record*, **158**, p. 798–799.

**kelling CL, Topliff CL.** Bovine maternal, fetal and neonatal responses to bovine viral diarrhoea virus infections. *Biologicals.*, 2013, 41, 20–25.

**KIRKLAND PD, MACKINTOSH SG, MOYLE A (1994).** The outcome of widespread use of semen from a bull persistently infected with pestivirus. *The Veterinary record*, **135**, p. 527–529

**krey T., moussay E., thiel H.J., rümenapf T.** Role of the low-densitylipoprotein receptor in entryof bovine viral diarrhoea virus. *Journal of Virology.*,**2006**, 80,10862–67.

**Krey T., thiel H.J, rümenapf T.** Acid-resistant bovine pestivirus requires activation for pHtriggered fusion during entry. *Journal of Virology.*,**2005**, 79, 4191–200.

**Lackner T., muller A., Pankraz A., Becher P., Thiel H.J., gorbalenya A.E.** Temporalmodulation of an autoprotease is crucial for replication and pathogenicity of an RNA virus.*Journal of Virology.*,**2004**, 78, 10765e75.

**Lai V.C., kao C.C., Ferrari E., park J., Uss A.S. Wright-Minogue J.** Mutational analysis ofbovine viral diarrhoea virus RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Virology.*,**1999**,73,10129e36 .

**LAMBOT M, DOUART A, JORIS E, LETESSON J-J, PASTORET P-P (1997).** Characterization of the immune response of cattle against non-cytopathic and cytopathic biotypes of bovine viral diarrhoea virus.*Journal of General Virology*, **78**, p. 1041–1047.

**LANYON SR., HILL FI., REICHEL MP., BROWNLIE J.** Bovine viral diarrhoea:Pathogenesisand diagnosis. *Vet. J.*. 2014, 199, 201- 209.

**LARSSON B., NISKANEN R., ALENIOUS S.** Natural infection with bovine virusdiarrhea virus in a dairy herd: a spectrum of symptoms including early reproductive failure and retainedplacenta. *Anim. Reprod. Sci.*, 1994, 36, 37-48.

**LE DRÉAN E.** Diagnostic de la diarrhée virale bovine : rappels et actualités. *Bulletin desGTV*. 2016,.

**Li Y., McNally J.** Characterization of RNA synthesis and translation of bovine viral diarrheavirus (BVDV). *Virus Genes.*,**2001**, 23, 149e55.

**Liess B.** Bovine Viral Diarrhea Virus in : Dinter Z., Morein B., Horzinec MC, *Virus infections of vertebrates. Volume 3.Virus infections of Ruminants. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.,1990*, 572p, 247-266.

**Liess B., Frey H.R., Kittsteiner H., Baumann F., Neumann W.**Bovine mucosal disease, animmunobiological explainable late stage of BVD-MD virus infection with criteria of a " slowvirus infection" *Dtsch tierärztl. Wochenschr.*, **1974**, **81**, 481-487.

**LINDBERG A.** BVDV control in Sweden, 2003: site BVDVcontrol[[http://www.bvdvcontrol.org/bilder/0212\\_BVDV\\_SE\(1\).pdf](http://www.bvdvcontrol.org/bilder/0212_BVDV_SE(1).pdf)] (consulté le **22 septembre 2020**).

**Lindberg A., Houe H.** Characteristics in the epidemiology of bovine viral diarrha virus (BVDV) of relevance to control. *Prev Vet Med.*,2005, 72,55e73. Discussion 215e9.

**LINDBERG A.LE., ALENIOUS S.** Principles for eradication of bovine viraldiarrhoea virus (BVDV) infections in cattle population. *Vet. Microbiol.*,**1999**, **64**,197-222.

**LINDBERG AL, STOKSTAD M, LOKEN T, ALENIOUS S, NISKANEN R (2004).** Indirect transmission of bovine viral diarrhoea virus at calving and during the postparturient period.*The Veterinary record*, **154**, p. 463–467.

**Luzzago C., Frigerio M., Piccinini R., Dapra` V., Zecconi A.** A scoring system for riskassessment of the introduction and spread of bovine viral diarrhoea virus in dairy herds inNorthern Italy.*Veterinary Journal.*, 2008, 177(2), 236-241.

**MAILLARD R.**Le virus de la diarrhée virale bovine ou maladie des muqueuses BVD/MD.Cours dispensé aux étudiants de l'ENVA, mars 2003.

**Masounave L.M.** Les pestivirus chez les animaux sauvages – Étude bibliographique. Thèse Méd Vét, École Nationale Vétérinaire de Toulouse., Toulouse,2008, 38p.

**Matzener P., Magkouras I., Rumenapf T., Peterhans E., Schweizer M.** The viral RNaseE(rns) prevents IFN type-I triggering by pestiviral single- and doublestranded RNAs. *VirusResearch.*,2009,140,15e23.

**Maurer K., Krey T., Moennig V., Thiel H.J., Rumenapf T.** CD46 is a cellular receptor forbovine viral diarrhea virus. *Journal of Virology.*,2004, 78,1792–99.

**MCCLURKIN AW, LITLEDIKE ET, CUTLIP RC, FRANK GH, CORIA MF, BOLIN SR (1984).**Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhea virus.*Canadian Journal of Comparative Medicine*, **48**, p. 156–161.

**McClurkin, A., Littledike, E., Cutlip, R., Frank, G., Coria, M., & Bolin, S. (1984).**Production ofCattle Immunotolerant to Bovine Viral Diarrhea Virus. *Can J Comp Med* , 48,pp. 156-161.

**McGowan, M., Kirkland, P., Rodwell, B., Kerr, D., & Carroll, C. (1993).**A fieldinvestigation of the effects of bovine viral diarrhea virus infection around the time ofinsemination on the reproductive performance of cattle.*Theriogenology* , 39 (2), pp. 443- 449.

**Moes L., Wirth M.** The internal initiation of translation in bovine viral diarrhea virus RNAdepends on the presence of an RNA pseudoknot upstream of the initiation codon. *VirologyJournal.*,2007,4, 124.

**Murray C.L., Marcotrigiano J., Rice C.M.** Bovine viral diarrhea virus core is an intrinsically disordered protein that binds RNA. *Journal of Virology.*,2008, 82, 1294e304.

**NAKAJIMA N,FUKUYAMA S, HIRAHARA T, TAKAMURA K, OKADA N, KAWAZU K, UI S, KODAMA K (1993).** Induction of mucosal disease in cattle persistently infected with noncytopathic bovine viral diarrhea-mucosal disease virus by superinfection with cytopathic bovine viral diarrhea-mucosal disease virus. *The Journal of veterinary medical science*, **55**, p. 67–72.

**Neill J.D.** Molecular biology of bovine viral diarrhea virus.*biological.*,2013 ,41, 2-7.

**NEILL JD (2013).** Molecular biology of bovine viral diarrhea virus.*Biologicals*, **41**, p. 2–7.

**NEWCOMERBW, TOOHEY-KURTH K, ZHANG Yan, BRODERSEN BW, MARLEY MS, JOINER KS, ZHANG Yijing, GALIK PK, RIDDELL KP, GIVENS MD (2014).** Laboratory diagnosis and transmissibility of bovine viral diarrhea virus from a bull with a persistent testicular infection.*Veterinary Microbiology*, **170**, p. 246–257.

**OLAFSON P, MACCALLUM AD, FOX FH (1946).** An apparently new transmissible disease of cattle.*The Cornell veterinarian*, **36**, p. 205–213

**Olafson P., Mac Callum A.D., Fox A.** An apparently new transmissible disease of cattle.*The Cornell veterinarian Journal.*,**1946**, 36, 205-213.

**OLAFSON P., RICKARD CG.** Further observations on the virus diarrhea (newtransmissible disease) of cattle.*Cornellvet*, **1947, 37**, 104

**Passler, T., Walz, P.H., 2010.**Bovine viral diarrhea virus infections in heterologousspecies.*Anim. Health Res. Rev.* **11**, 191–205. doi:10.1017/S1466252309990065

**PASTORET P, HAMERS C, LECOMTE C, LAMBOT M, 1997.**Le pointvétérinaire,28:187.

**PASTORET P, HAMERS C, LECOMTE C, LAMBOT M.** Biologie etépidémiologie del'infection par le virus de la diarrhée virale bovine BVD/MD.POINT VETERINAIRE, 1997, 28 (187), 1979-1983.

**Pastoret P., Hamers C., Lecomte C., Lambot M.** Biologie et épidémiologie de l'infection par le virus de la diarrhée virale bovine BVD/MD. POINT VETERINAIRE., **1997**, 28 (187), 1979- 1983.

**PATON DJ., GOODEY R., BROCKMANS, WOOD L.** Evaluation of the qualityand virological status of semen from bull acutely infected with BVDV. *Vet. Rec.*1989, 124, 63-64.

**Peterhans E., Schweizer M.** Pestiviruses: how to outmaneuver your hosts. *VeterinaryMicrobiology.*,**2012**, 142, 18-25 .

**Peterhans, E., Bachofen, C., Stalder, H., Schweizer, M., 2010.** Cytopathic bovine viral diarrhoea viruses (BVDV): emerging pestiviruses doomed to extinction. *Vet. Res.*, 41,44.doi:10.1051/vetres/2010016.

**PETIT S.** Guide Thérapeutique Vétérinaire : Animaux de rente. Editions du Point Vétérinaire, 2002, 447p.

**Potgieter L.N., Mccracken M.D., Hopkins F.M., Walker R.D.** Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on the distribution of infectious bovine rhinotracheitis virus in calves. *American Journal of Veterinary Research.*, 1984, 45, 687-90.

**Pritchard G.C., Cook N., Banks M.** Infectious pustular vulvovaginitis / infectious pustular balanoposthitis in cattle. *Veterinary Record.*, 1997, 140, 587.

**PRITCHARD WR.** The bovine viral diarrhoea-mucosal disease complex. *Adv. Vet. Sci.*, 1963, 8, 1-47.

**RADOSTITS O.M ., LITTLEJOHNS I.R** - New concepts in the pathogenesis, diagnosis and control of diseases caused by the bovine viral diarrhoea virus. *Can. Vet J.*, 1988, 29, 513-528.

**Ramsey F.K., CHIVERS W.H.** Mucosal disease of cattle. *North America Veterinary.*, 1953, 34, 629-633

**REBHUN W.C., FRENCH T.W., PERDRIZET J.A., DUBOVI E.J., DILL S.G., KARCHER L.F.** – Thrombocytopenia associated with acute bovine virus diarrhoea infection in cattle. *J. Vet. Int. Med.*, 1989, 3, 42-46.

**REMY D.** Rôle du vétérinaire praticien lors d'avortements dans un troupeau. Cours de T1 pro ENVA, septembre 2003.

**Renard A., Schmetz D., Guiot C., Brown S.S., Dagenais L., Pastoret P.P. Dinn D., Martial J.A.** Molecular cloning of the bovine viral diarrhoea virus genomic RNA. *Annales de recherches vétérinaires.*, 1988, 18, 121-125

**RICHARD L, MAROIS P, LAMONTAGNE L, 1988.** Association of Bovine Viral Diarrhoea Virus with Multiple Viral Infections in Bovine Respiratory Disease Outbreaks. *Can. Vet. J.* 29:713-7.

**Ridpath J.F., Fulton R.W., Kirkland P.D., Neill J.D.** Prevalence and antigenic differences observed between bovine viral diarrhoea virus subgenotypes isolated from cattle in Australia and feedlots in the southwestern United States. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.*, **2010,22** : 184-191..

**RIKULA U, NUOTIO L, LAAMANEN UI, SIHVONEN L** (2008). Transmission of bovine viral diarrhoea virus through the semen of acutely infected bulls under field conditions. *The Veterinary record*, **162**, p. 79–82.

**RINALDO CRJ, ISACKSON DW, OVERALL JCJ, GLASGOW LA, BROWN TT, BISTNER SI, GILLESPIE JH, SCOTT FW** (1976). Fetal and adult bovine interferon production during bovine viral diarrhoea virus infection. *Infection and immunity*, **14**, p. 660–666.

**SALIKI JT., DUBOVI EJ.** Laboratory diagnosis of bovine viral diarrhoea virus infections. *Vet.Clin. North Am. Food Anim. Pract.*.2004, 20, 69-83.

**SCHELCHER F, VALARCHER JF, NAVETAT H, ESPINASSE J,** **1993.** Aspect clinique de l'infection des bovins par le virus de la maladie des muqueuses. *Bulletin des GTV* 4:23-29.

**SCHELCHER F. (2008)** L'infection par le virus BVD-MD. In : *Maladie des Bovins*, 4<sup>e</sup> édition, Paris, Edition France Agricole, 16-29.

**Schelcher F., Valarcher J.F.** Aspects cliniques de l'infection des bovins par le virus de la maladie des muqueuses (BVDV). *Bulletin des GTV.*,1993, 23-29

**Schelcher F., Valarcher J.F.** Aspects cliniques de l'infection des bovins par le virus de la maladie des muqueuses (BVDV). *Bulletin des GTV.*,1993, 23-29.

**Schweizer M., Peterhans E.** BVDV: a pestivirus inducing tolerance of the innate immuneresponse. *Biologicals.*,**2013**,41,39–51.

**Schweizer M., Peterhans E.** pestivirus; *Annual Review of Animal Biosciences.*,**2014**, 2,141-63.

**SCOTT FW, KAHRS RF, DE LAHUNTE A, BROWN TT, MCENTEE K, GILLESPIE JH** (1973). Virus induced congenital anomalies of the bovine fetus. I. Cerebellar degeneration (hypoplasia), ocular lesions and fetal mummification following

experimental infection with bovine viral diarrhea-mucosal disease virus. *The Cornell veterinarian*, **63**, p. 536–560.

**SPAGNUOLO-WEAVER M, ALLAN GM, KENNEDY S, FOSTER JC, ADAIR BM** (1997). Distribution of cytopathic and noncytopathic bovine viral diarrhea virus antigens in tissues of calves following acute experimental infection. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **9**, p. 287–297.

**STOBER M.** - Aspects cliniques de la maladie des muqueuses (BVD-MD). Bull. Mens. Soc. Vét. Prat. France. 1990, 74, 257-267, 270.

**Talafha A. Q., Hirche S. M., Ababneh M.M., Al-Majali A. M.** Prevalence and risk factors associated with bovine viral diarrhea virus infection in dairy herds in Jordan. *Tropical Animal Health and Production*, 2009, 41, 499–506.

**Thiry E.** Virologie clinique des Ruminants. 2ème ed., Les Editions du Point Vétérinaire, 2007, 301p.

**THIRY E., SCHYNTS F., LEMAIRE M.** Caractéristiques du système immunitaire du fœtus bovin et du veau nouveau-né: implications dans la prévention et le diagnostic des infections d'origine virale. *Ann Méd Vét.* 2002, 146, 5–232.

**Tiphaine, Germaine, Monique, Yvonne BRULIN., 2004** : Suivi clinique de l'infection par le virus de la diarrhée virale bovine / Maladie des muqueuses (BVD/MD). Suivi en élevage et exemples du Groupe de Défense Sanitaire (GDS) de la Somme (80).

**TSUBOI T, OSAWA T, KIMURA K, KUBO M, HARITANI M** (2011). Experimental infection of early pregnant cows with bovine viral diarrhea virus: transmission of virus to the reproductive tract and conceptus. *Research in Veterinary Science*, **90**, p. 174–178.

**Vaast R. R.** Les pestiviroses des ovins en Aveyron (1984-1986). Pestiviroses des Ovins et des Bovins, Ste Française de Buiatrie, Paris, France **27**, 23-31.10.

**VAN OIRSCHOT J.T. BRUSCHKE CJM, VAN RIJN PA.** Vaccination of cattle against BVD. *Vet. Microbiol.* 1999, 64, 169-183.

**Vanderley B. Ridpath J, Sweiger S.** Comparison of detection of Bovine virus diarrhea virus antigen in various types of tissue and fluid samples collected from persistently

infested cattle. Journal of veterinary diagnosis investigation: official publication of the American association of veterinary laboratory diagnosticians., 2011, 23,84-86.

**Vilcek S.** Secondary structure of the 5'-noncoding region of border disease virus genome RNAs. Vet Med (Praha),**1997**,42(5),125-8.

**Vilcek, S., Nettleton, P.F., 2006.**Pestiviruses in wild animals. Vet. Microbiol. 116, 1–12.doi:10.1016/j.vetmic.2006.06.003.viral diarrhea viruses (BVDV): emerging pestiviruses doomed to extinction. Vet. Res. **41**,44.doi:10.1051/vetres/2010016.

**VOGES H, HORNER GW, ROWE S, WELLENBERG GJ (1998).** Persistent bovine pestivirus infection localized in the testes of an immuno-competent, non-viraemic bull. *Veterinary Microbiology*, **61**, p. 165–175.

**Weiland E., Ahl R., Stark R., Weiland F., Thiel H.J.** A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus. Journal of Virology.,**1992**, 66, 3677e82.

**Weiskircher E., Aligo J., Ning G., Konan K.V.** Bovine viral diarrhea virus NS4B protein is an integral membrane protein associated with Golgi markers and rearranged host membranes. Virology Journal., **2009**,6,185.

**Yamane D., Kato K., Tohya Y., Akashi H.** The relationship between the viral RNA level and upregulation of innate immunity in spleen of cattle persistently infected with bovine viral diarrhea virus. Veterinary Microbiology., 2008,129,69–79.

**Zhong W., Gutshall L.L., Del Vecchio A.M.** Identification and characterization of an RNA dependent RNA polymerase activity within the nonstructural protein 5B region of bovine viral diarrhea virus. Journal of Virology.,**1998**,72:9365e9.